

Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

*Хирургическая тактика
в лечении колоректального рака
с синхронными метастазами
в печень*

*Современные подходы
к химиотерапии в лечении
локализованного рака ободочной
и прямой кишки*

*Успешное хирургическое лечение
первичной опухоли крестца
с истинным врастанием
в прямую кишку*

2

2 0 1 1

Сайт Региональной общественной организации «Общество специалистов по онкологической колопроктологии»

www.oncoproct.ru



The screenshot shows the homepage of the website. At the top left is the logo of the Society of Specialists in Oncological Coloproctology (СОК). Below it is a vertical menu with items: Об обществе, Членство, Новости, Мероприятия, Наши издания, Личный кабинет, Специалисту, Контактная информация. The main banner features a photo of surgeons in an operating room and the text: ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КОЛОПРОКТОЛОГИИ. Below the banner are three event cards for conferences in Vienna, Odessa, and Moscow. There are also sections for 'Новости' (News) and 'Новые возможности лекарственной профилактики колоректального рака' (New possibilities of drug prevention of colorectal cancer).

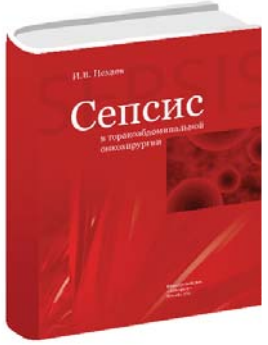
Сайт www.oncoproct.ru адресован онкологам, колопроктологам, химиотерапевтам, лучевым терапевтам, хирургам и другим специалистам, работающим в области лечения колоректального рака. Структура сайта состоит из нескольких разделов: Об обществе, Членство, Новости, Мероприятия, Наши издания, Личный кабинет, Специалисту, Контактная информация.

У каждого пользователя сайта есть личный кабинет, в котором можно редактировать данные своей анкеты, знакомиться с новостями в области онкопроктологии, электронными версиями журналов и газет, получать информацию о запланированных мероприятиях общества и подавать заявку на участие в них. Специалисты, желающие вступить в Региональную общественную организацию «Общество специалистов по онкологической колопроктологии», могут ознакомиться на сайте с информацией об обществе, правах и обязанностях членов общества, правилах вступления, скачать квитанции для оплаты вступительного и членского взносов. Также через личный кабинет на сайте можно оформить бесплатную подписку на журнал «Онкологическая колопроктология». По всем вопросам обращайтесь к сотрудникам общества через форму обратной связи в разделе Контактная информация.

ИД «АБВ-пресс» представляет

Сепсис в торакоабдоминальной онкохирургии

Автор: И.В. Нехаев



Монография посвящена проблеме сепсиса в торакоабдоминальной онкологии. В работе дано определение сепсиса, отражены его основные эпидемиологические показатели, разобраны этиологические причины и факторы риска развития сепсиса у оперированных больных с опухолями торакоабдоминальной зоны. В монографии представлена оригинальная концепция патогенеза сепсиса и выделены основные различия отдельных звеньев и последовательности цепи патологических событий, ведущих к развитию тяжелого сепсиса и септического шока. Автором подробно описана клиническая картина, предложены диагностический алгоритм и принципы лечения сепсиса, а также отмечены основные причины смерти и факторы прогноза у больных сепсисом, развившимся после хирургического вмешательства.

Как приобрести книгу?

Для того, чтобы получить книгу, вам необходимо отправить заполненную анкету на ее доставку, а также квитанцию с отметкой банка об оплате по факсу +7 (499) 929-96-19 или по e-mail: book@abvpress.ru, либо отправить в редакцию по адресу: г. Москва, Каширское шоссе, дом 24, строение 15, НИИ Канцерогенеза, 3-й этаж, Издательский дом «АБВ-пресс».

Анкету на доставку книги вы можете распечатать с сайта ИД «АБВ-пресс»: www.abvpress.ru

Формат книги: 170 x 220 мм.
Бумага: мелованная матовая.
Объем: 220 страниц.
Переплет: мягкий.

Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

ИЗДАНИЕ
для специалистов в области
диагностики и лечения
колоректального рака

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

проф. Ю.А. Барсуков

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

к.м.н. Р.И. Тамразов

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

С.С. Гордеев

РЕДАКТОРЫ ОТ СТРАН СНГ

к.м.н. Ф.А. Гулиев (Азербайджан)

проф. В.Т. Кохнюк (Беларусь)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н. Е.В. Артамонова (Москва)

к.м.н. В.А. Алиев (Москва)

проф. Б.А. Бердов (Обнинск)

проф. А.В. Бойко (Москва)

проф. С.Л. Дарьялова (Москва)

д.м.н. И.Г. Комаров (Москва)

д.м.н. О.А. Малихова (Москва)

проф. А.Г. Перевошчиков (Москва)

проф. И.В. Правосудов (С.-Петербург)

д.м.н. И.В. Сагайдак (Москва)

проф. С.И. Ткачев (Москва)

проф. С.А. Тюляндин (Москва)

проф. И.Е. Хатьков (Москва)

проф. Ю.А. Шелыгин (Москва)

EDITOR-IN-CHIEF

Y.A. Barsukov, MD, DMSci, Prof.

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

R.I. Tamrazov, MD, CMSci

EXECUTIVE EDITOR

S.S. Gordeyev

EDITORS FROM CIS COUNTRIES

F.A. Guliyev, MD, CMSci (Azerbaijan)

V.T. Kokhnyuk, MD, DMSci, Prof. (Belarus)

EDITORIAL BOARD

E.V. Artamonova, MD, DMSci (Moscow)

V.A. Aliyev, MD, CMSci (Moscow)

B.A. Berdov, MD, DMSci, Prof. (Obninsk)

A.V. Boyko, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

S.L. Daryalova, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

I.G. Komarov, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

O.A. Malikhova, MD, DMSci (Moscow)

A.G. Perevoshchikov, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

I.V. Pravosudov, MD, DMSci, Prof. (St.-Petersburg)

I.V. Sagaydak, MD, DMSci (Moscow)

S.I. Tkachev, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

S.A. Tjulandin, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

I.E. Khatkov, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

Y.A. Shelygin, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

О С Н О В А Н В 2 0 1 0 Г .

Адрес редакции:
Москва, Каширское шоссе, д. 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
www.abvpress.ru
e-mail: abv@abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:
115478, Москва, Каширское шоссе,
д. 24, стр. 15, С.С. Гордееву
www.oncoproct.ru
e-mail: info@oncoproct.ru

Заведующая редакцией Т.В. Клоковкина
Редактор В.В. Калинин

Корректор Н.В. Буркалева
Дизайн и верстка Е.В. Степанова

Служба подписки и распространения
В.Ю. Тимохина, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Служба рекламы
В.А. Клоковкин, +7 (499) 929-96-19,
gmi@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
ПИ № ФС77-42284 от 08 октября 2010 г.

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Онкологическая
колопроктология» обязательна.

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением
редакции.

ISSN 2220-3478
Онкологическая
колопроктология.
2011. № 2. 1–60

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2011

Отпечатано в типографии
ООО «Графика»

Тираж 1000 экз.

2'11

Содержание

От редакции	4
С о б ы т и я	
<i>Ю.А. Барсуков, Р.И. Тамразов</i> Конференция «Современные принципы диагностики и лечения колоректального рака», посвященная памяти профессора В.И. Кныша. Москва, 26–27.05.2011	6
<i>Б.Н. Башанкаев, И.А. Тулина, А.Ю. Кравченко</i> Пятая международная конференция «Российская школа колоректальной хирургии». Москва, 23–24.06.2011	8
В ц е н т р е в н и м а н и я	
<i>Ю.И. Патютко, Е.С. Чучуев, Д.В. Подлужный, А.Н. Поляков, М.Г. Агафонова</i> Хирургическая тактика в лечении колоректального рака с синхронными метастазами в печень	13
Л и т е р а т у р н ы е о б з о р ы	
<i>С.С. Гордеев</i> «Искусство войны» Сунь-Цзы и искусство написания тезисов научной работы	20
<i>И.С. Базин, К.Г. Мамонтов</i> Современные подходы к химиотерапии в комплексном лечении локализованного рака толстой кишки	27
О р и г и н а л ь н ы е и с с л е д о в а н и я	
<i>Н.В. Хромова, П.Б. Копнин, Б.П. Копнин</i> Стимуляция гемангиогенеза, лимфангиогенеза и васкулогенной мимикрии при различных нарушениях функции опухолевого супрессора p53 в ксенографтах рака ободочной кишки	37
<i>А.Г. Золотков, Ю.С. Мардынский, М.Ю. Вальков, А.Ф. Спицын, И.А. Гулидов, А.В. Красильников, В.А. Эфендиев</i> Ускоренный и конвенциональный курсы лучевого лечения неоперабельного рака прямой кишки	44
К л и н и ч е с к о е н а б л ю д е н и е	
<i>Э.Р. Мусаев, Р.И. Тамразов</i> Успешное хирургическое лечение первичной опухоли крестца с истинным вращением в прямую кишку	48
О б с у ж д е н и е с т а т е й	
<i>Б.А. Бердов</i> Нужна ли лучевая терапия современной хирургии резектабельного рака прямой кишки? (Комментарий к статье Ю.А. Барсукова «Комплексное лечение больных раком прямой кишки с использованием полирадиомодификации и системного цитотоксического компонента в схемах неoadьювантной лучевой терапии	52
<i>Е.В. Артамонова</i> Комментарии к статье А.А. Трякина «Авастин (Бевацизумаб) в лечении рака толстой кишки: 5-летний мировой опыт»	56
И н ф о р м а ц и я д л я а в т о р о в	59

Contents

Editorial	4
Events	
<i>Y. A. Barsukov, R.I. Tamrazov</i> Conference “Current Principles in the Diagnosis and Treatment of Colorectal Cancer” dedicated to the memory of Professor V.I. Knysh. Moscow, May 26–27, 2011	6
<i>B.N. Bashankayev, I.A. Tulina, A.Y. Kravchenko</i> Fifth International Conference “Russian School of Colorectal Surgery”. Moscow, June 23–24, 2011.	8
In focus	
<i>Y.I. Patyutko, E.S. Chuchuyev, D.V. Podluzhny, A.N. Polyakov, M.G. Agafonova</i> Surgical tactics for colorectal cancer with synchronous liver metastases	13
Literature reviews	
<i>S.S. Gordeyev</i> Sun Tzu’s “Art of war” and art of writing a scientific research abstract	20
<i>I.S. Bazin, K.G. Mamontov</i> Modern trends in colon cancer chemotherapy	26
Original reports	
<i>N.V. Khromova, P.B. Kopnin, B.P. Kopnin</i> Stimulation hemangiogenesis, lymphangiogenesis and vasculogenic mimicry in various lesions of tumor suppressor p53 in colon cancer xenografts	37
<i>A.G. Zolotkov, Y.S. Mardynsky, M.Y. Valkov, A.F. Spitsyn, I.A. Gulidov, A.V. Krasilnikov, V.A. Efendiev</i> Accelerated and conventional courses of radiation therapy of inoperable cancer of rectum	44
Case report	
<i>E.R. Musayev, R.I. Tamrazov</i> Successful surgical treatment of primary tumor of sacrum invading rectum	48
Correspondence	
<i>B.A. Berdov</i> Does modern resectable rectal cancer surgery need radiotherapy? (Commentary to the article by Y.A. Barsukov “Complex treatment of rectal cancer with polyradiomodification and systemic cytotoxic component in addition to neoadjuvant radiotherapy”)	52
<i>E.V. Artamonova</i> Comments on the paper “Avastin (Bevacizumab) for the treatment of cancer of the colon: 5 years’ international experience” by A.A. Tryakin	56
Information for authors	59

От редакции*Уважаемые коллеги!*

Прошедшее со времени выпуска первого номера нашего журнала время было богато на события в области онкологической колопроктологии. Прошло множество конференций и съездов, было выпущено первое русскоязычное издание сборника Клинических рекомендаций по лечению колоректального рака Ассоциации колопроктологии Великобритании и Ирландии, а также приложение к ним – Краткий справочник для специалиста. Но наиболее важно принятие решения об организации Российского общества специалистов по онкологической колопроктологии.

Колоректальный рак – 2-е по распространенности онкологическое заболевание в России – является одной из наиболее значимых медицинских проблем в нашей стране. Несмотря на это ему уделяется незаслуженно мало внимания как со стороны системы здравоохранения, так и со стороны научного сообщества: отсутствуют программы профилактики и скрининга, единые стандарты диагностики и лечения, а обсуждение научных работ в данной области и обмен опытом происходят только в рамках небольших секций на крупных конгрессах и на страницах неспециализированных журналов. Накопленный в данном разделе онкологии объем знаний требует организации отдельной информационной площадки, в рамках которой решение обозначенных проблем было бы целенаправленно и эффективно.

В условиях активного развития медицины, огромного потока информации о новых методах диагностики и лечения необходимо учреждение органа, который мог бы осуществлять селекцию и адресную доставку заинтересованным специалистам наиболее актуальной информации – как о теоретической доступности новых медицинских технологий, так и о возможности проведения тех или иных диагностических или лечебных мероприятий на территории Российской Федерации. Таким информационным фильтром может стать Российское общество специалистов по онкологической колопроктологии. На страницах нашего журнала, при живом обсуждении на конференциях, съездах и школах, мы можем освещать наиболее важные научные события, а также делиться опытом различных клиник.

Актуальность поставленной проблемы подтверждается интересом со стороны научного сообщества и обилием посвященных ей научных событий. 26–27 мая в Москве прошла конференция «Современные принципы диагностики и лечения колоректального

рака», посвященная памяти В.И. Кныша, в рамках которой особое внимание уделялось важности мультидисциплинарного подхода к лечению рака прямой и ободочной кишки. Посвященный данному вопросу доклад прочитал экс-президент Ассоциации колопроктологии Великобритании и Ирландии Najib Naboubi. Преимущества такой тактики демонстрировались в рамках разбора клинических случаев с интерактивным голосованием.

15–18 июня в Турине состоялся 2-й съезд Евразийской ассоциации по колоректальным технологиям (ЕСТА), на котором представители общества также приняли активное участие, выступив с двумя устными докладами. 23–24 июня наши коллеги из Российского научного центра хирургии им. Б.В. Петровского РАМН организовали 5-ю Международную конференцию «Российская школа колоректальной хирургии», на которой с докладами выступили знаменитый английский хирург R.J. Heald и президент Американского общества колоректальных хирургов Steven Wexner. В это же время в Барселоне состоялся 13-й Всемирный конгресс по лечению опухолей желудочно-кишечного тракта. На каждом из этих мероприятий проходили продуктивные обсуждения важных вопросов современной онкологической колопроктологии. В октябре в Белгороде состоится 3-й Всероссийский съезд колопроктологов России, на котором значительное внимание также будет уделено именно онкологической проблематике.

На страницах нашего журнала мы постараемся осветить основные события каждого из этих съездов. В данном номере представлен обзор наиболее значимых докладов с проведенной ОСОК в мае конференции, а также авторам тезисов предлагаем обратить внимание на наш обзор по правилам и рекомендациям по их написанию. Статьей номера в данном выпуске журнала мы выбрали публикацию Ю.И. Патютко

с соавторами «Хирургическая тактика в лечении колоректального рака с синхронными метастазами в печень», в которой представлен опыт лечения 205 пациентов и проведена сравнительная оценка непосредственных и отдаленных результатов одновременного удаления первичной колоректальной опухоли и резекции печени с последовательными операциями.

А пока мы искренне благодарим всех наших авторов и читателей за поддержку и участие в работе нашего журнала. Мы были рады видеть столь высокий

интерес к появлению специализированного издания по онкологической колопроктологии. Уже на сегодняшний день, к моменту сдачи в печать, у нас около 1000 подписчиков более чем из 30 регионов страны. В редакцию поступили отзывы на опубликованные в прошлом номере статьи, избранные мы представляем на наших страницах. Мы готовы продолжать дискуссию, обсуждать новые идеи и предложения. Для контактов всегда доступен электронный адрес info@oncoproct.ru.

Главный редактор журнала
доктор медицинских наук, профессор



Ю.А. Барсуков

Конференция «Современные принципы диагностики и лечения колоректального рака», посвященная памяти профессора В.И. Кныша Москва, 26–27 мая 2011 г.

Ю.А. Барсуков, Р.И. Тамразов
РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Созданное более года назад Общество специалистов по онкологической колопроктологии (ОСОК) в 2011 г. выступило организатором конференции «Современные принципы диагностики и лечения колоректального рака», посвященной памяти В.И. Кныша. Мероприятие прошло 26–27 мая в Москве. Одной из главных целей конференции было объединить и структурировать специалистов, принимающих участие в диагностике и лечении колоректального рака (КРР) на всех этапах. Этим было обусловлено присутствие на конференции хирургов, колопроктологов, онкологов, химиотерапевтов, радиологов, морфологов, анестезиологов со всей России, а также из стран СНГ, Италии, Великобритании.

Символично, что конференция была посвящена одному из основоположников отечественной онкопроктологии – профессору Василию Ивановичу Кнышу, Врачу и Человеку, отдавшему большую часть своей жизни борьбе с тяжелой патологией. В.И. Кныш начинал с общехирургической практики и в дальнейшем остановился на специальности «онкопроктология», где хирургический метод лечения был и остается основным, однако в настоящее время начинают преобладать комбинированные и комплексные программы лечения. Возглавив отделение онкопроктологии в Онкологическом научном центре в 1979 г., В.И. Кныш значительно улучшил результаты хирургического лечения рака прямой кишки (РПК), что послужило в дальнейшем основой для создания комбинированных и комплексных программ лечения с включением в неoadьювантный компонент лучевой терапии (ЛТ) системной цитотоксической химиотерапии (ХТ). Таким образом, ныне широко обсуждаемый мультидисциплинарный подход в лечении рака толстой кишки (РТК) прошел непростой путь.

Конференцию открыл директор РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН академик РАН и РАМН профессор М.И. Давыдов. На церемонии открытия воспоминаниями о профессоре В.И. Кныше поделились его коллеги, ученики и близкие. Впервые была представлена книга с его автобиографией, которая входила в портфель участника конференции. Был показан документальный фильм.

Одним из приглашенных участников конференции был экс-президент Ассоциации колопроктологии Великобритании и Ирландии Наджиб Хабуби (Najib Haboubi), который стоял у истоков создания аналогичного сообщества специалистов по лечению КРР у себя в стране. Этот путь занял более 20 лет, и в настоящее время Ассоциация формирует Стандарты в лечении.

Во вступительной лекции, прочитанной Najib Haboubi, была обозначена основная тематика конференции – мультидисциплинарный подход к лечению РПК и рака ободочной кишки (РОК). Разбор каждого нового клинического случая мультидисциплинарной командой (МДК) вошел в стандарт оказания медицинской помощи данной категории больных в Англии. На заседаниях обязательно присутствие 2 хирургов-онкологов, химиотерапевта, патоморфолога, радиолога, эндоскописта, клинической медсестры и специалиста по оказанию паллиативной помощи, составляющих ядро команды. Помимо них дополнительно приглашается от 5 до 10 врачей других специальностей в зависимости от особенностей конкретного пациента. Мультидисциплинарный подход позволяет минимизировать субъективный фактор в выборе тактики лечения больного, наиболее полно и досконально разбирать каждый клинический случай на этапе до начала лечебных мероприятий. Работа в рамках МДК позволила достоверно улучшить качество лечения КРР на всей территории Великобритании и Ирландии.

Особый акцент в своей лекции Najib Haboubi сделал на роли патоморфолога в МДК, задача которого – не только послеоперационное стадирование заболевания, но оценка качества и эффективности хирургического лечения, неoadьювантной ЛТ или химиолучевой терапии, оценка прогноза течения заболевания. Были представлены дополнительные параметры, которые необходимо документировать при написании морфологического заключения по исследованию послеоперационного материала. Полная версия данной презентации доступна на диске, прилагающемся к журналу.

Следующий доклад – профессора Ю.А. Барсукова – представил обобщенный многолетний опыт от-

деления онкопроктологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина по созданию многокомпонентных программ комбинированного и комплексного лечения РПК. Разработанные и внедренные в клиническую практику оригинальные методики лечения РПК подчеркивают важность мультидисциплинарного подхода к лечению этого заболевания.

На секции по диагностике профессором И.В. Правосудовым был представлен подробный доклад, отражающий основные вопросы, на которые врач должен получить ответы на этапе обследования больного КРР, что позволяет планировать дальнейшее лечение.

В презентациях А.Р. Зарецкого и А.В. Беляевой рассматривались современные возможности индивидуализации лекарственного лечения, а также общее значение и современный статус доступных молекулярно-генетических маркеров. Доктор Ренато Фальконе (Renato Falcone) из Италии познакомил слушателей с современными методами скрининга РПК и РОК, основанные на внедрении в практику FOB-Gold теста, обозначив важность создания таких программ для населения.

Первый день завершился секцией, на которой представители различных клиник России делились опытом создания и реализации новых программ предоперационного лечения РПК при различных стадиях заболевания. После докладов демонстрировались клинические презентации пациентов. Все участники, находившиеся в аудитории, в реальном времени при помощи интерактивного голосования могли выразить свое мнение по поводу дальнейшей диагностической и лечебной тактики, имитируя работу МДК.

Утро 2-го дня конференции было открыто видеосессией, на которой демонстрировались сложные нестандартные хирургические вмешательства на ободочной кишке, печени и прямой кишке, выполненные академиком М.И. Давыдовым, профессорами Ю.И. Патютко и Ю.А. Барсуковым, с подробными комментариями хирургов. В процессе обсуждения с залом также было проведено интерактивное голосование, где каждый мог выразить свое мнение по поводу хирургической тактики.

Основной темой 2-го дня были возможности современного хирургического лечения РПК. Несмотря

на успехи современных ХТ и ЛТ, операция остается единственным методом, позволяющим добиться стойкого излечения КРР. На конференции рассматривались вопросы выполнения нервосберегающих операций, экзентераций малого таза, а также применения современных систем Fast track surgery в лечении пациентов.

В конце дня были сделаны доклады о современных возможностях лекарственного лечения диссеминированного КРР, применении нового поколения таргетных препаратов.

Помимо докладов, на конференции было представлено первое русскоязычное издание сборника рекомендаций по лечению КРР Ассоциации колопроктологии Великобритании и Ирландии. Каждый зарегистрированный член общества мог бесплатно получить данное издание вместе с прилагающимся кратким справочником для специалиста, в котором в сжатом виде собрана вся основная информация по лечению КРР и рака анального канала, необходимая каждому врачу в повседневной работе.

На церемонии закрытия на обсуждение был поставлен вопрос о необходимости объединения всех специалистов в борьбе с КРР. Было принято решение об организации Общероссийского общества специалистов по онкологической колопроктологии. Постановка такого вопроса является историческим событием для отечественного здравоохранения. В США и подавляющем большинстве стран Европы именно профессиональные общественные медицинские организации имеют огромное влияние на развитие здравоохранения. Работа в рамках общества позволяет достичь более тесного контакта между специалистами из разных регионов страны, лучше понять проблемы и основные вопросы в данной области, дать больше возможностей для организации мультицентровых исследований.

Во все регионы России были разосланы приглашения для организации представительства общества. На 2012 г. уже запланировано проведение очередной конференции, которая будет носить название Первой конференции Российского общества специалистов по онкологической колопроктологии.

Пятая международная конференция «Российская школа колоректальной хирургии» Москва, 23–24 июня 2011 г.

Б.Н. Башанкаев, И.А. Тулина, А.Ю. Кравченко

Отделение колопроктологии и хирургии тазового дна РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН, Москва

Прогресс современной колопроктологии и онкопроктологии в частности неразрывно связан с развитием высокоточных методов дооперационной диагностики, хирургической технологии и комбинированных методов лечения.

К бесспорным достижениям современной медицины следует отнести эволюцию современных диагностических методов — компьютерной и магнитно-резонансной томографии (КТ и МРТ). Применение только этих методов исследования позволяет весьма точно определить объем опухолевого поражения, оценить его распространенность и на дооперационном этапе планировать не только объем предстоящего оперативного вмешательства, но и необходимость комбинированного лечения.

Внедрение в клиническую практику анатомо-эмбриологического подхода выделения прямой кишки в пределах мезоректальной фасции, введенного в практику Биллом Хилдом (R.J. Heald, Великобритания), позволило значительно уменьшить частоту рецидивов рака. Накопленный опыт лучевой терапии, использование современных химио- и биологических препаратов обеспечивает высокоэффективный локальный и системный контроль над опухолью. Наконец, специализированный подход к патоморфологическому изучению удаленного препарата, пионером которого является Фил Кверк (P. Quirke), позволяет проводить тщательную оценку качества хирургических вмешательств, добиваться более точного стадирования заболевания, а значит, более целенаправленно проводить наблюдение и применять дополнительные методы лечения.

Динамичное развитие отраслей медицины, сконцентрированных вокруг проблемы лечения рака прямой кишки (РПК), явилось причиной бурного прогресса онкопроктологии. В настоящее время ведущие колопроктологические центры практикуют мультидисциплинарный принцип в лечении колоректального рака, который заключается в совместном консультативно-лечебном ведении больного врачами различных специальностей. Такой подход предполагает многостороннее взаимодействие хирургов-колопроктологов, лучевых диагностов, химиотерапевтов, лучевых терапевтов и патологов. Коллективный подход и использование достижений современной медицины позволили значительно улучшить результаты лечения и обеспечить качественно иной уровень оказания медицинской помощи столь непростой

группе пациентов. Большую роль во внедрении мультидисциплинарного подхода сыграли образовательные мероприятия, регулярно проводимые в странах Западной Европы, США и Азии.

23–24 июня в Москве в отеле Рэдиссон САС Славянская состоялась Пятая международная конференция «Российская школа колоректальной хирургии», которая была посвящена мультидисциплинарному лечению РПК. В различных странах мира, так же как и в нашей стране, ранее проводились мероприятия, посвященные различным проблемам лечения РПК, как в рамках онкологических, так и в рамках колопроктологических симпозиумов и съездов. Впервые в истории отечественной да и, пожалуй, мировой онкопроктологии проведено 2-дневное специализированное мероприятие, привлечшее ведущих отечественных и зарубежных лидеров в лечении РПК, сопровождаемое насыщенной дидактической частью и прямой трансляцией «живой» хирургии. Более 700 участников из 16 стран СНГ, Западной и Восточной Европы, Азии смогли обсудить вопросы мультидисциплинарного подхода в лечении РПК.

Конференция началась с приветственного слова председателя организационного комитета Школы, ведущего отделения колопроктологии и хирургии тазового дна Российского научного центра хирургии (РНЦХ) им. акад. Б.В. Петровского РАМН профессора П.В. Царькова. Он поблагодарил участников за проявленный интерес и выразил надежду, что основной образовательный компонент, заложенный в идею конференции, получит широкое применение в практической деятельности участников и поможет улучшить качество лечения больных РПК. Заместитель директора по научной работе РНЦХ академик РАМН В.А. Сандриков от имени администрации центра особо подчеркнул, что это мероприятие является одним из нескольких образовательных проектов, проводимых в рамках «Дней науки», посвященных памяти академика Бориса Васильевича Петровского. Заместитель директора Московского научно-исследовательского онкологического института (МНИОИ) им. П.А. Герцена проф. А.В. Бутенко приветствовал участников конференции и подчеркнул значение подобного рода инновационных образовательных программ для улучшения результатов лечения РПК не только в рамках

высокоспециализированных учреждений, но и на национальном уровне.

После кратких вступительных слов был представлен первый лектор конференции.

Президент Американского общества колоректальных хирургов, академический руководитель и заведующий отделением колоректальной хирургии Кливлендской клиники во Флориде, США, Стивен Векснер (S. Wexner) прочел мемориальную лекцию имени Б.В. Петровского, посвященную эволюции и современному состоянию лечения РПК в США. В лекции были подробно освещены вопросы лечения РПК и обоснованы современные позиции американских колоректальных хирургов. Профессор С. Векснер рассказал о развитии правил онкологической безопасности в лечении РПК и о основополагающих работах Фила Кверка (Philip Quirke) в этой области. Традиционно были разобраны этапы развития учения и применения на практике тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ) как метода хирургической профилактики рецидивов, а также схемы и принципы применения комбинированного лечения. С. Векснер подробно остановился на методах реконструкции после низкой резекции прямой кишки, проанализировал недостатки и преимущества прямого колоректального анастомоза, колопластического резервуара и обосновал функциональные преимущества толстокишечного J-образного резервуара. Как один из пионеров лапароскопической колоректальной хирургии, профессор рассказал о применении метода в США и в мире, использовании других минимально-инвазивных методов, в том числе трансанальной микрохирургии в лечении ранних форм РПК. Особое внимание лектор уделил животрепещущей теме – неоперативному лечению РПК после полной регрессии опухоли на фоне химиолучевого лечения (TONOM) и разобрал обширный опыт бразильской группы колоректальных хирургов под руководством Анжелиты Абр-Гамы (Angelita Habr-Gama).

Сразу после лекции началась прямая трансляция из операционной РНЦХ, где совместной бригадой, состоящей из Билла Хилда (Великобритания) и профессора П.В. Царькова (Россия) была выполнена открытая передняя резекция прямой кишки с ТМЭ. В очередной раз слушатели Школы смогли воочию увидеть все этапы этой операции в высоком качестве и разрешении в исполнении легенды мировой онкопроктологии, «отца» ТМЭ. В зале отеля Рэдиссон САС Славянская происходящее в операционной комментировала международная группа экспертов – Стивен Векснер (США), Марио Тромпетто (Mario Trompetto, Италия), Младен Янич (Mladen Janic, Сербия) и профессор А.В. Бутенко (Россия). Эксперты и слушатели задавали вопросы, а операторы подробно комментировали каждый этап и технический прием, который демонстрировали. После окончания операции были представлены результаты МРТ большого и *ex vivo* МРТ-

исследование полученного макропрепарата прямой кишки. Материалы МР-диагностики были прокомментированы сотрудником отделения КТ- и МРТ-диагностики РНЦХ Ниной Бриндар и самым известным специалистом по МРТ РПК в Европе Джиной Браун (Gina Brown, Великобритания). После этого внимание слушателей Школы было перенесено в патологоанатомическое отделение РНЦХ, где еще одна живая легенда, теперь уже морфологии, – Фил Кверк (Великобритания) провел исследование удаленного препарата в режиме реального времени. Профессор досконально разобрал классификацию качества выполнения мезоректумэктомии, которую используют большинство патологов западных стран, отметил высокое качество удаленного препарата, наглядно показал приемы, используемые для маркировки свежего препарата.

