

Хирургия и ОНКОЛОГИЯ

- Клиническое значение экспрессии мРНК сурвивина (BIRC5) при колоректальном раке
- Изменение фенотипа рака молочной железы в процессе лечения
- Молекулярные механизмы формирования колоректального рака и их значение

••••
Surgery
and Oncology
••••

Журнал «Хирургия и онкология» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI). Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках. Журнал удостоен знака отличия DOAJ Seal.

Хирургия И ОНКОЛОГИЯ

ИЗДАНИЕ
для онкологов, хирургов,
радиотерапевтов, специалистов
по лучевой диагностике

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<https://www.onco-surgery.info>

Целью журнала является поддержка непрерывного медицинского образования специалистов, занимающихся вопросами диагностики и лечения онкологических заболеваний, обобщение доступной информации в области хирургии и онкологии на русском языке, публикация и анализ результатов отечественных исследований в этой области.

Обобщенные современные данные по узким тематикам специальности предоставляются в разделе «Обзор литературы». Формат издания также предполагает публикацию клинических наблюдений редких форм заболеваний и применения нестандартных лечебных методик.

В журнале публикуются результаты как фундаментальных, так и клинических исследований, а также освещаются вопросы, связанные с работой врачей смежных специальностей, которые могут быть значимы для профессиональной подготовки кадров.

О С Н О В А Н В 2 0 1 0 Г .

Учредитель:
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес редакции: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 23, эт. 3, пом. II, к. 31

Статьи направлять по адресу:
в электронно-редакционную систему
<https://www.onco-surgery.info>

Редактор Л.М. Энеева
Координатор В.Е. Бугаёв
Корректоры: Р.В. Журавлева, Т.Н. Помилуйко
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Руководитель проекта
А.Г. Прилепская, +7 (965) 319-10-53,
alla@abvpress.ru

*Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору*

в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций ЭЛ № ФС 77-85909 от 25.08.2023.

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Хирургия и онкология» обязательна. Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

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

4 **ТОМ 13**
'23

ISSN 2949-5857 (Online)

Хирургия и онкология. 2023. Том 13. № 4. 1–71.

© Верстка. ООО «ИД «АБВ-пресс», 2023

Прежние названия журнала: «Онкологическая колопроктология», переименован в августе 2019 г., «Тазовая хирургия и онкология», переименован в августе 2023 г.

<https://www.onco-surgery.info>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Стилиди Иван Сократович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) Минздрава России, главный внештатный специалист-онколог Минздрава России (Северо-Западного, Южного, Уральского, Сибирского, Дальневосточного федерального округа) (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Гордеев Сергей Сергеевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения абдоминальной онкологии № 3 (колопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ответственный секретарь РОСКР (Москва, Россия)

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Иванов Валерий Анатольевич, к.м.н., врач-радиотерапевт отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Егенов Омар Алиевич, к.м.н., хирург-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения № 7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алиев Вячеслав Афандиевич, д.м.н., старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии № 3 (колопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., заведующая химиотерапевтическим отделением № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Аюпов Руслан Талгатович, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (Уфа, Россия)

Башанкаев Бадма Николаевич, главный научный консультант, GMS Hospital, ассистент кафедры хирургии института последипломного образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заместитель руководителя Комитета Государственной думы по охране здоровья (Москва, Россия)

Гатауллин Ильгиз Габдуллович, д.м.н., профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заслуженный врач РФ и Республики Татарстан (Казань, Россия)

Геворкян Юрий Артушевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением общей онкологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Каганов Олег Игоревич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, заместитель главного врача по научной работе ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» (Самара, Россия)

Калинин Алексей Евгеньевич, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 6 (абдоминального) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Костенко Николай Владимирович, д.м.н., проректор по лечебной работе и развитию регионального здравоохранения, заведующий кафедрой хирургических болезней последипломного образования с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, заместитель главного врача по хирургической помощи ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» (Астрахань, Россия)

Мамедли Заман Заурович, д.м.н., заведующий отделением абдоминальной онкологии № 3 (колопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, председатель РОСКР (Москва, Россия)

Матвеев Всеволод Борисович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, член группы EAU по написанию рекомендаций по лечению рака предстательной железы, президент Российского общества онкоурологов, заместитель директора по научной и инновационной работе аппарата управления и заведующий урологическим отделением НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Моисеенко Фёдор Владимирович, д.м.н., заведующий химиотерапевтическим отделением № 1 ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Невольских Алексей Алексеевич, д.м.н., заместитель главного врача клинического радиологического сектора Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, профессор кафедры хирургических болезней Обнинского института атомной энергетики – филиала ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (Обнинск, Россия)

Тамразов Расим Ильхамович, д.м.н., директор ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город» (Тюмень, Россия)

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия)

Федянин Михаил Юрьевич, д.м.н., руководитель службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Черных Марина Васильевна, к.м.н., заместитель директора по радиологическим методам лечения НИИ клинической онкологии, заведующая отделением радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Аветисян Артур Арменакович, к.м.н., заместитель директора, главный врач Национального центра онкологии им. В.А. Фанарджяна, хирург-онколог, маммолог (Ереван, Армения)

Баласникова Светлана Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник отделения рентгенологии по патологиям желудочно-кишечного тракта, The Royal Marsden Hospital, NHS Foundation Trust (Лондон, Великобритания)

Гоцадзе Илья Давидович, к.м.н., Научно-исследовательский институт клинической медицины, доктор медицины, академик Медицинской академии Грузии (Тбилиси, Грузия)

Гулиев Фуад Адалетович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии Национального центра онкологии Министрства здравоохранения Азербайджанской Республики (Баку, Азербайджанская Республика)

Исмаилов Ильгар Абид оглы, заведующий хирургическим отделением Республиканского медико-диагностического центра (Баку, Азербайджан)

Кохнюк Виктор Тихонович, д.м.н., заместитель директора по хирургии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск, Республика Беларусь)

Макишев Абай Каиргожинович, профессор, академик Академии клинической и фундаментальной медицины РК, заведующий кафедрой онкологии АО «Медицинский Университет Астана» (Астана, Казахстан)

Митин Тимур, д.м.н., профессор, доцент кафедры радиационной медицины Орегонского университета здоровья и науки, член Американского общества терапевтической радиологии и онкологии (ASTRO), Американского колледжа радиологии (ACR), Американского общества клинической онкологии (ASCO), Американской ассоциации исследований рака (AACR), Фонда поддержки научных исследований в онкологии, Общества паллиативной радиационной онкологии (Портленд, США)

Наврззов Саримбек Наврззович, д.м.н., профессор кафедры онкологии и радиологии Ташкентского института усовершенствования врачей, член Международной ассоциации хирургов, гастроэнтерологов и онкологов (IASGO), Ассоциации колоректальных хирургов стран АСЕАН, Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Американского общества клинической онкологии (ASCO), Европейской онкологической организации (ECCO) (Ташкент, Республика Узбекистан)

Парваиз Амжад, профессор, директор Европейской школы роботической колоректальной хирургии (EARCS), руководитель отделения лапароскопической и роботической колоректальной хирургии клиники Champalimud Foundation (Лиссабон, Португалия), руководитель отделения колоректальной хирургии клиники Poole General Hospital (Пул, Великобритания)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алиев Фуад Шамильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (Тюмень, Россия)

Барсуков Юрий Андреевич, д.м.н., профессор, обладатель гранта Президента РФ (2007 г.), лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники (2004 и 2013 гг.), Почетный председатель Российского общества специалистов по колоректальному раку (РОСКР), с 2003 по 2013 г. заведующий хирургическим отделением № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Галлямов Эдуард Абдулхаевич, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, лауреат премии Правительства РФ, заведующий кафедрой общей хирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заместитель директора по хирургии МНОЦ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» (Москва, Россия)

Карачун Алексей Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий хирургическим отделением абдоминальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Рыбаков Евгений Геннадиевич, д.м.н., профессор РАН, научный руководитель 3-го хирургического отделения (онкопроктологии) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Тюляндин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники (Москва, Россия)

Хатьков Игорь Евгеньевич, д.м.н., академик РАН, директор ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы», заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2 ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, член правления Российского общества эндоскопических хирургов, член Ассоциации хирургов-гепатологов России, член Европейской ассоциации эндоскопических хирургов (EAES), Европейского общества хирургов-онкологов (ESSO), Международного общества бариатрических хирургов (IFSO) (Москва, Россия)

Шельгин Юрий Анатольевич, д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, президент Ассоциации колопроктологов России (Москва, Россия)

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию журнала «Хирургия и онкология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.).

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Требования для оригинальных статей

К статье должно быть приложено резюме с ключевыми словами (в количестве от 3 до 10) на русском и английском (по возможности) языках.

Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал. Резюме должно быть структурировано на: а) введение/цель исследования; б) материалы и методы; в) результаты; г) выводы. Основной текст статьи должен быть структурирован на: а) введение; б) материалы и методы; в) результаты; г) выводы. Данные проспективных рандомизированных исследований должны быть изложены в соответствии с принципами CONSORT ([\[consort-statement.org\]\(http://www.consort-statement.org\)\), данные ретроспективных исследований – в соответствии с правилами STROBE \(<https://www.strobe-statement.org>\).](http://www.</p></div><div data-bbox=)

6. Требования для обзоров литературы

К обзору должно быть приложено резюме с ключевыми словами (в количестве от 3 до 10) на русском и английском (по возможности) языках. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

Резюме и текст метаанализов и систематических обзоров литературы должны быть структурированы по аналогии с правилами для оригинальных статей; для других форм обзорных статей структурирование резюме не требуется. Текст обзорной статьи обязательно должен быть структурирован на разделы в соответствии с логикой представления материала.

7. Требования для описания клинических наблюдений

К работе должно быть приложено резюме с ключевыми словами (в количестве от 3 до 10) на русском и английском (по возможности) языках. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

Структурирование резюме не требуется. Данные должны быть изложены в соответствии с принципами CARE (<https://www.care-statement.org>).

8. Иллюстративный материал

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи.

9. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, компьютерная томография (КТ)).

10. Список литературы

Список литературы должен быть составлен в порядке цитирования, допускаются ссылки только на первоисточники информации и опубликованные работы.

Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки на источники литературы обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или “et al.” в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы и DOI статьи. При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Стиль оформления должен быть единым для всех источников литературы. Настоятельно рекомендуется использовать менеджеры цитирования (BibTex, EndNote, RefMan, RefWorks или аналоги).

11. Все статьи должны быть направлены через электронную регистрационную систему: <https://www.onco-surgery.info>.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

THE JOURNAL OF N.N. BLOKHIN NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF ONCOLOGY, MINISTRY OF HEALTH OF RUSSIA, AND OF THE ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION “RUSSIAN COLORECTAL CANCER SOCIETY”



The journal “Surgery and Oncology” is put on the Higher Attestation Commission list of leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate’s and doctor’s theses.

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor; it is registered in the CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI). The journal’s electronic version is available in the leading Russian and international electronic libraries. The journal was awarded the DOAJ Seal.



Surgery and oncology

THE JOURNAL
is intended for oncologists,
surgeons, radiotherapists,
specialists in radiation diagnostics

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

<https://www.onco-surgery.info>

The aim of the journal is to support the continuous medical education of specialists involved in the diagnosis and treatment of cancer, a synthesis of available information in the field of surgery and oncology and publication in Russian, publication and analysis of results of domestic research in this area.

Summarized current data on narrower topics of the specialty are provided in the section "Literature Review". The format of the publication also involves the publication of clinical cases of rare forms of diseases and use of unconventional treatment methods.

The journal publishes results of fundamental and clinical research, and addresses issues related to the work of allied professions, which can be important for professional training.

FOUNDED IN 2010

4^{VOL. 13}
'23

Founder:

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia

Editorial Office:

Room II/31, fl. 3, 23
Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522

Articles should be sent

to the electronic editorial system
<https://www.onco-surgery.info>

Editor **L.M. Eneeva**

Coordinating Editor **V.E. Bugayov**

Proofreaders: **R.V. Zhuravleva, T.N.**

Pomiluyko

Designer **E.V. Stepanova**

Maker-up **O.V. Goncharuk**

Subscription & Distribution Service

I.V. Shurgaeva,
+7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Project Manager

A.G. Prilepskaya +7 (965) 319-10-53,
alla@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information*

Technologies, and Mass Media

ЭИ № ФС 77-85909

dated 25.08.2023.

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the “Surgery and
Oncology”.**

**The editorial board is not responsible
for advertising content.**

**The authors’ point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial
board.**

ISSN 2949-5857 (Online)

Surgery and Oncology.

2023. Vol. 13. No. 4. 1–71.

© Layout PH “ABV-Press”, 2023

The former titles of the journal:
“Colorectal Oncology”, renamed
in August 2019,
“Pelvic Surgery and Oncology”,
renamed in August 2023.