Во время кофе-брейка участники смогли не только обменяться полученными впечатлениями, но и посетить сателлитный мастер-класс, посвященный МРТ-диагностике РПК. Модераторами мастер-класса были общепризнанный лидер и основоположница современного метода МР-исследования прямой кишки Джина Браун и заведующий отделением КТ- и МРТ-диагностики РНЦХ Валерий Ховрин. Была представлена и подробно разобрана серия клинических случаев, что помогло наглядно продемонстрировать слушателям возможности метода. Вполне ожидаемо этот дополнительный образовательный проект получил значительный отклик не только у профильных специалистов, но и у колопроктологов, хирургов и онкологов. В нем приняли участие более 100 человек.

Первая пленарная сессия Школы была посвящена вопросам лучевой диагностики РПК. Джина Браун, руководитель проекта MERCURY, установившего новые стандарты диагностики опухолей прямой кишки на предоперационном этапе, прочла лекцию: «Магнитно-резонансная томография малого таза – золотой стандарт диагностики рака прямой кишки». Тесное сотрудничество специалистов лучевой диагностики и патологоанатомов позволило МРТ выйти на качественно новый уровень. Доктор Браун отметила, что точность данного исследования в определении многих важных показателей при РПК (циркулярная граница, поражение лимфатических узлов, перинеуральная и лимфоваскулярная инвазия и т. д.) значительно приблизилась к патоморфологическим показателям. Заведующий отделением КТ- и МРТ-диагностики РНЦХ В.В. Ховрин прочел лекцию о возможностях различных методов лучевой диагностики, их месте в современной онкопроктологии и опыте, накопленном в РНЦХ. Председателями сессии были Фил Кверк, академик РАМН В.А. Сандриков и академик РАМН В.Т. Ивашкин.

Вторая сессия Школы была посвящена зарубежному и отечественному опыту мультидисциплинарного подхода в лечении РПК. Один из основоположников

и популяризаторов метода Билл Хилд на основе опыта центра Pelican (Великобритания) рассказал о месте мультидисциплинарной команды в планировании стратегии лечения РПК. Заведующий отделением онкопроктологии МНИОИ к.м.н. Д.В. Сидоров поделился российским опытом использования многопрофильного принципа лечения больных РПК на примере одного из ведущих онкологических центров России, представивший уникальный опыт проведения экстремально сложных оперативных вмешательств в объеме эвисцераций таза.

В третьей сессии лучевые и химиотерапевты представили 3 доклада о комбинированном лечении РПК. Заведующая отделением лучевой терапии МНИОИ профессор А.В. Бойко с позиций доказательной медицины, отечественного и зарубежного опыта рассказала о имеющихся преимуществах предоперационной химиолучевой терапии в лечении РПК. Докладчик особо подчеркнула, что как нигде в онкологии, ЛТ РПК за последние несколько 10-летий достигла значительных результатов и продемонстрировала свою эффективность в снижении числа рецидивов. Тем не менее сегодня наступила эра избирательного использования этого эффективного метода, в первую очередь у больных с высоким риском развития рецидива. Более того, даже в этой группе больных необходимо продолжать научные поиски, направленные на установление более точных биологических предикторов эффективности назначаемой терапии. После этого доктор Диана Тэйт (Diana Tait, Великобритания) прочла лекцию о существующих недостатках предоперационной ЛТ. Особенно интересно было услышать это от такого широко известного лучевого терапевта, участника основных британских и европейских исследований по колоректальному раку (EXPERT C и т. д.), секретаря и председателя комитета по клиническому аудиту Королевского колледжа радиологов Великобритании. Английский лектор детально разобрала имеющиеся негативные стороны неoadъювантного лучевого лечения и разобрала проблему развития отсроченных лучевых реакций. Диана Тэйт упомянула об отдельном факторе, влияющем на качество жизни пациента, который достаточно редко поднимается в отечественной медицине, — это влияние длительных 5–6-недельных курсов терапии на образ и стиль жизни больных, которые вынуждены подстраиваться под лечение в ущерб своей социально-трудовой активности. Заключительной частью этой сессии было выступление заведующего отделением химиотерапии 62-й городской онкологической больницы г. Москвы, к.м.н. Д.Л. Строяковского, который в очередной раз прочел блестящую лекцию о неoadъювантной ХТ и новых перспективах улучшения прогноза лечения больных РПК. Благодаря доступной форме и ориентированности на практикующих врачей лекция получила широкий отклик не только у онкологов и химиотерапевтов, но и у колопроктологов, лучевых диагностов и патологоанатомов.

В завершающей, 4-й сессии первого дня Школы была представлена анатомическая видеопрезентация профессора Айхана Кузу (Ayhan Kuzu, Турция) — «Удивительная анатомия прямой кишки и тазового дна — изучать и обучать стало просто!». Работа этого хирурга заслуживает высокой оценки. Слушателям была предоставлена возможность ознакомиться с кадаверной анатомией брюшной полости с позиций нервосохраняющей хирургии, а анатомия малого таза была представлена на основании анатомо-эмбриологического учения Билла Хилда. Профессор Кузу наглядно продемонстрировал строение забрюшинного пространства, анатомию фасциальных пространств полости малого таза. Трудоемкая работа турецкого ученого и его детализированный интерес к структурам брюшной полости и малого таза, недооцененным в традиционной анатомии и топографической анатомии, могут оказать огромное влияние на вопросы стандартизации выполнения современных видов оперативных вмешательств при РПК.

Второй день Школы был ознаменован торжественным событием. Председатель организационного комитета Школы, профессор П.В. Царьков объявил о принятом специальной комиссией РНЦХ решении — наградить профессора Билла Хилда мантией Почетного профессора РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского. В качестве почетного профессора РНЦХ Билл Хилд прочел знаковую для современной колопроктологии лекцию — «Тотальная мезоректумэктомия — промежуточная станция или конечная остановка в хирургии рака прямой кишки?». Слушатели Школы смогли услышать не только сухие данные о результатах лечения с использованием метода ТМЭ, но и определение будущего хирургии прямой кишки. Лекторский талант этого великого хирурга и ученого был по достоинству оценен залом.

Далее внимание участников Школы было перенесено в операционные РНЦХ, откуда в высоком разрешении транслировались 2 операции по поводу РПК. Первая операция — лапароскопическая низкая передняя резекция прямой кишки с формированием толстокишечного J-образного резервуара и резервуароректального анастомоза, которая была выполнена бригадой в составе Стивена Векснера и Бадмы Башанкаева. Во время операции президент Американского общества колоректальных хирургов охотно комментировал свои действия и используемую методику. Профессор Векснер показал филигранную технику лапароскопического вмешательства, используя лишь 2 рабочих инструмента, что вызвало искреннее восхищение модераторов и аудитории. Сразу после лапароскопического вмешательства совместная бригада профессоров Йошихиро Мория (Yoshihiro Moriya, Национальный Центр по изучению рака, Япония) и Петра Царькова (Россия) выполнила интересную резекцию прямой кишки с латеральной лимфаденэктомией. Каждый из операторов смог продемонстрировать свои приемы в трудоемком этапе —

билатеральной тазовой лимфодиссекции. Традиционно операторы детально комментировали свои действия в режиме реального времени, подробно останавливались на важных этапах операции. Модераторы сессии Д.А. Хубезов, И.Е. Хатьков, О.Э. Луцевич комментировали происходящее в операционной. По окончании хирургической части заведующая отделением патанатомии Кливлендской клиники во Флориде Мариана Берхо (Mariana Berho, США) провела предварительное патоморфологическое исследование препарата прямой кишки по американской методике, которая была прокомментирована Филом Кверком.

В перерыве после трансляции слушатели Школы могли участвовать в ланч-симпозиуме, посвященном вопросам тромбопрофилактики в колоректальной хирургии, которую провел научный сотрудник отделения колопроктологии и хирургии тазового дна РНЦХ к.м.н. Александр Кравченко. Доктор Кравченко не только рассказал о современных стандартах тромбопрофилактики и обобщил российский и мировой опыт в решении данной проблемы, но и на конкретных клинических примерах продемонстрировал недостатки существующих схем, применяемых в онкоколопроктологической практике. Более того, впервые такой мастер-класс проходил в режиме образовательной тренинг-программы, подробно разбирающей действия всех участников протокола, направленного на профилактику тромботических и эмболических осложнений, — врача, пациента, среднего медицинского персонала, родственников пациента.

Пятая сессия была посвящена новым технологиям в хирургическом лечении РПК. Стивен Векснер прочел лекцию под интригующим названием «Почему лапароскопические резекции еще не стали стандартом лечения рака прямой кишки?» В детальном анализе современного состояния дел в лапароскопической хирургии пионер этого направления тщательно разобрал существующие данные литературы и собственные результаты о равнозначности лапароскопического метода по отношению к открытой хирургии прямой кишки в руках эксперта. Он упомянул о том, что после окончания серии текущих исследований (американского COST2, европейского COLOR2, японского JCOG), возможно, будет сделан окончательный вывод о преимуществах какого-либо из методов. А. Кравченко рассказал о революционном методе брюшно-промежностной экстирпации (БПЭ), которая была предложена лектором и оператором Второй Школы — Торбьерном Хольмом (Torbjorn Holm, Швеция). Лектор осветил существующие проблемы БПЭ: высокую частоту положительной циркулярной границы резекции, повреждение мезоректальной фасции и просвета кишки, высокую частоту рецидивов. В докладе были разобраны технические детали выполнения цилиндрической БПЭ, особенности переворота больного в положение «перочинного ножа», проведен анализ мировой литературы и собственного опыта.

В шестой сессии Школы были обсуждены вопросы патанатомии и определены позиции патоморфолога как важного звена в мультидисциплинарной команде. Знаменитый патолог из Великобритании, ученый, работы которого впервые продемонстрировали доминирующее значение циркулярной линии резекции в развитии рецидива РПК, Фил Кверк рассказал о роли патоморфолога в планировании стратегии лечения РПК. Американский патолог, профессор клинической патологии Университета Майами Мариана Берхо описала методики изучения препарата, особенности изучения прямой кишки и мезоректума после неoadъювантной терапии и значение исследования лимфатических узлов в определении прогноза и дальнейшего лечения больных РПК. Сотрудник отделения абдоминальной онкологии Радиологического научно-го центра, г. Обнинск, д.м.н. Алексей Невольских представил опыт своего учреждения по изучению проблемы циркулярной и дистальной границ резекции и комбинированного лечения больных РПК.

В перерыве было проведено видеопредставление вручения Биллу Хилду мантии Почетного профессора РНЦХ РАМН, поздравление с 60-летним юбилеем известного сербского колопроктолога Михаила Чернышевского и награждение победителей традиционного Конкурса научных работ, проводимого на Школе. Первое место заняло отечественное мультицентровое проспективное исследование результатов использования цилиндрического принципа БПЭ, авторы получили денежную премию.

Интересные данные были представлены в седьмой сессии, которая была посвящена хирургическому лечению распространенных форм РПК. В докладе профессора П.В. Царькова были разобраны современные позиции радикального удаления местно-распространенного первичного РПК. Были представлены собственная классификация оценки распространенности опухолей, ее прогностическая ценность и собственные результаты. Ведущий японский онкопроктолог профессор Йошихиро Мория поведал о японском опыте применения наиболее противоречивой методики хирургического лечения для западных и японских колопроктологов — латеральной лимфодиссекции при РПК. Крайне обстоятельный и скомпонованный доклад руководителя отделения колоректальной хирургии Национального центра по изучению рака (Токио, Япония) заставил по-новому взглянуть на проблему европейскую часть слушателей Школы.

Заключительная, восьмая сессия была посвящена частным вопросам хирургии РПК. Марио Тромпетто остановился на крайне неприятном осложнении хирургии прямой кишки — несостоятельности анастомоза. Будущий президент итальянского общества колопроктологов подробно разобрал различные подходы в диагностике, методы и тактику лечения этого грозного осложнения. Руководитель отделения колопроктологии, профессор Игорь Анатольевич Нечай пред-

ставил лекцию на тему «Как и кому необходимо формировать превентивную и разгрузочную стому». Лектор из Санкт-Петербурга описал современные тенденции в формировании стомы в хирургии прямой кишки, особенности колостомирования и илеостомирования, преимущества и недостатки каждого метода.

Таким образом, проведенная Пятая международная конференция «Российская школа колоректальной хирургии» является уникальным образовательным мероприятием в Восточной Европе. Сочетание инновационного подхода, «живой» хирургии, блестящего международного лекторского состава, характерного для мировых симпозиумов, постоянно привлекают новых участников, о чем говорит пятикратное увеличение слушателей с момента проведения Первой Школы в 2008 г.

По многочисленным просьбам участников конференции было принято решение о подготовке печатного издания, посвященного мультидисциплинарному подходу в лечении РПК. Авторский состав включает

основных лекторов конференции – ведущих экспертов в обсуждаемых областях лечения РПК. Презентация книги будет проведена в рамках Шестой международной конференции «Российская школа колоректальной хирургии» в апреле 2012 г.

Участие российских колопроктологов, онкологов, хирургов, лучевых и химиотерапевтов, лучевых диагностов и патологов позволило получить информацию о современном мультидисциплинарном командном подходе в лечении РПК. Подобные образовательные инициативы наряду с прошедшей в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН конференцией в мае 2011 г., посвященной памяти профессора В.И. Кныша, являются великолепными возможностями проведения специализированного дополнительного постдипломного образования врачей, что, безусловно, будет способствовать улучшению качества медицинской помощи и развитию здравоохранения в Российской Федерации.

Хирургическая тактика в лечении колоректального рака с синхронными метастазами в печень

Ю.И. Патютко, Е.С. Чучуев, Д.В. Подлужный, А.Н. Поляков, М.Г. Агафонова

РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Евгений Станиславович Чучуев echuchuev@mail.ru

Цель исследования. До настоящего времени нет общепринятой хирургической тактики лечения пациентов с синхронными метастазами колоректального рака (КРР) в печени. Цель данного исследования — сравнительная оценка непосредственных и отдаленных результатов одновременного удаления первичной колоректальной опухоли и резекции печени (РП) и последовательных операций.

Материалы и методы. За период с 1990 г. по июнь 2009 г. 205 пациентам по поводу синхронных колоректальных метастазов в печени выполнены 61 симультанная и 144 последовательных операций. Из них обширные РП произведены в 49,2 и 64,6% случаев соответственно. Были проанализированы клинические, интраоперационные, послеоперационные данные, а также 9 клинико-морфологических прогностических факторов для оценки непосредственных и отдаленных результатов проводимого лечения.

Результаты. Выполнение симультанных операций не увеличивало интраоперационную кровопотерю (1130 против 1474 мл, $p=0,09$), количество послеоперационных осложнений (31,1 против 31,9%, $p=0,91$) и летальность (3,3 против 4,9%, $p=0,61$) в сравнении с последовательными операциями. При операциях на толстой и прямой кишках количество послеоперационных осложнений и летальность не различалось ($p=0,61$ и $p=0,48$ соответственно). Сравнительная оценка послеоперационных осложнений и летальности после обширных симультанных и последовательных операций также различий не выявила ($p=0,93$ и $p=0,97$ соответственно). При однофакторном и многофакторном анализе наибольшее влияние на выживаемость пациентов оказало проведение адьювантной полихимиотерапии ($p=0,002$ и $p=0,01$ соответственно).

Обсуждение. При выявлении синхронных внутривисцеральных метастазов КРР и отсутствии выраженных сопутствующих заболеваний целесообразно выполнение симультанных операций, вне зависимости от локализации первичной опухоли и объема РП.

Ключевые слова: симультанные операции, резекции печени, метастазы колоректального рака в печени, колоректальный рак

Surgical tactics for colorectal cancer with synchronous liver metastases

Y.I. Patyutko, E.S. Chuchuyev, D.V. Podluzhny, A.N. Polyakov, M.G. Agafonova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Aim. There is no generally accepted treatment tactics for synchronous liver metastases from colorectal cancer. The aim of this study is to compare short- and long-term treatment results of synchronous and staged operations on primary tumor and liver metastases.

Subjects and methods. During January 1990 – June 2009 205 patients underwent 61 simultaneous and 144 staged operations for colorectal cancer with synchronous resectable liver metastases. Major liver resections were carried out in 49.2 and 64.6% cases accordingly. Clinical, intraoperative, postoperative and 9 clinico-morphological prognostic factors have been analyzed in order to assess short- and long-term treatment results.

Results. Synchronous operations were not associated with increased intraoperative blood loss (1130 vs 1474 ml, $p=0.09$), postoperative complications rate (31.1 vs 31.9%, $p=0.91$) and morbidity (3.3 vs 4.9%, $p=0.61$). No statistically significant difference was observed in postoperative complications rate and morbidity between colon and rectum operations ($p=0.61$ and $p=0.48$ accordingly). Comparative analysis of postoperative complications rate and morbidity after synchronous and staged operations operations did not reveal any significant difference ($p=0.93$ and $p=0.97$ accordingly). Single- and multifactoral analysis of survival prognostic factors revealed chemotherapy as the main factor ($p=0.002$ and $p=0.01$ accordingly).

Discussion. Synchronous liver resection is the treatment of choice for otherwise fit patients with colorectal cancer and synchronous resectable liver metastases, independent of their amount and localization.

Key words: synchronous operations, liver resections, colorectal cancer liver metastases, colorectal cancer

Одной из важных проблем современной онкологии остается лечение больных с распространенными злокачественными опухолями. Наиболее часто диагностируются отдаленные метастазы в печени, которые в дальнейшем доминируют в клинической кар-

тине, а также служат первичным определяющим фактором выживаемости больных. При отсутствии специфического лечения средняя продолжительность жизни больных с метастатическим поражением печени колеблется от 7 до 12 мес с момента установления

диагноза. Если отдаленные метастазы ограничены печенью, то ее резекция является единственным потенциально лечебным методом. После резекций печени (РП) 5-летнее выживание достигает 25–60%. От 15 до 25% больных колоректальным раком (КРР) при первичном обращении, а также при выполнении предположительно радикальных операций уже имеют метастазы в печени [1]. Прогноз для больных с синхронными метастазами в печени хуже, чем у больных с отсроченным появлением метастазов в печени, после удаления первичной опухоли [2]. До настоящего времени нет общепринятой хирургической тактики лечения пациентов с синхронными метастазами КРР в печени. В большинстве исследований для уменьшения операционного риска рекомендуют первым этапом удаление первичного очага, а РП выполнять через 2–3 мес [3, 4, 5]. Однако в последнее время в связи с совершенствованием техники хирургических вмешательств, анестезиологического пособия и современного послеоперационного ведения больных появилась возможность выполнять одномоментные операции на первичной опухоли и печени [6, 7, 8, 9].

Несомненно, что симультанные операции при синхронных метастазах опухолей в печени в последнее время стали выполнять чаще. Тем не менее, до настоящего времени неоднозначна сравнительная оценка непосредственных и отдаленных результатов после симультанных и последовательных операций. Остро стоит вопрос симультанной обширной РП (ОРП). Нет единого мнения по поводу факторов прогноза, определяющих выживаемость больных. Все это послужило поводом к более углубленному изучению вопросов, связанных с лечением этого контингента больных.

Материалы и методы

За период с 1990 г. по июнь 2009 г. в хирургическом отделении опухолей печени и поджелудочной железы РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН проведено хирургическое лечение 205 пациентам по поводу КРР с синхронными метастазами в печени. В нашем исследовании синхронными считаются метастазы, которые диагностированы до удаления первичной опухоли или во время лапаротомии. Из 205 пациентов с синхронными метастазами 61 выполнены симультанные операции и 144 — последовательные. Большое количество последовательных операций связано с тем, что все больные направлялись к нам после резекции первичной опухоли в других медицинских учреждениях. Средний интервал между удалением первичной опухоли и РП при последовательных операциях был 6,8 мес (от 1 до 32).

Хирургическая тактика

Одним из важных моментов при выполнении операций является адекватный операционный доступ к пораженным органам. При симультанных операциях

нами выполнялась срединная лапаротомия. Этот доступ дает возможность свободно манипулировать на органах брюшной полости и малого таза, а также на левой доле печени. При необходимости манипуляций на задней поверхности печени, в области кавальных ворот и на нижней полой вене при выполнении обширных резекций правой доли печени мы производили дополнительный поперечный разрез передней брюшной стенки вправо примерно на середине расстояния между мечевидным отростком и пупком. На 2-м этапе последовательных операций использовались правоподреберный или двухподреберный доступы. Для оценки резектабельности первичной опухоли и метастазов в печени всегда выполнялась тщательная ревизия органов брюшной полости и интраоперационное ультразвуковое исследование печени. С целью обеспечения радикальности операции производилась предварительная перевязка магистральных кровеносных сосудов, а также лимфо- и невродиссекция не только в зоне первичной опухоли, но и в зоне ее метастатического поражения, в данном случае гепатодуоденальной связки. Важным моментом выполнения симультанных операций является очередность резекции органов. Наша тактика заключалась в том, что после мобилизации участка кишки с первичной опухолью мы выполняли операцию на печени, а 2-м этапом резецировали кишку с последующим формированием анастомоза.

Типы РП были распределены согласно Брисбенской классификации 2000 г. Обширные операции на печени определены как резекция 3 или 4 сегментов, расширенные — удаление 5 сегментов и более. При билобарном поражении особое внимание уделялось сохранению достаточного объема печеночной паренхимы, которое было определяющим фактором для выбора адекватного объема оперативного вмешательства на печени. Так, у пациентов с единичными билобарными метастазами выполнялись экономные резекции с обеих сторон. Если опухолевое поражение печени распространялось на смежные сегменты контралатеральной доли, то проводили расширенные операции. У больных с массивным опухолевым поражением одной доли печени и единичными метастазами в другой доле единственным вариантом радикального лечения была гемигепатэктомия в сочетании с экономными резекциями в контралатеральной доле. А при распространении опухолевого процесса в контралатеральной доле печени, не позволяющем выполнить экономную резекцию, применялись такие методы локального воздействия на опухоль, как радиочастотная термоабляция или криодеструкция.

Послеоперационное лечение

Послеоперационная летальность определена как смерть в течение всего срока пребывания больного в стационаре после операции. Мы подсчитывали все

осложнения, возникшие в раннем послеоперационном периоде, даже если они не были связаны с хирургической травмой. Адъювантная химиотерапия (ХТ) проведена 115 последовательно и 43 симультанно оперированным больным. В 90-е годы проводили лечение по схеме Мэйо (5-фторурацил + лейковорин), позднее использовались схемы FOLFOX (оксалиплатин + 5-фторурацил + лейковорин) или XELOX (оксалиплатин + кселода).

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программы SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Сравнение качественных и количественных переменных выполнено с помощью Wilcoxon test и Т-критерия соответственно. Общая выживаемость оценивалась по методике Kaplan–Meier. Достоверность различия между кривыми выживаемости оценивалась при помощи теста log-rank. Прогностические факторы определялись с помощью Cox model с использованием пошагового выбора, чтобы идентифицировать независимые показатели смерти. Различие между кривыми выживаемости считалось достоверным при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика оперированных больных

Всем больным, госпитализированным в наше отделение с первичной опухолью ободочной или прямой кишки и синхронными метастазами в печени, выполнялись симультанные операции. Поэтому в исследовании специального отбора больных не проводилось. По многим анализированным параметрам симультанно и последовательно оперированные больные были идентичны (см. табл. 1). Однако при последовательных операциях чаще встречалась локализация первичной опухоли в прямой кишке (32,7 против 19,7%), множественные (63,9 против 41%) и билобарные (50,7 против 32,8%) метастазы в печени. Большая распространенность опухолевого процесса в печени в группе последовательных операций связана с прогрессированием опухолевого процесса в печени между этапами хирургического лечения.

Характер оперативных вмешательств

Симультанная правосторонняя и левосторонняя гемиколэктомии выполнены у 19 и 8 больных соответственно, из них у 1, вследствие наличия местнораспространенного опухолевого процесса, дополнена нефрэктомией. Симультанная резекция сигмовидной кишки проведена у 22 больных, из них в одном случае дополнена резекцией мочевого пузыря, в другом — надвлагалищной ампутацией матки с придатками. Симультанные операции на прямой кишке выполнены у 12 больных, из них в 8 случаях выполнена чрезбрюшная резекция прямой кишки, в 2 случаях сфинктеро-

сохраняющая резекция, а у 2 больных по онкологическим принципам экстирпация прямой кишки. При последовательных операциях правосторонняя и левосторонняя гемиколэктомии выполнены у 29 и 15 больных соответственно, резекция сигмовидной кишки у 35, операция Гартмана у 15, тотальная колэктомия у 3, операция на прямой кишке у 47, из них резекция у 23, сфинктеросохраняющая резекция у 9, брюшно-промежностная экстирпация у 15 пациентов.

Характер операций на печени представлен в табл. 2. Во время симультанных операций у 49,2% пациентов выполнены обширные, а у 19,7% — комбинированные операции на печени.

Количество радикальных операций (R0) при симультанных вмешательствах (93,4%) было выше, чем при последовательных (86,8%), но различия не достоверны ($p=0,17$). У остальных пациентов выполнялись паллиативные вмешательства по 2 основным причинам: при выполнении санационных операций по поводу распадающихся опухолей или в качестве циторедуктивных вмешательств в плане комбинированного лечения.

Непосредственные результаты лечения

В связи с тем, что большинство резекций первичной опухоли выполнялись в других медицинских учреждениях, сравнительная оценка непосредственных результатов в нашем исследовании проводилась между симультанными операциями и 2-м этапом последовательных операций.

Различий интраоперационной кровопотери во время симультанных и последовательных операций не выявлено (1130 против 1474 мл, $p=0,09$).

Ни по числу послеоперационных осложнений (31,1 против 31,9%, $p=0,91$), ни по летальности (3,3 против 4,9%, $p=0,61$) симультанные операции не отличались от последовательных. Наиболее часто диагностировались желчные свищи, которые связаны с большой поверхностью резецированной паренхимы печени после обширных операций. Недостаточность швов анастомоза выявлялась в виде небольших дефектов, которые при консервативной терапии купировались в сроки до 2–3 нед. Причиной летальных исходов после симультанных операций были такие осложнения, как перитонит на фоне перфорации тонкой кишки, мезентериальный артериальный тромбоз. Оба пациента были старше 60 лет. Одному выполнили левостороннюю гемиколэктомию, правостороннюю гемигепатэктомию, криодеструкцию опухоли в 3-м сегменте печени, второму — резекцию сигмовидной кишки и правостороннюю гемигепатэктомию.

При симультанных операциях на толстой и прямой кишках послеоперационные осложнения диагностированы у 16 (32,7%) и 3 (25%) пациентов соответственно ($p=0,61$). Летальность выявлена только при операциях на толстой кишке — 2 пациента (4,1%, $p=0,48$).

Таблица 1. Характеристика пациентов и распространенности опухолевого процесса в зависимости от вида операции

Признак	Симультанная операция	Последовательная операция	Достоверность различий
Число пациентов	61	144	
Возраст	54,2 ± 12,1	55,2 ± 10,7	0,59
Пол			
Мужской	29 (47,5 %)	81 (56,3 %)	0,25
Женский	32 (52,5 %)	63 (43,7 %)	
Сопутствующие заболевания	29 (47,5 %)	67 (46,5 %)	0,89
Локализация первичной опухоли			
Правая половина ободочной кишки	19 (31,1 %)	29 (20,1 %)	0,03
Левая половина ободочной кишки	30 (49,2 %)	68 (47,2 %)	
Прямая кишка	12 (19,7 %)	47 (32,7 %)	
Число метастазов			
1	36 (59 %)	52 (36,1 %)	0,001
2–3	15 (24,6 %)	39 (27,1 %)	
> 3	10 (16,4 %)	53 (36,8 %)	
Размер метастазов (см)			
≤ 5	43 (70,5 %)	97 (67,4 %)	0,66
> 5	18 (29,5 %)	47 (32,6 %)	
Локализация метастазов			
В одной доле	41 (67,2 %)	71 (49,3 %)	0,019
В обеих долях	20 (32,8 %)	73 (50,7 %)	
Стадия первичной опухоли			
Т 1–2	7 (11,5 %)	26 (18,1 %)	0,24
Т 3–4	54 (88,5 %)	118 (81,9 %)	
N0	30 (49,2 %)	68 (47,2 %)	0,79
N1	31 (50,8 %)	76 (52,8 %)	

Сравнительная оценка послеоперационных осложнений (40 против 40,9 %) и летальности (6,7 против 6,5 %) после обширных симультанных и последовательных операций также различий не выявила ($p=0,93$ и $p=0,97$ соответственно).

Выполнение симультанных операций не увеличило время послеоперационного пребывания больного в стационаре по сравнению с последовательными РП (29 против 24 дней, $p=0,08$).

Отдаленные результаты лечения

Отдаленные результаты лечения прослежены у 196 радикально оперированных пациентов. Трех-, 5-летняя выживаемость после симультанных и последовательных операций соответственно составила 48 против 55 % и 35 против 38 %. Более низкие показатели выживаемости после симультанных операций связаны с тем, что основная масса больных прооперирована в последние годы. Так как достоверных различий выживаемости выявлено не было ($p=0,1$), то прогностические факторы прослежены у всех больных с синхронными внутрипеченочными метастазами не-

зависимо от вида операции. Результаты 9 клинико-морфологических факторов показаны в табл. 3. При однофакторном и многофакторном анализе наибольшее влияние на выживаемость пациентов оказало проведение адъювантной полихимиотерапии (ПХТ) ($p=0,002$ и $p=0,01$ соответственно).

Обсуждение

До настоящего времени не определена общепринятая тактика резекции первичной опухоли и удаления метастазов в печени, а также не установлен верхний предел хирургического пособия при удалении внутрипеченочных метастазов. Показания к хирургическому лечению этой большой группы больных до сих пор спорны и широко обсуждаются. Многие авторы для уменьшения операционного риска рекомендуют разделить хирургическое лечение КРР с синхронными метастазами в печени на 2 этапа [3, 4, 5]. Так, J. Bolton et al. выявили 12 % послеоперационную летальность при симультанных операциях и 4 % при последовательных операциях [3]. Таким образом, они рекомендуют РП проводить через 1,5–3 мес после операции на киш-

Таблица 2. Характеристика операций на печени и раннего послеоперационного периода

	Симультанные операции	Последовательные операции	Достоверность различий
Число больных	61	144	
Объем резекции печени			
Экономные (< 3 сегментов)	31 (50,8%)	51 (35,4%)	0,04
Обширные (≥ 3 сегментов)	30 (49,2%)	93 (64,6%)	
Вид гепатэктомии			
Правосторонняя гемигепатэктомия	15 (24,6%)	60 (41,7%)	
Левосторонняя гемигепатэктомия	9 (14,8%)	9 (6,3%)	
Расширенная правосторонняя гемигепатэктомия	4 (6,6%)	17 (11,8%)	
Расширенная левосторонняя гемигепатэктомия	2 (3,3%)	7 (4,9%)	
Резекция 2–3 сегментов	8 (13,2%)	15 (10,4%)	
Резекция 4–5 сегментов	6 (9,8%)	4 (2,8%)	
Резекция 6–7 сегментов	3 (4,9%)	9 (6,3%)	
Сегментэктомия	2 (3,3%)	3 (2,1%)	
Атипичные резекции	12 (19,5%)	11 (13,7%)	
Комбинированные операции на печени	12 (19,7%)	52 (36,1%)	0,02
Резекция + резекция	9 (75%)	39 (75%)	
Резекция + криодетрукция	3 (25%)	7 (13,5%)	
Резекция + термоабляция	0	6 (11,5%)	
Кровопотеря	1130 ± 967	1474 ± 1462	0,09
Радикальные резекции	57 (93,4%)	125 (86,8%)	0,17
Осложнения	19 (31,1%)	46 (31,9%)	0,91
Обширные резекции печени	12 (40%)	38 (40,9%)	0,93
Экономные резекции печени	7 (22,6%)	8 (15,7%)	0,44
Летальность	2 (3,3%)	7 (4,9%)	0,61
Обширные резекции печени	2 (6,7%)	6 (6,5%)	0,97
Экономные резекции печени	0	1 (2%)	0,44
Послеоперационный койко-день	28,8 ± 18,6	23,7 ± 11,4	0,08

ке, что, по их мнению, уменьшает количество послеоперационных осложнений и летальность. С другой стороны, появились работы, в которых показано, что выполнение симультанных операций не ухудшает непосредственные результаты лечения [6, 7, 8, 9]. По данным R.S. Martin et al., которые оценили непосредственные результаты 230 операбельных больных с синхронным метастатическим КРР в печени, в группе симультанно прооперированных больных осложнения возникли у 56% против 55% у больных при выполнении 2-этапных операций [8]. Но авторы не рекомендовали выполнение симультанных операций при локализации первичной опухоли в нисходящей ободочной и прямой кишке, а также при распространенном метастатическом поражении печени. В нашем исследовании мы выполняли симультанные операции независимо от локализации первичной опухоли и так же не нашли различий в количестве послеоперационных осложнений и летальности в сравнении с последовательными операциями (табл. 2).

Остро стоит вопрос о возможности одновременного удаления первичной опухоли и ОРП. Существует мнение, что если предстоит операция на печени в объеме экономной резекции типа сегментэктомии или бисегментэктомии, то возможно выполнение симультанной операции, а если необходима ОРП, то операцию следует разделить на 2 этапа [2, 3, 10, 11, 12, 13, 14, 15]. S.K. Reddy et al. выявили 1,4% послеоперационную летальность при одномоментных операциях на первичной опухоли и печени, которая достигла 8,3% при необходимости одномоментной ОРП [15]. А по данным К. Tanaka et al. одномоментная РП возможна только в пределах одной печеночной секции [12]. В разрез с этими данными R.C. Martin et al. описали безопасность симультанных РП различного объема у 70 пациентов [8]. Такая же работа опубликована E. Jovine et al., но на небольшом материале [1]. Мы в своем исследовании одновременно с удалением первичной опухоли выполняли не только обширные

Таблица 3. Выживаемость больных с синхронными колоректальными внутрипеченочными метастазами в зависимости от факторов прогноза

Признак	Число больных	Выживаемость, медиана (95% доверительный интервал)	Достоверность различий	
			Однофакторный анализ	Многофакторный анализ
Время резекции печени				
Симультанная	59	32 (17,2–46,8)	0,10	0,08
Последовательная	137	48 (34,4–61,6)		
Стадия первичной опухоли				
T1–2	30	44 (25–63)	0,65	0,65
T3–4	166	41 (27,7–54,3)		
N0	94	48 (25,2–70,8)	0,36	0,17
N1	102	40 (22,6–57,4)		
Количество метастазов			0,76	0,3
1	87	48 (27,6–68,4)		
2–3	52	41 (25,4–56,6)		
> 3	57	48 (13,9–82,1)		
Размер метастазов (см)			0,04	0,04
≤ 5	133	48 (38,1–57,9)		
> 5	63	27 (14,2–39,8)		
Локализация метастазов в печени				
В одной доле	107	44 (27–60,9)	0,15	0,46
В обеих долях	89	36 (19,4–52,6)		
Объем операции на печени				
Экономные резекции	81	32 (23,3–40,7)	0,27	0,23
Обширные резекции	115	49 (38,3–59,7)		
Расстояние от опухоли до линии резекции (мм)				
< 10	78	32 (19,7–44,3)	0,03	0,15
> 10	110	42 (27,9–72,1)		
Адьювантная ХТ				
Да	158	49 (37,1–60,9)	0,002	0,01
Нет	38	24 (10,7–37,3)		

и расширенные РП, но и комбинированные операции на печени. По нашим данным, количество послеоперационных осложнений и летальность после таких операций были выше в сравнении с экономными РП, но без достоверной разницы. Эти показатели коррелируют с непосредственными результатами последовательных операций на печени.

В большинстве исследований сравнение отдаленных результатов после симультанных и последовательных операций у больных с синхронными метастазами КРР в печени достоверных различий не выявлено [7, 9, 16, 17]. Так, по данным J.C. Weber et al., однолетняя выживаемость после симультанных и последовательных операций составила 94 и 92%, 5-летняя — 21 и 22% соответственно [9]. Эти данные подтверждают и результаты, полученные О. Turrini et al.: однолетняя выживаемость после симультанных и последовательных операций составила 93 и 91% соответственно, 3-летняя — 57 и 59%, 5-летняя — 25 и 32% соответственно

[17]. В нашем исследовании так же не выявлено различий в выживаемости пациентов в зависимости от характера операции ($p=0,1$). Так, 3- и 5-летняя выживаемость после симультанных и последовательных операций составила 48 против 55% и 35 против 38% соответственно.

Очень важно изучение факторов прогноза, которые могут влиять на выживаемость пациентов с синхронными метастазами в печени. В некоторых исследованиях отмечается, что больные с крупными метастазами имеют худший прогноз. Также авторы полагают, что наличие более 3 метастазов является крайне неблагоприятным фактором [18]. Однако S. Fujita et al. в своем исследовании не нашли достоверной разницы в выживаемости пациентов в зависимости от этих факторов [2]. В нашем исследовании мы обнаружили, что проведение адьювантной ПХТ оказывает наибольшее влияние на выживаемость пациентов (однофакторный анализ $p=0,002$, многофакторный анализ $p=0,01$) (табл. 3). Хотя и имеются сви-

детельства зависимости между прогностическими факторами и выживаемостью, это не является абсолютным противопоказанием к выполнению симультанных вмешательств, так как у некоторых пациентов на фоне неблагоприятных прогностических факторов отмечается неожиданно длительное выживание.

Таким образом, наш опыт показал возможность и целесообразность выполнения симультанных опе-

раций при синхронных внутривенных метастазах КРР, так как не произошло существенного увеличения интраоперационной кровопотери, количества послеоперационных осложнений и летальности, даже при одновременных операциях на прямой кишке и ОРП. А именно это служит важным критерием при решении вопроса о целесообразности выполнения оперативного вмешательства.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Jovine E., Biolchini F., Talarico F. et al. Major hepatectomy in patients with synchronous colorectal liver metastases: whether or not a contraindication to simultaneous colorectal and liver resection? *Colorectal Dis* 2007 Mar;9(3):245–52.
- Fujita S., Akasu T., Moriya Y. Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncology* 2000;30:7–11.
- Bolton J., Fuhrman G.M. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 2000;231:743–51.
- Lygidakis N.J., Singh G., Bardaxoglou E. et al. Two-stage liver surgery for advanced liver metastasis synchronous with colorectal tumor. *Hepatogastroenterology* 2004;51(56):413–8.
- Hopt U.T., Drogwitz O., Neeff H. Timing of resection in patients with colorectal carcinoma and synchronous liver metastases. *Zentralbl Chir* 2009 (Sep);134(5):425–9.
- Chua H.K., Sondenaa K., Tsiotos G.G. et al. Concurrent vs. staged colectomy and hepatectomy for primary colorectal cancer with synchronous hepatic metastases. *Dis Colon Rectum* 2004;47(8):1310–6.
- Lyass S., Zamir G., Matot I. et al. Combined colon and hepatic resection for synchronous colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2001;78(1):17–21.
- Martin R.C. 2nd, Augenstein V., Reuter N.P. et al. Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases. *J Ann Coll Surg* 2009;208(5):842–50.
- Weber J.C., Bachellier P., Oussoultzoglou E., Jaeck D. Simultaneous resection of colorectal primary tumour and synchronous liver metastases. *Br J Surg* 2003;90(8):956–62.
- Holscher A.H., Schleimer K., Beckurts K.T. et al. Right portal vein ligation prior to extended right hemihepatectomy for synchronous colorectal liver metastases. *Chirurg* 2003;74(9):860–5.
- Osenigo E., Aldrighetti L., Pulitano C., Bissolotti G. Multimodal approach to rectal carcinoma with hepatic metastasis. *Suppl Tumori* 2005;4(3):15–8.
- Tanaka K., Shimada H., Matsuo K. et al. Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases. *Surgery* 2004;136(3):650–9.
- Thelen A., Jonas S., Benckert C. et al. Simultaneous versus staged liver resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2007;22(10):1269–76.
- Hopt U.T., Drogwitz O., Neeff H. Timing of resection in patients with colorectal carcinoma and synchronous liver metastases. *Zentralbl Chir* 2009(Sep);134(5):425–9.
- Reddy S.K., Barbas A.S., Clary B.M. Synchronous colorectal liver metastases: is it time to reconsider traditional paradigms of management? *Ann Surg Oncol* 2009 (Jul);16(7):1762–4.
- Stojanović M., Stanojević G., Radojković M. et al. Safety of simultaneous colon and liver resection for colorectal liver metastases. *Vonosanit Pregl* 2008(Feb);65(2):153–7.
- Turrini O., Viret F., Guiramand J. et al. Strategies for the treatment of synchronous liver metastasis. *Eur J Surg Oncol* 2007;33(6):735–40.
- Tocchi A., Mazzoni G., Brozzetti S. et al. Hepatic resection in stage IV colorectal cancer: prognostic predictors of outcome. *Int J Colorectal Dis* 2004;19(6):580–5.

«Искусство войны» Сунь-Цзы и искусство написания тезисов научной работы

С.С. Гордеев

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

Контакты: Сергей Сергеевич Гордеев ss@oncoproct.ru

Успешное написание тезисов научной работы — необходимый этап для представления ее научному сообществу. В статье рассматриваются основные требования к написанию каждого из разделов тезисов, представляется краткая история появления научных публикаций и формирования их структуры, даются несколько практических советов авторам. В качестве структурной основы статьи для поддержания ассоциативной памяти читателя с ключевыми описываемыми правилами берутся цитаты из древнекитайского военного трактата «Искусство войны» под авторством Сунь-Цзы.

Ключевые слова: тезис, абстракт, научная публикация, клиническое исследование, публикация

Sun Tzu's "Art of war" and art of writing a scientific research abstract

S.S. Gordeyev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Writing a successful scientific research abstract is a necessary step to present it to a scientific community. Main requirements to each part of the abstract are reviewed in the article, a brief history of scientific writing and development of structured scientific writing is described, several advices to authors are given. The basis of the article is formed using quotations from ancient chinese military book "Art of war" by Sun Tzu in order to facilitate creation of reader's memory associations with main discussed writing rules.

Key words: thesis, abstract, scientific publication, clinical trial, publication

**Краткость — сестра таланта.
А.П. Чехов**

Кто из нас, уважаемые коллеги, не сталкивался с проблемой написания тезисов своей научной работы? Долгие труды, многолетний опыт внезапно оказывается необходимым уместить в рамках одной страницы, а то и ее трети или даже «четвертушки» из 250 слов. Сколько слов негодования, а то и вовсе нелицеприятных выражений доносилось в адрес организаторов, особенно если они пользуются электронной системой отправки, не принимающей текст, выходящий за рамки определенных критериев. А сколь обидно, если «выстраданная» работа не принимается даже к публикации, в то время как была достойна устного выступления в числе первых 3 докладов утренней секции?

Впрочем, при детальном разборе каждой конкретной ситуации все последовательно и невозмутимо встает на свои места. Как и у каждого осложнения проведенного лечения, у каждой научной неудачи есть свои причины и механизмы развития. Важно понимать не только структуру и возможное содержание тезисов, но и их роль и ценность как с точки зрения рецензента, так и стороннего наблюдателя.

Уметь сократить и структурировать обширный материал — это, безусловно, искусство. Искусство высокой научной мысли противостоять черствым рамкам установленных стандартов, искусство талантливого автора противостоять брюзгливому рецензенту. Не-



Рис. 1. Памятник Сунь-Цзы в Китае



Рис. 2. Бамбуковая копия книги Сунь-Цзы «Искусство войны»

сколько уроков такого искусства мы предлагаем почерпнуть из старейшей книги о противостоянии — «Искусстве войны» Сунь-Цзы (рис. 1, 2).

Сунь-Цзы был величайшим китайским полководцем, жившим в VI в. до н. э. и служившим императору Ву. Его труд «Искусство войны» является древнейшим военным трактатом Китая, и известно, что он был настольной книгой практически всех известных военачальников — от Наполеона до Адольфа Гитлера. В нашей статье мы покажем, что несколько известных уроков из нее может извлечь и современный ученый.

История и структура научных публикаций

Теперь нам необходимо вернуться к гораздо более современной истории. Первые научные журналы появились только в 1665 г.: это были практически одновременно вышедшие *Journal de sçavans* и *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. Однако статьи тех лет имели мало общего с тем, что мы сейчас понимаем под термином «научная публикация». Они представлялись в основном в форме писем или последовательных хронологических описаний проведенных экспериментов. Степень развития науки и доступные ей инструменты делали малоактуальными вопросы о повторимости и воспроизводимости опыта, которые являются основными в современной науке.

Только с 1940-х годов в медицинской литературе появляется такой раздел, как «методы». Первые опыты применения антибиотиков во времена Второй мировой войны имели неопределимую значимость, и авторы этих работ вынуждены были детально и последовательно излагать всю суть проведенных экспериментов. Сколь бы простой не казалась необходимость упоминать «методы» в структуре работы, но этот раздел произвел настоящую революцию в мире научных публикаций. Известный английский математик A.N. Whitehead писал, что «наиболее значимым изобретением XIX века является изобретение методов изобретения». Однако от этой цитаты до реального их внедрения в научные публикации прошло почти 100 лет. Именно обособление методов и формулировка вопроса о воспроизводимости эксперимента привели к формированию ставшей золотым правилом структуры IMRAD (Вступление (Introduction) – Методы (Methods) – Результаты (Results) – Обсуждение (Discussion)) и, в конце концов, к публикации таких сборников правил, как CONSORT, QUORUM, STARD, STROBE, MOOSE, для представления данных научных исследований [1–6] и формированию международной платформы регистрации научных исследований ВОЗ [7]. Согласно анализу, проведенному Luciana Sollaci и Maurício Pereira, уже к 1970 г. 80 % научных публикаций использовали эту структуру, а к 1980 г. не структурированные таким образом публикации исчезли из научной литературы [8]. В настоящее время действуют универсальные требования к структуре медицинских публикаций, которые в том числе диктуют необходимость использования разделов Вступление – Методы – Результаты – Выводы для тезисов [9]. С незначительными возможными вариациями эта система применяется абсолютно на всех международных съездах и во всех медицинских журналах. В литературе доступно множество рекомендаций по написанию тезисов научных докладов [10–15]. Мы постараемся взять самые основные правила и последовательно изложить их для читателя.

Определение, цели и объем

*Знай своего врага и знай самого себя –
и тебе не нужно бояться исхода сцен сражений.
Сунь-Цзы*

Начнем с определения. Обращаем Ваше внимание, что тезисы пишутся исключительно и только – для исследований (или метаанализов, которые, по сути, также являются исследованиями); невозможно написать тезисы по литературному обзору (для него пишется резюме), невозможно их написать и по опыту конкретной клиники (если, конечно, в качестве цели исследования не сформулировано изучение качества оказания медицинской помощи в конкретном учреждении или регионе) – для этого существуют другие формы представления и публикаций. Итак, тезисы научного исследования – это краткое последовательное структурированное изложение его сути, дающее понятие о типе, масштабах, качестве и научной ценности проведенной работы. Основная цель тезисов – заинтересовать читающего в получении более подробной информации об исследовании [11]. Предвосхищая желание авторов добавить большое количество пунктов к этому определению, хочу напомнить, что на большинстве крупных конгрессов максимально допустимым объемом такой публикации является всего 250 слов. Много ли информации можно заложить в такой объем? Взгляд рецензента на наше «творчество» мы рассмотрим несколько позже, но посмотрим на наши тезисы глазами стороннего специалиста. Что хочет он узнать, буквально по диагонали просматривая сборник публикаций?

Первый вопрос (первый и единственный, на который мы имеем крайне мало влияния) – «Интересно ли это мне?». Стоит ли читать тезисы, не пересекающиеся с областью твоих научных интересов?

Второй (при условии что на первый был получен положительный ответ, иначе он даже не возникает) – «А достаточно ли у них сил, чтобы ответить на поставленные вопросы?». Это появляется уже на момент чтения «методов» работы: какой смысл говорить о преимуществах новой лечебной методики на основании наблюдения 8 пациентов?

И, наконец, третий – «И что же получилось?». При условии что все это время интерес к работе поддерживается, результаты и выводы должны быть демонстративны и объективно соответствовать данным и задачам, поставленным в предыдущих разделах. Но! Для третьего вопроса существует масса исключений. Некоторые работы существуют для окончательного статистического подтверждения практически общепринятых фактов, другие – слишком сложны для полноценного изложения в сжатых рамках.

Из этого следует, что 1) грамотно изложенные цели исследования и его методы могут сыграть основную роль в оценке работы знающим специалистом (если

человеку интересен поднятый вами вопрос и он видит, что у вас достаточно клинического материала, чтобы делать определенные выводы (ключевой вопрос – воспроизводимость результатов), он будет дальше интересоваться данной работой, вне зависимости от степени информативности остальной части тезисов) и 2) представленное нами определение вполне жизнеспособно и может браться за основу нижеизложенного материала.

Отдав должное коллегам (ведь, по сути, рецензент – всего лишь препятствие на пути наших тезисов к ним), поставим себя на место более придирчивых читателей нашей работы.

Часть 1. «Знай своего врага»

В качестве «врага» в нашем случае выступает рецензент, или, чаще, целая экспертная группа, рассматривающая наш краткий, но очень емкий «научно-литературный шедевр». Попробуем поставить себя на место этих людей. Что их волнует, когда они знакомятся с результатами нашей работы? Какие вопросы они задают?

На основании опыта работы рецензионной комиссии G. Bordage сформулировал 10 основных причин отказа в публикации (в порядке значимости) [16]:

1. Некорректное или неполное предоставление статистических данных.
2. Завышенная интерпретация результатов.
3. Некорректные или недостаточные методы исследования
4. Недостаточная или некорректно построенная выборка.
5. Сложно читаемый текст.
6. Недостаточная постановка проблемы.
7. Предоставление неправильных или недостаточных данных.
8. Предоставление неполных, неточных или устаревших литературных источников.
9. Недостаток представленных данных.
10. Некорректно построенные таблицы или фигуры.

Несмотря на то что данные причины были сформулированы для полноценных статей, а не тезисов, за исключением 8, 10 и в некоторой степени 5-го пункта (структура тезисов не оставляет никакого пространства для литературного творчества) все эти правила можно применить и в нашем разборе (ведь по сути тезис – это статья в миниатюре).

Практически идентичные причины выделяли и другие авторы [17–19]. Более детально все эти вопросы будут раскрыты, когда мы будем рассматривать анатомию каждого из разделов тезисов. Сейчас же важно отметить, что большая часть замечаний относится к постановке проблемы и описанию материалов и методов проведенной работы. Задача рецензентов – отсеять некачественные и недостовер-

ные работы, публикация которых может скомпрометировать научный уровень съезда. О качестве исследования в первую очередь можно судить по его дизайну и используемым для достижения целей материалам.

Часть 2. «Знай самого себя»

Очень важно представлять, что такое наш тезис и для чего мы его пишем. Чаще всего тезис – лишь промежуточный этап научной работы, где-то между анализом первых непосредственных результатов исследования и кульминацией – публикацией подробных окончательных результатов проведенной работы в рецензируемом журнале. Более того, согласно обзору 19 123 представленных на международных съездах научных работ, не более 44 % из них добираются до конечного этапа своего развития [20]. «Знать самого себя» – значит понимать, что мы хотим получить в итоге публикации тезиса. Здесь следует выделить несколько основных мотиваций:

1) Привлечь внимание к своей работе еще до публикации окончательных результатов.

2) Получить возможность обсудить предварительные результаты своего исследования с научным сообществом, скорректировать или более подробно раскрыть некоторые его аспекты или сместить акценты (для крупных рандомизированных исследований даже минимальные изменения в процессе работы, безусловно, являются недопустимыми). Раннее обсуждение исследования с коллегами практически всегда способствует улучшению качества окончательной работы.

3) Получить опыт представления и удачного структурирования работы.

4) Получить возможность публикации материалов и участия в профессиональной конференции/съезде/конгрессе. Данный пункт, возможно, является не самым значимым с точки зрения самого исследования (а именно оно сегодня стоит во главе!), но для автора часто представляет одну из основных мотиваций.

Однако ни одной из поставленных задач невозможно добиться без качественно написанного тезиса. Разберем каждую его составляющую поочередно.

Перед тем как начать

Вы представляете, что бы я сделал, если бы я мог сделать все, что я могу?

Сунь-Цзы

Одно из лучших напутствий начинающим авторам в сжатой и лаконичной форме сформулировал автор известного руководства Robert A. Day: «Ключевая характеристика научного текста – ясность. Успешный научный эксперимент является результатом атаки ясного разума на ясно сформулированную проблему и получения ясно сформулированных выводов» [21].

Практически любое исследование оставляет огромный простор для детализированного изучения подгрупп пациентов, проведения различных форм многофакторных анализов, постановки вторичных задач научной работы. Задача автора тезисов — не заблудиться во всем многообразии накопленных данных. Перегруженная информацией работа теряет столь важную для нас ясность и неизбежно вырастает за рамки установленного лимита знаков. В тезисах научного исследования должна быть поставлена 1 основная и максимум 2–3 второстепенных задачи; и все приводимые методы и результаты должны быть привязаны (и необходимы!) к решению этих задач. Остальные данные должны оставаться уделом полноценной статьи, а возможно — только монографии.

Существует несколько универсальных правил написания тезисов, которые целесообразно привести до непосредственного разбора структуры каждого из их разделов. Следует помнить, что в данной форме публикации нет места для творчества и оригинальности, поэтому все — от структуры до используемых словооборотов — должно следовать определенной форме и организации.

Так, вступление с описанием актуальности проблемы (если таковое приводится) должно быть написано в настоящем времени, а вся остальная их часть — в прошедшем (так как данный этап работы уже завершен). Следует избегать использования страдательного залога, по возможности прилагательных, а также отсылок к фактам, которые присутствуют в самой работе, но не приведены в тезисах. Все сокращения должны быть расшифрованы при первом использовании за исключением измерительных единиц системы СИ. Торговых названий препаратов необходимо избегать во всем тексте. В течение всего времени написания важно помнить, что тезисы представляют собой констатацию фактов, установленных в процессе исследования, и в их рамках нет места выражению личного мнения или спекуляциям. [9, 21–24].

Название

Хотя мы никогда не слышали о глупой спешке в войне, разумность никогда не была связана с длительными задержками.
Сунь-Цзы

Правильно сформулированное название может многое рассказать о сути представляемой работы. Оно должно быть содержательным и в то же время не чрезмерно длинным. «Глупой спешкой» было бы растянуть название на целый абзац и изложить в нем все данные проведенного исследования; «разумным» же является сразу отразить его содержание, особенно дизайн, основные методы и основной изучаемый вопрос. Оптимальным объемом считается 10–15 слов [13].

В условиях доминирования электронных библиотек и поисковых систем структура названия приобретает еще большую значимость. Лаконично написанное название, в котором не используются или неправильно используются ключевые слова исследования, будет потеряно поисковым роботом, и с вашей работой смогут ознакомиться только те, кому вы ее буквально «передаете в руки». Для материалов конференций это имеет меньшее значение, поскольку они практически никогда не попадают в медицинские поисковые системы, но тезисы перед журнальными статьями всегда следует писать с расчетом на интернет-поиск. Удобно бывает спросить самого себя: «По каким словам я бы стал искать статью данной тематики?».

Название статьи правильнее воспринимать как «этикетку», нежели как предложение [21], которая должна быть яркой, не большой, но информативной.

Вступление и цели / Introduction and Aim / Purpose

Победоносные войны сначала выигрывают, а потом идут на войну; в то время как проигрывающие идут на войну и только там ищут победы.
Сунь-Цзы

Данный раздел служит для того, чтобы обосновать научную новизну и ценность работы. Из-за лимита количества знаков на большинстве научных съездов его правильно свести к четкой формулировке цели исследования [15, 25, 26].

Классическими ошибками написания данного раздела является приведение эпидемиологических данных по заболеваемости, смертности и другой отвлекающей информации. Актуальность абсолютно любого научного исследования в области онкологической колопроктологии можно обосновать высокой заболеваемостью — но это не повод писать о ней в самой выдержке, эссенции вашего научного материала. Актуальность в данном случае должна быть более узконаправленной. Правильным примером построения данного раздела может быть: «В современных исследованиях приводятся противоречивые данные относительно целесообразности проведения предоперационной лучевой терапии при ранних формах локализованного рака прямой кишки». Затрачивать более одного предложения на обоснование актуальности было бы неправильным. Впрочем, при правильно сформулированном лимите печатных знаков или слов такой вопрос даже не возникает.

Правильно сформулированная цель — залог успеха работы. Исследование с хорошим дизайном и правильно сформулированными целями будет успешным, даже если центральная гипотеза не подтвердится. Качественная формулировка задач исследования и есть победа до похода на войну по Сунь-Цзы. У каждого исследования должна быть 1 основная цель и 2–3 второстепенных, которые отражаются в тезисах. Принци-

пиальной ошибкой является указание в качестве цели исследования чего-то глобального, например: «Улучшение результатов лечения колоректального рака» и т. п. Каждое исследование — уникально и должно вносить свой, четко определенный вклад в решение таких, более масштабных проблем. Более того, цель должна формулироваться до начала проведения исследования, т. е. в то время, когда специалист еще не может быть уверен в его результатах (а что если изучаемая схема не работает? Тогда мы не улучшаем результаты, но научный вклад работы все равно будет иметь место). Правильно сформулированная цель — не подтвердить правильность гипотезы, но выяснить, правильна ли она [27]. Пример правильно выбранной цели — оценка (не улучшение, а именно оценка!) безрецидивной выживаемости при использовании новой схемы лечения. Второстепенными целями в таком случае могут быть оценка ее токсичности и, например, достигаемой степени лечебного патоморфоза.

Методы/Methods

*Тот, кто знает, когда он может воевать,
а когда нет, победит.
Сунь-Цзы*

Со времени становления позиций доказательной медицины именно методы принято считать наиболее важной частью любой научной работы. Неправильно сформулированные выводы можно исправить; неправильно посчитанные результаты — пересчитать; но именно методы являются тем фундаментом научного исследования, на котором строится все его развитие. Неправильно спланированное исследование, неполноценно собранный материал могут свести на нет все дальнейшие усилия. Невозможно сделать ценный вывод, основываясь на непоказательном материале. Методы для исследователя — как орудия и боеприпасы на войне. Мы должны знать, какое сражение нам будет по силам, и готовиться соответствующим образом. Нет смысла с ракетной установкой идти против десятка солдат, но и нельзя идти с одними штыками против хорошо экипированной армии. Нет смысла приводить данные о стадии заболевания, если целью исследования было только установить, у пациентов какого пола чаще встречается конкретное заболевание, но и нельзя ответить на вопросы преимущества определенного метода лечения, обладая только ретроспективными данными небольшой группы пациентов. Правильно написанные методы — те, прочитав которые другая исследовательская группа смогла бы полностью повторить ваш эксперимент [21].

Вполне понятно, что количество анализируемых параметров в большинстве современных научных работ будет крайне велико. И на этом этапе очень важно удержаться от соблазна выложить их в этом разделе на представление все. Подробное представление — для диссертаций, статей и научных докладов. При на-

писании «Материалов» важно все время держать в уме то, что они являются средством для достижения целей [28] и обоснованием для последующих результатов. Крайне важно не только не забыть указать какие-либо параметры, на которых будут основываться результаты, но и не написать лишней информации, не имеющей отношения к сути исследования. Например, в исследовании нового режима химиотерапии диссеминированного рака ободочной кишки совершенно лишним будет указание распределения исследуемой группы по локализации первичной опухоли (если, конечно, исследование связи первичной локализации с исходом лечения не было поставлено целью работы).

Лучше всего написание методов начинать с указания детальной информации о дизайне исследования [29]: проспективное/ретроспективное/случай-контроль, фаза, обязательно тип и метод рандомизации (для клинических исследований) и т. д., поскольку именно дизайн исследования дает представление о необходимой для реализации его задач выборке и другой информации.