<https://www.onco-surgery.info>

EDITOR-IN-CHIEF

Stilidi, Ivan S., MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Chief Freelance Specialist-Oncologist of the Ministry of Health of Russia (North-West, South, Ural, Siberian, Far Eastern Federal Districts) (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Gordeev, Sergey S., MD, PhD, Senior Researcher of the Oncological Department of Abdominal Oncology No. 3 (Coloproctology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Executive Secretary of RCCS (Moscow, Russia)

COMMISSIONING EDITOR

Ivanov, Valery A., MD, PhD, Radiotherapist, Department of Radiotherapy at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Egenov, Omar A., MD, PhD, Surgeon-Oncologist of the Oncology Department of Surgical Methods of Treatment No. 7 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone) of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Aliiev, Vyacheslav A., MD, PhD, Senior Researcher in the Abdominal Oncology No. 3 (Colorectal Oncology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Artamonova, Elena V., MD, PhD, Head of the Chemotherapy Department No. 1 at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Ayupov, Rustem T., MD, PhD, Deputy Chief Physician at the Republican Clinical Oncologic Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia)

Bashankaev, Badma N., Chief Scientific Consultant at GMS Hospital; Assistant in the Department of Surgery at the Institute of Postgraduate Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Deputy Head of the State Duma Committee on Health Protection (Moscow, Russia)

Gataullin, Ilgiz G., MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Honored Doctor of the Russian Federation, Honored Doctor of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia)

Gevorgyan, Yuriy A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of General Oncology at the Rostov Research Institute of Oncology, Rosmedtechnologies (Rostov-on-Don, Russia)

Kaganov, Oleg I., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncology, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Deputy Chief Physician for Research, Samara Regional Clinical Oncological Dispensary (Samara, Russia)

Kalinin, Aleksey E., MD, PhD, Senior Researcher, Oncology Department of Surgical Methods of Treatment No. 6 (abdominal) of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kostenko, Nikolay V., MD, PhD, Vice-Rector for Clinical Work and Regional Health Development, Head of the Department of Surgical Diseases of Postgraduate Education With a Course of Coloproctology, Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Deputy Chief Physician for Surgical Care, Alexandro-Mariinsky Regional Clinical Hospital (Astrakhan, Russia)

Mamedli, Zaman Z., MD, PhD, Head of the Oncological Department of Abdominal Oncology No. 3 (Coloproctology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Chairman of RCCS (Moscow, Russia)

Matveev, Vsevolod B., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Member of the EAU Group on Guidelines on Treatment of Prostate Cancer, President of the Russian Association of Oncological Urology, Deputy Director for Science and Innovation of the Executive Office, Head of the Urology Department of the Research Institute of Clinical Oncology N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Moiseenko, Fedor V., MD, PhD, Head of the Chemotherapy Division No. 1 at the Saint Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical Care (Oncology), Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Nevolskikh, Aleksey A., MD, PhD, Deputy Chief Physician in the Clinical Radiology Department at A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; Professor in the Department of Surgery at the Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering – a branch of the National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute) (Obninsk, Russia)

Tamrazov, Rasim I., MD, PhD, Director of the Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City" (Tyumen, Russia)

Ter-Avanesov Mikhail D., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy at the Moscow State Medical University named after A.I. Evdokimov (Moscow, Russia)

Fedyanin, Mikhail Yu., MD, PhD, Head of the Chemotherapeutic Treatment Service at Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Department of Health of Moscow (Moscow, Russia)

Chernykh, Marina V., MD, PhD, Deputy Director for Radiological Methods of Treatment, Research Institute of Clinical Oncology, Head of the Department of Radiotherapy at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

Avetisyan, Artur A., MD, PhD, Deputy Director, Chief Physician of the V.A. Fanardjian National Center of Oncology, Oncologist, mammologist (Yerevan, Armenia)

Balyasnikova, Svetlana S., MD, PhD, Researcher in the Department of Gastrointestinal Radiology at the Royal Marsden Hospital, NHS Foundation Trust (London, United Kingdom)

Gotsadze, Ilya D., MD, PhD, Research Institute of Clinical Medicine, Academician of the Medical Academy of Georgia (Tbilisi, Georgia)

Guliev, Fuad A., MD, PhD, Head of the Division of Oncologic Urology at the National Center of Oncology, Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan (Baku, Republic of Azerbaijan)

Ismailov Ilgar Abid oglu, head of the surgical department of the Republican Medical Diagnostic Center (Baku, Azerbaijan)

Kokhnyuk, Victor T., MD, PhD, Deputy Director for Surgery at N.N. Alexandrov Republican Research and Clinical Center of Oncology and Medical Radiology (Minsk, Republic of Belarus)

Makishev Abai Kairgozhinovich, Professor, Academician of the Academy of Clinical and Fundamental Medicine of the Republic of Kazakhstan, Head of the Department of Oncology JSC "Astana Medical University" (Astana, Kazakhstan)

Mitin, Timur, MD, PhD, Associate Professor, Department of Radiation Medicine Oregon Health and Science University, Member of American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO), American College of Radiology (ACR), American Society of Clinical Oncology (ASCO), American Association for Cancer Research (AACR), Russian Foundation for Cancer Care Research, Society of Palliative Radiation Oncology (SPRO) (Portland, USA)

Navruzov, Sarimbek N., MD, PhD, Professor of Department of Oncology and Radiology, Tashkent Institute of Advanced Medical Education, Member of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists (IASGO), ASEAN Society of Colorectal Surgeons, European Society for Medical Oncology (ESMO), American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Cancer Organization (ECCO) (Tashkent, Republic of Uzbekistan)

Parvaiz, Amjad, Professor, Director of the European Academy of Robotic Colorectal Surgery (EARCS), Head of the Laparoscopic and Robotic Colorectal Surgery Unit at the Champalimaud Clinical Centre (Lisbon, Portugal), Head of the Colorectal Surgery Unit at Poole General Hospital (Poole, United Kingdom)

EDITORIAL COUNCIL

Aliev, Fuad Sh., MD, PhD, Professor, Head of the Department of General Surgery at the Tumen State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tumen, Russia)

Barsukov, Yury A., MD, PhD, Professor, Holder of the Grant of the President of the Russian Federation (2007), Laureate of the Russian Federation Government Prize in Science and Technology (2004 and 2013), Honorary Chairman of the Russian Colorectal Cancer Society (RCCS), since 2003 till 2013 – Head of the Surgical Division No. 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Gallyamov, Eduard A., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of Russia, Winner of the Government Prize of Russia, Head of the Department of General Surgery, Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Deputy Director of Surgery, Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

Karachun, Aleksey M., MD, PhD, Professor, Head of the Surgical Department for Abdominal Oncology at N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Rybakov, Evgeniy G., MD, PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the 3rd Surgical Department (Oncoproctology) at A.N. Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Tjulandin, Sergey A., MD, PhD, Professor, Chief Researcher of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Senior Researcher of the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Laureate of the Russian National Award in Science and Technology (Moscow, Russia)

Khatkov, Igor E., MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of Moscow Research and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; Head of the Department of Faculty Surgery No. 2 at A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Board Member of the Russian Society of Endoscopic Surgeons; Member of the Association of Hepatologists Surgeons of Russia; Member of the European Association of Endoscopic Surgeons (EAES), the European Society of Surgical Oncology (ESSO), International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) (Moscow, Russia)

Shelygin, Yury A., MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of A.N. Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia; President of the Russian Association of Coloproctologists (Moscow, Russia)

Содержание

От редакции 10

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.А. Балкаров, М.В. Алексеев, Е.Г. Рыбаков, Ю.А. Шельгин
Влияние несостоятельности колоректального анастомоза на сроки закрытия преентивной стомы 11

Андрей В. Орехва, Е.А. Шляхтунов, В.М. Семенов, И.В. Жильцов, А.В. Ерушевич, Г.М. Шаппо, Я.Н. Лях, Алина В. Орехва
Клиническое значение экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) при колоректальном раке 17

В.Г. Гребеньков, И.А. Соловьев, И.П. Костюк, Д.А. Суров, М.С. Коржук, Р.В. Еселевич, О.В. Балюра, В.Н. Румянцев, С.С. Крестьянинов
Хирургическая тактика в лечении больных рецидивными опухолями органов малого таза 38

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

М.С. Шведский, Р.И. Тамразов, Т.П. Шевлюкова, Л.А. Бахова
Изменение фенотипа рака молочной железы в процессе лечения: обзор литературы 50

С.Н. Наврузов, Б.С. Наврузов, С.Т. Рахмонов, А.М. Хакимов, Э.Э. Кулмиев, Х.Х. Чориев, Д.А. Алиева
Молекулярные механизмы формирования колоректального рака и их значение (обзор литературы) 54

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Н.Э. Атаханова, Н.И. Турсунова, В.К. Яхяева, У.И. Эсонтурдиев, Х.И. Мамажанов, Д.М. Алмурадова, Г.К. Ботиралиева
Клинический случай хирургического лечения злокачественной опухоли из оболочек периферических нервов забрюшинной локализации 62

М.Ю. Курданова, О.А. Малихова, Л.В. Черкес, И.А. Карасев, А.А. Салимова
Клинический случай применения тонкоигльной пункции под эндосонографическим контролем в диагностике саркомы левого предсердия 68

Contents

Editorial	10
ORIGINAL REPORT	
<i>A.A. Balkarov, M.V. Alekseev, E.G. Rybakov, Yu.A. Shelygin</i> Influence of colorectal anastomotic leakage on time before the loop stoma closing	11
<i>Andrey V. Orekhva, E.A. Shlyakhtunov, V.M. Semenov, I.V. Zhiltsov, G.M. Shappo, A.V. Erushevich, Ya.N. Lyakh, Alina V. Orekhva</i> Clinical significance of survivin mRNA expression (BIRC5) in colorectal cancer	17
<i>V.G. Grebenkov, I.A. Solov'ev, I.P. Kostyuk, D.A. Surov, M.S. Korzhuk, R.V. Eselevich, O.V. Balura, V.N. Rumyantsev, S.S. Krestyaninov</i> Surgical tactics in the treatment of patients with recurrent tumors of the pelvic organs	38
LITERATURE REVIEW	
<i>M.S. Shvedsky, R.I. Tamrazov, T.P. Shevlyukova, L.A. Bahova</i> Changing the phenotype of breast cancer in the process treatment: literature review	50
<i>S.N. Navruzov, B.S. Navruzov, S.T. Rakhmonov, A.M. Khakimov, E.E. Kulmiev, Kh.Kh. Choriev, D.A. Alieva</i> Molecular mechanisms of colorectal cancer formation and their significance (literature review)	54
CASE REPORT	
<i>N.E. Atakhanova, N.I. Tursunova, V.K. Yahyaeva, U.I. Esonturdiyev, Kh.I. Mamazhanov, D.M. Almuradova, G.K. Botiraliyeva</i> Clinical case of surgical treatment of a malignant tumor from the sheaths of peripheral nerves of retroperitoneal localization	62
<i>M.Yu. Kurdanova, O.A. Malikhova, L.V. Cherkes, I.A. Karasev, A.A. Salimova</i> Use of fine-needle puncture under endosonographic control in the diagnosis of left atrium sarcoma – case report	68

ОТ РЕДАКЦИИ



Уважаемые читатели!

Мы рады представить вам завершающий этот год выпуск журнала.

Мы благодарны вам за то, что вы на протяжении года не только знакомились с публикациями коллег, но и участвовали вместе с нами в научной жизни: присылали интересные работы, делись самым дорогим сокровищем для клинического онколога – знаниями.

В ожидании Нового, 2024 года, который, мы верим, принесет нам светлое и прекрасное, представляем вам опыт и результаты работ наших коллег в статьях 4-го номера журнала.

Под красивой праздничной упаковкой вы увидите описание нескольких оригинальных исследований, которые должны помочь клиницисту в выборе правильной тактики лечения сложных больных с рецидивными опухолями малого таза или даже помочь спрогнозировать это нежелательное явление на основании уровня экспрессии мРНК. Кроме того, оригинальные исследования содержат и пожелание – снизить частоту несостоятельности анастомозов (чего мы желаем как хирургам, так и пациентам), ведь, как можно узнать из работы А.А. Балкарова и соавт., это событие достоверно влияет на возможность восстановления непрерывности толстой кишки.

Что еще припрятано в нашем номере под новогодней елкой? Напутствие о необходимости актуализации морфологических подтипов рака молочной железы у пациентов с целью повысить эффективность их лечения. Призыв к более детальному изучению генетических изменений, ведущих к развитию колоректального рака: это не только интересно, но и полезно, что подтверждается как обзором литературы, представленным в номере, так и уже упомянутым выше оригинальным исследованием, посвященным сурвивину.

Мы уверены, что клинические наблюдения, опубликованные в номере, обогатят читателей и коллег не меньше и позволят им стать чуть более настороженными и внимательными в отношении опухолевых образований малого таза, откроют вид на уходящий в бесконечность горизонт возможностей эндоскопистов.

Надеемся, что вам будет так же приятно и интересно, как было нам, когда мы читали эти работы. Надеемся, что эти чувства, не покидавшие нас на протяжении года, будут длиться как минимум еще год. И еще надеемся, что в благодарность за наш подарок вы не откажете нам в радости чаще делиться с нами и друг с другом своими знаниями, мыслями и умениями.

*С новогодним поздравлением –
редакционная коллегия*

Влияние несостоятельности колоректального анастомоза на сроки закрытия превентивной стомы

А.А. Балкаров¹, М.В. Алексеев^{1,2}, Е.Г. Рыбаков¹, Ю.А. Шельгин^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России; Россия, 123423 Москва, ул. Салыма Адилы, 2;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 123995 Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Контакты: Артем Анатольевич Балкаров balkarov10031992@mail.ru

Введение. Определение отдаленных последствий несостоятельности колоректального анастомоза (НКА) является актуальной задачей. Известно, что клинически значимая несостоятельность приводит к большей частоте местных рецидивов рака прямой кишки и увеличивает выраженность клинических проявлений синдрома низкой передней резекции. Однако открытым остается вопрос – влияет ли несостоятельность на сроки выполнения восстановительных операций?

Цель исследования – установить степень влияния НКА на сроки закрытия превентивных стом (ПС).

Материалы и методы. В ретроспективное несравнительное исследование были включены 618 пациентов, прооперированных по поводу рака прямой кишки в объеме низкой передней резекции прямой кишки с формированием ПС.

Результаты. НКА выявлена у 86 (13,9 %) из 618 пациентов. У 513 (83 %) из 618 отключающая стома была закрыта. Сроки до закрытия ПС у пациентов с несостоятельностью анастомоза были статистически значимо выше, чем у пациентов без несостоятельности анастомоза, $p = 0,001$. Реконструктивно-восстановительная операция выполнялась у пациентов без несостоятельности анастомоза через 9 мес после передней резекции. У пациентов с рентгенологической несостоятельностью анастомоза медиана временного периода до закрытия стомы составила 11 мес, с клинической – 17 мес, $p < 0,001$.

Заключение. Наличие НКА статистически значимо увеличивает сроки до закрытия ПС.

Ключевые слова: рак прямой кишки, несостоятельность анастомоза, закрытие отключающей илеостомы

Для цитирования: Балкаров А.А., Алексеев М.В., Рыбаков Е.Г., Шельгин Ю.А. Влияние несостоятельности колоректального анастомоза на сроки закрытия превентивной стомы. Хирургия и онкология 2023;13(4):11–6. DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2023-13-4-11-16>

Influence of colorectal anastomotic leakage on time before the loop stoma closing

A.A. Balkarov¹, M.V. Alekseev^{1,2}, E.G. Rybakov¹, Yu.A. Shelygin^{1,2}

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia; 2 Salyama Adilya St., Moscow 123423, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barricadnaya St., Moscow 123995, Russia

Contacts: Artem Anatolyevich Balkarov balkarov10031992@mail.ru

Background. Important task is determining the long-term consequences of colorectal anastomotic leakage. Leakage with clinical manifestations leads to a higher frequency of local recurrences of rectal cancer and increases the severity of manifestations of low anterior resection syndrome. How does the leakage of colorectal anastomosis affect the period before the closure of loop stoma?

Aim. To determine the influence of anastomotic leakage on the term before closing the ileostomy.

Methods. In this retrospective incomparable study were included 618 patients with rectal cancer who had been underwent anterior or low anterior resection with formation colorectal anastomosis and loop stoma.

Results. Colorectal anastomotic leakage was detected in 86 from 618 patients (13.9 %). The loop stoma was closed in 513 from 618 (83 %) patients. The time to the preventive stoma closure in patients with anastomotic leakage was significantly higher than in patients without anastomotic leakage, $p = 0.001$. Reconstructive surgery in patients without anastomotic leakage was performed in 9 months after anterior resection. The median time before the stoma closure of patients with X – ray anastomosis leakage was 11 months, with clinical leakage – 17 months, $p < 0.001$.

Conclusion. Colorectal anastomotic leakage statistically increases the term before ileostomy closure.