После описания дизайна можно перейти к описанию исследуемой и контрольной (при условии ее наличия) группы. Обычно для этого достаточно описания ее объема, распределения стадий и локализаций заболевания. Такие часто излишне упоминаемые факторы, как распределение групп по полу, можно опустить, поскольку в 90 % случаев оно не имеет решительно никакого отношения к поставленным в исследовании целям. Приводятся только характеристики выборки, которые имеют доказанное влияние на оцениваемый в исследовании результат.

Далее указывается проведенное лечение/обследование (важно помнить о воспроизводимости опыта). Если это лекарственное лечение, необходимо полностью указывать названия препаратов (не торговые!), дозировку, дни и метод введения [30].

Если в исследовании оцениваются результаты проводимого лечения, то абсолютно необходимо указывать в конце средний период наблюдения в исследуемой группе.

Дополнительно может понадобиться указать методы проведенного статистического анализа.

Результаты/Results

Мы уже определились, что результаты — не глав-

*Возможности увеличиваются по мере того
как они достигаются.
Сунь-Цзы*

ная (хотя и наиболее цитируемая) часть тезисов научной работы. Главное, чего необходимо придерживаться в написании этого раздела, — соответствие вышеописанным методам. Нельзя представлять результаты, не описав ранее методов, при помощи которых они были получены. Основное правило — отсутствие в этом разделе новой, не упомянутой ранее,

информации об исследовании, отсутствие перегруженности излишними, не обязательными для упоминания, данными [31]. Результаты должны представляться в четком декларативном виде, при этом не допускаются какие-либо спекуляции, домыслы или выражение личного мнения [32]. Вне зависимости от того, была ли подтверждена основная гипотеза исследования, в результатах должен быть отражен как положительный, так и отрицательный результат проведенной работы [27].

В данном разделе искусство написания тезисов будет состоять в том, чтобы знать, на каком этапе работы желаемая цель достигнута, уметь кратко, но содержательно подвести итоги и оставить вновь появившиеся возможности для следующего этапа исследования или другой научной работы.

В описании результатов абсолютно недопустимо использование таких слов, как «меньше», «больше», «чаще», «реже» и т. д. Необходимо указание только конкретных абсолютных или процентных (обычно когда число наблюдений больше 100) значений, в том числе конкретных значений числа p при указании достоверности (такие выражения, как «разница статистически достоверна», некорректны) [27]. Представление таблиц и графиков в тезисах обычно не допускается, исключения составляют случаи, когда этот вопрос отдельно оговорен в правилах конкретного научного съезда.

Выводы/Conclusions

Как результаты основываются на методах, так и вы-

Качество решения — это как хорошо рассчитанный бросок ястреба, который позволяет ему нанести удар и поразить свою жертву.
Сунь-Цзы

воды должны соотноситься с целями. Нарушение этого соотношения является грубой ошибкой и часто приводит к отказу в публикации работы [33].

Наиболее частой ошибкой при написании выводов является их неоправданность, т. е. необоснованное преувеличение ценности научной работы. Например, недопустимо утверждать, что лекарство В должно быть стандартом лечения заболевания X на основании данных ретроспективного нерандомизированного исследования.

Выводы — наиболее короткая часть тезиса, но при этом именно на них будет сконцентрирована значительная доля внимания читателей. Плохая или некорректная формулировка одного предложения может оттолкнуть внимание от потенциально важного научного исследования. Искусство рассчитать каждое слово в этом предложении позволит поразить самое сердце аудитории и приковать внимание к вашей работе.

Выводы являются единственным разделом тезисов, в котором автор может высказать свое личное мнение о сути проведенной работы, но при этом следует опасаться

как чрезмерного удаления от целей исследования, так и преувеличения значимости полученных результатов в их достижении [27]. При прочих равных условиях выиграет автор менее значимой с научной точки зрения работы, который объективно оценил ее практическую ценность, но не стал преувеличивать и искусственно завышать ее достоинства и возможности практического применения.

«Золотые» соотношения. Несколько хороших правил, о которых нужно помнить перед отправкой материала.

Самое золотое правило написания тезисов является на удивление простым — перечитать написанный текст перед отправкой хотя бы один раз и исправить все возможные грамматические ошибки. Ничто так не раздражает рецензента, как обилие неточностей и опечаток на небольшом участке текста. Это создает впечатление, что рецензент уделяет тезисам больше внимания, чем сам автор.

Вторым этапом следует проверить логическую цепочку написанных тезисов. Каждая формулировка, каждое число должны быть уместны в описании конкретного исследования и соотноситься с приведенными ниже данными. «Золотая» цепочка выглядит следующим образом: Цель — Вывод. Материалы — Результаты. Результаты — Вывод. Данные этих разделов должны быть четко взаимосвязаны, без какой бы то ни было лишней или избыточной информации.

«Золотые» соотношения. Несколько хороших правил, о которых нужно помнить перед отправкой материала

Самое золотое правило написания тезисов является на удивление простым — перечитать написанный текст перед отправкой хотя бы один раз и исправить все возможные грамматические ошибки. Ничто так не раздражает рецензента, как обилие неточностей и опечаток на небольшом участке текста. Это создает впечатление, что рецензент уделяет тезисам больше внимания, чем сам автор.

Вторым этапом следует проверить логическую цепочку написанных тезисов. Каждая формулировка, каждое число должны быть уместны в описании конкретного исследования и соотноситься с приведенными ниже данными. «Золотая» цепочка выглядит следующим образом: Цель — Вывод. Материалы — Результаты. Результаты — Вывод. Данные этих разделов должны быть четко взаимосвязаны, без какой бы то ни было лишней или избыточной информации.

Заключение

Как и в «Искусстве войны» Сунь-Цзы, в нашей статье 13 глав. Современные историки ставят под сомнение цельность произведения Сунь-Цзы. Считается, что разные главы не связаны непосредственно друг с другом и, возможно, даже были написаны в различные временные периоды. Но на родине этой книги китайские военные специалисты говорят, что воспринимать ее нужно только как органическое целое, и тог-

да ее знание может принести успех. Так же и тезисы научного доклада являются органическим целым и писать их нужно имея в голове представление законченного научного исследования.

Мы надеемся, что данная статья-руководство окажется полезной нашим читателям, а приведенные правила помогут достичь многих научных побед в борьбе против людских болезней.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Moher D., Schulz K.F., Altman D.G. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001;357:1191–4.
2. Altman D.G., Schulz K.F., Moher D. et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001;134:663–94.
3. Moher D., Cook D.J., Eastwood S. et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of reporting of meta-analyses. *Lancet* 1999;354:1896–900.
4. Bossuyt P.M., Reitsma J.B., Bruns D.E. et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Ann Intern Med* 2003;138:40–4.
5. Von Elm E., Altman D.G., Egger M. et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ* 2007;335:806–8.
6. Stroup D.F., Berlin J.A., Morton S.C. et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) Group. *JAMA* 2000;283:2008–12.
7. World Health Organisation. International Clinical Trials Registry Platform 2007. <http://www.who.int/ictrp/en/>
8. Sollaci L.B., Pereira M.G. The introduction, methods, results and discussion (IMRAD) structure: a fifty-year survey. *J Med Libr Assoc* 2004;92:364–7.
9. Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical journals. *Ann Intern Med* 1997;126:36–7.
10. Plaut S.M. Preparation of abstracts, slides and presentations for scientific meetings. *Clin Res* 1982;30(1):18–24.
11. Strauss R.G. Writing, reviewing and presenting an abstract. *J Clin Apheresis* 1991;6(4):244–6.
12. Russell J.A., Woods G.W. Research communication media: creating an outstanding impression with abstracts, poster exhibits and slides. *Instru Course Lect* 1994;43:625–37.
13. Evans J.G. The art of writing successful research abstracts. *Neonatal Netw* 1994;13(5):49–52.
14. Weinstein R. How to write an abstract and present it at the annual meeting. *J Clin Apheresis* 1999;14(4):195–9.
15. Shannon S. Writing a structured abstract. *Can Assoc Radiol J* 2000; 51(6):328–9.
16. Bordage G. Reasons reviewers reject and accept manuscripts: the strengths and weaknesses in medical education reports. *Acad Med* 2001;76(9):889–96.
17. Pierson D.J. The top 10 reasons why manuscripts are not accepted for publication. *Respir Care* 2004;49(10):1246–52.
18. Sullivan E.J. The top 10 reasons a manuscript is rejected (editorial). *J Prof Nurs* 2002;18(1):1–2.
19. Davidson A.J., Carlin J.B. What a reviewer wants. *Pediatric Anesthesia* 2008;18:1149–56.
20. Von Elm E., Costanza M.C., Walder B., Tramer M.R. More insight into the fate of biomedical meeting abstracts: a systematic review. *BMC Med Res Methodol* 2003;3(1):12–22.
21. Robert D.A., Barbare G. How to write and publish a scientific paper. A text book. 6th ed. Cambridge University Press: UK.
22. Schulman E.R. How to write a scientific paper. *Ann Improb Res* 2006;2:8–11.
23. Cremmins E. The Art of Abstracting 2nd Edition, Info Resources Press, 1996.
24. Van Wagenen K. Writing a Thesis: substance and style. Englewood Cliffs: Prentice Hall, 1991.
25. Kraft A.R., Collins J.A., Carey L.C., Skinner D.B. Art and logic in scientific communications: abstracts, presentations and manuscripts. *J Surg Res* 1979;26(6):591–604.
26. Lotti M. How to write and publish a scientific paper. *J Eur Acad chronologically as per its order of appearance in. Dermatol Venerol* 1995;5:56–7.
27. Pierson D.J. How to write an abstract that will be accepted for presentation at a national meeting. *Respir Care* 2004 Oct;49(10):1206–12.
28. Shukla S. How to write a scientific paper. *Indian J Surg* 2007;69:43–6.
29. Peat J., Elliot E., Baur L., Keena V. Scientific Writing. Easy when you know how. London: BMJ Publishing Group;2002:1–85.
30. Todorovic L. Original (scientific) paper – the IMRAD layout. *Archive of Oncology* 2003;11(3):203–5.
31. Babor T.F., Stenius K., Savva S. (eds) Publishing Addiction Science: a Guide for the Perplexed. SAMSHA (an ISAJE/WHO co-publication). P. 204.
32. Branson R. Anatomy of a Research Paper. *Respiratory Care* 2004 Oct;49(10):1222–8.
33. Webster R.I. Let us re-write the scientific paper. *Eur J Soil Sci* 2003;54:215–8.

Современные подходы к химиотерапии в комплексном лечении локализованного рака толстой кишки

И.С. Базин, К.Г. Мамонтов

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Базин Игорь Сергеевич bazin_onk@mail.ru

Ежегодная заболеваемость раком толстой кишки (РТК) в мире составляет более миллиона человек, половина из них умирает. Мировое соотношение смертности к заболеваемости – 0,52. В структуре заболеваемости в Российской Федерации эта форма рака составляет 9,8 % у мужчин и 11,7 % – у женщин, при этом она постоянно растет: так, прирост заболеваемости за 5 лет (2002–2007) составил 14,9 % для ободочной кишки и 10 % – для прямой кишки. В структуре смертности это 11% от всех опухолей у мужчин и 15,4 % от всех опухолей у женщин. Таким образом, в нашей стране это актуальная проблема, значение которой возрастает с каждым годом.

Тем более остро встает вопрос об улучшении результатов лечения этой когорты больных. Достигнуть поставленной цели возможно, внедряя в клиническую практику современные технологии, основанные на понимании биологии опухоли и мультидисциплинарном подходе к лечению на всех этапах течения болезни. Представленный ниже обзор резюмирует роль химиотерапии (ХТ) в лечении локализованного РТК (ч. 1), в дальнейшем планируется аналогичный обзор по диссеминированному раку (ч. 2).

В статье изложены результаты последних рандомизированных исследований по лечению РТК и даны рекомендации по применению ХТ в зависимости от распространенности заболевания, приведено мнение ведущих европейских экспертов в этой области.

Ключевые слова: химиотерапия, рак толстой кишки, мультидисциплинарный подход к лечению рака толстой кишки

Modern trends in colon cancer chemotherapy

I.S. Bazin, K.G. Mamontov

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

More than 1 million patients get diagnosed with rectal cancer annually, half of them die. Worldwide mortality to incidence ratio is – 0.52. This cancer type accounts to 9.8 % of all cancer incidence in males and 11.7 % in females. Colorectal cancer incidence in Russian Federation is increasing, during 2002–2007 colon cancer incidence increased by 14.9 % and rectal cancer incidence increased by 10 %. Colorectal cancer accounts for 11 % of cancer deaths in male and 15.4 % in female. Thus, it is an important healthcare problem in our country.

An even more important question is improvement of treatment results in this patient group. This aim can be achieved by introducing modern technologies in clinical practice, based on understanding tumor biology and multidisciplinary approach to treatment on all disease stages. This review summarizes the role of chemotherapy in localized rectal cancer treatment (part 1), another review is being prepared for publication dealing with problems of disseminated colorectal cancer treatment.

Results of latest randomized clinical trials on colorectal cancer, recommendations on chemotherapy depending on tumor stage and opinions of leading European experts in the field are presented in the article.

Key words: chemotherapy, colon cancer, multidisciplinary approach to colon cancer treatment

Введение

По данным Международного агентства по изучению рака, в 2007 г. в мире зарегистрировано более миллиона первичных больных раком толстой кишки (РТК) (1 071 000), что составляет 8,7 % от всех злокачественных опухолей. В структуре заболеваемости РТК занимает 4-е место у мужчин после рака легкого, рака желудка и рака предстательной железы и 3-е место у женщин после рака молочной железы (РМЖ) и рака шейки матки.

Заболеваемость РТК увеличивается в странах Африки, Азии, особенно в Японии, медленно растет в Северной и Восточной Европе, стабилизируется в западной Европе и уменьшается в Северной Америке.

Смертность от РТК в 2007 г. составила 603 000 больных (приблизительно 56 % от всех заболевших).

Мировое соотношение смертности к заболеваемости – 0,52.

Очень разнятся цифры 5-летней выживаемости больных РТК: 65 % в Северной Америке, 54 % в Западной Европе, 34 % в Восточной Европе и 30 % в Индии, 15 % в Центральной Африке [1].

В Российской Федерации в 2007 г. РТК заболело 54 738 человек (рак ободочной кишки (РОК) диагностирован у 30 814 пациентов и рак прямой кишки (РПК) у 23 924). В структуре заболеваемости эта форма занимает 9,8 % у мужчин и 11,7 % у женщин, стандартизованные показатели заболеваемости для мужчин 27/100000 (мировой стандарт) и для женщин 19,8/100000. Прирост заболеваемости РТК в России за 5 лет (2002–2007) составил 14,9 % для ободочной кишки и 10 % для прямой кишки (ПК).

В 2007 г. от РТК в нашей стране умерло 37 111 человек (от РОК — 20 669, РПК — 16 442). В структуре смертности это 11 % от всех опухолей у мужчин и 15,4 % от всех опухолей у женщин. Эта форма рака как причина смертности в России занимает 3-е место у мужчин (после рака легкого и рака желудка) и 2-е место у женщин (после РМЖ).

Отмечается увеличение смертности от РТК. Прирост смертности за 2002–2007 гг. в стандартизированных показателях составил для мужчин 10,8 % при РОК и 6,4 % при РПК, у женщин эти цифры чуть ниже — 9,9 % и 3,6 % соответственно.

Соотношение смертности и заболеваемости в нашей стране равно 0,677, что хуже мировых показателей [2].

Алгоритм ведения больных раком толстой кишки

Диагностика РТК складывается из определенного алгоритма действий, от которых зависит стадирование заболевания, определяющее дальнейшую лечебную тактику, и состоит из осмотра проктолога с обязательным ректальным осмотром, взятием проб кала на скрытую кровь. В последующем выполняется колоноскопия с биопсией — главный метод обследования. Важной задачей диагностики является выяснение распространенности заболевания. Стандартом служит компьютерная томография (КТ) — метод, позволяющий судить о состоянии забрюшинных лимфатических узлов (ЛУ), печени, поджелудочной железы, надпочечников и др. Магнитно-резонансная томография (МРТ) обязательна для оценки местного распространения при РПК. Также в последнее время в клиническую практику активно внедряется трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), позволяющее предварительно оценить степень местного распространения при РПК. Место позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в первичной диагностике заболевания и его распространенности в настоящее время обсуждается. ПЭТ скорее следует применять для мониторинга после операции или у больных с полной клинической ремиссией.

Алгоритм ведения больных РТК может быть сформулирован следующим образом:

1. **Диагноз и стадирование:** колоноскопия, биопсия, КТ ± МРТ.

2. **Лечение:**

РОК: отдаленные метастазы — а) нет; б) есть.

а) Отдаленных метастазов нет. Операция и гистологическое стадирование.

- I стадия, II стадия низкий риск — без дополнительного лечения.

- II стадия высокий риск и III стадия — адьювантная терапия.

б) Отдаленные метастазы есть (только в печени или в других органах тоже).

- Только в печени (поражено менее 50 % ткани печени, 4 узла или менее в одной доле) — операция и затем адьювантная химиотерапия (ХТ).

- Только в печени, поражено > 50 % органа или > 4 опухолевых узла — неoadьювантная терапия с последующей операцией при достижении резектабельности.

- Метастазы в другие органы — лекарственная терапия, возможна паллиативная операция на первичном очаге.

РПК: отдаленные метастазы — а) нет; б) есть.

а) Отдаленных метастазов нет.

- При T1 или T2 основной метод хирургический, химиолучевая терапия (ХЛТ) обсуждается.

- При T3/T4 и/или N1 — неoadьювантная ХЛТ с целью снижения стадии и последующая операция.

б) Отдаленные метастазы есть (только в печени, есть в других органах ± в печени).

- Метастазы только в печень — (поражено менее 50 % ткани печени, 4 узла или менее в 1 доле) — операция и затем адьювантная ХТ.

- Метастазы в другие органы — лекарственная терапия, возможна паллиативная операция на ПК.

Основные аспекты хирургического лечения рака толстой кишки

При РОК характер оперативного вмешательства на первичной опухоли, а также объем лимфодиссекции определяется стадией процесса.

При раке *in situ* (TisN0M0) и I стадии T1N0M0 заболевания могут быть выполнены малоинвазивные вмешательства: мукозэктомия, полипэктомия или экономные резекции кишки. Следует отметить, что при I стадии (T1) частота метастазов в лимфатический узлах (ЛУ) варьирует от 0 до 20 %. (Экспертный совет ESMO, 2011, в печати). В случае G₁₋₂ при отсутствии лимфатической инвазии риск метастазирования составляет менее 4 % (низкий риск), что позволяет ограничиться полипэктомией. В случае более высокого риска прогрессирования (G > 2, инфильтрация подслизистого слоя, лимфатическая или венозная инвазия) или инвазивного рака в полипе, даже при R0 полипэктомия дополняется стандартной резекцией кишки.

При местном распространении опухоли > T2 также выполняются различные варианты резекции ПК. Для точного стадирования процесса должны быть изучены не менее 12 ЛУ, в противном случае резко возрастает риск неправильного стадирования, что приводит к ухудшению выживаемости, так как пациенты не получают адекватного лечения.

В последние годы все шире используются лапароскопические резекции кишки, в ряде клиник вытесняя открытые вмешательства, при этом отдаленные результаты не ухудшаются.

Хирургия рака прямой кишки

Хирургическое лечение РПК технически сложнее, чем РОК. В последние 10-летия в хирургическом лечении РПК отмечены значительные успехи, в первую очередь благодаря качественной предоперационной диагностике, совершенствованию технических средств, применяемых в хирургии, внедрению принципов тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ) и т. д. Тип операции при РПК, так же как и при РОК, определяется стадией процесса.

Согласно заключению группы европейских экспертов в 2010 г., в случае формирования низкого коло ректального или колоанального анастомозов во время резекции ПК, всем больным должна выполняться превентивная илеостомия или трансверзостомия.

При очень ранней стадии (сT1sm1/2) методом выбора является трансанальная эндоскопическая мукоэктомия. Эта операция проводится по специальным методикам с обязательным иссечением в пределах мышечного слоя. Распространенное иссечение петель не соответствует онкологическим нормам и не проводится при раке.

В зависимости от локализации опухоли выполняют различные типы резекций ПК. Пятилетняя выживаемость после таких операций при стадиях Dukes A, B, C – 96, 84, 67 % соответственно [3].

Резекция ПК с выполнением ТМЭ признана стандартом хирургического лечения. Кишка удаляется с обязательным изучением дистального и латерального краев резекции. Эта операция рекомендуется при локализации опухоли в средней и нижней трети ПК. Для опухолей, локализующихся в верхней трети ПК (10–15 см от ануса), достаточной операцией является резекция. При этом также удаляется мезоректальная клетчатка на 5 см ниже опухоли. При опухолях, локализующихся в области ректо-анального перехода, могут выполняться брюшно-промежностные резекции или экстирпации с или без сохранения сфинктерного аппарата. Лапароскопическая хирургия может привести к тем же результатам, что и стандартные операции, но должна выполняться в специализированных центрах и не вправе использоваться в качестве стандартного метода.

Если после предоперационной терапии достигается полная регрессия опухоли, то объем операции может быть сокращен вплоть до мукоэктомии, окончательно это определяется при патоморфологическом исследовании.

Комбинированное и комплексное лечение раннего рака толстой кишки

Адьювантная ХТ после радикального хирургического лечения снижает риск развития рецидива и смерти на 3–5 % при II стадии и на 15–20 % при III стадии РТК. В клинической практике могут быть излечены только операцией около 80 % больных II стадии и лишь около 50 % – при III стадии заболевания. Решение об адью-

вантной терапии должно приниматься на индивидуальной основе с учетом характеристик пациента (функциональный статус, возраст, сопутствующие заболевания, предпочтения больного) и особенностей опухоли (патологическая стадия, степень дифференцировки, риск развития рецидива).

Молекулярные маркеры, необходимые для принятия решения о назначении адьювантного лечения, в настоящее время не определены. Тестирование MSI/MMR выполняется при подозрении на наследственный РТК (Schmol et al., 2011 – в печати JCO).

Послеоперационное лечение при локализованном РОК

Целями послеоперационного применения химиопрепаратов является улучшение показателей безрецидивной (БРВ) и общей послеоперационной выживаемости.

При раке I стадии адьювантная ХТ не проводится из-за высоких результатов чисто хирургического лечения – БРВ превышает 90 %.

При РТК II стадии (28 % от всех случаев РТК) ситуация с назначением адьювантной ХТ неоднозначна. Связано это с широкой вариабельностью проявлений заболевания. Пятилетняя выживаемость при IIA (T3N0M0) стадии составляет 65–73 % и IIB (T4N0M0) – 51–60 % [4, 5].

Адьювантная терапия при II стадии заболевания целесообразна при высоком риске развития рецидива и прогрессирования. То есть при T4 (IIB стадия), при низкой дифференцировке опухолевых клеток (G III/IV), перинеуральной лимфатической или васкулярной инвазии, обструкции просвета кишки опухолью, перфорации кишки, положительном или неисследованном крае резекции и если после операции было исследовано менее 12 ЛУ [6, 7, 8].

Стандартом адьювантной терапии многие годы считался режим клиники Мэйо.

В исследовании QUASAR-1 на 3 239 больных со II стадией было показано увеличение 5-летней БРВ на 4 % у больных, получавших адьювантную терапию [9, 10].

В международном исследовании MOSAIC сравнили комбинацию клиники Мэйо FU + LV и FOLFOX4.

Выигрыш от комбинации FOLFOX4 у пациентов с II стадией РТК получено не было. Тем не менее при субпопуляционном анализе для больных со IIB стадией выигрыш в БРВ составил 7,2 % по сравнению с комбинацией клиники Мэйо, в абсолютных цифрах выжили после FU + LV – 74,9 %, после FOLFOX4 – 82,1 %. [11]. Отмечался рост не связанных с опухолью смертей, обусловленный добавлением в комбинацию оксалиплатина [12].

Тем не менее, по последним данным NSABP (протокол C05-C08), отмечено преимущество в 5-летней выживаемости на 2–3 % у больных со IIB стадией заболевания, получавших терапию с включением оксалиплатина [13].

Комбинации с иринотеканом не продемонстрировали преимуществ в сравнении с режимом клиники Мэйо.

Возможные режимы адъювантной терапии РТК у пациентов со II стадией заболевания группы высокого риска: FU + LV, кселода, FOLFOX/XELOX [14].

Таким образом, пациенты с высоким риском II стадии должны получать адъювантную терапию, по крайней мере фторпиримидинами. Комбинации, включающие оксалиплатин, могут рассматриваться для лечения этих больных при наличии множественных факторов риска или молодом возрасте.

Стадия III РТК в современной клинической практике является абсолютным показанием к применению профилактической ХТ.

Важным фактом является то, что начинать профилактику необходимо как можно раньше – желательнее с 3-й недели до максимум 8-й недели после операции. Если лечение задерживается более чем на 12 недель, различий в БРВ и общей выживаемости (ОВ) между пациентами, получавшими адъювантную терапию и контролем, нет [15]. Проводиться адъювантная терапия должна в течение 6 мес [16]. В настоящее время проводится международная оценка продолжительности адъювантной терапии – IDEA метаанализ 6 проспективных исследований 12 000 больных – результаты будут представлены в 2014 г.

Как и при II стадии (высокий риск прогрессирования), стандартом адъювантной терапии до последнего времени был режим клиники Мэйо. Считается, что адъювантная терапия фторурацилом и лейковорином увеличивает БРВ больных с III стадией до 30 % и ОВ до 20 %.

Капецитабин (2500 мг/м² 1–14-й дни, каждые 3 нед, 8 циклов) сравнивался с режимом Мэйо при III стадии РТК в исследовании X-ACT. Результаты оказались одинаковыми: так, БРВ в течение 5 лет – 63,2 % для кселоды и 59,8 % – для режима Мэйо ($p = 0,104$) и 5-летняя выживаемость 71,4 % и 68,4 % также статистически не достоверны ($p = 0,06$) [17]. Тем не менее, капецитабин безопаснее, лучше переносится пожилыми пациентами [18]. Выявлена прямая взаимосвязь между частотой развития ладонно-подошвенного синдрома и 5-летней ОВ больных (нет ЛПС – 66,25%; ЛПС I–III степени – 73,78 %) [19].

Комбинации с включением оксалиплатина (FLOX, FOLFOX, XELOX) превосходят монотерапию фторпиримидинами с точки зрения БРВ и ОВ [20, 21, 22]. В уже упоминавшемся исследовании MOSAIC 6-летняя выживаемость больных РТК III стадии составила 73,0 % после FOLFOX4 и 68,6 % – при схеме De Gramont. Абсолютные цифры 4-летней БРВ после FOLFOX4 78,2 %, после FU + LV – 72,9 % [23].

Таким образом, пациенты с III стадией должны получать адъювантную терапию с включением фторпиримидинов и оксалиплатином. Предпочтение следует отдать инфузиям 5-фторурацила или кселоде (FOLFOX, XELOX), так как при болюсном введении фторурацила (FLOX) токсичность значительно выше [24, 25].

При выборе между внутривенными и оральными фторпиримидинами предпочтение следует отдать последним (если приемлемо), так как это позволяет избежать осложнений, связанных с установкой центрального катетера.

Режимы с включением в комбинацию иринотекана были изучены в ряде крупных рандомизированных ис-

Таблица 1. Адъювантная терапия РТК

Режим	Препарат/дозы/расписание	Интервал	№ циклов
Монотерапия			
Капецитабин	Капецитабин 1250 мг/м ² р. о. дважды в день	22	8
LV + 5FU de Gramont	5FU 400 мг/м ² в/в болюсно и LV 200 мг/м ² в/в, затем 5FU 600 мг/м ² в/в 22-часовая инфузия в течение 2 дней	15	12
Комбинации			
XELOX	Капецитабин 1000 мг/м ² р. о. дважды в день 14 дней Оксалиплатин 130 мг/м ²	22	8
mFOLFOX6	5FU 400 мг/м ² в/в болюсно и LV 400 мг/м ² в/в, затем 5FU 2400 мг/м ² в/в 46-часовая инфузия Оксалиплатин 85 мг/м ²	15	12
FOLFOX4	5FU 400 мг/м ² в/в болюсно и LV 200 мг/м ² в/в, затем 5FU 600 мг/м ² в/в 22-часовая инфузия в течение 2 дней Оксалиплатин 85 мг/м ²	15	12

Таблица 2. Алгоритм лечения раннего РОК

Стадия		Лечение					
		Хирургическое лечение	Морфология	Клинический риск	Дополнительные операции	Возраст	Послеоперационное лечение (6 мес)
0/I	Tis-T1N0	Полипэктомия	< G3, L0, R0	Низкий (метастазы в ЛУ в 4 %)			—
			> G ₂ , L1, V1, инвазия в субмукозу	Высокий	Широкая хирургическая резекция		
I	> T1	Широкая хирургическая резекция и анастомозы		—	—		—
II	T3-4N0			Низкий	—		Фторпиримидины
				Высокий: изучено < 12 ЛУ, L1, V1, PN1, > G ₂ , pT4, непроходимость, перфорация	—	< 70 лет	Фторпиримидины + оксалиплатин
					—	> 70 лет	Фторпиримидины
III	N+				—	< 70 лет	Фторпиримидины + оксалиплатин
						> 70 лет	Фторпиримидины

следованиях. Комбинация иринотекана с 5-фторурацилом и лейковорином при сравнении с комбинацией FU + LV не привела к статистически значимому повышению БРВ и ОВ — исследования: PETACC-3 (FOLFIRI vs FU/LV); ACCORD-2 (FU/LV + IRI) и др. [26, 27, 28].

Продолжаются исследования по адьювантной терапии РОК комбинаций XELOX (исследование NO16968), XELIRI и комбинаций на основе японского препарата S-1.

Комбинации XT, рекомендованные для адьювантной терапии РОК, представлены в табл. 1.

Данные комбинированного анализа исследований MOSAIC и NSABP C07 показали, что у больных старшей возрастной группы (> 70 лет) отсутствует выигрыш в выживаемости при включении в профилактические схемы оксалиплатина (OS HR: 1,18; 95 % CI: 0,90–1,57 против IVR: 0,81; 95 % CI: 0,71–0,93 соответственно) [29].

Однако в исследовании комбинации XELOX был прослежен незначительный выигрыш в БРВ и ОВ при добавлении оксалиплатина в обеих возрастных группах, но данные были недостоверными для БРВ ($p = 0,6222$) и ОВ ($p = 0,7065$) [30].

Монотерапия фторпиримидинами является методом выбора в лечении пожилых больных, но оксалиплатин с осторожностью может использоваться и у пациентов в хорошем общем состоянии.

В нескольких исследованиях PETACC-8, AVANT, QUASAR2, NCCTG, E5202 изучается адьювантная тера-

пия по схеме FOLFOX ± BV. По предварительным данным исследования AVANT бевацизумаб негативно отражается на результатах лечения [31].

Алгоритм послеоперационного лечения РОК суммирован в табл. 2.

Лечение локализованного рака прямой кишки

Тактику лечения больных РПК определяет мультидисциплинарная команда в составе хирурга, химиотерапевта и радиолога.

Европейские эксперты предлагают определять пациентов в одну из 5 групп в зависимости от клинической стадии (Консенсус европейских экспертов, 2011):

- Очень ранняя — T1 1/2 sm.
- Ранняя — > T1 sm.2-T2, T3a/b мезоректальная фасция не поражена N0 и локализация в верхней или средней трети ПК.
- Промежуточная — T3a/b мезоректальная фасция не поражена, N0, в нижней трети ПК, > T3b, T4 ограниченная леватором и/или тазовой брюшиной.
- Местно-распространенная — T3 мезоректальная фасция заинтересована, T4, пораженные латеральные ЛУ.
- Синхронные метастазы.

Целями предоперационного лечения служат: снижение риска местного рецидива, улучшение резектабельности (повышение частоты R0 резекций), возможность сохранить сфинктер и избежать колостомы.

При очень раннем РПК альтернативой хирургии может служить лучевая терапия (ЛТ), однако проводить ее следует в специализированных центрах.

При раннем раке предоперационная ЛТ (короткий курс 5 × 5) с последующей резекцией кишки проводится при локализации опухоли в средне- и нижеампулярном отделах ПК. Если опухоль расположена выше, ограничиваются операцией. Послеоперационная ЛТ применяется при позитивном крае резекции или наличии других факторов риска.

При промежуточной стадии выполняют предоперационное химиолучевое лечение или короткий курс ЛТ. Оба метода эквивалентны с точки зрения местного контроля и выживаемости, но короткий курс облучения менее токсичен.

При местно-распространенном процессе используют предоперационную ХЛТ (монотерапия фторпиримидинами).

Есть 2 подхода к предоперационной ЛТ. Это короткий курс 5 × 5 Гр с последующей операцией на 7–9-й дни от начала облучения и длительный курс ЛТ 45–50,4 Гр с операцией на 6–8-й неделе. Последний анализ свидетельствует в пользу того, что доза должна быть не менее 50 Гр. Возможно применение брахитерапии и интраоперационного облучения.

Длительная ЛТ всегда сочетается с применением фторпиримидинов, в стандарте это фторурацил с лейковорином 6–10 раз в течение облучения. Эта методика обеспечивает лучший контроль, чем одно облучение [32, 33, 34], применяют также оральные фторпиримидины капецитабин или UFT (см. табл. 3).

NSABP-исследование показало, что 5-ФУ и капецитабин эквивалентны, а последнее AIO-исследование по

сравнению 5-ФУ и капецитабина в периоперационной терапии (неoadъювантной ХЛТ и адъювантной ХТ) продемонстрировало тенденцию к улучшению эффективности капецитабина для локального контроля и DFS [37]. Учитывая лучшую переносимость капецитабина, амбулаторное лечение и данные клинических исследований, предпочтение должно быть отдано последнему, а не 5-фторурацилу [42, 43].

Комбинации с оксалиплатином или иринотеканом были исследованы во II и III фазах клинических исследований (STAR-01, Prodigе 2 и NSABP R04) в отношении локального контроля. Несмотря на первые, многообещающие результаты терапии 5-ФУ/оксалиплатин или капецитабин/оксалиплатин, частота местных полных патологических ремиссий не увеличилась по сравнению с монотерапией фторпиримидинами [41, 44, 45]. Только в немецком CAO/ARO/AIO-04 исследовании было отмечено увеличение частоты полных морфологических ремиссий на 4,5 % [41]. Тем не менее, местный контроль не влияет на выживаемость, как это было недавно показано [46]. Таким образом, прежде чем делать окончательные выводы о пользе комбинаций фторпиримидинов и других препаратов, должны быть получены данные по выживаемости текущих исследований (PETACC 6 и др.).

В настоящее время ХЛТ с фторпиримидинами является стандартом медицинской помощи в Европе, в то время как их сочетание вместе с оксалиплатином или другими препаратами остается экспериментальным и не должно рутинно использоваться. По комбинациям ХЛТ с целевыми препаратами (бевацизумаб, цетуксимаб) получены интересные, но противоречивые данные, пока целевые препараты не используются в рутинной практике в сочетании с ЛТ [47–50].

Таблица 3. Режимы предоперационной ХЛТ РПК

Режим	Автор
5-FU 325–350 мг/м ² + LV 20 мг/м ² в/в болюс, 1–5-й дни, 1-я и 5-я нед	(Bosset, Collette et al., 2006; Roh, Colangelo et al., 2009) [54]
5-FU 400 мг/м ² + LV 100 мг в/в болюс, дни 1, 2, 11, 12, 21, 22-й	(Braendengen, Tveit et al., 2008) [34]
5-FU 225 мг/м ² в/в длительная инфузия в момент ЛТ, 5 дней в нед, вместе с ЛТ	(O'Connell, Martenson et al., 1994; Roh 2011) [35, 36]
Капецитабин 825 мг/м ² 2 р/д в течение облучения 5 дней в нед	(Hofheinz 2011; Roh 2011) (ongoing PETACC 6 trial) [36, 37]
UFT (300–350 мг/м ² /день) и LV (22.5–90 мг/день) р.о. ежедневно	(Schiebe, Reese et al., 2002; Cacheux et al., 2008; Jakobsen, 2011) [38, 39, 40]
5-FU 250 мг/м ² в/в длительная инфузия дни 1–14-й и 22–35-й и оксалиплатин 50 мг/м ² в/в дни 1, 8, 22, 29-й	(Roedel 2011) [41]

Таблица 4. Стандартные режимы адьювантной ХТ РПК

Режим	№ курсов	Автор
5-FU 350–370 мг/м ² + LV 20–25 мг/м ² в/в болюс, 1–5-й дни, каждые 4 нед	4 (6)	(Bosset, Collette et al., 2006; Gray, Barnwell et al., 2007) [32, 57]
5-FU 500 мг/м ² в/в продленная инфузия, 1–5-й дни, каждые 4 нед	4	(Sauer, Becker et al., 2004) [53]
5-FU 500 мг/м ² + LV 100 мг, в/в болюс 1, 2-й дни, каждые 2 нед	8	(Braendengen, Tveit et al., 2008) [34]
Capecitabine 2000–2500 мг/м ² р. о. 1–14-й дни, каждые 3 нед	5–6 (8)	(ongoing PETACC 6) (Twelves, Wong et al., 2005; Hofheinz, 2011) [37, 42]

Короткий курс предоперационной ЛТ предпочтительнее длительного облучения по некоторым параметрам — он значительно проще, менее токсичен и экономически рентабельнее. Но критики данного подхода в качестве основного аргумента в пользу пролонгированного облучения говорят, что при коротком курсе опухоль не успевает уменьшиться в размерах за те несколько дней, которые проходят до операции. Однако в последнее время было показано, что при коротком курсе ЛТ сокращение опухоли достигается, если операцию откладывают на 6–8 нед (продолжающееся исследование Шведской группы).

При проведении длительного курса предоперационной ХЛТ повышаются резектабельность, частота полных патоморфологических ремиссий, увеличивается число сфинктеросохраняющих операций, при низкой локализации опухоли, а также снижается риск развития рецидива [51].

Предоперационная ХЛТ обязательна при больших опухолях или местно-распространенном процессе. Она в сочетании с последующей адьювантной терапией значительно снижает риск местного рецидива, менее токсична, увеличивает частоту сфинктеросохраняющих операций в сравнении с послеоперационной ХЛТ [52–54]. Тем не менее, БРВ и ОВ для обоих методов одинаковы. В настоящее время стандартом лечения следует признать периоперационную ХЛТ.

Послеоперационная ХЛТ осуществляется в течение 6 мес после операции. Стандартом являются 6 курсов ХТ фторурацилом (болюс или инфузия) совместно с облучением СОД 50 Гр (1,8–2 Гр на фракцию) в циклы 1, 2 или 3 и 4. Основное преимущество послеоперационной ХЛТ перед предоперационной заключается в лучшем подходе к отбору пациентов, нуждающихся в этом лечении. В современной клинической практике в Европе послеоперационное лечение назначается только

в случае, если предоперационная терапия не проводилась (перфорация, непроходимость и т. д.).

Значение адьювантной терапии при РПК недостаточно оценено из-за малого числа исследований. Однако адьювантная терапия фторпиримидинами снижает частоту метастазирования и улучшает выживаемость [55, 56], что согласуется с результатами исследования QUASAR для подгруппы больных РПК. В данной подгруппе риск рецидива снизился на 50 % и отмечена тенденция к увеличению ОВ [57]. В случае если применялась предоперационная ЛТ, никаких статистических различий получено не было, возможно это связано с небольшим (203) числом больных. Результаты EORTC-исследования не показали статистически значимого улучшения БРВ и ОВ, что согласуется с исследованием QUASAR. Таким образом, однозначного ответа на вопрос о роли адьювантной терапии в лечении РПК по данным исследований III фазы нет.

В США стандарт лечения местно-распространенного РПК — химиотерапия фторпиримидинами или FOLFOX. Продолжаются международные исследования, сравнивающие 5-FU/LV с FOLFOX или FOLFIRI. Исследования PETACC 6 и немецкое исследование ARO/CAO/AIO, возможно, дадут в 2013 г. ответ о роли послеоперационной терапии в лечении РПК.

В настоящее время адьювантная терапия при РПК применяется у больных со II стадией заболевания (высокий риск) и III стадией заболевания. Стандартные режимы адьювантной терапии представлены в табл. 4.

Приведенные выше данные проведенных клинических исследований позволили группе европейских экспертов в области лечения колоректального рака сформулировать алгоритм лечения РПК (табл. 5).

Стандарты диагностики и лечения колоректального рака будут даны в рекомендациях ESMO — консенсус конференции в 2011 г.

Таблица 5. Алгоритм лечения РПК

Локализация опухоли	Размеры опухоли и показатель T	Диагностический метод		Предоперационное лечение	Операция	Гистологическое заключение	Послеоперационное лечение	
		Выбор 1	Выбор 2				Выбор 1	Выбор 2
Независимо от локализации опухоли	Очень ранний рак: cT1 sm1	ТРУЗИ			Трансанальная микро- пическая хирургия	$> pT1sm2, > G_1^1, VI, PN1$	Полная мезоректальная резекция	ХЛТ
	cT1 sm2				Трансанальная микро- скопическая хирургия			
Нижняя локализация (до 5 см) и необходимо выполнение брюшно- промежностной резекции (БПР)		МРТ	ТРУЗИ	ХЛТ или ЛТ (5 × 5) или ничего	БПР (или, если возможно, полная мезоректальная резекция)	stm+, N+, перфорация кишки	Химиолучевая терапия (если не было до операции) или LVFU ± Oх (4–6 мес)	
	Ранний рак cT1 sm2/3, T2	МРТ	ТРУЗИ		Полная мезоректальная резекция	stm+, N+, перфорация кишки	ХЛТ	
	cT3a/b N0	МРТ	ТРУЗИ	ЛТ (5 × 5) или ничего	Полная мезоректальная резекция	stm+, N+, перфорация кишки	ХЛТ (если не было до операции) или LVFU ± Oх (5,5–6 мес)	
	Промежуточная степень распространения: cT3 mTf+, cT4 - ограниченная поражаем леватора или тазовой брюшины	МРТ	Многорезное КТ	ХЛТ или ЛТ (5 × 5)	Полная мезоректальная резекция			LVFU ± Oх (4–6 мес)
Высокая локализация (> 10–15 см)	Распространенная опухоль: (cT3 mTf+, cT4, метастазы в латеральных ЛУ)	МРТ	Многорезное КТ	ХЛТ или ЛТ (5 × 5)	Полная мезоректальная резекция		LVFU ± Oх (4–6 мес)	
	Ранний рак					Стадия I или II (низкий риск)	(LVFU)	
	Промежуточная степень распространения	КТ		ЛТ (5 × 5) или ничего	Полная (промежностная) мезоректальная резекция	Стадия II (высокий риск: < 12 ЛУ, L1, VI, PN1, > G ₂ , pT4, непроходимость, перфорация)	LVFU ± Oх (6 мес)	
	Распространенная опухоль			ХЛТ		Стадия III	LVFU ± Oх (6 мес)	

Примечание: Sm – глубина инвазии в субмукозу; подлизистый слой делится на 3 части: верхняя треть (sm1), средняя треть (sm2) и нижняя треть (sm3); APR – abdominoperineal resection; mTf – мезоректальная фасция; ТРУЗИ (ERUS) – трансректальное УЗИ; V – инвазия в венозные сосуды; PN – перинеуральная инвазия; stm – края резекции; L – инвазия в лимфатические сосуды; LVFU – лейковорин + 5-фторурацил; Oх – оксалиплатин.

1. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108.
2. Давыдов М.И., Аксель Е. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2009; т. 20: приложение 1.
3. Dorrance H.R., Docherty G.M., O'Dwyer P.J. Effect of surgeon specialty interest on patient outcome after potentially curative colorectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 2000Apr;43(4):492–8.
4. Greene F.L., American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society. *AJCC Cancer Staging manual* 2002;1:116.
5. Gill S., Loprinzi C.L., Sargent D.J. et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004;22(10):1797–806.
6. Guidelines NCCN, version 1 2008.
7. Chang G. J., Rodriguez-Bigas M.A. et al. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(6):433–41.
8. Quah H.M., Chou J.F. et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 2008;51(5):503–7.
9. Gray R.G. et al. ASCO annual meeting, 2004; abstr. 3501.
10. Gray R., Barnwell J. et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007;370(9604):2020–9.
11. De Gramont A., Boni C., Navarro M. ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. *J Clin Oncol* 2007 June 20;25(18S):4007.
12. Teixeira L., Hickish T. Efficacy of FOLFOX4 as adjuvant therapy in stage II colon cancer (CC): A new analysis of the MOSAIC trial according to risk factors. *J Clin Oncol* 2010;28(15s):abstr. 3524.
13. Yothers G., Allegra C. The efficacy of oxaliplatin (Ox) when added to 5-fluorouracil/leucovorin (FU/L) in stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl); abstr. 3507.
14. Guidelines NCCN, version 3 2010.
15. Berglund A., Cedermark B. et al. Is it deleterious to delay the start of adjuvant chemotherapy in colon cancer stage III? *Ann Oncol* 2008;19(2):400–2.
16. Andre T., Colin P. et al. Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2003;21(15):2896–903.
17. Twelves C., Wong A. et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352(26):2696–704.
18. Scheithauer W. et al. *Ann Oncol* 2003;14:1735–43.
19. Twelves C. et al. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *Journal of Clinical Oncology* 2008 May 20;26(15S):274.
20. Andre T., Boni C. et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2343–51.
21. Kuebler J.P., Wieand H.S. et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007;25(16):2198–204.
22. Andre T., Boni C. et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3109–16.
23. Andue T. et al. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *J Clin Oncol* 2008 May 20;26(15S):1018.
24. Schmoll H. J., Cartwright T. et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007;25(1):102–9.
25. Haller D.G., Taberero J., Maroun J. et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *J Clin Oncol* 2011 Apr 10;29(11):1465–71. Epub 2011 Mar 7.
26. Saltz L.B., Meropol N.J., Loehrer P.J. Sr et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004;22:1201–8.
27. Van Cutsem E. et al. *Ann Oncol* 2005;15 (Suppl 3); abstr. 339P.
28. Ychou M., Raoul J.-L., Douillard J.-Y. A phase III randomized trial of LV5FU2+CPT-11 vs. LV5FU2 alone in adjuvant high risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2005 June 1; 23(16S):3502.
29. McCleary J., Meyerhardt N.A. Impact of older age on the efficacy of newer adjuvant therapies in >12,500 patients (pts) with stage II/III colon cancer: Findings from the ACCENT Database. *J Clin Oncol* 2009;27(15s); abstr. 4010.
30. Haller D., Cassidy J. Efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin versus bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (NO16968): No impact of age on disease-free survival (DFS). 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium (abstr. 284).
31. De Gramont A., van Cutsem E., Taberero J. et al. Results from a randomized, three-arm multinational phase III study to investigate bevacizumab with either XELOX or FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone as adjuvant treatment for colon cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl 4); abstr. 362.
32. Bosset J.F., Collette L. et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(11):1114–23.
33. Gerard J.P., Conroy T. et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24(28):4620–5.
34. Braendengen M., Tveit K.M. et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(22):3687–94.
35. O'Connell M.J., Martenson J.A. et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331(8):502–7.
36. Roh M.S., Yothers G.A. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl); abstr. 3503.
37. Hofheinz R.D., Wenz F. Capecitabine (Cape) versus 5-fluorouracil (5-FU)-based (neo)adjuvant chemoradiotherapy (CRT) for locally advanced rectal cancer (LARC): Long-term results of a randomized, phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl); abstr. 3504.
38. Schiebe M.E., Reese T. et al. Phase I study of oral uracil and Tegafur plus leucovorin and pelvic radiation in patients with recurrent rectal cancer. *Anticancer Drugs* 2002;13(10):1005–9.
39. Cacheux W., Boisserie T. et al. Reversible tumor growth acceleration following bevacizumab interruption in metastatic colorectal cancer patients scheduled for surgery. *Ann Oncol* 2008;19(9):1659–61.
40. Jakobsen A., Appelt A. L. The dose-effect relationship in preoperative chemoradiation of locally advanced rectal cancer: Preliminary results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl); abstr. 3512.
41. Roedel C., Becker H. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and oxaliplatin versus 5-fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: First results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl); abstr. LBA3505.
42. Twelves C., Wong A. et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352(26):2696–704.
43. Arkenau H.T., Arnold D. et al. Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26(36):5910–7.
44. Aschele C., Pinto C. Preoperative

- fluorouracil (FU)-based chemoradiation with and without weekly oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Pathologic response analysis of the Studio Terapia Adiuvaante Retto (STAR)-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2009;27(18s); abstr. CRA4008.
45. Gerard J.P., Azria D. et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-ProDIGE 2. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1638–44.
46. Bonnetain F. An analysis of preoperative chemoradiotherapy with 5FU/leucovorin for T3-4 rectal cancer on survival in a pooled analysis of EORTC 22921 and FFCD 9203 trials: Surrogacy in question? *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl); abstr. 3506.
47. Chau I., Brown G. et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(4):668–74.
48. Fernandez-Martos C., Pericay C. et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study. *J Clin Oncol* 2010;28(5):859–65.
49. Maréchal R., Vos B., Polus M. Chemotherapy induction followed by preoperative chemoradiation versus preoperative chemoradiation alone in locally advanced rectal cancer (LARC): A randomized controlled phase II study. *J Clin Oncol* 2010;28(15s); abstr. 3637.
50. Dewdney A., Capdevila J. EXPERT-C: A randomized, phase II European multicenter trial of neoadjuvant capecitabine plus oxaliplatin chemotherapy (CAPOX) and chemoradiation (CRT) with or without cetuximab followed by total mesorectal excision (TME) in patients with MRI-defined, high-risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl); abstr. 3513.
51. Ceelen W.P., van Nieuwenhove Y. et al. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD006041.
52. Frykholm G.J., Glimelius B. et al. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993;36(6):564–72.
53. Sauer R., Becker H. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(17):1731–40.
54. Roh M.S., Colangelo L.H. et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* 2009;27(31):5124–30.
55. Krook J.E., Moertel C.G. et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324(11):709–15.
56. Tveit K.M., Guldvog I. et al. Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. Norwegian Adjuvant Rectal Cancer Project Group. *Br J Surg* 1997;84(8):1130–5.
57. Gray R., Barnwell J. et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007;370(9604):2020–9.

Стимуляция гемангиогенеза, лимфангиогенеза и васкулогенной мимикрии при различных нарушениях функции опухолевого супрессора p53 в ксенографтах рака ободочной кишки

Н.В. Хромова, П.Б. Копнин, Б.П. Копнин

НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Контакты: Наталья Викторовна Хромова nkhromova@gmail.com

Вступление. Мутации гена TP53, кодирующего опухолевый супрессор p53, играют важную роль в возникновении и/или прогрессии рака ободочной кишки у человека. Потеря экспрессии p53 стимулирует гемангиогенез, однако влияние миссенс-мутаций p53 — наиболее распространенных нарушений p53 в различных новообразованиях человека, на опухолевый гемангиогенез, васкулогенную мимикрию и лимфангиогенез практически не изучено.

Методы. Клетки рака ободочной кишки человека HCT116 прививали бестимусным мышам, в тканях сформировавшихся опухолей определяли плотность сосудов и сосудоподобных структур с помощью иммуногистохимического окрашивания антителами к CD34, LYVE-1 и ламинину. Экспрессию генов VEGF-A и VEGF-C изучали методом ОТ-ПЦР анализа, содержание p53 определяли с помощью Вестерн-блот анализа.

Результаты и обсуждение. Было обнаружено, что экспрессия p53 с аминокислотными заменами в кодонах 175, 248 и 273 изменяют экспрессию генов VEGF-A и VEGF-C, что приводит к повышению плотности кровеносных и лимфатических сосудов в ксенографтах HCT116, увеличению в них выраженности васкулогенной мимикрии и в результате ускорению опухолевого роста.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, мутации p53, ангиогенез, васкулогенная мимикрия.

Stimulation hemangiogenesis, lymphangiogenesis and vasculogenic mimicry in various lesions of tumor suppressor p53 in colon cancer xenografts

N.V. Khromova, P.B. Kopnin, B.P. Kopnin

Institute of Carcinogenesis, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Introduction. Mutations in the gene TP53, encoding the tumor suppressor p53 plays an important role in the development and/or progression of colon cancer. Loss of p53 expression stimulates hemangiogenesis, however effect of p53 missense-mutations, most frequent alterations of p53 function in various human tumors, on tumor hemangiogenesis, vasculogenic mimicry and lymphangiogenesis was not studied.

Methods. Human colon carcinoma HCT116 xenografts in athymic mice were studied. Density of vessels and vasculogenic mimicry was determined by immunohistochemical staining with antibodies to CD34, LYVE-1 and laminin. Expression of VEGF-A and VEGF-C genes was determined by RT-PCR analysis, p53 content was studied by Western-blot analysis.

Results and discussion. It was found that expression of p53 proteins with amino acid substitutions at codons 175, 248 and 273 altered expression of VEGF-A and VEGF-C genes that led to increased density of blood and lymphatic vessels and vasculogenic mimicry in HCT116 xenografts, and, as a result, accelerated tumor growth.

Key words: colon cancer, p53 mutations, angiogenesis, vasculogenic mimicry

Вступление

Мутации гена TP53, кодирующего опухолевый супрессор p53, наблюдаются примерно в 60 % случаев рака ободочной кишки (РОК) (www.p53.free.fr) и играют существенную роль в возникновении и/или прогрессии заболевания. Вызываемая ими инактивация функции p53 приводит к ослаблению G₁- и G₂-чекпойнтов клеточного цикла, подавлению апоптоза, уменьшению эффективности репарации ДНК, более эффективной адаптации к гипоксии и стимуляции ангиогенной активности неопластических клеток [1].

В отличие от других опухолевых супрессоров, для которых характерны мутации, прекращающие синтез белка, подавляющее большинство мутаций TP53 пред-

ставляет собой миссенс-мутации, приводящие к замене одной аминокислоты в молекуле белка на другую. Кроме этого, в отличие от мутаций других опухолевых супрессоров, мутации TP53 являются гетерозиготными, т. е. поражают только 1 из 2 аллелей гена. Мутации обнаруживаются в разных участках молекулы p53, но чаще всего в ДНК-связывающем домене, причем с наибольшей частотой в кодонах 175, 245, 248, 249, 273 и 282 — «горячих точках» мутаций. Спектр мутаций несколько изменяется в зависимости от типа новообразования [2], в случае РОК мутации обнаруживаются с наибольшей частотой в кодонах 175, 248 и 273 (www.p53.free.fr). Характерные для опухолевых клеток миссенс-мутации приводят к изменению конформа-

ции молекулы белка p53, что в значительной степени затрагивает все его активности. Происходит потеря или ослабление способности связывать и активировать гены с p53-респонсивными элементами, репрессировать другие специфические гены-мишени, ингибировать репликацию ДНК и стимулировать репарацию ДНК. Важно подчеркнуть, что p53 играет важную роль в контроле гемангиогенеза: он регулирует экспрессию многих проангиогенных факторов и ингибиторов гемангиогенеза, и полная потеря его экспрессии может стимулировать рост кровеносных сосудов. Однако влияние миссенс-мутаций p53 на гемангиогенез и другие способы васкуляризации опухолей практически не изучено.

Формирование кровеносных и лимфатических сосудов, а также сосудоподобных структур (васкулогенная мимикрия), обеспечивающих кровоснабжение и дренирование опухолевых тканей, определяется способностью неопластических клеток продуцировать различные ангиогенные факторы, в первую очередь цитокины семейства VEGF – VEGF-A, VEGF-C и VEGF-D, гены которых являются мишенями транскрипционной активности белка p53. В большинстве типов новообразований, в том числе и в РОК, повышенная экспрессия цитокинов VEGF коррелирует с неблагоприятным прогнозом заболевания [3, 4, 5]. Нормально функционирующий p53 эффективно сдерживает гемангиогенную активность клеток, не только репрессировав в них гены *VEGF-A* и некоторых других индукторов ангиогенеза (*bFGF*, *bFGF-BP*) [6, 7]), но и активируя гены ряда ингибиторов гемангиогенеза – тромбоспондинов Tsp-1 и Tsp-2 [8], семафорина 3F [9], маспина [2; 10], эндостатина [11], коллагенов 4 и 18 (COL4A1, COL18A) [12], α (II) 4-пролил гидроксилазы (α (II)PH) [13, 14]. Очевидно, что потеря функции p53 в процессе канцерогенеза представляет собой основной шаг в «переключении» опухоли на ангиогенный фенотип [15]. Роль p53 в регуляции лимфангиогенеза и васкулогенной мимикрии (образовании сети не выстланных эндотелием каналов, которые соединяются с истинными кровеносными сосудами и участвуют в кровоснабжении опухолевых тканей [16, 17]) не изучена.

В настоящей работе исследована роль наиболее характерных для РОК миссенс-мутаций p53, а также потери экспрессии p53, на васкуляризацию ксенографтов РОК. В качестве экспериментальной модели использованы клетки РОК человека линии НСТ116, в которых экспрессируется белок p53 дикого типа и ее производная с нокаутом обоих аллелей *TP53*, что привело к полной потере синтеза белка p53. На основе этих клеток был получен набор сублиний, экспрессирующих белки p53 с миссенс-мутациями в кодонах 175, 248 и 273. В результате их анализа впервые показано, что наиболее характерные для РОК нарушения функции p53 изменяют экспрессию генов *VEGF-A*

и *VEGF-C*, что приводит к повышению плотности кровеносных и лимфатических сосудов в опухолевых тканях, увеличению в них выраженности васкулогенной мимикрии и ускорению опухолевого роста.

Материалы и методы

Клеточные линии. Использована линия клеток РОК человека НСТ116 (ATCC #CCL-247) и ее сублиния НСТ116/p53-/- с делецией обоих аллелей *TP53* (предоставлена В. Vogelstein, Johns Hopkins University, США). Клетки культивировали в среде DMEM с добавлением 10 % эмбриональной телячьей сыворотки и пенициллина/стрептомицина при 37 °C и 5 % содержанием CO₂.

Получение клеточных линий, экспрессирующих мутантные формы p53. Использованы созданные на основе вектора pL6 лентивирусные конструкции, экспрессирующие мутантные p53 с аминокислотными заменами в кодонах 175 (R175H: аргинин → гистидин), 248 (R248W: аргинин → триптофан) и 273 (R273H: аргинин → гистидин), созданные на основе вектора pL6 (любезно предоставлены П.М. Чумаковым, Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН). Их введение в клетки проводили, как описано нами ранее [18]; экспрессия трансдуцированных мутантных p53 в полученных сублиниях клеток была подтверждена с помощью Вестерн-блот анализа (рис. 1а), проведенного по ранее описанным нами методам [18].

Определение уровня экспрессии *VEGF-A* и *VEGF-C* методом ОТ-ПЦР. Тотальную мРНК выделяли с помощью TRI Reagent (Sigma). Реакцию обратной транскрипции проводили, как описано ранее [19]. Для определения уровня экспрессии *VEGF-C* использовали праймеры: прямой 5'-CAGTTACGGTCTGTGTCCAGTGTAG-3', обратный 5'-GGACACACATGGAGGTTTAAAGAAG-3'; уровень экспрессии *VEGF-A* определяли, используя праймеры: прямой 5'-CCCTGATGAGATCGAGTACATCTT-3' и обратный 5'-ACCGCCTCGGCTTGTCAC-3'; уровень экспрессии *VEGF-D* определяли, используя праймеры: прямой 5'-TCCAGATCCCTGAAGAAGATCGCTG-3' и обратный 5'-ATGCTTTGCACATGCTGTTTTGC-3' для выравнивания кДНК использовали праймеры к *α-тубулину*: прямой 5'-GTTGGTCTGGAATTCTGTTCAG-3', обратный 5'-AAGAAGTCCAAGCTGGAGTTC-3'.

Определение скорости роста клеточных культур. Клетки НСТ116 рассеивали по 25 тыс в 6-луночные плашки. Для определения скорости роста проводили подсчет количества клеток в культуре в камере Горяева с интервалом в 2 сут. Счет продолжался до момента образования монослоя.