Keywords: rectal cancer, anastomotic leakage, closure of loop ileostomy

For citation: Balkarov A.A., Alekseev M.V., Rybakov E.G., Shelygin Yu.A. Influence of colorectal anastomotic leakage on time before the loop stoma closing. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2023;13(4):11–6. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2023-13-4-11-16>

Введение

Несостоятельность колоректального анастомоза (НКА) – одно из наиболее тяжелых осложнений в колоректальной хирургии [1–5]. Об актуальности этой проблемы свидетельствует большое количество публикаций по запросу «несостоятельность колоректального анастомоза» в электронной базе медицинской литературы PubMed – только за 2022 г. опубликовано 311 научных статей. В настоящее время в связи с высоким риском НКА низкие передние резекции прямой кишки (НПРПК), а иногда и передние резекции прямой кишки (ПРПК) завершаются формированием превентивной стомы (ПС). По данным литературы, отключающая стома может снизить необходимость повторной операции при возникновении НКА с 25,4 до 8,6 % [6]. Также наличие стомы снижает общую частоту клинически значимой НКА с 18 до 6 %, но не исключает ее полностью [6–8]. Частота возникновения рентгенологической несостоятельности (степень А) может превышать 50 %, отодвигая сроки ликвидации ПС на несколько мес [9, 10]. С целью определения влияния НКА, в том числе рентгенологической, на сроки закрытия ПС, было инициировано данное исследование.

Материалы и методы

В апреле 2023 г. был проведен ретроспективный поиск пациентов, прооперированных в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России в 2019–2023 гг., в объеме НПРПК и ПРПК с формированием ПС. Результаты были изучены в соответствии с практикой и рекомендациями шкалы оценки качества ретроспективных исследований Newcastle – Ottawa Score (NOS).

Для оценки степени НКА использовалась классификация Международной группы по изучению рака прямой кишки (International Study Group of Rectal Cancer), где НКА подразделяют на 3 степени в зависимости от выраженности проявлений: А – бессимптомная, рентгенологическая, В – клиническая, не требующая хирургического лечения, С – клинически выраженная [3]. Диагноз «НКА» устанавливали, ориентируясь на клиническую картину, результаты рентгеноконтрастного исследования (проктография или компьютерная томография с контрастированием

кишки) и объективного осмотра пациента, включая пальцевое исследование.

Статистический анализ. Непрерывные данные с нормальным распределением описывали средними и среднеквадратичными отклонениями $M \pm \sigma$ и сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента. Непрерывные данные с негауссовым распределением описывали медианой и квартилями. Сравнение проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни; критерием Пирсона χ^2 с поправкой Йейтса сравнивали бинарные данные. Поправку Бонферони использовали при множественном сравнении. Статистический анализ проводили с применением программы Statistica 13 (TIBCO, США).

Результаты исследования

В исследование были включены 618 пациентов: 324 (52 %) мужчины, 294 (48 %) женщины; средний возраст 55 ± 16 лет, индекс массы тела – $27,2 \pm 4,5$ кг/м² (табл. 1).

В нашем исследовании у 513 (83 %) из 618 пациентов ПС была закрыта, при этом медиана временного периода до восстановительной операции составила 9 (4–21) мес.

У 75 (12,1 %) из 618 пациентов без НКА при медиане наблюдения 15 (10–24) мес отключающая стома не была закрыта. Отказались от закрытия стомы по личным причинам 28 (37,3 %) из 75 пациентов. Основным мотивом отказа от восстановительного вмешательства у 16 (57 %) из 28 пациентов послужил страх перед повторной операцией, 8 (29 %) пациентов отказались из-за опасений по поводу плохой функции держания, а 4 (14 %) – ввиду проблем социальной адаптации при наличии стомы.

У 47 (62,7 %) из 75 пациентов выявлены признаки прогрессирования колоректального рака, требовавшего проведения системного лечения, что послужило причиной отказа от восстановительной операции.

Из 618 пациентов НКА выявлена у 86 (13,9 %), из них степень А – у 44 (51,2 %), В – у 27 (31,4 %), С – у 15 (17,4 %).

Из 44 пациентов с рентгенологической несостоятельностью ликвидация отключающей стомы выполнена в 36 (81,8 %) случаях в срок (медиана (квартили)) 11 (3:19) мес. В течение 22 (13–43) мес стома была

не закрыта у 8 (18,2 %) пациентов: у 4 – в связи с прогрессированием основного заболевания, еще у 4 – в связи с наличием свища в зоне анастомоза.

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование ($n = 618$).

Table 1. Characteristics of patients included in the study ($n = 618$).

Характеристика Characteristic	n (%)
Операция: Surgery:	
низкая передняя резекция прямой кишки low anterior rectal resection	459 (7)
передняя резекция прямой кишки anterior rectal resection	159 (2)
Доступ: Access:	
лапароскопический laparoscopic	321 (52)
открытый open	297 (48)
Мобилизация левого изгиба Mobilization of left flexure	138 (22)
Комбинированная операция Combined surgery	83 (13)
Неoadъювантная химиолучевая терапия Neoadjuvant chemoradiotherapy	105 (17)
Адъювантная химиотерапия Adjuvant chemotherapy	370 (60)
Стадия I Stage I	72 (12)
Стадия II Stage II	100 (16)
Стадия III Stage III	297 (48)
Стадия IV Stage IV	127 (21)
Аденома Adenoma	22 (3)

Таким образом, наличие длительно незаживающей НКА степени А послужило отказом от ликвидации ПС у 4 (9,1 %) из 44 пациентов.

Из 27 пациентов с клинической несостоятельностью восстановительная операция выполнена в 20 наблюдениях в среднем через 17 (12–21) мес, у 7 (26 %) больных стома не ликвидирована: у 3 – ввиду прогрессирования основного заболевания, у 1 – в связи с отказом от операции и еще у 3 – в связи с наличием свища в зоне анастомоза. Таким образом, наличие длительно незаживающей НКА степени В послужило отказом от ликвидации ПС у 3 (11,1 %) из 27 пациентов.

У всех 15 больных с клинически выраженной НКА, потребовавшей повторного оперативного вмешательства, выполнено разобщение анастомоза с формированием одноствольной стомы, и далее реконструктивная операция не выполнялась.

На рис. 1 отражены сроки перед закрытием илеостомы у пациентов с НКА степени А, степени В и у пациентов без НКА; медианы отмечены пересечением на графике. При множественном сравнении сроков закрытия стомы у пациентов без НКА и при возникновении несостоятельности степени А или В отмечается увеличение сроков на 3 и 9 мес соответственно ($p < 0,001$).

Таким образом, следует отметить, что из 618 пациентов у 105 (17 %) ПС не ликвидирована, у 30 (29 %) пациентов причиной отказа служила длительно незаживающая НКА с формированием свища, у 28 (27 %) – нежелание пациента по личным мотивам и у 47 (45 %) – прогрессирование онкологического заболевания (рис. 2).

Обсуждение

Современные методики профилактики НКА снижают риск возникновения данного осложнения, не предотвращая его полностью, что не позволяет отказаться от формирования ПС после сфинктеросохраняющих резекций прямой кишки [11]. Превентивная стома, в свою очередь, также не предотвращает возникновения несостоятельности, а лишь минимизирует ее клинические проявления и снижает риск повторной операции [7, 12]. При этом наличие стомы и увеличение сроков до ее ликвидации ухудшает качество жизни пациентов и затрудняет их социальную адаптацию [5, 7, 13, 14].

К снижению качества жизни больных со стомой также могут приводить возникающие парастомальные осложнения, которые развиваются у 20–70 % пациентов [15]. Возможные осложнения: перистомальный дерматит (5–25 % случаев), стриктура стомы (1–10 % случаев) [13, 15]. В то же время такие осложнения, как пролапс стомы (1–5 % случаев), парастомальные грыжи (1–30 % случаев), могут потребовать проведения хирургической коррекции [7, 13, 15]. Все перечисленные проблемы стомированных пациентов приводят к тому, что более половины из них страдают депрессией [14]. Одним из основных послеоперационных осложнений, влияющих на отказ от ликвидации кишечной стомы, является НКА [16]. Также, по результатам исследования E. Hain и соавт., возникновение данного осложнения степени В и С является фактором риска развития местного рецидива заболевания [4] и выраженного синдрома низкой передней резекции [17].

На сегодняшний день у больных колоректальным раком среднее время до ликвидации ПС составляет 6–8 мес, что обусловлено необходимостью проведения адъювантной химиотерапии у большинства пациентов в послеоперационном периоде [4]. Однако, по данным A. Chow и M. den Dulk, закрыть отключающую стому не удается у 5–42 % пациентов из-за возникновения свищей в области анастомоза на фоне его несостоятельности, страха развития осложнений после повторного хирургического вмешательства и боязни трудностей

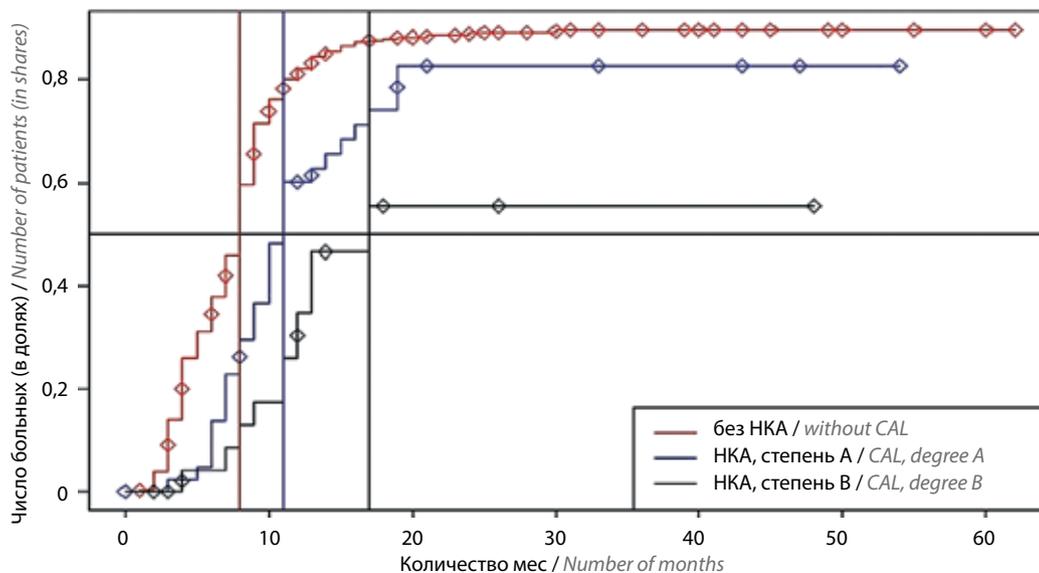


Рис. 1. Сроки перед закрытием илеостомы у больных с несостоятельностью колоректального анастомоза (НКА) степени А, степени В и без НКА
Fig. 1. Times before closure of ileostomy in patients with grade A colorectal anastomosis leakage (CAL), grade B, and no CAL

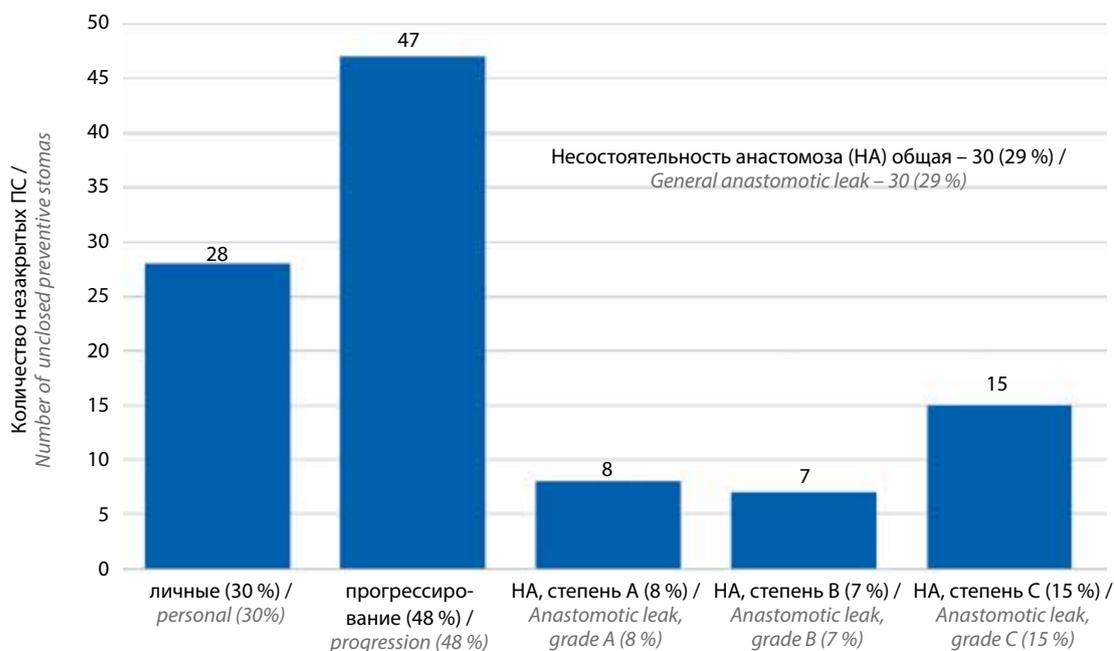


Рис. 2. Причины отказа от ликвидации ПС
Fig. 2. Reasons for refusing to eliminate loop stoma

в социуме на фоне развития синдрома низкой передней резекции [4, 18–19]. Так, согласно данным исследования D. Kitaguchi и соавт., в которое было включено более 1000 больных, перенесших сфинктеросохраняющие операции на прямой кишке, возникновение клинической несостоятельности анастомоза статистически значительно увеличивает интервал перед восстановительной операцией – с 6 до 10 мес ($p = 0,01$). К ограничению данного исследования можно отнести отсутствие стратификации несостоятельности по сте-

пеньям, в исследование включали больных с клинически выраженной несостоятельностью анастомоза и не оценивали частоту рентгенологической несостоятельности анастомоза.

По результатам проведенного нами исследования подтверждено статистически достоверное влияние как клинической, так и рентгенологической несостоятельности анастомоза на сроки до закрытия ПС. Возникновение НКА не только увеличивает сроки наличия стомы у пациента, – медианы

составили 11 и 17 мес соответственно, — но и приводит к отказу от ликвидации стомы в 29 % наблюдений, что делает временную стому постоянной.

К ограничениям данного исследования можно отнести его одноцентровой и ретроспективный характер. Сильной стороной данного аудита можно считать анализ влияния НКА на сроки ликвидации превентивной илеостомы не только при возникно-

вании клинически выраженной несостоятельности, но и рентгенологической несостоятельности анастомоза.