Анализ роста опухолевых ксенографтов. В работе использовали самок бестимусных мышей линии D2 × J в возрасте 6–8 нед. Каждому животному подкожно прививали по 2 опухоли (10⁶ клеток, суспендированных в 100 мкл физиологического раствора). Размер опухолей измеряли каждые 3 дня, их объем высчитывали

вали по формуле: (ширина)² × (длина) × 0,5. Продолжительность эксперимента составляла 3 нед.

Прививка опухолевых клеток в подслизистый слой стенки слепой кишки бестимусным мышам. Для операций использовали самок бестимусных мышей линии D2 × J в возрасте 10–12 нед, по 15 животных в каждой экспериментальной группе. Под наркозом у мыши на поверхность тела извлекали слепую кишку. Клетки HCT116 (2 × 10⁶, разведенные в 50 мкл физиологического раствора) вводили в подслизистый слой стенки слепой кишки стеклянным капилляром (наружный диаметр капилляра составляет 250 мкм) под углом к кишке 30°. Вокруг места инъекции кишку обрабатывали 3 % раствором йода для предотвращения диссеминации опухолевых клеток в брюшную полость [20]. Продолжительность эксперимента составляла 40–60 дней.

Иммуногистохимический (ИГХ) анализ препаратов тканей опухолей. Ткани опухолей фиксировали в 4 % формалине в течение 24 ч и заключали в парафин. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали антителами к CD34 (550537, BD Pharmingen) и LYVE-1 (103-PA50S, ReliaTech GmbH) и ламинину (Z0097, Dako). Связывание первичных антител детектировали с помощью проявочной системы EnVision-HRP (Dako). После этого препараты окрашивали гематоксилином.

Подсчет CD34-позитивных кровеносных капилляров проводили под микроскопом при увеличении ×100. Гемангиогенез в опухолях оценивали по среднему суммарному количеству капилляров с просветами и относительно крупных (≥ 100 мкм) капилляров, как описано нами ранее [18]. Подсчет внутриопухолевых LYVE-1-позитивных лимфатических сосудов проводили при увеличении × 200. В каждой экспериментальной группе исследовали срезы 8–12 опухолей, для каждой опухоли анализировали 20 полей зрения.

Содержание в опухолях ламининовых и сосудодобных структур. Долю (%) площади, занимаемую ламинин-позитивными структурами, определяли от площади поверхности препарата (одного поля зрения) с помощью программы ImageJ. Таким же способом на серийных срезах определяли % площади CD34-позитивных структур. Долю площади ламинин⁺/CD34⁻ сосудодобных структур определяли как разность между относительными площадями ламинин-позитивных и CD34-позитивных структур (кровеносных капилляров). Анализировали 7–10 полей зрения в каждой из 8–12 опухолей.

Результаты

В первую очередь, мы определили, как различные изменения статуса p53 влияют на скорость размножения клеток HCT116. Оказалось, что синтез экзогенных мутантных белков p53, равно как и потеря экспрессии p53, не влияет на скорость роста клеточных культур *in vitro* (рис. 1б), но при этом ускоряет рост опухолей,

формируемых такими клетками при подкожной прививке бестимусным мышам (рис. 1в). Увеличение скорости роста опухолевых клеток *in vivo*, но не *in vitro* могло быть связано с их более эффективной васкуляризацией, обеспечивающей приток питательных веществ и кислорода. Для проверки этого предположения мы использовали ИГХ-окрашивание парафиновых срезов опухолей антителами к маркеру эндотелия кровеносных сосудов CD34. Мы обнаружили, что плотность кровеносных капилляров в ксенографтах не экспрессирующих эндогенный p53 или экспрессирующих наряду с эндогенным экзогенные мутантные p53, значительно выше, чем в ксенографтах контрольных опухолей, экспрессирующих p53 дикого типа (рис. 2, таблица). При

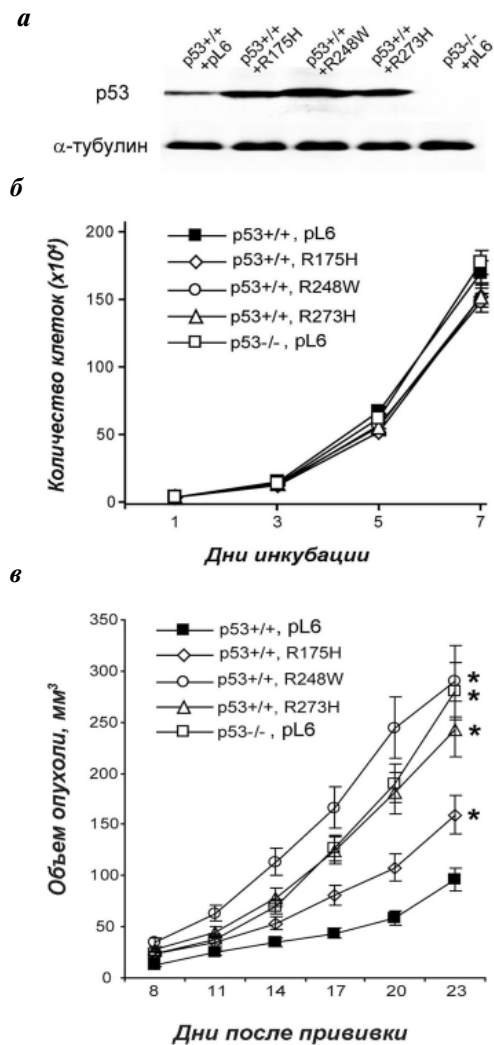


Рис. 1. Влияние синтеза мутантных белков p53 в клетках HCT116 и нокаута гена p53 на скорость роста клеточных культур *in vitro* и подкожных опухолей *in vivo*: а – Вестерн-блот анализ содержания белка p53 в полученных сублиниях клеток HCT116, образцы нормализовали по белку α-тубулина; б – скорость роста сублиний HCT116 *in vitro*. Каждая точка – средние величины для 3 лунок, представлены типичные данные 1 из 3 экспериментов; в – скорость роста ксенографтов HCT116 с различным статусом p53. Приведены средние значения, полученные при анализе 8–12 опухолей в каждом из 3 экспериментов. Различия достоверны по критерию Стьюдента (p < 0,01)

Влияние экспрессии мутантных белков p53 на количество CD34-позитивных структур. Различия между значениями в контрольной и экспериментальных группах достоверны по критерию Стьюдента; * p < 0,05, ** p < 0,01

	p53+/+ (контроль)	p53+/++ R175H	p53+/++ R248W	p53+/++ R273H	p53-/-
Капилляры с просветами	6,9 ± 0,7	10,2 ± 0,9*	12,9 ± 1,1**	10,9 ± 0,8*	14,2 ± 1,0**
Крупные капилляры (> 100 мкм)	1,1 ± 0,1	3,2 ± 0,3*	5,7 ± 0,6**	2,9 ± 0,3*	3,8 ± 0,4**

этом наибольшая эффективность васкуляризации (количество капилляров > 100 мкм) обнаружена в ксенографтах НСТ116, экспрессирующих p53 R248W.

В кровоснабжении опухоли могут принимать участие не только кровеносные сосуды, но и не выстланные клетками эндотелия сосудоподобные структуры, формируемые белками внеклеточного матрикса, в том числе ламининами (так называемая васкулогенная мимикрия). Для их детекции мы использовали ИГХ-окрашивание срезов опухолей антителами к ламинину. Такое окрашивание выявляет и васкулогенную мимикрию, и кровеносные сосуды, базальная мембрана которых формируется этими белками. Поэтому площадь васкулогенной мимикрии определяли как разность между относительными площадями ламинин-позитивных и CD34-позитивных структур (кровеносных капилляров) на серийных срезах. На рис. 3, где представлены типичные поля зрения серийных срезов опухолей, окрашенных антителами к ламинину и к CD34 (рис. 3а), и результаты подсчета площади ламинин⁺/CD34-сосудоподобных структур (рис. 3б) видно, что площадь сосудоподобных структур увеличивается (в 1,7–2 раза) как потеря экспрессии p53, так и экспрессия мутантного p53 R273H. При этом экспрессия мутантного p53 R248W, наоборот, в 2,5 раза уменьшает площадь сосудоподобных структур, а экспрессия p53 R175H не приводит к статистически значимым изменениям площади васкулогенной мимикрии.

Для изучения влияния нарушений p53 на лимфангиогенез мы использовали ИГХ-окрашивание срезов ксенографтов НСТ116 антителами к LYVE-1 – маркеру лимфатического эндотелия. Оказалось, что в подкож-

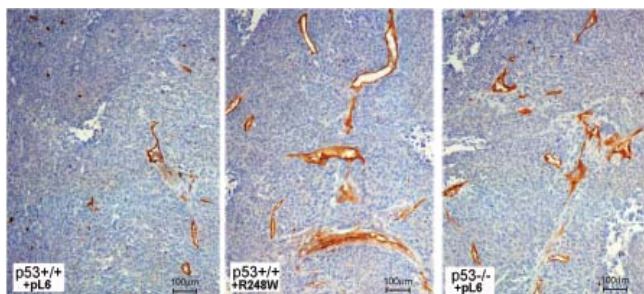


Рис. 2. Иммуногистохимическое окрашивание срезов опухолей НСТ116 с различным статусом p53 антителами к CD34. Представлены типичные поля зрения для каждой экспериментальной группы. Увеличение × 100.

ных ксенографтах НСТ116/p53+/+ и НСТ116/p53-/- лимфатические сосуды не образуются. В связи с этим для изучения опухолевого лимфангиогенеза был применен метод прививки клеток НСТ116 в подслизистый слой стенки слепой кишки бестимусных мышей (рис. 4). При этом способе сохраняются более привычное для клеток НСТ116 микроокружение и физиологические коллекторные лимфатические сосуды. В результате были получены опухоли НСТ116, в которых, в отличие от подкожных ксенографтов, присутствуют внутриопухолевые лимфатические сосуды. Однако существенный недостаток этого метода – низкая выживаемость мышей после операции (30 % к 40–60-му дню после прививки) позволила нам к настоящему времени

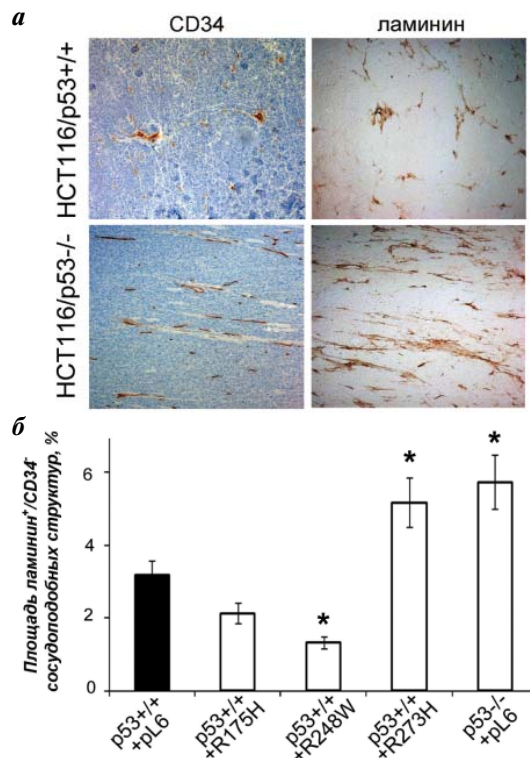


Рис. 3. Влияние различных аномалий p53 на площадь сосудоподобных структур в ксенографтах НСТ116: а – иммуногистохимическое окрашивание срезов опухолей антителами на ламинин и CD34 на серийных срезах. Представлены типичные поля зрения. Увеличение × 100; б – площадь ламинин⁺/CD34- сосудоподобных структур в ксенографтах НСТ116. Значения представлены как разность между площадью ламинин-позитивных и CD34-позитивных структур. Представлены средние значения одного из трех экспериментов. Различия достоверны по критерию Стьюдента (p < 0,05)

изучить только влияние нокаута p53 на опухолевый лимфангиогенез. Оказалось, что при потере экспрессии p53 число внутриопухолевых лимфатических сосудов увеличивается примерно в 3 раза (рис. 4б).

Чтобы приблизиться к пониманию возможных механизмов воздействия изменений статуса p53 на гемангиогенез, лимфангиогенез и васкулогенную мимикрию, мы изучили их влияние на экспрессию генов семейства *VEGF* – ключевых регуляторов ангиогенной активности клеток. С помощью ОТ-ПЦР анализа было обнаружено, что экспрессия экзогенных мутантных p53, как и потеря его экспрессии, приводят к существенному увеличению уровня мРНК *VEGF-A₁₂₁* и *VEGF-A₁₆₅* – продуктов альтернативного сплайсинга гена *VEGF-A* [21] (рис. 5). Экспрессия экзогенных мутантных белков p53 повышала также экспрессию гена *VEGF-C*, причем наиболее сильный эффект наблюдался в клетках, содержащих R273H p53. Интересно, что полная потеря экспрессии p53, наоборот, подавляла экспрессию гена *VEGF-C*. Значимых изменений экспрессии гена *VEGF-D* при изменениях статуса p53 мы не обнаружили (рис. 5).

Обсуждение

Целью настоящей работы было изучение влияния мутантных белков p53 с аминокислотными заменами в кодонах 175, 248, 273, так называемых горячих точках

мутаций в новообразованиях человека, на гемангиогенез, васкулогенную мимикрию и лимфангиогенез. Для этого были созданы сублинии клеток рака восходящей кишки НСТ116, синтезирующие экзогенные мутантные p53 человека R175H, R248W и R273H. Вместе с клетками НСТ116/p53–/– с гомозиготным нокаутом гена *TP53* этот набор сублиний клеток НСТ116 имитирует наиболее часто встречающиеся при РОК ситуации нарушений экспрессии p53: а) синтез только p53 дикого типа; б) одновременная продукция белков дикого типа и доминантно-негативного мутантного p53; в) полная потеря экспрессии p53.

Изученные нами нарушения экспрессии p53 не влияли на скорость роста клеток в культурах *in vitro*, но увеличивали скорость роста их ксенографтов в бестимусных мышцах. Учитывая то, что опухоли для роста необходимо эффективное кровоснабжение, мы предположили, что основным лимитирующим фактором роста ксенографтов НСТ116 *in vivo* является ангиогенная активность опухолевых клеток. Поэтому мы исследовали влияние изменений статуса p53 на плотность кровеносных сосудов в опухолях. При окрашивании срезов опухолей, формируемых клетками НСТ116 с дисфункцией p53, антителами на CD34, было обнаружено, что синтез мутантных p53, также как и потеря экспрессии p53, увеличивают число функционирующих капилляров в ксенографтах.

Вероятным механизмом стимуляции гемангиогенеза при дисфункции p53 является описанная нами ранее инактивация способности p53 сдерживать индукцию активных форм кислорода (АФК), которые активируют сигнальный путь HIF1/VEGF-A [18], играющий ключевую роль в стимуляции опухолевого ангиогенеза. Проведенный нами анализ влияния различных нарушений функции p53 на экспрессию гена *VEGF-A* подтвердил это предположение: при всех исследованных аномалиях экспрессии p53 наблюдалось сходное увеличение экспрессии *VEGF-A₁₂₁* и *VEGF-A₁₆₅* – продуктов альтернативного сплайсинга гена *VEGF-A*. Очевидно, способность мутантных форм p53 увеличивать экспрессию изоформ гена *VEGF-A* обеспечивается их

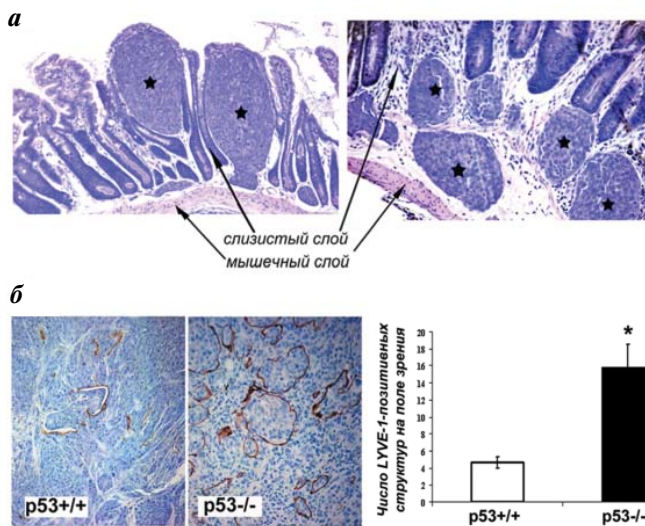


Рис. 4. Влияние потери экспрессии p53 на лимфангиогенез во внутрикишечных ксенографтах НСТ116 с различной экспрессией p53: а – ортотопические ксенографты НСТ116 в подслизистом слое стенки слепой кишки бестимусных мышей. Звездочкой обозначены опухолевые клетки. Представлены типичные поля зрения. Увеличение × 100; б – типичные поля зрения срезов опухолей, окрашенных антителами против LYVE-1, увеличение × 200 (слева); результаты подсчета числа внутриопухолевых лимфатических сосудов в опухолевых тканях с различным статусом p53 (справа). Различия достоверны по критерию Стьюдента ($p < 0,01$)

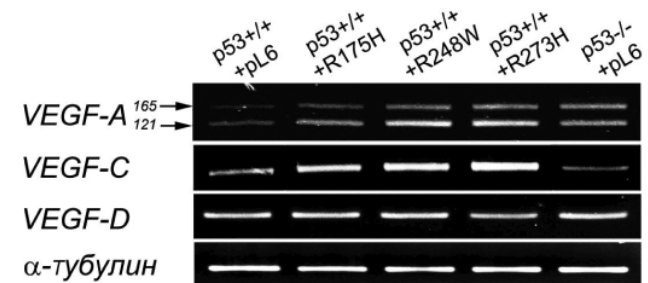


Рис. 5. Влияние экзогенных мутантных p53 и потери экспрессии p53 в клетках НСТ116 на экспрессию генов *VEGF-A*, *VEGF-C* и *VEGF-D*. Образцы нормализовали по мРНК α -тубулина

доминантно-негативным эффектом, который инактивирует функцию p53 дикого типа, а не их вновь приобретенными активностями (gain-of-function), не присутствующими нормальному белку p53.

Наряду с увеличением транскрипции гена *VEGF-A* вклад в стимуляцию гемангиогенеза при дисфункциях p53 могут вносить изменения экспрессии и ряда других генов-мишеней p53, в частности активация таких индукторов ангиогенеза, как bFGF, bFGF-BP [6, 7], COX-2 [22] и репрессия ингибиторов ангиогенеза – тромбоспондинов [8], семафорина 3F [9].

В кровоснабжении опухолевых тканей может принимать участие не только гемангиогенез, но и другие механизмы, в частности васкулогенная мимикрия, наблюдаемая при РОК [23]. Молекулярные детерминанты и механизмы васкулогенной мимикрии пока практически не исследованы. Проведенное нами сравнение выраженности васкулогенной мимикрии (ламинин⁺/CD34⁻-сосудоподобных структур) в ксенографтах клеток НСТ116 с разным статусом p53 позволило впервые выявить влияние нарушений p53 на этот тип васкуляризации опухолей. При этом оказалось, что различные мутации p53 могут по-разному влиять на способы васкуляризации опухолевой ткани. Так, мутант p53 R248W, в значительной степени стимулирующий гемангиогенез и, очевидно, за счет этого обеспечивающий достаточное кровоснабжение опухолевой ткани, подавляет васкулогенную мимикрию. При этом R273H мутант p53 стимулирует и гемангиогенез, и васкулогенную мимикрию, дополняящие друг друга механизмы кровоснабжения опухолей. Механизмы воздействия различных аномалий p53 на васкулогенную мимикрию пока совершенно непонятны и для их

выяснения необходимы дальнейшие углубленные исследования.

Также впервые нами было проведено исследование воздействия различных нарушений функции p53 на опухолевый лимфангиогенез, обеспечивающий отток тканевой жидкости от опухолевых тканей и, как следствие, играющий важнейшую роль в метастазировании [24, 25]. С помощью ИГХ-окрашивания антителами на LYVE-1 – надежный маркер лимфатического эндотелия, нами обнаружено, что гомозиготный нокаут гена *TP53* в клетках НСТ116 значительно увеличивает количество лимфатических сосудов в их внутрикишечных ксенографтах. Так как наиболее изученными регуляторами лимфангиогенеза являются цитокины VEGF-C и VEGF-D, была изучена экспрессия их генов в клетках НСТ116 с разным статусом p53. Изменений экспрессии *VEGF-D* обнаружено не было, тогда как экспрессия *VEGF-C* изменялась разнонаправленно: при экспрессии мутантных p53 она увеличивалась, а при нокауте p53 – уменьшалась. Такая картина указывает на способность p53 *транс*-активировать ген *VEGF-C* и приобретение его онкогенными формами новых активностей (gain-of-function), увеличивающих экспрессию этого гена. Природа этих активностей нуждается в дальнейшем исследовании, их поиск может быть осуществлен с помощью масс-спектрометрического анализа секрета клеток, отличающихся по статусу p53. Такие исследования, как и идентификация молекулярных детерминант васкулогенной мимикрии, могут оказаться крайне полезными в поиске новых молекулярных мишеней для таргетной терапии, ингибирующей лимфогенное и гематогенное метастазирование колоректального рака.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Zilfou J.T., Lowe S.W. Tumor Suppressive Functions of p53. Cold Spring Harb Perspect Biol 2009;1(5):a001883.
- Joerger A.C., Fersht A.R. Structural biology of the tumor suppressor p53. Annu Rev Biochem 2008;77:557–82.
- Duff S.E., Jeziorska M., Kumar S., Haboubi N. et al. Lymphatic vessel density, microvessel density and lymphangiogenic growth factor expression in colorectal cancer. Colorectal Dis 2007;9(9):793–800.
- Vidaurreta M., Sánchez-Muñoz R., Veganzones S., Rafael S. et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in patients with colorectal cancer. REV ESPEN FERM DIG 2010;102(1):20–31.
- Tammela T., Alitalo K. Lymphangiogenesis: Molecular Mechanisms and Future Promise. Cell 2010;140:460–76.
- Kaklamanis L., Trichas M., Amarantidis K., Spathari N. et al. VEGF expression in the colorectal adenoma-carcinoma sequence. Oncol Res 2006; 15(9):445–51.
- Sherif Z.A., Nakai S., Pirollo K.F., Rait A. et al. Downmodulation of bFGF-binding protein expression following restoration of p53 function. Cancer Gene Therapy 2001;8(10):771–82.
- Kazerounian S., Yee K., Lawler J. Thrombospondins in cancer. Cell Mol Life Sci 2008;65(5):700–12.
- Futamura M., Kamino H., Miyamoto Y., Kitamura N. et al. Possible role of semaphorin 3F, a candidate tumor suppressor gene at 3p21.3 in, p53-regulated tumor angiogenesis suppression. Cancer Res 2007;67:1451–60.
- Zhang M. PTEN in action: coordinating with p53 to regulate maspin gene expression. Cell Cycle 2009;8(8):1112–3.
- Rege T.A., Fears C.Y., Gladson C.L. Endogenous inhibitors of angiogenesis in malignant gliomas: nature's antiangiogenic therapy. Neuro Oncol 2005;7(2):106–21.
- Assadian S., Teodoro J.G. Regulation of collagen-derived antiangiogenic factors by p53. Expert Opin Biol Ther 2008; 8(7):941–50.
- Folkman J. Tumor suppression by p53 is mediated in part by the antiangiogenic activity of endostatin and tumstatin. Sci STKE 2006;354:35.
- Teodoro J.G., Parker A.E., Zhu X., Green M.R. p53-mediated inhibition of angiogenesis through up-regulation of a collagen prolyl hydroxylase. Science 2006;313:968–71.
- Teodoro J.G., Evans S.K., Green M.R. Inhibition of tumor angiogenesis by p53: a new role for the guardian of the genome. J Mol Med 2007;85(11):1175–86.
- Hendrix M., Seftor E., Hess A., Seftor R. Vasculogenic mimicry and tumour-cell plasticity: lessons from melanoma. Nat Rev Cancer 2003;3:411–421.
- Paulis Y.W., Soetekouw P.M., Verheul H.M., Tjan-Heijnen V.C. et al. Signalling pathways in vasculogenic mimicry. Biochim

Biophys Acta 2010; 1806(1):18–28.

18. Khromova N., Kopnin P., Stepanova E., Agapova L. et al. p53 hot-spot mutants increase tumor vascularization via ROS-mediated activation of the HIF-1/VEGF-A pathway. *Cancer Letters* 2009;276(2):143–51.
 19. Kopnin P.B., Agapova L.S., Kopnin B.P., Chumakov P.M. Repression of sestrin family genes contributes to oncogenic Ras-induced reactive oxygen species up-regulation and genetic instability. *Cancer Res* 2007;67:4671–8.
 20. Céspedes M.V., Espina C., García-Cabezas M.A., Trias M. et al. Orthotopic

microinjection of human colon cancer cells in nude mice induces tumor foci in all clinically relevant metastatic sites. *Am J Pathol* 2007;170(3):1077–85.

21. Wellmann S., Taube T., Paal K. et al. Specific reverse transcription PCR quantification of vascular endothelial growth factor (VEGF) splice variants by LightCycler technology. *Clin Chem* 2001;47:654–60.
 22. Masferrer J.L., Leahy K.M., Koki A.T., Zweifel B.S. et al. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res* 2000;60:1306–11.

23. Baeten C.I., Hillen F., Pauwels P., de Bruine A.P. et al. Prognostic role of vasculogenic mimicry in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2009;52(12):2028–35.

24. Auguste P., Lemiere S., Larrieu-Lahargue F., Bikfalvi A. Molecular mechanisms of tumor vascularization. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2005;54:53–61.
 25. Dome B., Hendrix M., Paku S., Tovari J. et al. Alternative vascularization mechanisms in cancer. Pathology and therapeutic implications. *Am J Pathol* 2007;170:1–15.

Ускоренный и конвенциональный курсы лучевого лечения неоперабельного рака прямой кишки

А.Г. Золотков¹, Ю.С. Мардынский¹, М.Ю. Вальков², А.Ф. Спицын², И.А. Гулидов¹,
А.В. Красильников², В.А. Эфендиев³

¹ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздравсоцразвития России, Обнинск;

²ГУЗ Архангельский областной клинический онкологический диспансер;

³Калужский областной онкологический диспансер

Контакты: Юрий Станиславович Мардынский mardynsky@mrrc.obninsk.ru

Лучевая терапия проведена 343 больным неоперабельным раком прямой кишки в стадии T3–4NXM0: 290 (85 %) – T3; 53 (15 %) – T4. Больные разделены на 3 группы: 1-я (контрольная) – традиционное фракционирование (ТФ), 112 человек, разовая очаговая доза (РОД) – 2 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) 60–64 Гр; 1-я исследуемая группа – ускоренное фракционирование (УФ), 131 человек, РОД 2,5 Гр, облучение дважды в сутки, СОД эквивалентна 66–72 Гр при ТФ; 2-я исследуемая группа – 100 больных наружное облучение по методике ускоренного гиперфракционирования (УФ), РОД 1,25 Гр дважды в сутки до СОД 62 Гр, после 2-недельного перерыва – внутритопостное облучение (ВО) в РОД 6 Гр 2–3 раза в неделю до СОД 24 Гр. Трехлетняя выживаемость составила при ТФ – 25 %, при УФ – 37 %, при УФ + ВО – 51 %. Тяжелых осложнений, таких как язвенно-некротический ректит, рубцовый стеноз прямой кишки, ректовагинальные и ректовезикальные свищи, не было

Ключевые слова: неоперабельный рак прямой кишки, традиционное фракционирование, ускоренное гиперфракционирование лучевой терапии, ускоренное фракционирование лучевой терапии

Accelerated and conventional courses of radiation therapy of inoperable cancer of rectum

A.G. Zolotkov¹, Y.S. Mardynsky¹, M.Y. Valkov², A.F. Spitsyn², I.A. Gulidov¹, A.V. Krasilnikov², V.A. Efendiev³

¹Medical Radiology Research Center, Ministry of Health and Social Development of Russia, Obninsk;

²Arkhangelsk Regional Clinical Oncology Dispensary;

³Kaluga Regional Oncology Dispensary

Radiation therapy was provided to 343 patients with inoperable cancer of rectum in stage T3–4NXM0: 290 (85 %) – T3; 53 (15 %) – T4. Patients were divided in 3 groups: control group – conventional fractionation (CF) – 112 patients, daily dose 2 Gy 5 times per week to total dose 60–64 Gy; first investigated group – accelerated fractionation (AF) – 113 patients, daily dose 2.5 Gy twice a day 5 times per week to total dose equivalent to 66–72 Gy of CF; second investigated group – 100 patients – accelerated hyperfractionation (AHF), 1.25 Gy twice a day 5 times per week to total dose 62.5 Gy and after 2 weeks break – brachytherapy (BT) in daily dose 6 Gy 2–3 times per week to total dose 24 Gy. Three-year survival is 25 % for CF, 37 % for ACF and 51 % for AHF + BT. Serious radiation complications were not registered.

Key words: inoperable cancer of rectum, conventional fractionation, accelerated fractionated radiotherapy, accelerated hyperfractionated radiotherapys

Введение

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения России опухоли органов пищеварения занимают первое место [1–3]. Рак прямой кишки (РПК) ректосигмоидного соединения и ануса в структуре онкологической заболеваемости населения России составляет 4,0 %, а в структуре смертности на долю органов пищеварения приходится 4,4 % [4]. ФГБУ Медицинский радиологический научный центр (г. Обнинск), Северный государственный медицинский университет, Архангельский областной клинический онкологический диспансер, Калужский областной онкологический диспансер провели кооперативное исследование возможностей конвенциональной и лучевой терапии (ЛТ) ускоренными курсами у больных неоперабельными стадиями РПК.