Выводы

НКА, как клинически значимая, так и рентгенологическая, оказывает влияние не только на частоту, но и на сроки ликвидации ПС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jutesten H., Draus J., Frey J. et al. High risk of permanent stoma after anastomotic leakage in anterior resection for rectal cancer. *Colorectal Dis* 2019;21(2):174–82. DOI: 10.1111/codi.14469
- Kitaguchi D., Nishizawa Y., Sasaki T. et al. Recurrence of rectal anastomotic leakage following stoma closure: assessment of risk factors. *Colorectal Dis* 2019;21(11):1304–11. DOI: 10.1111/codi.14728
- Rahbari N.N., Wèitz J., Hohenberger W. et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery* 2010;147(3):339–51. DOI: 10.1016/j.surg.2009.10.012
- Hain E., Maggiori L., Manceau G. et al. Persistent Asymptomatic Anastomotic Leakage After Laparoscopic Sphincter-Saving Surgery for Rectal Cancer: Can Diverting Stoma Be Reversed Safely at 6 Months? *Dis Colon Rectum* 2016;59(5):369–76. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000568
- Файзулин Р.И., Тарасов М.А., Пономаренко А.А. и др. Влияет ли высокая перевязка нижней брыжечной артерии на результаты хирургического лечения больных раком прямой кишки? (метаанализ и системный обзор литературы). *Колопроктология* 2022;21(4):10–20.
- Fayzulin R.I., Tarasov M.A., Ponomarenko A.A. et al. Does high ligation of the inferior mesenteric artery affect the results of surgery for rectal cancer? (a systematic review and meta-analysis). *Koloproktologia = Coloproctology* 2022;21(4):10–20. DOI: 10.33878/2073-7556-2022-21-4-10-20
- Phan K., Oh L., Ctercteko G. et al. Does a stoma reduce the risk of anastomotic leak and need for re-operation following low anterior resection for rectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastrointest Oncol* 2019;10(2):179–87. DOI: 10.21037/jgo.2018.11.07
- Tan W.S., Tang C.L., Shi L. Et al. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg* 2009;96(5):462–72. DOI: 10.1002/bjs.6594
- Keane C., Park J., Öberg S. et al. Functional outcomes from a randomized trial of early closure of temporary ileostomy after rectal excision for cancer. *Br J Surg* 2019;106(5):645–52. DOI: 10.1002/bjs.11092
- Artus A., Tabchouri N., Iskander O. et al. Long term outcome of anastomotic leakage in patients undergoing low anterior resection for rectal cancer. *BMC Cancer* 2020;20(1):780. DOI: 10.1186/s12885-020-07109-4
- Gessler B., Eriksson O., Angenete E. Diagnosis, treatment, and consequences of anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis* 2017;32(4):549–56. DOI: 10.1007/s00384-016-2744-x
- Khomyakov E.A., Nafedzov I.O., Fomenko O.Yu. et al. Risk factors for major low anterior resection syndrome: meta-analysis and systematic literature review. *Russian Open Medical Journal* 2021;10(1):113. DOI: 10.15275/rusomj.2021.0113
- Hüser N., Michalski C.W., Erkan M. et al. Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2008;248(1):52–60. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318176bf65
- Shellito P.C. Complications of abdominal stoma surgery. *Dis Colon Rectum* 1998;41(12):1562–72. DOI: 10.1007/BF02237308
- Anaraki F., Vafaie M., Behboo R. et al. Quality of life outcomes in patients living with stoma. *Indian J Palliat Care* 2012;18(3):176–80. DOI: 10.4103/0973-1075.105687
- Krishnamurty D.M., Blatnik J., Mutch M. Stoma Complications. *Clin Colon Rectal Surg* 2017;30(3):193–200. DOI: 10.1055/s-0037-1598160
- Серебряный А.Б., Хомяков Е.А., Нафедзов И.О. и др. Качество жизни больных после хирургического лечения рака прямой кишки (обзор литературы). *Колопроктология* 2021;20(1):59–67. Serebriy A.B., Khomyakov E.A., Nafedzov I.O. et al. Quality of life after rectal cancer surgery (systematic review). *Koloproktologia = Coloproctology* 2021;20(1):59–67. DOI: 10.33878/2073-7556-2021-20-1-59-67
- Den Dulk M., Smit M., Peeters K.C. et al. A multivariate analysis of limiting factors for stoma reversal in patients with rectal cancer entered into the total mesorectal excision (TME) trial: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2007;8(4):297–303. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70047-5
- Nguyen T.H., Chokshi R.V. Low Anterior Resection Syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2020;22(10):48. DOI: 10.1007/s11894-020-00785-z
- Chow A., Tilney H.S., Paraskeva P. et al. The morbidity surrounding reversal of defunctioning ileostomies: a systematic review of 48 studies including 6,107 cases. *Int J Colorectal Dis* 2009;24(6):711–23. DOI: 10.1007/s00384-009-0660-z

Вклад авторов

А.А. Балкарров: написание текста статьи, статистическая обработка данных;
М.В. Алексеев, Е.Г. Рыбаков, Ю.А. Шелыгин: редактирование текста статьи.
Authors' contributions

A.A. Balkarov: article writing, statistical data processing;
M.V. Alekseev, E.G. Rybakov, Yu.A. Shelygin: editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Балкаров / A.A. Balkarov: <https://orcid.org/0000-0001-7342-5753>

М.В. Алексеев / M.V. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0001-5655-6567>

Е.Г. Рыбаков / E.G. Rybakov: <https://orcid.org/0000-0002-3919-9067>

Ю.А. Шельгин / Yu.A. Shelygin: <https://orcid.org/0000-0002-8480-9362>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава РФ.

Compliance with the rules of bioethics. The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh” of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Клиническое значение экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) при колоректальном раке

Андрей В. Орехва^{1,2}, Е.А. Шляхтунов², В.М. Семенов², И.В. Жильцов², А.В. Ерушевич¹, Г.М. Шаппо², Я.Н. Лях¹, Алина В. Орехва³

¹Учреждение здравоохранения «Витебский областной клинический онкологический диспансер»; Республика Беларусь, 210038 Витебск, ул. П. Бровки, 33;

²учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; Республика Беларусь, 210009 Витебск, пр-кт Фрунзе, 27;

³учреждение здравоохранения «Витебский областной клинический диагностический центр»; Республика Беларусь, 210023 Витебск, 1-я ул. Доватора, 2

Контакты: Андрей Владимирович Орехва dr.orehva@yandex.ru

Цель исследования – оценка клинической значимости экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в циркулирующих опухолевых клетках (ЦОК) и опухолевом материале при колоректальном раке (КРР).

Материалы и методы. Исследование было организовано по принципу сплошного проспективного нерандомизированного исследования. Определение экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК и опухолевом материале произведено при помощи полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. В исследование включено 130 пациентов: группа исследования – 109 пациентов с КРР, группа наблюдения – 21 пациент с аденомами толстой кишки. Всем пациентам выполнено полное удаление опухоли: радикальные операции – 93,6 %, циторедуктивные – 6,4 %. Выявлен высокий уровень экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в колоректальной аденокарциноме в сравнении с аденомами ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,001$) $M \pm SD (1,678 \pm 2,45$ и $0,023 \pm 0,07$). В группах исследования и наблюдения экспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК как до операции $M \pm SD (1,175 \pm 1,33$ и $0,052 \pm 0,11$), так и через 3 мес $M \pm SD (1,015 \pm 0,93$ и $0,018 \pm 0,002$) значимо отличалась ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,001$). При проведении адъювантной химиотерапии отмечалось снижение уровня экспрессии сурвивина в ЦОК ($p < 0,0001$). Через 6 и 9 мес после операции ЦОК сохраняются в кровотоке, несмотря на адъювантную химиотерапию ($p = 0,015$ и $p = 0,012$). Гиперэкспрессия сурвивина в ЦОК до операции коррелирует с поражением регионарных лимфатических узлов ($p = 0,03$, $r = 0,21$), стадией опухолевого процесса ($p = 0,01$, $r = 0,25$), степенью дифференцировки опухоли ($p = 0,03$, $r = 0,21$). Гиперэкспрессия сурвивина в ЦОК через 9 мес после операции значимо влияет на безрецидивную выживаемость, отношение рисков (ОР) (95 % доверительный интервал (ДИ): ОР 3,1 (95 % ДИ 1,56–6,08, $p = 0,0012$) и общую выживаемость пациентов: ОР 6,8 (95 % ДИ 2,65–17,33, $p = 0,0001$).

Выводы. Гиперэкспрессия мРНК сурвивина при КРР является негативным фактором прогноза заболевания, напрямую зависит от опухолевого поражения регионарных лимфатических узлов, стадии заболевания, степени дифференцировки опухоли, способствует развитию рецидива заболевания, и может использоваться для диагностики минимальной остаточной болезни и оценки прогноза общей выживаемости пациентов.

Ключевые слова: *BIRC5*, сурвивин, минимальная остаточная болезнь, циркулирующие опухолевые клетки, колоректальный рак

Для цитирования: Орехва Андрей В., Шляхтунов Е.А., Семенов В.М. и др. Клиническое значение экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) при колоректальном раке. Хирургия и онкология 2023;13(4):17–37.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2023-13-4-17-37>

Clinical significance of survivin mRNA expression (*BIRC5*) in colorectal cancer

Andrey V. Orekhva^{1,2}, E.A. Shlyakhtunov², V.M. Semenov², I.V. Zhiltsov², G.M. Shappo², A.V. Erushevich, Ya.N. Lyakh¹, Alina V. Orekhva³

¹Health Institution “Vitebsk Regional Clinical Oncology Dispensary”; 33 P. Brovki St., Vitebsk 210038, Republic of Belarus;

²Educational Establishment “Vitebsk State Medical University”; 27 Frunze prospekt, Vitebsk 210009, Republic of Belarus;

³Health Institution “Vitebsk Regional Clinical Diagnostic Center”; 2 First Dovatora St., Vitebsk, Republic of Belarus

Contacts: Andrey Vladimirovich Orekhva dr.orehva@yandex.ru

Aim. To evaluate the clinical significance of survivin (*BIRC5*) mRNA expression in circulating tumor cells (CTCs) and tumor material from colorectal cancer (CRC).

Materials and methods. The study was organized according to the principle of a continuous prospective non-randomized study. The expression of survivin (*BIRC5*) mRNA in CTCs and tumor material was determined using RT-PCR.

Results. The study included 130 patients (study group – 109 patients with colorectal cancer and observation group – 21 patients with colon adenomas). All patients underwent complete tumor removal (radical surgery – 93.6 %, cytoreductive – 6.4 %).

A high level of survivin (*BIRC5*) mRNA expression was detected in colorectal adenocarcinoma in comparison with adenomas ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0.001$) $M \pm SD$ (1.678 ± 2.45 and 0.023 ± 0.07). In the study and observation group, the expression of survivin mRNA (*BIRC5*) in CTCs both before surgery $M \pm SD$ (1.175 ± 1.33 and 0.052 ± 0.11) and after 3 months $M \pm SD$ (1.015 ± 0.93 and 0.018 ± 0.002) was significantly different ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0.001$).

During adjuvant chemotherapy, a decrease in the level of survivin expression in CTCs was observed ($p < 0.0001$) 6 and 9 months after surgery, CTCs remain in the bloodstream even despite adjuvant chemotherapy ($p = 0.015$ and $p = 0.012$). Overexpression of survivin in CTCs before surgery correlates with damage to regional lymph nodes ($p = 0.03$, $r = 0.21$), stage of the tumor process ($p = 0.01$, $r = 0.25$), degree of tumor differentiation ($p = 0.03$, $r = 0.21$). Overexpression of survivin in CTCs 9 months after surgery significantly affects relapse-free survival HR (95 % CI HR) = 3.1 (95 % CI 1.56–6.08, $p = 0.0012$) and overall survival of patients HR (95 % CI HR) = 6.8 (95 % CI 2.65–17.33, $p = 0.0001$).

Conclusions. Overexpression of survivin mRNA in colorectal cancer is a negative prognosis factor for the disease and directly depends on the tumor involvement of regional lymph nodes, the stage of the disease, degree of tumor differentiation, promoting the development of disease relapse, and can be used to diagnose minimal residual disease (MRD) and assess the prognosis of overall patient survival.

Keywords: *BIRC5*, survivin, minimal residual disease, circulating tumor cells, colorectal cancer

For citation: Orekhva Andrey V., Shlyakhtunov E.A., Semenov V.M. et al. Clinical significance of survivin mRNA expression (*BIRC5*) in colorectal cancer. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2023;13(4):17–37. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2023-13-4-17-37>

Введение

В настоящее время хирургическое лечение с последующей адъювантной химиотерапией остается основным методом лечения пациентов с КРР. Однако, несмотря на хирургическое вмешательство, 45 % пациентов в конечном итоге погибают от прогрессирования заболевания; 5-летняя общая выживаемость (ОВ) снижается примерно с 90 % для пациентов с I стадией заболевания до 8 % с IV стадией. Поэтому важно применять новые, усовершенствованные методы выявления минимальной остаточной болезни (МОБ) у пациентов после радикального лечения, что поможет выявить пациентов с ранним рецидивом заболевания и своевременно начать лекарственную терапию [1, 2].

Развитие отдаленных метастазов в значительной степени связано с циркулирующими опухолевыми клетками (ЦОК), которые в ходе эпителиально-мезенхимального перехода гематогенно распространяются по организму. Обнаружение ЦОК и определение их агрессивного фенотипа является возможным решением проблемы в диагностике МОБ при КРР [3].

Метаанализ, проведенный Y. Tan и H. Wu, подтвердивший общее прогностическое значение ЦОК при КРР [4], включал 15 исследований с участием 3129 пациентов и выявил высокую смертность (ОВ: отношение рисков (ОР) 2,36, 95 % ДИ 1,87–2,97, $p = 0,006$), наряду с быстрым прогрессированием заболевания (безрецидивная выживаемость (БРВ): ОР 1,83, 95 % ДИ 1,42–2,36, $p < 0,00001$) для ЦОК-положительных пациентов, независимо от времени взятия крови, методах обнаружения ЦОК и их порогового значения. Авторы

пришли к выводу, что наличие ЦОК является независимым прогностическим фактором плохой выживаемости пациентов с КРР.

Имеющиеся клинические данные наглядно демонстрируют прогностическую значимость ЦОК при КРР. Наибольший диагностический потенциал ЦОК заключается в прямом молекулярном анализе, что позволяет анализировать отдельные ЦОК на наличие клинически значимых мутаций, маркерной экспрессии или профилировать целые геномы на уровне отдельных клеток [5].

Гены-мишени должны быть тщательно отобраны, поскольку они могут слабо экспрессироваться в нормальных клетках крови, что может приводить к ложноположительным результатам. Определение агрессивного фенотипа ЦОК при КРР необходимо по причине их низкой концентрации в периферической крови. Частота выявления ЦОК при КРР ниже, чем при раке молочной железы или простаты, и связано это с физиологией кровообращения [6].

В течение последних десятилетий были предприняты обширные усилия по открытию новых тканевых биомаркеров КРР, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью. Одним из них является антиапоптотический белок сурвивин, кодируемый геном *BIRC5* [7].

Ген сурвивина *BIRC5* расположен на длинном плече хромосомы 17, что приводит к кодированию белка из 142 аминокислот. Сурвивин является членом семейства белков-ингибиторов апоптоза (IAP), имеет двойную клеточную функцию как ингибитор

апоптоза и как регулятор митоза. Его антиапоптотическая функция связана с ингибированием активности каспаз путем прямого или косвенного воздействия на каспазы 3, 7, 9. Помимо своей антиапоптотической функции, сурвивин входит в хромосомный пассажирский комплекс, регулируя фазы G2 и M клеточного цикла [8].

Сурвивин экспрессируется во многих эмбриональных тканях, а также в большинстве злокачественных опухолей: легких, толстой кишки, молочной железы, желудка, печени, яичников и простаты. Однако в здоровых дифференцированных тканях он либо не обнаруживается, либо выражен на очень низком уровне, поэтому может использоваться в качестве маркера опухолевой прогрессии [9, 10]. Кроме того, с учетом функциональных свойств антиапоптотических белков сурвивин был предложен в качестве молекулярной мишени для противораковой терапии.

Цель исследования — оценить клиническую значимость экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК и опухолевом материале при КРР.

Материалы и методы

В сплошное проспективное нерандомизированное исследование было включено 130 пациентов: группа исследования — 109 пациентов с резектабельным КРР; группа наблюдения — 21 пациент с аденомами толстой кишки. Все пациенты проходили лечение в УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер» с 2018-го по 2021 г. Обследование и лечение пациенты проходили согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 6 июля 2018 г. № 60 «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований».

Мониторинг экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК у пациентов, страдающих КРР, проводился каждый триместр в течение 9 мес после оперативного лечения.

Критерием исключения из исследования послужило наличие у пациентов в анамнезе первично-множественных форм злокачественных новообразований. Для участия в исследовании все пациенты предоставили письменное информированное согласие. Пациенты получали лечение в соответствии с имеющимися рекомендациями и с учетом стратификации на группы риска.

После окончания специального лечения пациентов наблюдали в течение 4 лет: ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза каждые 3 мес, видеокOLONOSКОПИЯ каждые 6 мес, компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза каждые 6 мес. Другие исследования выполнялись по показаниям (остеосцинтиграфия, позитронно-эмиссионная томография, магнитно-резонансная томография).

У всех пациентов на этапах лечения забирался образец периферической крови из локтевой вены

утром натощак в объеме 5 мл в стерильную вакуумную пробирку с К2-ЭДТА для последующего обогащения и выделения ЦОК и хранился при 4 °С до исследования. Образцы обрабатывали немедленно или не позднее чем через 4 ч после забора крови.

Обогащение и выделение ЦОК проводилось с использованием технологии экспресс-выделения опухолевых клеток из цельной крови на основе ковалентно-связанных антител для CD326 на немагнитную полимерную матрицу крупных микросфер с последующей изоляцией ЦОК по размеру (S-pluriBead Maxi Reagent Kit and anti-human CD326 S-pluriBead, Германия).

Выделение мРНК из лизированных, обогащенных клеток проводили в соответствии с инструкциями производителя наборов для выделения РНК («СИВитал», Беларусь). Используя технологию обратной транскрипции, синтезировали кДНК, которую использовали в последующем для анализа экспрессии генов в режиме real-time PCR. Для анализа экспрессии гена *BIRC5* использовали оригинальные разработанные тест-системы для определения экспрессии Survivin сДНК транскрипции методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (ПЦР-РВ). В качестве референсного гена во всех случаях использовался ген «домашнего хозяйства» *c-ABL*.

С учетом уникальности технологии обогащения и выделения ЦОК уже само определение экспрессии референсного гена *c-ABL* подтверждало наличие в образце клеток, экспрессирующих на своей поверхности EpCAM (CD 326). Качественная оценка и количественная характеристика нормализованной экспрессии гена *BIRC5* позволяла идентифицировать ЦОК и оценить их фенотип и функциональную активность.

Исследование экспрессии антиапоптотического белка сурвивина в опухолях толстой кишки было проведено при помощи ПЦР-РВ, была исследована нормализованная экспрессия гена *BIRC5*, кодирующего белок сурвивин. Образец опухоли толстой кишки, полученный в ходе биопсии или оперативного вмешательства, в объеме до 5 мм³ замораживали, затем измельчали, лизировали. Выделение мРНК из лизированных клеток проводилось в соответствии с инструкциями производителя наборов для выделения РНК («СИВитал», Беларусь). С помощью технологии обратной транскрипции синтезировали кДНК, которую использовали в последующем для анализа экспрессии гена *BIRC5* методом ПЦР-РВ.

Все этапы ПЦР-исследования выполнялись на оборудовании Bio Rad, США.

Статистика. Качественные показатели представлены абсолютными и относительными значениями.

При проверке распределения нормальности количественных характеристик по критериям Лилифорса и Шапиро—Уилка выяснилось, что количественные характеристики не подчиняются закону нормального

распределения. Количественные характеристики представлены в виде медианы (Me), межквартильного диапазона (LQ/UQ), минимальных и максимальных значений (min, max).

При сравнении показателей до и после операции использовали критерий Уилкоксона, сравнение качественных номинативных данных проводили согласно критерию Пирсона, по качественному бинарному – с использованием двух критериев с поправкой Йейтса и точного критерия Фишера в соответствии с условиями их применимости. ОВ и БРВ определяли методом Каплана–Майера. Критерии различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Сравнение выживаемости в двух группах проводилось с помощью критерия log-rank, в трех – с помощью критерия Пирсона.

Сравнение групп по отдаленным результатам лечения проводилось также по величинам ОР смерти от любой причины и ОР возврата и прогрессирования заболевания. Рассчитывали ОР, 95 % ДИ и уровень значимости различных рисков. Относительный риск и его 95 % ДИ вычислялись с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса.

Для выявления показателей, влияющих на риск возврата и прогрессирования заболевания, проведен моновариантный анализ по всем отдельным показателям. Показатели, связанные с риском с уровнем статистической значимости $p < 0,05$, включены в качестве предикторов в мультивариантную модель.

Результаты

Средний возраст ($M \pm SD$) пациентов группы исследования составил $64,01 \pm 9,26$ года, индивидуальные колебания от 32 до 82 лет; средний возраст пациентов группы наблюдения $61,14 \pm 11,14$ года, индивидуальные колебания от 38 до 82 лет. Пациенты группы исследования имели разную стадию заболевания (I – 22, IIА – 16, IIВ – 33, IIIА – 6, IIIВ – 18, IIIС – 7, IV – 7 пациентов). Всем выполняли полное удаление опухоли: радикальные операции – 102 (93,6 %), циторедуктивные – 7 (6,4 %).

Дальнейшая программа лечения и системная химиотерапия проводились с учетом стадии опухолевого процесса, а также с учетом прогрессирования заболевания. Клинико-морфологическая характеристика пациентов группы исследования и наблюдения представлены в табл. 1, 2.

В группе исследования ($n = 109$) положительная экспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в колоректальной аденокарциноме выявлена у 93 пациентов (85,3 %), среднее значение ($M \pm SD$) $1,967 \pm 2,55$ (min – 0,001; max – 12,039) (рис. 1).

В группе наблюдения ($n = 21$) положительная экспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) была выявлена у 10 (47,6 %) пациентов, среднее значение ($M \pm SD$) $0,049 \pm 0,1$ (min – 0,001; max – 0,327).

Распределение пациентов и сравнение изучаемых групп в зависимости от клинико-морфологических параметров и экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в опухолевой ткани представлены в табл. 3, 4.

В результате проведенного анализа сопоставимости групп по наличию экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в опухолевой ткани установлено, что сравниваемые группы пациентов статистически значимо не отличаются по большинству выбранных параметров: возрасту ($p = 0,767$), полу ($p = 0,241$), локализации опухоли ($p = 0,840$), категории Т ($p = 0,526$), категории N ($p = 0,969$), категории М ($p = 0,727$), стадии заболевания ($p = 0,965$), категории G ($p = 0,219$), наличию лимфоваскулярной инвазии ($p = 0,834$), морфологическому типу опухоли ($p = 0,517$). Статистически значимые различия в группах выявлены при наличии положительной экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в циркулирующих опухолевых клетках ($p = 0,044$). При исследовании сопоставимости в группе наблюдения выявлены статистически значимые различия экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в HGD-опухолях в сравнении с LGD ($p = 0,004$) и по размеру опухоли ($p = 0,035$).

Результаты экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в опухолевой ткани и клинико-морфологические параметры пациентов (категория Т, N, М, Grade, лимфоваскулярная инвазия) представлены в табл. 5.

Выявлен достоверно высокий уровень экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в опухолевой ткани при КРР ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,0001$) в сравнении с аденомами. Установлено, что уровень экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) прямо коррелировал с HGD-аденомами толстой кишки и обратно коррелировал с LGD-аденомами ($p = 0,004$, $r = 0,60$).

Также в результате проведенного анализа установлено, что уровень гиперэкспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в опухолевой ткани > 1 отн. ед. прямо коррелировал с глубиной опухолевой инвазии Т ($p = 0,013$, $r = 0,26$), стадией заболевания ($p = 0,001$, $r = 0,33$), гиперэкспрессией мРНК сурвивина (*BIRC5*) в циркулирующих опухолевых клетках до оперативного лечения (> 1 отн. ед.) ($p = 0,02$, $r = 0,30$).

В группе исследования положительная экспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК (перед хирургическим лечением) была выявлена у 83 пациентов (76,1 %), ($M \pm SD$) $1,175 \pm 1,33$ (min – 0,001; max – 5,401).

В группе наблюдения ($n = 21$) положительная экспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК была выявлена у 6 (28,6 %) пациентов, ($M \pm SD$) $0,052 \pm 0,11$ (min – 0,001, max – 0,283). Результаты экспрессии представлены в табл. 6.

Выявлен достоверно высокий уровень экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в циркулирующих опухолевых клетках при КРР в сравнении с аденомами ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,0001$) как до оперативного лечения $M \pm SD$ ($1,175 \pm 1,33$ и $0,052 \pm 0,11$ соответственно),

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика пациентов группы исследования ($n = 109$)

Table 1. Clinical and morphological characteristics of patients in the study group ($n = 109$)

Показатель Parameter	Значения, абс. (%) Values, abs. (%)
Локализация опухоли: Tumor localization:	
Правые отделы ободочной кишки Right colon	34 (31,2)
Левые отделы ободочной кишки Left colon	26 (23,9)
Дистальный рак прямой кишки Distal rectal cancer	25 (22,9)
Проксимальный рак прямой кишки Proximal rectal cancer	24 (22)
T:	
1	9 (8,3)
2	16 (14,7)
3	26 (23,8)
4	58 (53,2)
N:	
0	72 (66,1)
1	24 (22)
2	13 (11,9)
M:	
0	102 (93,6)
1	7 (6,4)
Стадия: Stage:	
I	22 (20,2)
IIA	16 (14,7)
IIB	33 (30,3)
IIIA	6 (5,5)
IIIB	18 (16,5)
IIIC	7 (6,4)
IV	7 (6,4)
Морфологическое строение: Morphological structure:	
аденокарцинома adenocarcinoma	91 (83,5)
муцинозная аденокарцинома mucinous adenocarcinoma	18 (16,5)
Степень дифференцировки: Degree of differentiation:	
G1	25 (22,9)
G2	67 (61,5)
G3	17 (15,6)
ЛВИ+ LVI+ ЛВИ– LVI–	74 (67,9) 35 (32,1)
Размер опухоли, мм: Tumor size, mm:	
<50	38 (34,9)
≥50	71 (65,1)
Хроническая кишечная непроходимость: Chronic intestinal obstruction:	
есть there is	31 (28,4)
нет no	78 (71,6)

Токсико-анемический синдром: Toxic-anemic syndrome:	
есть there is	40 (36,7)
нет no	69 (63,3)
Хирургическое лечение: Surgery:	
радикальное radical	102 (93,6)
циторедуктивное cytoreductive	7 (6,4)
Лучевая терапия (рак прямой кишки) Radiation therapy (rectal cancer)	
химиолучевая терапия (РОД 1,8–2 Гр до СОД 46–50,4 + капецитабин) chemoradiation therapy (SFD 1,8 Gr to TFD 46–50,4 + Capecitabine)	10 (9,2)
предоперационная (РОД 5 Гр до СОД 25 Гр) preoperative (SFD 5 Gr to TFD 25 Gr)	12 (11,1)
Химиотерапия: Chemotherapy:	
CapecOX	34 (31,2)
FOLFOX	20 (18,3)

Примечание. ЛВИ – лимфоваскулярная инвазия; РОД – разовая очаговая доза; СОД – суммарная очаговая доза.
Note. LVI – lymphovascular invasion; SFD – single focal dose; TFD – total focal dose.

так и через 3 мес ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,001$) $M \pm SD$ ($1,015 \pm 0,93$ и $0,018 \pm 0,002$ соответственно) (рис. 2).

Распределение пациентов и сравнение изучаемых групп в зависимости от клинико-морфологических параметров пациентов и экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК (выявленных до хирургического лечения) представлены в табл. 7, 8.

В результате проведенного анализа наличия экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК до хирургического лечения установлено, что сравниваемые группы пациентов статистически значимо не отличаются: по возрасту ($p = 0,499$), полу ($p = 0,974$), локализации опухоли ($p = 0,554$), категории Т ($p = 0,412$), категории М ($p = 0,194$), категории G ($p = 0,758$), наличию лимфоваскулярной инвазии ($p = 0,427$), морфологическому типу опухоли ($p = 0,901$). Статистически значимые различия в группах выявлены при поражении регионарных лимфатических узлов ($p = 0,030$), стадии заболевания ($p = 0,019$), наличию положительной экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в опухолевой ткани ($p = 0,044$).

Результаты экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК, выявленных перед операцией, и клинико-морфологические параметры пациентов группы исследования (категория Т, N, M, Grade, лимфоваскулярная инвазия) представлены в табл. 9.

Получены прямые корреляции между наличием у пациентов ЦОК до хирургического лечения и опухолевого поражения регионарных лимфатических узлов

Таблица 2. Клинико-морфологическая характеристика пациентов группы наблюдения ($n = 21$)

Table 2. Clinical and morphological characteristics of patients in the observation group ($n = 21$)

Показатель Parameter	Значения, абс. (%) Values, abs. (%)
Дисплазия: Dysplasia: low grade high grade	15 (71,4) 6 (28,6)
Локализация опухоли: Tumor localization: ободочная кишка colon прямая кишка rectum	12 (57,1) 9 (42,9)
Пол: Sex: мужской male женский female	5 (23,8) 16 (76,2)
Возраст, лет: Age, years: ≤60 >60	8 (38,1) 13 (61,9)
Размер опухоли, мм: Tumor size, mm: <50 >50	15 (71,4) 6 (28,6)
Операция: Operation: трансанальное удаление опухоли transanal tumor removal сегментарная резекция ободочной кишки segmental colon resection эндоскопическое удаление опухоли endoscopic tumor removal	6 (28,6) 5 (23,8) 10 (47,6)

($p = 0,03$, $r = 0,21$), стадии опухолевого процесса ($p = 0,01$, $r = 0,25$), положительной экспрессией мРНК сурвивина (*BIRC5*) в опухоли ($p = 0,04$, $r = 0,20$) и сохраняющимися ЦОК через 3 мес после хирургического лечения ($p = 0,00001$, $r = 0,46$). Высокодифференцированные опухоли обратно коррелировали с наличием ЦОК до хирургического лечения ($p = 0,03$, $r = -0,21$).