Основным методом лечения РПК является хирургический, применяемый в стадии T1N0M0 как самостоятельный вариант, а в стадии T2–3N0M0 или T1–2N1–2M0 в комбинации с ЛТ [1, 2]. Вопрос о методе лечения неоперабельных больных в стадии T3–4N1M0 остается нерешенным. Даже эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по радиационной онкологии в практическом руководстве по ЛТ заключают: «При невозможности выполнения операции на стадии T3–4 излечение нереально» [5]. В то же время известно, что ЛТ, применяемая самостоятельно или в комплексе с химиотерапией (ХТ), играет существенную роль при местно-распространенном РПК в обеспечении локального контроля над опухолью и в устранении сопровождающих ее тягостных симптомов: боли, затруднения проходимости, выделения

крови из анального отверстия, диареи. Применение только наружного облучения в больших дозах, необходимых для регрессии радиорезистентной аденокарциномы, лимитировано толерантностью нормальных тканей толстой и тонкой кишки, мочевого пузыря, кожи к ионизирующему излучению, тогда как при внутривисцеральной ЛТ имеется возможность подведения локализованной в опухоли высокой дозы с резким ее уменьшением на ближайшем расстоянии от источника и минимальным повреждением окружающих тканей. Поэтому сочетание наружного и внутривисцерального облучения создает возможность локального подведения к опухоли прямой кишки (ПК) достаточной для ее полной регрессии дозы, но при этом не превышающей уровня толерантности здоровых тканей [4]. Щадящая методика ЛТ неоперабельных опухолей имеет важное значение для соматически ослабленных больных.

Материалы и методы

Дистанционную ЛТ проводили на линейном ускорителе электронов Clinac 2100С или на гамма-терапевтических аппаратах АГАТ-Р и РОКУС-М. Внутривисцеральное облучение осуществляли на шланговом гамма-терапевтическом аппарате АГАТ-ВУ.

Топографо-дозиметрический расчет программы осуществлялся на комплексе предлучевой подготовки, включающем: симулятор Himatron, компьютерный томограф Somatom CR, систему планирования Cadplan. Вначале на рентгеновском симуляторе производили предварительную разметку, во время которой определяли объем облучения, включающий первичную опухоль и субклинические зоны. Для этого, пользуясь контрастированием с бариевой взвесью, делали рентгеновские снимки с масштабной линейкой в положении больного и условиях, имитирующих процесс облучения. С помощью рентгеноскопии формировали поля, включающие первичный очаг и регионарные лимфатические узлы (ЛУ). Далее на рентгеновском компьютерном томографе делали серию аксиальных срезов на уровне тела больного, соответствующем уровню опухоли. Полученные данные записывали в систему планирования Cadplan, где инженер-физик проводил необходимые расчеты параметров облучения и на плоттере распечатывал топографо-дозиметрические карты с изодозными кривыми. Выбор программы облучения и дозиметрический расчет производили с учетом объема опухоли и ее локализации. Целью дозиметрического планирования было достижение максимального градиента поглощенной дозы между опухолью и критическими здоровыми тканями.

С целью улучшения результатов ЛТ были применены ускоренные режимы фракционирования дозы, при которых для увеличения терапевтического эффекта произведено укорочение курса ЛТ, а также ра-

диационное воздействие дважды в сутки с 6-часовым интервалом между фракциями, достаточным для репарации вызванных первой фракцией сублетальных повреждений нормальных тканей, окружающих опухоль [6].

ЛТ проведена 343 больным неоперабельным раком в стадии Т3–4NХМ0: 290 (85 %) – Т3; 53 (15 %) – Т4 (неподвижные или ограниченно подвижные опухоли, суживающие просвет кишки, охватывающие все ее стенки, протяженностью 4–5 см (57 %) или более 5 см (43 %)). Пациенты, средний возраст которых составил 69 лет, были разделены на 3 группы. Стадия Т3–4 была выявлена на основании пальцевого исследования, ректоскопии, рентгенографии или компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, КТ, магнитно-резонансной томографии (МРТ), ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости.

За последние годы выросла роль лучевой диагностики в определении стадии заболевания. МРТ позволяет получить наиболее объективные результаты [7] за счет более точного определения границ опухоли по сравнению с УЗИ или КТ. Выявление пораженных ЛУ одинаково точно как при МРТ, так и при УЗИ и КТ, поскольку основным признаком поражения служит увеличение лимфатического узла больше порогового значения. Необходимы дальнейшие клинические исследования для оценки точности визуализации ЛУ с контрастированием (например, суперпарамагнитные частицы оксида железа) и развития метода позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Стадирование проводили с использованием всех перечисленных методов лучевой диагностики. У 80 % таких больных стадирование по системе TNM проводилось с использованием данных КТ органов брюшной полости, грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, у 20 % – данных МРТ, УЗИ органов брюшной полости, рентгенографии органов грудной клетки, в связи с чем точные данные о количестве ЛУ представить было невозможно.

В контрольной группе из 112 человек ЛТ проведена по методике традиционного фракционирования (ТФ) – облучение в разовой очаговой дозе (РОД) 2 Гр в день, 5 дней в нед до суммарной очаговой дозы (СОД) 60–64 Гр.

В первой исследуемой группе из 131 больного ЛТ осуществляли по методике ускоренного фракционирования (УФ) – РОД 2,5 Гр, облучение дважды в сутки с интервалом 6 ч, трижды в неделю до СОД, эквивалентной 66–72 Гр при ТФ.

Вторую исследуемую группу составили 100 пациентов, облучение которых проводилось по сочетанной методике: дистанционная ЛТ (наружное облучение) по методике ускоренного гиперфракционирования (УГФ) в РОД 1,25 Гр дважды в сутки с интервалом 6 ч, 5 дней в нед. По достижении СОД 62,5 Гр – 2-недельный

Таблица 1. Сравнительная оценка частоты полного исчезновения симптомов

Симптомы	Режим фракционирования		P
	ТФ	УГФ + ВО	
Выделение крови	45 % (30/66)	57 % (40/64)	> 0,5
Затруднение проходимости	29 % (17/57)	42 % (22/54)	> 0,5
Боль	52 % (20/39)	55 % (22/41)	> 0,5
Диарея	53 % (19–37)	61 % (21/35)	> 0,5

перерыв в лечении, а после него – внутриволостное облучение в РОД 6 Гр 2–3 раза в нед до СОД, равной 24 Гр. Формирование групп осуществлялось последовательным путем.

Наиболее часто опухоль локализовалась в нижней трети ПК, на расстоянии 3–5 см от анального отверстия (52 %), новообразование в средней трети, на расстоянии 5–10 см от анального отверстия выявлено у 36 %, а в верхней трети, на расстоянии 10–15 см – у 12 % пациентов.

Морфологически диагноз подтвержден у всех больных: аденокарцинома различной степени дифференциации установлена у 88 %, слизистая аденокарцинома – у 12 % пациентов.

Критерии отбора в исследование: общее состояние по шкале Карновского не ниже 70 %; неоперабельные больные с местно-распространенным РПК; больные, ранее не получавшие ЛТ; отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации (инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет); сроки наблюдения не менее 3 лет после завершения лучевого лечения.

Контрольная и 2 исследуемые группы сопоставимы по полу (мужчин в группах в среднем на 30 % больше), возрасту (средний возраст от 68 до 71 года), локализации опухоли в различных отделах ПК.

Результаты и обсуждение

Наиболее частыми симптомами болезни были: выделение крови из ПК, затруднение проходимости, вызванное сужением просвета, боль, диарея. Результаты ЛТ, направленной в том числе и на устранение тягостных симптомов, в контрольной группе и группе сочетанного лечения представлены в табл. 1.

Различия в частоте полного исчезновения таких симптомов, как выделение крови из ПК, затруднение проходимости, боль, диарея, при традиционном и ускоренном сочетанном курсах облучения не достоверны.

Полную регрессию новообразования в ПК установили посредством клинко-рентгенологического, эндоскопического и морфологического исследований у 28 (26 %), 56 (42 %), 57 (57 %) больных контрольной и 2 исследуемых групп соответственно. Различия в ча-

Таблица 2. Общая 3-летняя выживаемость больных при РПК, абс. число (%)

Показатели	ТФ	УФ	УГФ + ВО
	РОД – 2 Гр	РОД – 2,5 Гр × 2	РОД – 1,25 Гр × 2 и 6 Гр
Число больных	112 (100)	131 (100)	100 (100)
Трехлетняя выживаемость	27 (25)	48 (37)	51 (51)
	–	P = 0,03	P = 0,001 P* = 0,03

* P для групп УФ и УГФ + ВО

стоте полных регрессий опухоли при ускоренных и традиционных курсах ЛТ достоверны: при ТФ и УФ $p = 0,006$; при ТФ и УГФ + ВО $p = 0,001$. Полные регрессии новообразования при УГФ + ВО выявлены достоверно чаще, чем при УФ ($p = 0,02$).

Трехлетняя выживаемость больных контрольной и 2 исследуемых групп выявлена в табл. 2.

Анализ 3-летней выживаемости показал, что она достоверно увеличена при УФ и УГФ в сочетании с внутриволостным облучением (ВО) по сравнению с ТФ. При сопоставлении 3-летней выживаемости при УФ и УГФ + ВО установлено ее достоверное возрастание при сочетанном варианте ($p = 0,03$).

Рецидивы опухоли после лучевого лечения в течение 3-летнего срока наблюдения выявлены у 45 % (49/112) больных контрольной группы, у 35 % (43/131) в 1-й исследуемой группе и у 21 (21/100) во 2-й исследуемой группе. Различия в частоте рецидивов при ТФ и УГФ + ВО статистически достоверно ($p < 0,05$).

При оценке лучевых реакций и повреждений в соответствии с критериями, рекомендованными ВОЗ (шкала NCI-CTC), получены следующие результаты. Частота острых лучевых реакций в виде эпидермита, ректита, цистита, эпителиита влагалища возрастала с 20 до 30 % при УФ и до 22–24 % при сочетанном облучении по сравнению с конвенциональным. Чтобы нивелировать влияние фактора времени на результаты анализа, оценку поздних лучевых повреждений III степени проводили через 1–1,5 года после окончания лечения. Полученные данные представлены в табл. 3.

Установлено, что самыми частыми были лучевые повреждения ПК и мочевого пузыря. Больше всего таких повреждений выявлено при УФ (6,9 и 5,3 % соответственно). При изучении лучевых реакций со стороны влагалища вагинит III степени был обнаружен у 1,8; 3,7; 2,1 % женщин контрольной и 2 исследуемых групп соответственно. Частота лучевых повреждений III степени при ТФ и УГФ + ВО отличались незначительно.

При электронной микроскопии биопсийного материала облученных и интактных фрагментов ПК выявлены отек межклеточного вещества, конденсация хроматина в ядрах, набухание и деструкция крист ми-

тохондрий, расширение перинуклеарного пространства, образование вакуолей и миелиновых телец в цитоплазме. Данные ультраструктурного анализа подтверждены посредством изучения структуры популяции: обнаружено снижение процентного содержания гипердиплоидных и камбиальных клеток в облученной зоне по сравнению с интактной.

Оценку риска лучевых осложнений проводили в соответствии с современными радиобиологическими данными, по которым для достижения 90 % вероятности излечения аденокарциномы ПК в стадии Т3–4 объемом > 20 см³ необходима СОД не менее 80 Гр за 8 нед. Толерантная доза при ТФ, дающая 5 % вероятность повреждений здоровых тканей ПК при облучении < 100 см³, составляет 45 Гр за 4,5 нед [5]. Включенные в исследование пациенты, которым провели ускоренный курс сочетанной ЛТ, получили СОД, равную 86,5 Гр за 8,5 нед. Возникновение радиационных повреждений III степени (эрозивный ректит) только у 3,4 % из них свидетельствует о щадящем эффекте сочетанной методики облучения для нормальных тканей. Лучевые осложнения, локализовавшиеся в ПК, были купированы посредством лазерной терапии у всех пациентов.

Тяжелых осложнений, таких как язвенно-некротический ректит, рубцовый стеноз ПК, ректовагинальные и ректовезикальные свищи, не было. Оценку других осложнений IV степени по шкале NCI-CTC не проводили.

В хирургическом лечении было отказано больным с опухолями < 5 см в диаметре и состоянию по шкале Карновского > 70 % в связи с сопутствующими заболеваниями: гипертоническая болезнь, хроническая сердечно-сосудистая недостаточность, язвенная болезнь желудка, язвенная болезнь 12-перстной кишки, диабет, инфаркт миокарда [8].

Щадящая методика ЛТ неоперабельных опухолей имеет важное значение и потому, что наиболее частый возраст заболевших – старше 60 лет, у них наличествуют сопутствующие заболевания. При сочетанном об-

Таблица 3. Сравнительные данные о поздних лучевых повреждениях III степени после ЛТ РПК, абс. число (%)

Побочная реакция	Способ фракционирования		
	ТФ (n = 69)	УФ (n = 93)	УГФ + ВО (n = 88)
Ректит	2 (3,0)	6 (6,45)	3 (3,4)
Цистит	2 (3,0)	5 (5,37)	3 (3,4)
Эпидермит	1 (1,45)	3 (3,2)	1 (1,15)

лучении (наружное – 45 Гр и внутриволостное – 36 Гр) у 26 неоперабельных больных РПК в стадии Т3–4, средний возраст которых 82 года, полная регрессия опухоли составила 55 %, медиана выживаемости – 25 мес [6]. Таким образом, приведенные результаты высокодозной ЛТ неоперабельного РПК соответствуют таковым, полученным другими авторами.

При оценке значимости факторов прогноза (размер опухоли, локализация, глубина инвазии кишечной стенки, степень регрессии злокачественного новообразования) установлено, что единственным фактором прогноза, оказавшим достоверное влияние на 3-летнюю выживаемость во всех изучаемых группах больных, оказалась полная регрессия опухоли и методика сочетанной ЛТ.

Выводы

1. Применение сочетанной ЛТ при местнораспространенном неоперабельном РПК позволяет подводить к опухоли достаточно большую суммарную дозу методом ее ежедневного дробления при дистанционном облучении и внутриволостной ЛТ, что создает возможность лимитировать степень облучения здоровых тканей и органов малого таза.

2. Высокодозное сочетанное облучение удовлетворительно переносят пожилые пациенты, средний возраст которых составляет 69 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барсуков Ю.А., Николаев А.В., Перевошиков А.Г. Энциклопедия клинической онкологии. Под ред. Давыдова М.И. М., 2004. С. 311–8.
2. Голдобенко Г.В. Рак ободочной и прямой кишки. Под ред. Кныша В.И. М., 1997. С. 48–65.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). М., 2004. 256 с.
4. Gerard J.P., Chapet O., Ramaioli A. et al. Long-term control of T2–T3 rectal adenocarcinoma with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:142–9.
5. Лучевая терапия в лечении рака. Практическое руководство под редакцией рабочей группы ВОЗ. М., 2000. С. 131–5.
6. Hoskin P.J., de Canha S.M., Bownes P. et al. High dose rate afterloading intraluminal brachytherapy for advanced inoperable rectal carcinoma. *Radiother Oncol* 2004;73:195–8.
7. Peschard F., Cuenod C.A., Benoist S. et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in rectal cancer depends on location of the tumor. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1603–9.
8. Lahaye M.J., Engelen S.M., Nelemans P.J. et al. Imaging for predicting the risk factors – the circumferential resection margin and nodal disease – of local recurrence in rectal cancer: A metaanalysis. *Semin Ultrasound CT MR*;26:259–68.

Успешное хирургическое лечение первичной опухоли крестца с истинным врастанием в прямую кишку

Э.Р. Мусаев, Р.И. Тамразов

Хирургическое отделение № 9 (вертебральной хирургии) совместно с хирургическим отделением № 3 (онкопроктологии)
НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Расим Ильхамович Тамразов *rasim-t@mail.ru*

Представлено редкое наблюдение истинного врастания хордомы крестца в прямую кишку, а также возможность одномоментной резекции крестца с удалением пораженной прямой кишки и вариантом пластики тазового дна.

Ключевые слова: хордома крестца, резекция крестца, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки

Successful surgical treatment of primary tumor of sacrum invading rectum

E.R. Musayev, R.I. Tamrazov

Surgical Department Nine (Vertebral Surgery) jointly with Surgical Department Three (Oncoproctology), Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

A rare case of direct invasion of sacral chordoma in rectum is presented and possibility of primary synchronous surgery with sacral resection, resection of rectum and muscular flap reconstruction of perineum is described.

Key words: sacral chordoma, resection of sacrum, abdominoperineal resection

Хордома – редкая злокачественная опухоль, возникающая из остатков нотохорды [1], которая составляет от 1 до 4 % всех злокачественных опухолей костей [2]. Располагаясь в аксиальном скелете, хордома поражает крестец (50 %), основание черепа (35 %) и мобильный сегмент позвоночника (15 %) [3, 4].

С другой стороны, это наиболее часто встречающаяся опухоль крестца [5]. Крестцово-копчиковая хордома в 2 раза чаще поражает мужчин и редко встречается у лиц моложе 40 лет [6]. Она обладает медленным ростом, но характеризуется местноагрессивным течением. Чаще встречается хордома с внутритазовым компонентом опухоли [5, 7], что в большинстве случаев приводит к позднему установлению диагноза. Из-за присутствия барьера в виде пресакральной фасции она крайне редко вовлекает в опухолевый процесс прямую кишку [8]. Однако в клинической практике с целью верификации диагноза иногда выполняется трансректальная биопсия опухоли, что является категорически неприемлемым и влечет за собой необходимость включения прямой кишки в препарат при выполнении оперативного вмешательства [8]. Хордома может метастазировать в легкие, кости, кожу, мозг; метастазы встречаются с частотой от 5 % в момент установления диагноза до 65% в поздние сроки после лечения [9]. Несмотря на возможность метастазирования, основным фактором, влияющим на исход заболевания, является местное распространение опухоли. В связи с относительной редкостью опухоли в литературе нет

сообщений о стандартизированном лечении больших групп больных [10, 11, 12]. Хордома резистентна к химиотерапии, методом выбора служит радикальное хирургическое лечение [5, 13, 14]. В ранних сообщениях авторы указывали на очень высокую частоту рецидивов после хирургического лечения и лучевой терапии [9, 12]. В дальнейшем была установлена роль радикальной хирургии в улучшении местного контроля и повышении выживаемости [3, 10, 15, 16]. Однако массивные резекции крестца сопряжены с высоким риском развития осложнений.

Рецидив опухоли – основной фактор смертности больных с хордомами крестца; с другой стороны, рецидив опухоли напрямую связан с радикальностью оперативного вмешательства [3, 10, 15, 12]. Таким образом, радикальная резекция *en bloc* является основным методом лечения данного заболевания [4, 5, 8, 12, 17]. Однако даже при радикальном удалении хордомы крестца частота возникновения рецидивов остается достаточно большой [18]. P. Bergh et al., 2000, сообщили о 40 % частоте развития рецидивов в общей группе больных. Авторы также считают, что оперативное лечение хордомы должно быть агрессивным и максимально радикальным, невзирая на неврологические осложнения после операции.

Клиническое наблюдение

Пациентка Ю., 66 лет, обратилась в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с жалобами на боли в области

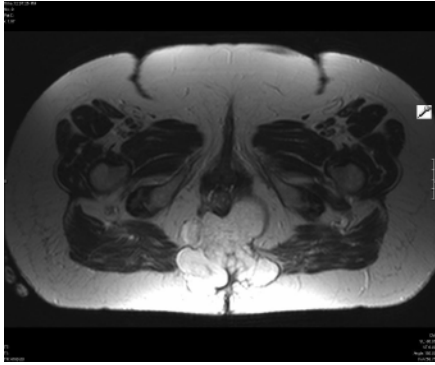


Рис. 1. Вид опухоли на МРТ. Аксиальный срез

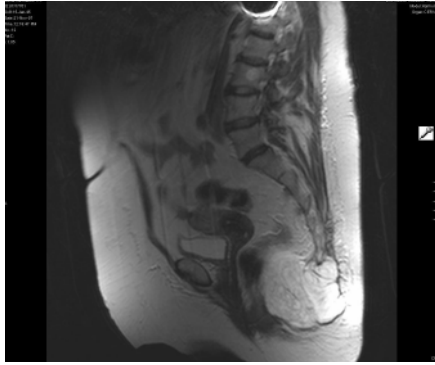


Рис. 2. Вид опухоли на МРТ. Сагиттальный срез



Рис. 3. Выделение TRAM-лоскута на нижней эпигастральной артерии справа



Рис. 4. Пересечение толстой кишки степлер-аппаратом



Рис. 5. Изоляция перемещаемого кожного лоскута



Рис. 6. Перемещение дистального отрезка толстой кишки и ректоабдоминального лоскута в пресакральное пространство



Рис. 7. Окончательный вид ушитой лапаротомной раны и сформированной одноствольной плоской сигмостомы



Рис. 8. Разметка линии разреза для осуществления заднего доступа к крестцу с иссечением старого послеоперационного рубца

крестца. Из анамнеза выяснено, что по месту жительства выявлена тазовая опухоль в области прямой кишки. Выполнена трансректальная биопсия опухоли, цитологически — хордома. По месту жительства проведено удаление компонента опухоли под местной анестезией промежностным доступом. Пациентке рекомендовано обратиться за консультацией к врачу-онкологу для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения. Через 2 мес при поступлении в РОНЦ у больной в области нижних крестцовых позвонков и копчика определяется плотная бугристая опухоль, распространяющаяся на ягодичные мышцы. При магнитно-резонансной томографии

(МРТ) — хордома S4—S5 с переходом на копчик, инфильтрацией ягодичных мышц с обеих сторон, граница между кишкой и опухолью четко не определяется (рис. 1, 2). Принято решение о выполнении оперативного вмешательства комбинированным доступом в объеме резекции крестца с одномоментной брюшно-промежностной экстирпацией прямой кишки.

Учитывая лишний вес больной, наличие сахарного диабета, вовлечение в процесс ягодичных мышц и крайне высокий риск развития раневых осложнений, оперативное вмешательство начато с выделения TRAM-лоскута на нижней эпигастральной артерии справа (рис. 3).



Рис. 9. Мобилизация крестца на уровне S3



Рис. 10. Резекция крестца на уровне S3



Рис. 11. Перемещение ректоабдоминального лоскута на место дефекта

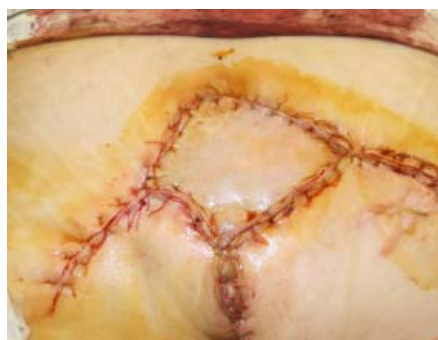


Рис. 12. Окончательный вид ушитой операционной раны со стороны промежности



Рис. 13. Вид удаленного препарата



Рис. 14. Вид удаленного препарата

Далее произведена срединная лапаротомия. При ревизии органов брюшной полости отдаленных проявлений заболевания не выявлено, начата мобилизация дистального отрезка сигмовидной кишки, а также прямой кишки до уровня мышц тазового дна. Толстая кишка пересечена степлерным аппаратом на границе ректосигмоидного отдела. Дистальный отрезок кишки изолирован в резиновоперчаточный контейнер и погружен в пресакральное пространство. Выделенный ректоабдоминальный лоскут также перемещен в пресакральное пространство (рис. 4–6).

Лапаротомная рана ушита наглухо. Проксимальный отрезок толстой кишки выведен на кожу передней брюшной стенки слева и сформирована одноствольная плоская сигмостома (рис. 5). Больная перевернута на живот (рис. 6).

Осуществлен кожный разрез задним доступом, выполнена мобилизация, а затем резекция крестца на уровне S3 (рис. 9, 10). Со стороны промежности ушит анус, прямая кишка мобилизована ниже опухоли. Препарат удален единым блоком с частью ягодичных мышц, инфильтрированных опухолью, мобилизованной и пересеченной со стороны брюшной полости прямой кишкой. Из пресакрального пространства со стороны промежностной раны извлечен ректоабдоминальный лоскут и уложен на место дефекта (рис. 9).

Операционная рана со стороны промежности ушита (рис. 12). Кровотеря составила 1500 мл. Послеоперационный период протекал гладко, рана зажила первичным натяжением.

Гистологическое заключение удаленного препарата № 1023/08

Макроскопия: опухолевый узел разм. 8,5 × 9 × 12 см с окружающими жировой и мышечной тканями, кожным лоскутом разм. 19 × 2,5 см, фрагментом крестца разм. 5 × 2,5 × 1,5 см и фрагментом прямой кишки длиной 21 см с кожей перианальной области в едином блоке. Опухоль плотной консистенции, на разрезе с нечеткими границами, дольчатого строения, бело-серого цвета, с очагами кровоизлияний. Опухоль инфильтрирует прилежащие мягкие ткани и врастает в мышечный слой стенки прямой кишки (рис. 13, 14).

Микроскопия: описанная опухоль имеет строение хордомы, которая инфильтрирует прилежащие мягкие ткани и врастает в мышечный слой стенки прямой кишки (консультация академика Ю.Н. Соловьева).

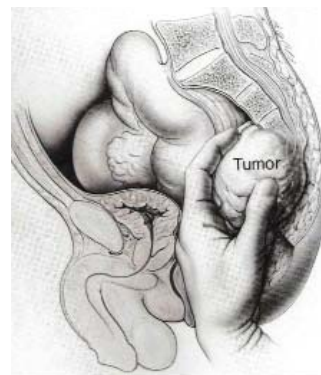


Рис. 15. Промежностный доступ к опухоли крестца

В настоящее время пациентка жива без признаков местного рецидива и отдаленных метастазов опухоли. Признаков неврологического дефицита со стороны нижних конечностей нет. Тазовые функции сохранены. Период наблюдения составляет 43 мес.

Заключение

Хордома крестца является редким заболеванием. В клинической практике данные пациенты довольно часто обращаются к проктологу. Следует подчеркнуть, что при подозрении на первичную опухоль крестца

не ледует проводить трансректальную пункцию или биопсию опухоли. Наиболее информативным методом диагностики будет МРТ. В случае, если не повреждалась пресакральная фасция, удаления или резекции прямой кишки, как правило, не требуется. Опухоль крестца может быть удалена задним или промежностным доступом (рис. 15).

Если же пункция опухоли была выполнена или имеет место рецидив опухоли, то в данном случае потребуется комбинированная операция, которую необходимо выполнять в специализированных клиниках.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yamaguchi T., Yamato M., Saotome K. First histologically confirmed case of a classic chordoma arising in a precursor benign notochordal lesion: differential diagnosis of benign and malignant notochordal lesions. *Skeletal Radiol* 2002;31:413–18.
2. Healey J.H., Lane J.M. Chordoma: a critical review of diagnosis and treatment. *Orthop Clin North Am* 1989;20:417–26.
3. Bergh P., Kindblom L.G., Gunterberg B. et al. Prognostic factors in chordoma of the sacrum and mobile spine: a study of 39 patients. *Cancer* 2000;88:2122–34.
4. Sundaresan N., Huvos A.G., Krol G. et al. Surgical treatment of spinal chordomas. *Arch Surg* 1987;122:1479–82.
5. Cheng E.Y., Ozerdemoglu R.A., Transfeldt E.E. et al. Lumbosacral chordoma. Prognostic factors and treatment. *Spine* 1999;24:1639–45.
6. Smith J., Ludwig R.L., Marcove R.C. Sacrococcygeal chordoma. A clinicoradiological study of 60 patients. *Skeletal Radiol* 1987;16:37–44.
7. Berven S., Zurakowski D., Mankin H.J. et al. Clinical outcome in chordoma: utility of flow cytometry in DNA determination. *Spine* 2002;27:374–9.
8. Samson I.R., Springfield D.S., Suit H.D. et al. Operative treatment of sacrococcygeal chordoma. A review of twenty-one cases. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75:1476–84.
9. Chambers P.W., Schwinn C.P. Chordoma. A clinicopathologic study of metastasis. *Am J Clin Pathol* 1979;72:765–76.
10. Kaiser T.E., Pritchard D.J., Unni K.K. Clinicopathologic study of sacrococcygeal chordoma. *Cancer* 1984;53:2574–8.
11. Rich T.A., Schiller A., Suit H.D. et al. Clinical and pathologic review of 48 cases of chordoma. *Cancer* 1985;56:182–7.
12. York J.E., Kaczaraj A., Abi-Said D. et al. Sacral chordoma: 40- year experience at a major cancer center. *Neurosurgery* 1999;44:74–80.
13. Soo M.Y. Chordoma: review of clinicoradiological features and factors affecting survival. *Australas Radiol* 2001;45:427–34.
14. Chandawarkar R.Y. Sacrococcygeal chordoma: review of 50 consecutive patients. *World J Surg* 1996 Jul–Aug; 20(6):717–9.
15. Azzarelli A., Quagliuolo V., Cerasoli S. et al. Chordoma: natural history and treatment results in 33 cases. *T Surg Oncol* 1988;37:185–91.
16. Stener B., Gunterberg B. High amputation of the sacrum for extirpation of tumors. Principles and technique. *Spine* 1978;3:351–66.
17. Yonemoto T., Tatzaki S., Takenouchi T. et al. The surgical management of sacrococcygeal chordoma. *Cancer* 1999;85:878–83.
18. Ishii K., Chiba K., Watanabe M. et al. Local recurrence after S2–3 sacrectomy in sacral chordoma. Report of four cases. *J Neurosurg (Spine 1)* 2002;97:98–101.

Нужна ли лучевая терапия современной хирургии резектабельного рака прямой кишки?

(Комментарий к статье Ю.А. Барсукова «Комплексное лечение больных раком прямой кишки с использованием полирадиомодификации и системного цитотоксического компонента в схемах неoadъювантной лучевой терапии»)

Б.А. Бердов

Медицинский радиологический научный центр РАМН, г. Обнинск

Контакты: Борис Александрович Бердов berdov@mrrc.obninsk.ru

Does modern resectable rectal cancer surgery need radiotherapy?