У прооперированных пациентов с отдаленными метастазами ЦОК сохраняются в кровотоке на протяжении 6 мес наблюдения ($p = 0,04$). При проведении адъювантной химиотерапии отмечается снижение уровня экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК через 3 и 6 мес ($p < 0,0001$, $r = 0,51$ и $p = 0,026$, $r = 0,22$ соответственно).

Сравнение групп пациентов по наличию экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК через 9 мес после хирургического лечения представлено в табл. 10.

Установлено, что сравниваемые группы пациентов статистически значимо не отличаются по выбранным клинико-морфологическим параметрам.

Гиперэкспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК через 9 мес после хирургического лечения отражает прогрессирование опухолевого процесса ($p = 0,002$, $r = 0,36$), летальный исход заболевания ($p = 0,002$, $r = 0,36$), прямо коррелирует со слизеобразующими опухолями ($p = 0,015$, $r = 0,30$).

Уровни экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК через 9 мес после хирургического лечения оказывают значимое влияние на неблагоприятный исход заболевания: при уровне экспрессии до 1 отн. ед. ($p = 0,045$, $r = -0,25$), при уровне экспрессии >2 отн. ед. ($p = 0,0001$, $r = 0,53$).

В течение 48 мес наблюдения у 29 (26,6 %) пациентов группы исследования ($n = 109$) было выявлено прогрессирование заболевания (рис. 3).

Безрецидивная выживаемость пациентов, включенных в исследование, составила $73,4 \pm 4,4$ % (95 % ДИ

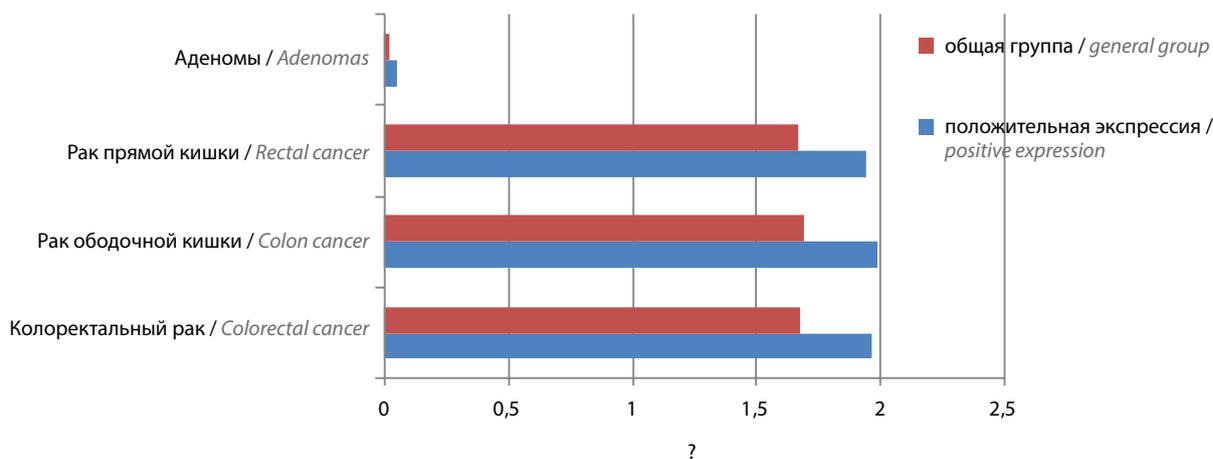


Рис. 1. Экспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в опухолевой ткани ($n = 130$), $M \pm SD$

Fig. 1. *Survivin (BIRC5) mRNA expression in tumor tissue ($n = 130$), $M \pm SD$*

Таблица 3. Экспрессия мРНК сурвивина (BIRC5) в аденокарциноме толстой кишки и клинико-морфологические параметры пациентов (n = 109)
Table 3. Survivin (BIRC5) mRNA expression in colon adenocarcinoma and clinical and morphological parameters of patients (n = 109)

Показатель Parameter	Экспрессия мРНК сурвивина, абс. (%) Survivin mRNA expression, abs. (%)		p
	положительная positive	отрицательная negative	
Пол: Sex: мужской male женский female	40 (36,7) 53 (48,6)	10 (9,8) 6 (5,5)	0,241
Место жительства: Place of residence: город city село village	63 (57,8) 30 (27,5)	11 (10,1) 5 (4,6)	0,834
Возраст, лет: Age, years: ≤60 >60	28 (25,7) 65 (59,6)	6 (5,5) 10 (9,8)	0,767
Нарушение жирового обмена: Fat metabolism disorder: нормальная масса тела normal weight избыточная масса тела overweight	23 (21,1) 70 (64,2)	4 (3,7) 12 (11)	0,599
Локализация опухоли: Tumor localization: ободочная кишка colon прямая кишка rectum	52 (47,7) 42 (38,5)	9 (8,3) 7 (6,4)	0,840
Ободочная кишка: Colon: правая половина right half левая половина left half	30 (50,0) 21 (35,0)	4 (6,7) 5 (8,3)	0,482
Прямая кишка: Rectum: дистальный отдел distal section проксимальный отдел proximal section	21 (42,9) 21 (42,9)	4 (8,1) 3 (6,1)	1,000
Опухоль: TUM: 1 2 3 4	7 (6,4) 14 (12,8) 21 (19,4) 51 (46,8)	2 (1,8) 2 (1,8) 5 (4,6) 7 (6,4)	0,526
Лимфатический узел: NOD: 0 1 2	62 (56,9) 21 (19,3) 10 (9,2)	10 (9,2) 3 (2,7) 3 (2,7)	0,969
Метастаз: MTS: нет no есть there is	87 (79,8) 6 (5,5)	15 (13,8) 1 (0,9)	0,727

Окончание табл. 3
End of table 3

Показатель Parameter	Экспрессия мРНК сурвивина, абс. (%) Survivin mRNA expression, abs. (%)		P
	положительная positive	отрицательная negative	
Стадия: Stage:			
I	18 (16,5)	4 (3,7)	0,965
II	43 (39,5)	6 (5,5)	
III	26 (23,9)	5 (4,5)	
IV	6 (5,5)	1 (0,9)	
Морфологическое строение: Morphological structure:			
аденокарцинома adenocarcinoma	78 (71,5)	13 (11,9)	0,517
муцинозная аденокарцинома mucinous adenocarcinoma	15 (13,8)	3 (2,8)	
Степень дифференцировки: Degree of differentiation:			
G1	22 (20,2)	3 (2,7)	0,219
G2	58 (53,2)	9 (8,3)	
G3	13 (11,9)	4 (3,7)	
ЛВИ+ LVI+ ЛВИ– LVI –	63 (57,8) 30 (27,5)	11 (10,1) 5 (4,6)	0,834
Экспрессия мРНК сурвивина в ЦОК: Survivin mRNA expression in CTCs:			
есть there is	74 (67,9)	9 (8,3)	0,044
нет no	19 (17,4)	7 (6,4)	
Размер опухоли, мм: Tumor size, mm:			
<50	60 (55,1)	11 (10,1)	0,965
≥50	33 (30,2)	5 (4,6)	
Хроническая кишечная непроходимость: Chronic intestinal obstruction:			
есть there is	27 (24,8)	4 (3,7)	0,501
нет no	66 (60,5)	12 (11)	
Токсико-анемический синдром: Toxic-anemic syndrome:			
есть there is	34 (31,2)	6 (5,5)	0,835
нет no	59 (54,1)	10 (9,1,7)	
Лучевая терапия (рак прямой кишки): Radiation therapy (rectal cancer):			
химиолучевая терапия chemoradiation therapy	9 (40,9)	1 (4,6)	0,594
предоперационная preoperative	9 (40,9)	3 (13,6)	
Операции: Operations:			
радикальные radical	87 (79,8)	15 (13,8)	0,727
циторедуктивные cytoreductive	6 (5,5)	1 (0,9)	

Примечание. ЛВИ – лимфоваскулярная инвазия; ЦОК – циркулирующие опухолевые клетки.
Note. LVI – lymphovascular invasion; CTCs – circulating tumor cells.

Таблица 4. Экспрессия мРНК сурвивина (BIRC5) в аденомах толстой кишки и клинико-морфологические параметры пациентов (n = 21)

Table 4. Survivin (BIRC5) mRNA expression in colon adenomas and clinical and morphological parameters of patients (n = 21)

Показатель Parameter	Экспрессия мРНК сурвивина, абс. (%) Survivin mRNA expression, abs. (%)		p
	положительная positive	отрицательная negative	
Пол: Sex:			
мужской male	2 (9,5)	3 (14,3)	0,549
женский female	8 (38,1)	8 (38,1)	
Возраст, лет: Age, years:			
≤60	2 (9,5)	6 (28,5)	0,119
>60	8 (38,1)	5 (23,8)	
Локализация опухоли: Tumor localization:			
ободочная кишка colon	5 (23,8)	7 (33,3)	0,425
прямая кишка rectum	5 (23,8)	4 (19,1)	
Дисплазия: Dysplasia			
low grade	4 (19,0)	11 (52,4)	0,004
high grade	6 (28,6)	0 (0,0)	
Размер опухоли, мм: Tumor size, mm:			
<50	6 (28,6)	11 (52,4)	0,035
≥50	4 (19,0)	0 (0,0)	

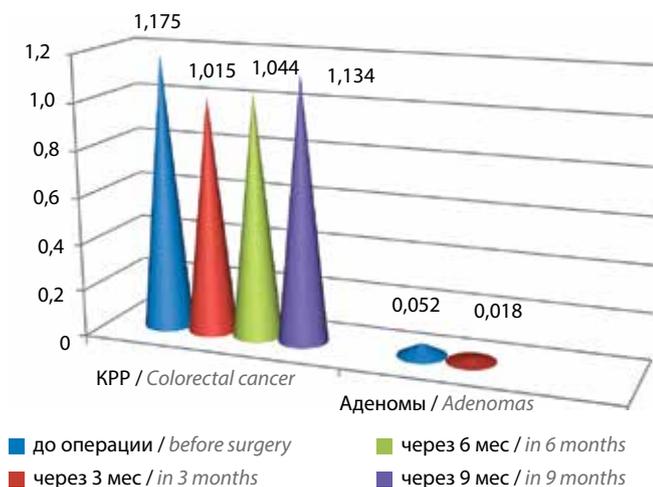


Рис. 2. Экспрессия мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК (n = 130), M ± SD
Fig. 2. Survivin (BIRC5) mRNA expression in circulating tumor cells (n = 130), M ± SD

65,0–81,8). Медиана БРВ составила 38,8 ± 16,2 мес (95 % ДИ 35,8–41,9).

Безрецидивная выживаемость в подгруппах (экспрессия в опухоли <1,0 отн. ед. и гиперэкспрессия ≥1,0 отн. ед.) составила 96,0 % (95 % ДИ 87,7–100,0)

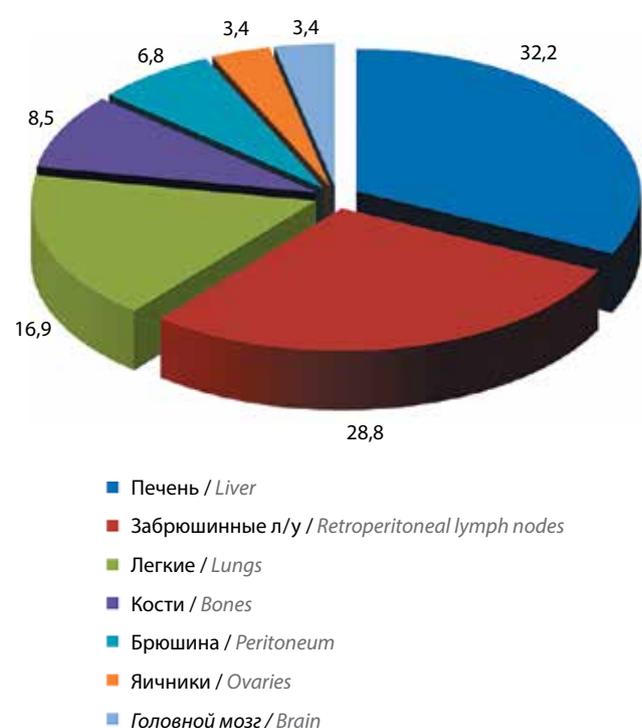


Рис. 3. Прогрессирование опухолевого процесса (n = 29)
Fig. 3. Progression of the tumor process (n = 29)

Таблица 5. Экспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в опухолевой ткани в зависимости от клинико-морфологических параметров пациентов ($n = 109$)
Table 5. *Survivin (BIRC5) mRNA expression in tumor tissue depending on clinical and morphological parameters of patients (n = 109)*

Категория Category	Наличие экспрессии Presence of expression			Отсутствие экспрессии, абс. (%) Absence expression, abs. (%)	Число пациентов в отдельных под- группах, абс. Number of patients in separate subgroups, abs.	% положительной экспрессии в отдельных подгруппах % positive expression in individual subgroups
	Число пациен- тов, абс. (%) Quantity patients, abs. (%)	M ± SD	min–max			
T1	7 (7,5)	0,564 ± 1,16	0,001–3,170	2 (12,5)	9	77,8
T2	14 (15,1)	1,829 ± 2,79	0,002–11,020	2 (12,5)	16	87,5
T3	21 (22,6)	1,886 ± 2,58	0,001–9,102	5 (31,2)	26	80,8
T4	51 (54,8)	2,231 ± 2,60	0,001–12,039	7 (43,8)	58	87,9
<i>Всего</i> <i>Total</i>	93 (100)	1,967 ± 2,55	0,001–12,039	16 (100)	109	85,3
N0	62 (66,7)	1,602 ± 1,91	0,001–9,102	10 (62,4)	72	86,1
N1	21 (22,6)	2,629 ± 3,11	0,002–11,020	3 (18,8)	24	87,5
N2	10 (10,7)	2,841 ± 4,15	0,001–12,039	3 (18,8)	13	76,9
<i>Всего</i> <i>Total</i>	93 (100)	1,967 ± 2,55	0,001–12,039	16 (100)	109	85,3
M0	87 (93,5)	1,937 ± 2,51	0,001–12,039	15 (93,8)	102	85,3
M1	6 (6,5)	2,399 ± 3,25	1,003–9,043	1 (6,2)	7	85,7
<i>Всего</i> <i>Total</i>	93 (100)	1,967 ± 2,55	0,001–12,039	16 (100)	109	85,3
I	18 (19,4)	0,810 ± 0,94	0,001–3,170	4 (25)	22	81,8
II	43 (46,2)	1,945 ± 2,14	0,002–9,102	6 (37,5)	49	87,8
III	26 (27,9)	2,705 ± 3,45	0,001–12,039	5 (31,3)	31	83,9
IV	6 (6,5)	2,399 ± 3,26	0,001–12,039	1 (6,2)	7	85,7
<i>Всего</i> <i>Total</i>	93 (100)	1,967 ± 2,55	1,003–9,043	16 (100)	109	85,3
G1	22 (23,7)	1,314 ± 2,03	0,001–9,092	3 (18,8)	25	88,0
G2	58 (62,4)	2,068 ± 2,56	0,002–12,039	9 (56,2)	67	86,6
G3	13 (13,9)	2,621 ± 3,18	0,001–9,102	4 (25,0)	17	76,5
<i>Всего</i> <i>Total</i>	93 (100)	1,967 ± 2,55	0,001–12,039	16 (100)	109	85,3
Лимфоваскулярная инвазия+	63 (67,7)	2,402 ± 2,92	0,001–12,039	11 (68,8)	74	85,1
Lymphovascular invasion+	30 (32,3)	1,053 ± 1,02	0,001–3,297	5 (31,2)	35	85,7
Лимфоваскулярная инвазия–						
<i>Всего</i> <i>Total</i>	93 (100)	1,967 ± 2,55	0,001–12,039	16 (100)	109	85,3

и 67,7 % (95 % ДИ 66,3–84,2) соответственно ($p = 0,018$) (рис. 4).