(Commentary to the article by Y.A. Barsukov "Complex treatment of rectal cancer with polyradiomodification and systemic cytotoxic component in addition to neoadjuvant radiotherapy")

B.A. Berdov

Medical Radiology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk

В статье Ю.А. Барсукова, опубликованной в 1-м номере журнала «Онкологическая колопроктология», сделана попытка ответить на несколько очень важных вопросов, волнующих врачей, занимающихся лечением больных раком прямой кишки (РПК). Прежде всего, нужна ли лучевая терапия (ЛТ) современной хирургии резектабельного РПК? И хотя дискуссия на эту тему идет уже более 2 десятков лет и, казалось бы, вопрос этот практически решен, в настоящее время мнения специалистов в этой области вновь разделились. Концепция тотальной мезоректумэктомии (ТМЕ) и широкое внедрение сшивающих аппаратов в хирургию РПК способствовали тому, что в настоящее время около 70 и даже 80 % операций выполняется с сохранением естественного замыкательного аппарата. Снижение частоты рецидивов до 10 % и менее, отмеченное многими авторами после внедрения методики ТМЕ, послужило поводом к тому, чтобы подвергнуть сомнению целесообразность применения предоперационной ЛТ при резектабельном РПК. Согласно мнению ряда хирургов применение ЛТ в большинстве случаев нецелесообразно и должно быть ограничено только местно-распространенными опухолями [1]. Эта точка зрения более всего характерна для хирургов и чаще бытует в тех клиниках и центрах, где отсутствуют условия для современной ЛТ. Однако даже сегодня в вопросе, что считать резектабельной, а что местно-распространенной опухолью, нет однозначного мнения, что существенно затрудняет постановку показаний и отбор больных для ЛТ. Говоря о местно-распространенном РПК, каждый хирург по-разному представляет себе опухоль. Между тем именно с терминологических неточностей начинаются разногласия в вопросе о принципах лечения и столь выраженные различия в их результатах. Достаточно

сказать, что по данным разных авторов, резектабельность при лечении местно-распространенного РПК колеблется от 45 до 100 %, и как следствие, 5-летняя выживаемость больных варьирует в широких пределах: от 9 до 80 %. По мнению других специалистов, ЛТ следует применять более широко, в том числе и при резектабельных РПК. Эта точка зрения более характерна для онкологов, лучевых терапевтов и хирургов, работающих в клиниках, оснащенных оборудованием для ЛТ. Да, конечно, ЛТ является локальным методом воздействия, но и основная ее цель при резектабельных процессах — профилактика местных рецидивов, а у больных с местно-распространенными опухолями помимо этого и достижение максимального уровня ее регрессии. Имеющиеся сегодня возможности дооперационной уточняющей диагностики позволяют достаточно четко конкретизировать показания к проведению предоперационного облучения. Проведенное нами исследование по эффективности предоперационной ЛТ, примененной по специальным показаниям в сочетании с оперативными вмешательствами в объеме ТМЕ, показало достоверное снижение частоты местных рецидивов по сравнению с хирургической группой больных, у которых в прошлые годы этот принцип был не всегда выдержан. Усовершенствованная методика комбинированного лечения больных резектабельным РПК улучшила общую выживаемость с $59,3 \pm 4,4$ % до $72,5 \pm 4,7$ % ($p = 0,015$) и безрецидивную 5-летнюю выживаемость с $56,2 \pm 4,3$ % до $74,6 \pm 4,2$ % ($p = 0,003$), снизив частоту местных рецидивов с 13,7 до 4,9 % ($p < 0,001$). Преимущества ее были наиболее заметны у пациентов со II ($p = 0,039$) и III стадиями заболевания ($p = 0,037$), при низкой степени дифференцировки ($p = 0,032$) и локализации опухоли в нижеампуляр-

ном отделе ($p = 0,011$). Снижение частоты местных рецидивов было получено за счет больных с III стадией РПК ($p = 0,044$) и больных с низкодифференцированными опухолями ($p = 0,034$). Было показано, что неблагоприятное влияние на безрецидивную 5-летнюю выживаемость больных оказывает наличие множественных (≥ 4) метастазов в регионарные лимфатические узлы (ЛУ) ($p = 0,033$) и расстояние от опухоли до латерального края резекции ≤ 3 мм ($p = 0,034$). Суммируя, можно сказать, что даже при совершенном исполнении операции с ТМЕ ЛТ показана всем больным с III стадией РПК и больным со II стадией, у которых расстояние от опухоли до латерального края резекции не > 3 мм.

Выбор объема оперативного вмешательства и определение показаний к неоадьювантной терапии требуют особой тщательности при лечении РПК. Конечно, опытный клиницист-онколог в большинстве случаев только на основании пальцевого исследования мобильности опухоли может предположить инвазию в окружающую клетчатку. Но современные высокотехнологичные методы компьютерной и магнитно-резонансной томографии (КТ и МРТ) предоставляют клиницистам уникальные возможности в объективизации стадии и определении особенностей местного распространения опухоли, в частности, взаимоотношения опухоли с периректальной фасцией прямой кишки. Это исключительная по значимости информация. В крупных иностранных рандомизированных исследованиях было показано, что при латеральном крае, равном 1 мм и $<$, частота рецидивов при 2-летнем периоде наблюдения составляет 16,4 %; 1,1–2 мм – 14,9 %; 2,1–5 мм – 10,3 %; 5,1–10 мм – 6,0 % и > 10 мм – 2,4 % ($p = 0,0007$) [2, 3].

Итак, кому показана предоперационная ЛТ? В настоящее время совершенно очевидно, что нет смысла проводить предоперационное облучение у больных с I стадией РПК, 5-летняя выживаемость которых достигает 95 % и сравнима с таковой в естественной популяции. Предоперационная ЛТ показана всем больным с III клинической стадией, значение имеет лишь режим предоперационного облучения, интенсивный или пролонгированный. Среди больных со II клинической стадией все определяется глубиной инвазии в жировую клетчатку: чем меньше расстояние от опухоли до собственной фасции прямой кишки, тем больше вероятность ее вовлечения в опухолевый процесс, тем больше вероятность рецидива заболевания. Если у больного с начальной инвазией опухоли в жировую клетчатку можно отказаться от ЛТ или ограничиться интенсивным предоперационным облучением, то в тех случаях, когда латеральный край по данным МРТ или спиральной КТ до операции составляет < 3 мм, следует проводить пролонгированную химиолучевую терапию. Казалось бы, мобильная, а, следовательно, и резек-

табельная опухоль, но существует целый ряд факторов, значительно влияющих на результативность оперативных вмешательств, даже если они выполнены в объеме требований современных стандартов. Причем, как справедливо считает Ю.А. Барсуков, ситуация настолько серьезна, что для адекватного ее разрешения требуется целый ряд дополнительных лечебных воздействий. Именно у этой категории больных адьювантная терапия служит важнейшим компонентом в мультидисциплинарном лечении больных резектабельным РПК. Опухоли прямой кишки, за исключением плоскоклеточного рака, относятся к категории относительно радиорезистентных. Существующий для них оптимальный порог дозы ионизирующего излучения достаточно высок. Значительное его превышение у больных резектабельным раком вряд ли целесообразно. Это связано с увеличением лучевой нагрузки на окружающие здоровые ткани и повышением риска ранних и поздних послеоперационных осложнений. Решить проблему радиорезистентности злокачественной опухоли путем простого повышения суммарной дозы ЛТ нельзя, так как при этом возрастает нагрузка на окружающие здоровые органы и ткани. В связи с этим актуальной задачей современной радиационной онкологии является поиск радиомодификаторов, позволяющих усилить повреждающий эффект ЛТ в опухоли без ухудшения репаративных свойств окружающих нормальных тканей. Модификация радиочувствительности – одно из важных научных направлений, которое в значительной мере может ослабить остроту этой проблемы и помочь достигнуть оптимальной дозы облучения в опухоли и при этом не повредить возможностям репарации окружающих здоровых тканей. В 70-е годы была создана большая программа по модификации радиочувствительности, которая объединила большое число школ радиобиологов и клиницистов, что позволило достаточно быстро продвинуть это направление и начать практическое использование научных результатов, разработать целый ряд новых эффективных методик лечения как резектабельных, так и местно-распространенных опухолей различных локализаций. Отечественные приоритеты в разработке этого научного направления общеизвестны. Эта работа получила премию Правительства России. Увы! Распались школы, исчез Научный совет по проблеме радиомодификации, заглохли разработки по созданию отечественного оборудования для термонагрева опухолей, остался один Ю.А. Барсуков со своим коллективом энтузиастов, продолжающих это чрезвычайно перспективное научно-практическое направление. Локальный термонагрев – один из наиболее эффективных и наименее травматичных методов повышения ответной реакции опухоли на лучевое воздействие. Под руководством Ю.А. Барсукова разработана оригинальная методика предоперационной ЛТ, в ходе реализации которой применены 2 локальных модификатора: электрооакцеп-

торное соединение метронидазол в авторской фармацевтической форме для локального местного введения в опухоль и термонагрев. Методика дала очень высокий терапевтический результат по показателю частоты местных рецидивов при практически полном отсутствии общих и местных лучевых реакций. Конечно, это сложно и трудоемко, конечно, нуждается в проверке временем и испытании в условиях менее опытных коллективов, но результаты того стоят.

Можно выделить 2 основных режима ЛТ, различающихся не только величиной разовой и суммарной очаговой дозы, но и временными параметрами, и, самое главное, разными задачами. Если при интенсивном предоперационном облучении единственная задача ЛТ — повышение абластичности при выполнении радикальной операции, снижение вероятности местного рецидива, то пролонгированная ЛТ, проводимая до операции, направлена на уменьшение размеров опухоли и повышение ее резектабельности. Эти вещи нельзя путать! Если при лечении резектабельного РПК радикальная операция технически возможна без предшествующего облучения, а вопрос о целесообразности адьювантной ЛТ может быть предметом дискуссии, то необходимость применения пролонгированного облучения при немобильных или резко ограниченных в мобильности опухолях прямой кишки не должна вызывать сомнения. У больных этой группы цель — добиться максимально возможного уменьшения размеров опухоли, повысить резектабельность и радикальность операции, максимально снизив при этом вероятность развития рецидива. Выбор режима предоперационной ЛТ определяется многими факторами, немаловажное значение среди которых имеет стадия заболевания и резектабельность опухоли, а также возможностями учреждения в реализации ЛТ. По мнению большинства исследователей, при резектабельном РПК наиболее оправданно интенсивное предоперационное облучение с последующим выполнением оперативного вмешательства в течение 1 нед.

После опубликования в 1997 г. результатов шведского исследования [4] ЛТ в дозе 25 Гр и интервалом между окончанием облучения и операцией в течение недели стали рассматривать как стандарт комбинированного лечения больных резектабельным РПК. В настоящее время этот режим облучения получил широкое распространение в ряде европейских государств, в частности в Голландии и Швеции, где он применяется у большей части больных РПК. Однако все рандомизированные исследования, проведенные до 1997 г., в том числе и шведское, обладали одним существенным недостатком: при выполнении оперативных вмешательств у подавляющего большинства была применена стандартная хирургическая техника. Вместе с тем время требовало проведения новых исследований, в которых результаты хирургического

лечения в объеме ТМЕ были бы сопоставлены с аналогичным лечением в том же объеме, но с предварительным облучением в дозе 25 Гр. Фактически в настоящее время мы располагаем данными лишь одного рандомизированного исследования, которое показало, что ЛТ в дозе 25 Гр в сочетании с операцией в объеме ТМЕ достоверно снижает частоту местных рецидивов у больных РПК III стадии [5]. Кроме того, имеются данные нескольких крупных многоцентровых популяционных исследований, показавших на значительном клиническом материале снижение частоты рецидивов при применении аналогичной схемы лечения [6, 7].

К сожалению, одна ЛТ не в состоянии сегодня решить всех проблем, оставляя у значительного числа больных неудовлетворенность в лечебном результате. Несмотря на то, что при выборе метода радиомодификации предпочтение в последние годы отдается химиотерапии, заслуги коллектива, возглавляемого Ю.А. Барсуковым, очень велики. Исследование возможностей локальных модифицирующих агентов, разработка с их помощью новых эффективных методик лечения больных РПК есть несомненный успех радиобиологов, лучевых терапевтов и онкохирургов РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. В последние годы локальные модификаторы потеснили методики по предоперационной лекарственной и ЛТ больных РПК. Они проще в реализации и показали значительную эффективность, нет лишь ответа на вопрос, что это: результат простого сложения 2 эффективных лечебных воздействий, или механизмы реализации терапевтического эффекта гораздо глубже. Если бы при оптимизации методики предоперационного сочетанного лекарственного и лучевого воздействий на основе сегодняшних возможностей радиобиологии удалось зарегистрировать временные параметры лекарственной синхронизации деления опухолевых клеток, то это, возможно, открыло бы пути к дальнейшему повышению эффективности этого, наиболее универсального, метода предоперационного воздействия. Одна из первых попыток доказать возможность синхронизации цикла деления опухолевых клеток при РПК с помощью длительной инфузии 5-фторурацила была принята в МРНЦ РАМН еще в 1980 г. В настоящее время современные цитофлюориметры открыли уникальные возможности контроля цикла клеточного деления, а, следовательно, и эффектов лекарственной синхронизации опухолевых клеток в наиболее радиочувствительных фазах. Поскольку опухоли прямой кишки достаточно однообразны в своем гистологическом строении, это могло бы стать ключом к значительному повышению эффективности предоперационной ЛТ. Мне кажется это направление достаточно перспективным. Конечно, вначале необходимо детально обсудить задачи и возможности их решений в коллективе специалистов, занимающихся этой проблемой. Юрий Андреевич, являясь сегодня лидером

исследований по радиомодификации, мог бы, с моей точки зрения, стать инициатором такой дискуссии.

В заключение следует сказать, что у больных РПК современная ЛТ в сочетании с физическими и химическими модификаторами улучшает абластичность операций, увеличивает показатель резектабельности опухоли, снижает число локальных рецидивов, позволяя у значительного числа больных добиться полного

выздоровления. Будущее такого подхода к лечению во многом будет определяться появлением более эффективных радиосенсибилизаторов, новых химиопрепаратов, совершенствованием оборудования для термонагрева, а главное — увеличением числа хирургов-онкологов, хорошо ориентирующихся в возможностях вспомогательных методов лечения и владеющих современной техникой оперирования.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Heald R.J. Total mesorectal excision. The new European gold standard. *G Chir* 1998;19: 253–5.
2. Nagtegaal I.D., Marijnen C.A., Kranenbarg E.K., van de Velde C.J., van Krieken J.H. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002;26(3):350–7.
3. Wibe A., Rendedal P.R., Svensson E. et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002;89:327–34.
4. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997;336:980–7.
5. Peeters K.C., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007;246:693–701.
6. Visser O., Bakx R., Zoetmulder F.A.N. et al. The influence of total mesorectal excision on local recurrence and survival in rectal cancer patients: a population-based study in Greater Amsterdam. *J Surg Oncol* 2007;95(6):447–54.
7. Pahlman L., Bohe M., Cedermark B. et al. The Swedish rectal cancer registry. *Br J Surg* 2007;94:1285.

Комментарии к статье А.А. Трякина «Авастин (Бевацизумаб) в лечении рака толстой кишки: 5-летний мировой опыт»

Е.В. Артамонова

РОИЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Контакты: Елена Владимировна Артамонова artamonovae@mail.ru

Commentary on the article by A.A. Tryakin «Avastin® (bevacizumab) in the treatment of colon cancer: five years' world experience»

E.V. Artamonova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Статья А.А. Трякина «Авастин (Бевацизумаб) в лечении рака толстой кишки: 5-летний мировой опыт» представляет подробный обзор современных данных о применении данного препарата в различных схемах и линиях химиотерапии (ХТ), возможных побочных эффектах и состоянии проблемы поиска объективных маркеров, предсказывающих его эффективность. Бевацизумаб — классический представитель нового класса таргетных препаратов, первый из группы антиангиогенных агентов, который открыл перспективное направление в лечении метастатического колоректального рака (мКРР). Несмотря на то что препарат был зарегистрирован еще в 2004 г., во многих клиниках России имеется лишь ограниченный опыт его применения, поэтому все публикации, посвященные данной теме, являются актуальными и важными для современной онкологии.

Неоангиогенез — важнейшее свойство опухоли и один из универсальных механизмов опухолевой прогрессии. Опухоли диаметром до 1–2 мм аваскулярны и находятся в состоянии гипоксии, в результате «ангиогенного переключения» и синтеза факторов ангиогенеза происходит запуск механизма образования новых сосудов. Разные представители семейства сосудистых эндотелиальных факторов роста (VEGF-A, -B, -C, -D, β -FGF, TGF- β 1, PlGF и др.) с разной степенью аффинитета связываются с 3 основными тирозинкиназными рецепторами VEGFR-1–3. Показано, что фактор, индуцируемый гипоксией, является ключевым активатором выработки VEGF, который, в свою очередь, представляет собой один из наиболее мощных стимуляторов неоангиогенеза и продуцируется на всем протяжении роста и развития опухоли. Бевацизумаб — это гуманизированное моноклональное антитело, которое избирательно связывается с VEGF-A и блокирует его взаимодействие с VEGFR на эндотелии сосудов. Поскольку VEGF-A присутствует и в здоровом организме и выполняет ряд важных функций, таких как способствование регенерации тканей, образование

коллатеральных сосудов при нарушении кровоснабжения (что может быть весьма важным у больных атеросклерозом, ИБС) и т. д., использование такого препарата, как бевацизумаб, может иметь ряд ограничений у определенной группы пациентов, и перед его назначением требуется детальное обследование.

Все эти вопросы отражены в обсуждаемой статье. Приводится краткая история первых успешных исследований и регистрации бевацизумаба, рассматриваются результаты его включения в режимы 1-й и 2-й линии ХТ мКРР. Отсутствие каких-либо преимуществ той или иной комбинации и гибкий режим дозирования позволяют назвать бевацизумаб универсальным химиотерапевтическим партнером, который может эффективно использоваться в том числе и с пероральными фторпиримидинами. Современные схемы с использованием капецитабина более удобны в применении за счет возможности перорального применения, а равная эффективность подтверждена данными исследований III фазы NO16966 и TREE-2 [1, 2].

Особенно интересно для практикующих врачей обсуждение вопроса о тактике ведения больных после прогрессирования на 1-й линии лечения с включением бевацизумаба. Показана целесообразность продолжения препарата со сменой режима ХТ, однако такой подход нельзя на сегодня назвать стандартом. Важным фактом является упомянутое автором отсутствие различий в эффективности препарата в зависимости от наличия или отсутствия мутации KRAS. Кроме того, не менее интересна для практического применения рассмотренная в статье стратегия «поддерживающей» монотерапии бевацизумабом после проведения определенного числа циклов комбинированной ХТ 1-й линии. Эта стратегия позволяет сохранить высокое качество жизни и избежать развития тяжелой кумулятивной токсичности без ущерба эффективности лечения, включая и время до прогрессирования болезни.

К сожалению, абсолютно нерешенным остается вопрос о маркерах-предикторах эффективности бева-

цизумаба, и это факт можно назвать общей проблемой значительного числа препаратов, которые называются таргетными. С одной стороны, Оксфордский словарь английского языка определяет слово «мишень» («target») как «...человека, предмет или место, выбранное в качестве цели для атаки», и с этих позиций при лечении опухолей любые молекулы, имеющие конкретную точку приложения в злокачественной клетке и влияющие на клеточный рост, могут считаться таргетными. С другой стороны, клиницисты изначально вкладывали в термин «таргетная терапия» несколько иной смысл и считали, что для любого таргетного агента можно будет определить мишень на опухолевых клетках конкретного больного, и наличие или отсутствие такой мишени будет четко коррелировать с клинической эффективностью, что оказалось не совсем верным. Большинство таргетных препаратов, применяемых в том числе при мКРР (в частности, цетуксимаб – моноклональные антитела (МКА) к экстрацеллюлярному домену EGFR, бевацизумаб – МКА к VEGF), зарегистрированы на основании результатов больших рандомизированных клинических исследований III фазы, продемонстрировавших достоверное увеличение частоты объективного ответа или показателей выживаемости при добавлении к ХТ в сравнении с одной ХТ. При этом до сих пор не найдены какие-либо биомаркеры, которые могли бы предсказать особый выигрыш от таких препаратов, и неизвестно, имеют ли все (или большинство) пациентов относительно небольшую пользу, или какая-то незначительная часть больных демонстрирует существенный эффект, но он «растворяется» в общей группе, так как мы еще не научились их выявлять. Так, несмотря на то что цетуксимаб представляет собой МКА к EGFR, его эффективность не коррелирует ни с определяемой иммуногистохимически экспрессией EGFR, ни с числом копий гена *EGFR* (FISH-реакция) или с наличием мутаций гена *EGFR* (найден только маркер, предсказывающий неэффективность препарата при мКРР, а именно наличие мутации KRAS). Для бевацизумаба пригодных к практическому использованию маркеров на сегодняшний день не обнаружено.

Автор приводит ссылки на некоторые наиболее известные исследования в данной области. Потенциальных предикторов значительно больше, и многие из них уже демонстрировали определенное клиническое значение в оценке эффективности лечения различных онкологических заболеваний с использованием бевацизумаба: от сложных радиологических исследований [3], трудно доступных для определения молекулярных маркеров Dll4, VEGF-C, и нейрוליпина-1 [4] до свободно доступных СА 19.9 [5], СА 125, ЛДГ, Д-димера, алкалофосфатазы [6]. Таким образом, в ближайшее время можно ожидать появле-

ния если не достоверного нового маркера эффективности бевацизумаба, то по крайней мере более или менее надежной диагностической панели предикторов. Научные исследования в этом направлении ведутся весьма эффективно.

За рамками статьи остались вопросы применения бевацизумаба в адъювантном режиме у пациентов со II–III стадией КРР. Несмотря на несомненный успех препарата в лечении диссеминированных форм заболевания, его добавление к режимам адъювантной полихимиотерапии (ПХТ) не оказало ожидаемого эффекта и не привело к улучшению результатов лечения по данным целого ряда исследований III фазы [7, 8, 9]. Причины отсутствия эффекта бевацизумаба у данной группы пациентов обсуждаются, но назначение его в адъювантном режиме в настоящее время не рекомендовано.

Один из наиболее интересных разделов статьи – «роль бевацизумаба при изолированных метастазах КРР в печень». В нем рассматриваются наиболее показательные исследования, оценивается эффективность добавления бевацизумаба к режимам неoadъювантной ХТ мКРР, а также обсуждается важный вопрос безопасности такого лечения и отсутствия влияния препарата на регенеративную способность печени. Доля пациентов с такой формой заболевания относительно общего числа заболевших не очень велика, но сама возможность излечения IV стадии КРР у отдельных больных считается одним из наиболее значимых достижений современной онкологии. Несмотря на это до сих пор нет однозначных рекомендаций по оптимальной тактике лечения данной группы пациентов. В NCCN Guidelines v 3.2011 [10] на усмотрение онкологов предлагается выбор из любой комбинации хирургического лечения первичной опухоли и метастазов в печень, ХТ и таргетных препаратов. Схожая неопределенность присутствует и в европейских рекомендациях, например в рекомендациях Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland [11]. Безопасность проведения неoadъювантной ХТ мКРР подтверждена исследованием III фазы European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) 40983 trial [12], а бевацизумаб показал многообещающие результаты в серии менее крупных исследований [13, 14]. Данное направление исследований представляется одним из наиболее интересных в ближайшее время.

Таким образом, статья А.А. Трякина «Авастин (Бевацизумаб) в лечении рака толстой кишки: 5-летний мировой опыт» дает подробную информацию о возможностях препарата, режимах его применения, а также связанных с ним нерешенных вопросах и направлениях современных исследований. Статья представляет большую ценность для практикующих врачей.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Saltz L.B., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013–9.
2. Hochster H.S., Hart L.L., Ramanathan R.K. et al. Safety and efficacy of oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Final analysis of the TREE-Study. *J Clin Oncol* 2006;24:148s(suppl; abstr 3510).
3. Chen W., Delaloye S., Silverman D.H. et al. Predicting treatment response of malignant gliomas to bevacizumab and irinotecan by imaging proliferation with [18f] fluorothymidine positron emission tomography: a pilot study. *J Clin Oncol* 2007 (Oct);25:4714–21.
4. Jubb A.M., Miller K.D., Rugo H.S. et al. Impact of exploratory biomarkers on the treatment effect of bevacizumab in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2011(Jan);17:372–81.
5. Formica V., Massara M.C., Portarena I. et al. Role of CA19.9 in predicting bevacizumab efficacy for metastatic colorectal cancer patients. *Cancer Biomark* 2009 (Jan);5(4):167–75.
6. Suenaga M., Matsusaka S., Takagi K. et al. Potential markers predicting bevacizumab efficacy for metastatic colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2010 May (Meeting Abstracts);28(15) suppl e14107.
7. Wolmark N., Yothers G., O'Connell M.J. et al. A phase III trial comparing mFOLFOX6 to mFOLFOX6 plus bevacizumab in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-08. *J Clin Oncol* 2009;27 (18 suppl):LBA.
8. Hoff P., Clarke S., Cunningham D. et al. A three-arm phase III randomized trial of FOLFOX-4 vs. FOLFOX-4 plus bevacizumab vs. XELOX plus bevacizumab in the adjuvant treatment of patients with stage III or high-risk stage II colon cancer: Results of the interim safety analysis of the AVANT trial. *Eur J Cancer Suppl* 2009;7:324.
9. Allegra C.J., Yothers G., O'Connell M.J., Sharif S. et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol* 2011(Jan);29:11–6.
10. Engstrom P.F., Arnoletti J.P., Benson A.B. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: colon cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009 (Sep);7(8):778–831.
11. Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Guidelines for the management of colorectal cancer. London (UK): Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland 2007;117 p. [468 references].
12. Nordlinger B., Sorbye H., Collette L. et al. Final results of the EORTC Intergroup randomized phase III study 40983 [EPOC] evaluating the benefit of peri-operative FOLFOX4 chemotherapy for patients with potentially resectable colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2007;25:2s, (suppl; abstr LBA5).
13. Wong R., Cunningham D., Barbachano Y. et al. A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection. *Ann Oncol* 2011(Feb 1) [Epub ahead of print].
14. Gruenberger B., Scheithauer W., Tamandl D. et al. Effectiveness of neoadjuvant chemotherapy including bevacizumab in patients with resectable colorectal cancer liver metastases *J Clin Oncol* 2007(June) (Meeting Abstracts);25(18), suppl 4060.

Информация для авторов

Уважаемые коллеги!

При оформлении статей, направляемых в журнал «Онкологическая колопроктология», следует руководствоваться следующими правилами:

1. Статьи должны быть представлены в электронном виде в формате «.doc» (шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, интервал 1,5). Направляя статью, вы подтверждаете, что все указанные авторы согласны с опубликованием данного материала с указанием их фамилий.

2. К статье должны быть приложены резюме и ключевые слова на русском и английском языках объемом не более 300 слов.

3. В выходных данных следует указать: **название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, названия учреждений, в которых работают авторы, город, а также занимаемую должность, ученую степень, ученое звание, Ф.И.О. полностью и электронный адрес контактирующего автора.**

4. Оригинальные статьи и резюме должны быть **структурированы**: «вступление/цели исследования», «материалы и методы», «результаты/обсуждение», «заключение/выводы».

5. Объем обзорной статьи не должен превышать 20 стр. машинописного текста, оригинальной статьи – 12 стр., разбора клинического наблюдения – 5 стр., кратких сообщений и писем в редакцию – 3 стр.

6. Если статья сопровождается рисунками и таблицами, ссылки на них в тексте обязательны.

7. Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. На рисунке указываются: «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные в рисунке, расшифровываются в подрисуночной подписи.

8. Все таблицы должны быть пронумерованы и иметь заголовки. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

9. Единицы измерения даются в СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокращений не допускается.

Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

10. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, оформленный следующим образом:

- Список ссылок приводится **в порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.
 - Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и соавт.» в русском или «et al.» – в английском тексте).
 - При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи; название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.
 - При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.
 - При ссылке на **авторефераты** диссертаций указывают также полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.
 - При ссылке на **данные, полученные из Интернета**, указывают электронный адрес цитируемого источника.
 - Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).
 - Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60.
11. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.
12. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Авторы могут присылать свои материалы по адресу: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15 либо по электронной почте на адрес редакции: info@oncoproct.ru с обязательным указанием названия журнала.

У В А Ж А Е М Ы Е К О Л Л Е Г И !

Подписка на журнал «Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ»

Если вы хотите бесплатно получать наш журнал,
заполните анкету и пришлите ее по адресу: **115478, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15,**
по факсу **+7 (495) 645-21-98** или на e-mail: **info@oncoproct.ru**

Фамилия

Имя

Отчество

Мобильный телефон

Дата рождения

Информация о работе

Учреждение

Должность

Специальность

Специализация

Ученая степень, звание

Руководитель учреждения

Отделение/кафедра

Зав. отделением

Рабочий адрес (с индексом)

Служебный телефон

Факс

Домашний адрес (с индексом)

Домашний телефон

Адрес электронной почты

На какой адрес Вы хотели бы получать наши издания: служебный домашний

Дата заполнения

Уважаемые коллеги!

**К каждому номеру журнала «Онкологическая колопроктология»
прилагается CD-диск,**

содержащий электронный вариант статей, а также анонсы предстоящих мероприятий, клинические наблюдения, презентации, видеозаписи операций.

Будем рады вашим пожеланиям и замечаниям, пишите на e-mail:

info@oncoproct.ru



www.oncoproct.ru



www.abvpress.ru

Алексан® (Цитарабин)
Доксорубицин-Эбеве
Кальциумфолинат-Эбеве
Карбоплатин-Эбеве
Метотрексат-Эбеве
Оксалиплатин-Эбеве
Паклитаксел-Эбеве
Тамоксифен-Эбеве
Цисплатин-Эбеве
Эпирубицин-Эбеве
Этопозид-Эбеве
5-Фторурацил-Эбеве
Трамадол

Европейское
производство

Удобные
и экономичные
флаконы

Широкий ассортимент
готовых к применению
цитостатиков для
химиотерапии

 The comprehensive approach

123317 Москва
Пресненская набережная,
д. 8, строение 1
комплекс «Город столиц»
8-9 этаж, ЗАО «Сандоз»
тел.: (495) 660-75-09

Рег. номера: П N 015197/01, ЛСР-009900/08, П N 015975/01, П N 016185/01,
П N 015232/01, П N 014892/01-2003, П N 014892/03-2003, П N 015198/01-2003,
П N 015106-01-2003, П N 015188/01-2003, П N 015975/01, П N 015174/01-2003,
П N 015225/02, П N 015225/03, П N 015225/01, ЛСР-009900/08, П N 015197/01,
П N 015178/01-2003, П N 015731/04

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.