Рассчитано ОР прогрессирования у пациентов с гиперэкспрессией ≥ 1 отн. ед. мРНК сурвивина (*BIRC5*) в опухолевой ткани. Он оказался в 4,3 раза выше, чем у пациентов с экспрессией < 1 отн. ед. – ОР 4,3 (95 % ДИ 1,08–17,07, $p = 0,038$).

Безрецидивная выживаемость пациентов с уровнем экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК (через 9 мес после хирургического лечения) до 2 отн. ед. составила $76,2 \pm 4,4$ % (95 % ДИ 56,3–96,1), в то время

как аналогичная выживаемость пациентов с уровнем экспрессии > 2 отн. ед. составила $38,5 \pm 5,1$ % (95 % ДИ 7,8–69,1, $p = 0,0015$) (рис. 5).

Рассчитано ОР прогрессирования у пациентов с гиперэкспрессией > 2 отн. ед. мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК. Он оказался в 3,1 раза выше, чем у пациентов с экспрессией < 2 отн. ед. ОР 3,1 (95 % ДИ 1,56–6,08, $p = 0,0012$).

Изучено влияние различных факторов на БРВ пациентов группы исследования, проведен моновариантный и многофакторный регрессионный анализ

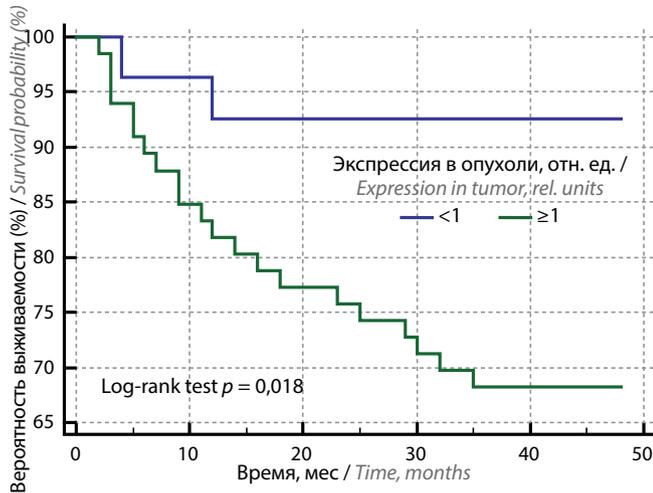


Рис. 4. Сравнение БРВ в группах пациентов по статусу экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в опухоли ($n = 109$)

Fig. 4. Comparison of disease-free survival in groups of patients according to the status of survivin (*BIRC5*) mRNA expression in the tumor ($n = 109$)

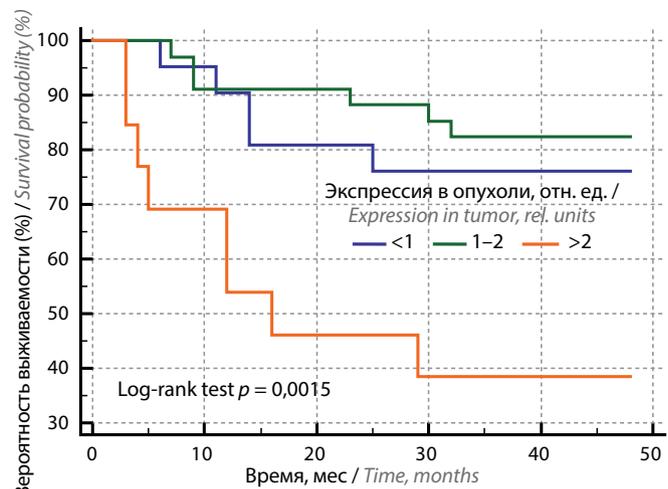


Рис. 5. Сравнение БРВ в группе пациентов с положительной экспрессией в ЦОК через 9 мес после хирургического лечения ($n = 68$), отн. ед.

Fig. 5. Comparison of relapse-free survival in the group of patients with positive expression in circulating tumor cells 9 months after surgical treatment ($n = 68$), rel. units

Таблица 6. Экспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК ($n = 130$)

Table 6. Survivin (*BIRC5*) mRNA expression in CTCs ($n = 130$)

Группа Group		Экспрессия мРНК сурвивина (<i>BIRC5</i>) в ЦОК Survivin (<i>BIRC5</i>) mRNA expression in CTCs			
		до операции before surgery	через 3 мес in 3 months	через 6 мес in 6 months	через 9 мес in 9 months
Колоректальный рак Colorectal cancer	абс. (%) abs. (%)	83 (76,1)	60 (55,5)	59 (55,7)	68 (64,2)
	M ± SD	1,175 ± 1,33	1,015 ± 0,93	1,044 ± 1,11	1,134 ± 1,01
	min-max	0,001-5,401	0,001-4,972	0,001-4,762	0,001-4,098
Рак прямой кишки Cancer rectum	абс. (%) abs. (%)	36 (73,5)	24 (49)	25 (51)	30 (61)
	M ± SD	1,145 ± 1,15	1,101 ± 1,21	1,102 ± 0,89	1,206 ± 1,03
	min-max	0,002-5,101	0,001-4,972	0,001-2,973	0,001-3,972
Рак ободочной кишки Colon cancer	абс. (%) abs. (%)	47 (78,3)	36 (61)	34 (59,6)	38 (66,7)
	M ± SD	1,198 ± 1,46	0,958 ± 0,69	1,075 ± 1,26	1,077 ± 0,99
	min-max	0,001-5,401	0,001-2,701	0,001-4,762	0,002-4,098
Группа наблюдения (аденомы) Observation group (adenomas)	абс. (%) abs. (%)	6 (28,6)	2 (4,5)	—	—
	M ± SD	0,052 ± 0,11	0,018 ± 0,02	—	—
	min-max	0,001-0,283	0,016-0,019	—	—

с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса и определением ОР (табл. 11, 12).

Согласно монофакторному анализу установлено, что статистически значимое влияние на БРВ пациентов оказывают: гиперэкспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК (≥ 2 отн. ед.), экспрессия мРНК сурви-

вина (*BIRC5*) в опухоли ($\geq 1 \leq$ отн. ед.), наличие пораженных регионарных лимфатических узлов, наличие отдаленных метастазов, лимфоваскулярная инвазия и стадия заболевания.

Выбраны показатели с самым высоким уровнем статистически значимой связи и проведен многофакторный

Таблица 7. Экспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК перед хирургическим лечением и клинико-морфологические параметры пациентов с КРП (*n* = 109)

Table 7. Survivin (*BIRC5*) mRNA expression in circulating tumor cells before surgical treatment and clinical and morphological parameters of patients with colorectal cancer (*n* = 109)

Показатель Parameter	Экспрессия мРНК сурвивина, абс. (%) Survivin mRNA expression, abs. (%)		p
	положительная positive	отрицательная negative	
Пол: Sex:			
мужской male	38 (34,9)	12 (11,0)	0,974
женский female	45 (41,3)	14 (12,8)	
Место жительства: Place of residence:			
город city	56 (51,4)	18 (16,5)	0,942
село village	27 (24,8)	8 (7,3)	
Возраст, лет: Age, years:			
≤60	21 (19,3)	9 (8,3)	0,499
>60	62 (56,9)	17 (15,5)	
Нарушение жирового обмена: Fat metabolism disorder:			
нормальный вес normal weight	26 (23,9)	8 (7,3)	0,850
избыточная масса тела overweight	57 (52,3)	18 (16,5)	
Локализация опухоли: Tumor localization:			
ободочная кишка colon	47 (43,1)	13 (11,9)	0,554
прямая кишка rectum	36 (33,1)	13 (11,9)	
Ободочная кишка: Colon:			
правая половина right half	25 (41,7)	9 (15,0)	0,358
левая половина left half	22 (36,7)	4 (6,6)	
Прямая кишка: Rectum:			
дистальный отдел distal section	21 (19,3)	4 (8,6)	0,114
проксимальный отдел proximal part	15 (13,8)	9 (18,3)	
Опухоль: TUM:			
1	4 (3,7)	5 (4,6)	0,412
2	13 (11,9)	3 (2,7)	
3	23 (21,2)	3 (2,7)	
4	43 (39,4)	15 (13,8)	
Лимфатический узел: NOD:			
0	50 (45,9)	22 (20,2)	0,030
1	22 (20,2)	2 (1,8)	
2	11 (10,1)	2 (1,8)	

Окончание табл. 7
End of table 7

Показатель Parameter	Экспрессия мРНК сурвивина, абс. (%) Survivin mRNA expression, abs. (%)		P
	положительная positive	отрицательная negative	
Метастаз: MTS: 0 1	76 (69,7) 7 (6,4)	26 (23,9) 0 (0,0)	0,194
Стадия: Stage: I II III IV	14 (12,8) 35 (32,1) 27 (24,9) 7 (6,4)	8 (7,3) 14 (12,8) 4 (3,7) 0 (0,0)	0,019
Морфологическое строение: Morphological structure: аденокарцинома adenocarcinoma муцинозная аденокарцинома mucinous adenocarcinoma	70 (64,2) 13 (11,9)	21 (19,3) 5 (4,6)	0,901
Степень дифференцировки: Degree of differentiation: G1 G2 G3	15 (13,8) 54 (49,5) 14 (12,8)	10 (9,2) 13 (11,9) 3 (2,8)	0,758
ЛВИ+ LVI+ ЛВИ– LVI–	58 (53,2) 25 (22,9)	16 (14,7) 10 (9,2)	0,427
Размер опухоли, мм: Tumor size, mm: <50 ≥50	31 (28,4) 52 (47,8)	7 (6,4) 19 (17,4)	0,461
Экспрессия мРНК сурвивина в опухолевой ткани: Survivin mRNA expression in tumor tissue: есть there is нет no	74 (67,9) 9 (8,3)	19 (17,4) 7 (6,4)	0,044
Хроническая кишечная непроходимость: Chronic intestinal obstruction: есть there is нет no	23 (21,1) 60 (55,1)	8 (7,3) 18 (16,5)	0,959
Токсико-анемический синдром: Toxic-anemic syndrome: есть there is нет no	30 (27,5) 53 (48,6)	10 (9,2) 16 (14,7)	0,831
Лучевая терапия (рак прямой кишки): Radiation therapy (rectal cancer): химиолучевая терапия chemoradiation therapy предоперационная preoperative	9 (37,5) 6 (25,0)	3 (12,5) 6 (25,0)	0,400

Примечание. ЛВИ – лимфоваскулярная инвазия.
Note. LVI – lymphovascular invasion.

Таблица 8. Экспрессия мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК перед хирургическим лечением и клинико-морфологические параметры пациентов с аденомами толстой кишки (n = 21)

Table 8. Survivin (BIRC5) mRNA expression in circulating tumor cells before surgical treatment and clinical and morphological parameters of patients with colon adenomas (n = 21)

Показатель Parameter	Экспрессия мРНК сурвивина, абс. (%) Survivin mRNA expression, abs. (%)		p
	положительная positive	отрицательная negative	
Пол: Sex:			
мужской male	2 (9,5)	3 (12,8)	0,597
женский female	4 (19,1)	12 (57,6)	
Возраст, лет: Age, years:			
≤60	2 (9,5)	6 (28,6)	1,000
>60	4 (19,1)	9 (42,8)	
Локализация опухоли: Tumor localization:			
ободочная кишка colon	3 (12,8)	9 (42,8)	1,000
прямая кишка rectum	3 (12,8)	6 (28,6)	
Дисплазия: Dysplasia:			
low grade	3 (12,8)	12 (57,6)	0,291
high grade	3 (12,8)	3 (12,8)	
Размер опухоли, мм: Tumor size, mm:			
<50	4 (19,1)	13 (61,9)	0,544
≥50	2 (9,5)	2 (9,5)	

Таблица 9. Экспрессия мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК в зависимости от клинико-морфологических параметров пациентов (n = 109)

Table 9. Survivin (BIRC5) mRNA expression in circulating tumor cells depending on the clinical and morphological parameters of patients (n = 109)

Категория Category	Наличие экспрессии Presence of expression			Отсутствие экспрессии, абс. (%) Quantity patients, abs. (%)	Число пациентов в отдельных подгруппах, абс. Number of patients in separate subgroups, abs.	% положительной экспрессии в отдельных подгруппах % positive expression in individual subgroups
	Число пациентов, абс. (%) Quantity patients, abs. (%)	M ± SD	min-max			
T1	4 (4,8)	0,848 ± 0,10	0,030–2,201	5 (19,2)	9	44,4
T2	13 (15,7)	1,014 ± 0,98	0,002–3,332	3 (11,5)	16	81,3
T3	23 (27,7)	1,199 ± 1,35	0,002–5,101	3 (11,5)	26	88,5
T4	43 (51,8)	1,241 ± 1,45	0,001–5,401	15 (57,7)	58	74,1
<i>Всего</i> <i>Total</i>	83 (100)	1,175 ± 1,33	0,001–5,401	26 (100)	109	76,2
N0	50 (60,2)	0,950 ± 1,08	0,001–5,101	22 (84,6)	72	69,4
N1	22 (26,5)	1,669 ± 1,55	0,002–5,401	2 (7,7)	24	91,7
N2	11 (13,3)	1,210 ± 1,69	0,020–5,401	2 (18,2)	13	84,6
<i>Всего</i> <i>Total</i>	83 (100)	1,175 ± 1,33	0,001–5,401	26 (100)	109	76,2
M0	76 (91,6)	1,189 ± 1,35	0,001–5,401	26 (100)	102	74,5
M1	7 (8,4)	1,020 ± 1,04	0,082–2,982	0 (0,0)	7	100
<i>Всего</i> <i>Total</i>	83 (100)	1,175 ± 1,33	0,001–5,401	26 (100)	109	76,2

Окончание табл. 9
End of table 9

Категория Category	Наличие экспрессии Presence of expression			Отсутствие экспрессии, абс. (%) Quantity patients, abs. (%)	Число пациентов в отдельных подгруппах, абс. Number of patients in separate subgroups, abs.	% положительной экспрессии в отдельных подгруппах % positive expression in individual subgroups
	Число пациентов, абс. (%) Quantity patients, abs. (%)	M ± SD	min–max			
I	14 (16,9)	0,747 ± 0,78	0,002–2,201	8 (36,4)	22	63,6
II	35 (42,2)	1,011 ± 1,19	0,001–5,101	14 (53,8)	49	71,4
III	27 (32,5)	1,650 ± 1,66	0,002–5,401	4 (15,4)	31	87,1
IV	7 (8,4)	1,020 ± 1,04	0,082–2,982	0 (0,0)	7	100
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>83 (100)</i>	<i>1,175 ± 1,33</i>	<i>0,001–5,401</i>	<i>26 (100)</i>	<i>109</i>	<i>76,2</i>
G1	15 (18,1)	0,766 ± 0,87	0,001–2,322	10 (38,5)	25	60,0
G2	54 (65,1)	1,279 ± 1,43	0,002–5,401	13 (50,0)	67	80,6
G3	14 (16,9)	1,213 ± 1,32	0,003–4,002	3 (11,5)	17	82,4
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>83 (100)</i>	<i>1,175 ± 1,33</i>	<i>0,001–5,401</i>	<i>26 (100)</i>	<i>109</i>	<i>76,2</i>
ЛВИ+ LVI+	58 (69,9)	1,197 ± 1,40	0,001–5,401	16 (61,5)	74	78,4
ЛВИ– LVI–	25 (30,1)	1,124 ± 1,16	0,002–5,101	10 (38,5)	35	71,4
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>83 (100)</i>	<i>1,175 ± 1,33</i>	<i>0,001–5,401</i>	<i>26 (100)</i>	<i>109</i>	<i>76,2</i>

Примечание. ЛВИ – лимфоваскулярная инвазия.
Note. LVI – lymphovascular invasion.

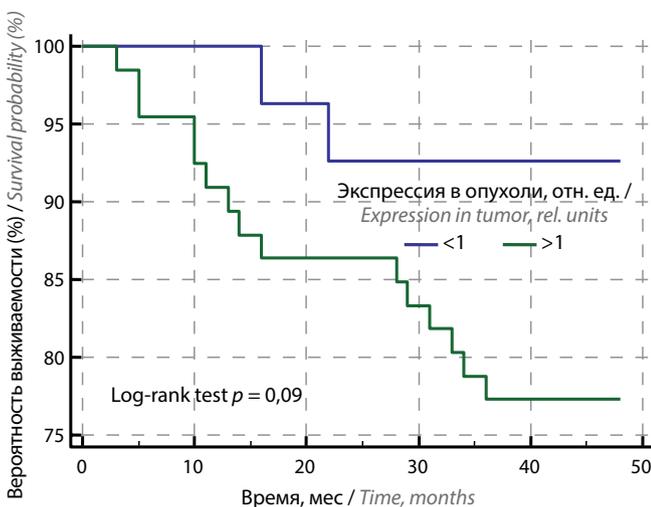


Рис. 6. Сравнение общей выживаемости в группах пациентов по статусу экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в опухоли ($n = 93$)

Fig. 6. Comparison of overall survival in patient groups according to the status of survivin (*BIRC5*) mRNA expression in the tumor ($n = 93$)

анализ (уровень значимости модели $p < 0,0001$). В результате установлено, что независимое влияние на БРВ пациентов, прошедших радикальное лечение, оказывает гиперэкспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК (≥ 2 отн. ед.).

Отношение рисков для пациентов с гиперэкспрессией ≥ 2 отн. ед. в сравнении с экспрессией < 2 отн. ед.

равно 12,2 (95 % ДИ 3,6–41,5). Таким образом, риск возврата болезни у пациентов с экспрессией > 2 отн. ед. в 12,2 раза выше, чем у пациентов с экспрессией < 2 отн. ед.

Из 109 пациентов группы исследования 19 (17,4 %) умерли от прогрессирования заболевания в течение 48 мес наблюдения.

Общая выживаемость всех 109 пациентов, включенных в исследование, составила 82,6 % (95 % ДИ 75,3–89,8). Медиана ОВ составила 42,0 + 12,9 мес (95 % ДИ 39,2–44,8). Общая выживаемость пациентов в подгруппах (экспрессия в опухоли $< 1,0$ отн. ед. и гиперэкспрессия $\geq 1,0$ отн. ед.) составила 87,5 % (95 % ДИ 69,3–100,0) и 81,7 % (95 % ДИ 73,7–89,7) соответственно ($p = 0,09$) (рис. 6).

Общая выживаемость пациентов с уровнем экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК (через 9 мес после хирургического лечения) до 2 отн. ед. составила 88,4 ± 3,2 % (95 % ДИ 78,4–98,4), в то время как аналогичная выживаемость пациентов с уровнем экспрессии > 2 отн. ед. составила 36,4 ± 5,0 % (95 % ДИ 2,5–70,3) ($p < 0,0001$) (рис. 7).

Значимое влияние на ОВ пациентов исследуемой группы оказывает только уровень экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК через 9 мес после хирургического лечения.

Таблица 10. Экспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК через 9 мес после хирургического лечения и клинико-морфологические параметры пациентов с КРП (*n* = 106)

Table 10. *Survivin (BIRC5) mRNA expression in circulating tumor cells 9 months after surgical treatment and clinical and morphological parameters of patients with colorectal cancer (n = 106)*

Показатель Parameter	Экспрессия мРНК сурвивина, абс. (%) Survivin mRNA expression, abs. (%)		p
	положительная positive	отрицательная negative	
Локализация опухоли: Tumor localization:			
ободочная кишка colon	38 (35,8)	19 (17,9)	0,560
прямая кишка rectum	30 (28,3)	19 (17,9)	
Ободочная кишка: Colon:			
правая половина right half	20 (35,1)	13 (22,8)	0,255
левая половина left half	18 (31,6)	6 (10,5)	
Прямая кишка: Rectum:			
дистальный отдел distal section	18 (36,7)	7 (14,3)	0,198
проксимальный отдел proximal section	12 (24,5)	12 (24,5)	
Опухоль: TUM:			
1	5 (4,7)	4 (3,8)	0,621
2	10 (9,4)	6 (10,5)	
3	16 (15,1)	10 (9,4)	
4	37 (34,9)	18 (17,0)	
Лимфатический узел: NOD:			
0	45 (42,5)	26 (24,5)	0,814
1	17 (16,0)	7 (6,6)	
2	6 (5,7)	5 (4,7)	
Метастаз: MTS:			
0	63 (59,4)	38 (35,9)	0,157
1	5 (4,7)	0 (0,0)	
Стадия: Stage:			
I	13 (12,3)	9 (8,5)	0,699
II	31 (29,2)	17 (16,0)	
III	19 (17,9)	12 (11,4)	
IV	5 (4,7)	0 (0,0)	
Морфологическое строение: Morphological structure:			
аденокарцинома adenocarcinoma	57 (53,8)	31 (29,2)	0,980
муцинозная аденокарцинома mucinous adenocarcinoma	11 (10,4)	7 (6,6)	

Степень дифференцировки: Degree of differentiation:			
G1	11 (10,4)	12 (11,3)	0,823
G2	46 (43,4)	20 (18,9)	
G3	11 (10,4)	6 (5,6)	
ЛВИ+ LVI+ ЛВИ– LVI–	46 (43,4)	25 (23,6)	0,845
	22 (20,8)	13 (12,2)	
Размер опухоли, мм: Tumor size, mm:			
<50	26 (24,5)	12 (11,4)	0,493
≥50	42 (39,6)	26 (24,5)	
Экспрессия мРНК сурвивина в опухолевой ткани: Survivin mRNA expression in tumor tissue:			
есть there is	55 (51,9)	35 (33,0)	0,161
нет no	13 (12,3)	3 (2,8)	
Хирургическое лечение: Surgery:			
радикальное radical	63 (59,4)	38 (35,9)	0,157
циторедуктивное cytoreductive	5 (4,7)	0 (0,0)	
Химиотерапия: Chemotherapy:			
проводилась was carried out	29 (27,4)	13 (12,2)	0,519
не проводилась was not carried out	39 (36,8)	25 (23,6)	
Лучевая терапия (рак прямой кишки): Radiation therapy (rectal cancer):			
химиолучевая терапия chemoradiation therapy	7 (31,8)	3 (13,6)	1,000
предоперационная preoperative	8 (36,4)	4 (18,2)	

Примечание. ЛВИ – лимфоваскулярная инвазия.
Note. LVI – lymphovascular invasion.

Рассчитано ОР смерти у пациентов с гиперэкспрессией >2 отн. ед. мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК. Оно оказалось в 6,8 раза выше, чем у пациентов с экспрессией <2 отн. ед. – ОР 6,8 (95 % ДИ 2,65–17,33, *p* = 0,0001).

Изучено влияние различных факторов на ОВ пациентов группы исследования, проведен моновариантный и многофакторный регрессионный анализ с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса и определением ОР (табл. 13, 14).

Согласно монофакторному анализу установлено, что статистически значимое влияние на БРВ пациентов оказывают: гиперэкспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК (≥2 отн. ед.), наличие пораженных регионарных лимфатических узлов, наличие отдаленных метастазов и стадия заболевания.

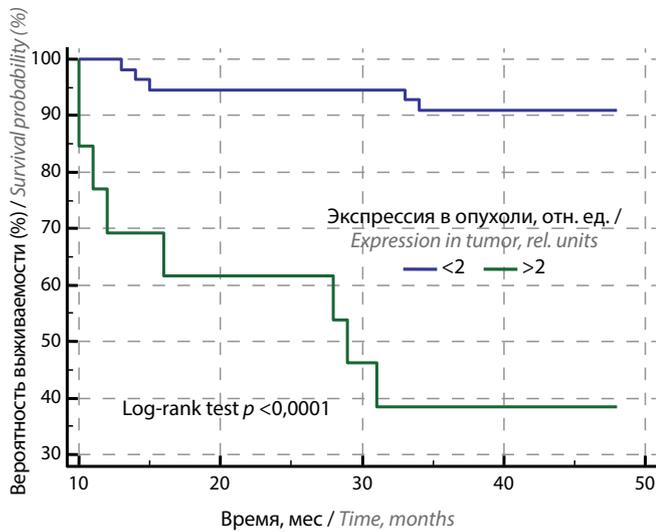


Рис. 7. Сравнение общей выживаемости в группе пациентов с положительной экспрессией в ЦОК через 9 мес после хирургического лечения ($n = 68$), отн. ед.

Fig. 7. Comparison of overall survival in the group of patients with positive expression in CTCs 9 months after surgical treatment ($n = 68$), rel. units

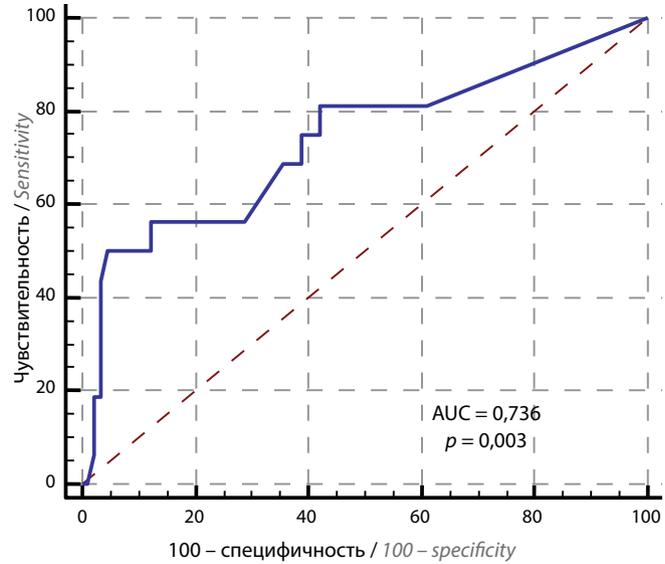


Рис. 8. ROC-кривая (экспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК через 9 мес после хирургического лечения)

Fig. 8. ROC curve (expression of survivin (*BIRC5*) mRNA in circulating tumor cells 9 months after surgical treatment)

Выбраны показатели с самым высоким уровнем статистически значимой связи и проведен многофакторный анализ (уровень значимости модели $p < 0,0001$). В результате установлено, что независимое влияние на ОВ пациентов, прошедших радикальное лечение,

оказывает гиперэкспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК (≥ 2 отн. ед.).

Отношение рисков для пациентов с гиперэкспрессией ≥ 2 отн. ед. в сравнении с экспрессией < 2 отн. ед. равно 10,5 (95 % ДИ 3,1–35,5). Таким образом, риск

Таблица 11. Влияние различных факторов на безрецидивную выживаемость у пациентов группы исследования (моновариантная модель Кокса)
Table 11. The influence of various factors on relapse-free survival in patients in the study group (monovariate Cox model)

Параметр Parameter	Отношение рисков Risk ratio	95 % Доверительный интервал 95 % Confidence interval	<i>p</i>
T3–4/T1–2	1,86	0,71–4,84	0,203
N1–2/N0	5,11	2,51–10,4	<0,001
M1/M0	3,80	2,38–6,08	0,001
G3/G1–2	1,13	0,50–2,54	0,772
ЛВИ+/- LVI+/-	4,10	1,33–12,63	0,014
Стадия III–IV/I–II Stage III–IV/I–II	4,90	2,40–10,00	<0,001
Муцинозная/немучинозная аденокарцинома Mucinous/nonmucinous adenocarcinoma	1,32	0,63–2,77	0,465
ЦОК+/ЦОК– через 9 мес после операции CTCs+/CTCs– 9 months after surgery	1,52	0,70–3,28	0,289
Гиперэкспрессия мРНК сурвивина (<i>BIRC5</i>) в ЦОК (≥ 2 отн. ед.) Overexpression of survivin mRNA (<i>BIRC5</i>) in CTCs (≥ 2 rel. units)	3,08	1,56–6,08	<0,001
Экспрессия мРНК сурвивина (<i>BIRC5</i>) в опухоли (≥ 1 отн. ед.) Expression of survivin mRNA (<i>BIRC5</i>) in the tumor (≥ 1 rel. unit)	4,85	1,14–20,68	0,033

Примечание. ЛВИ – лимфоваскулярная инвазия; ЦОК – циркулирующие опухолевые клетки.
Note. LVI – lymphovascular invasion; CTCs – circulating tumor cells.

Таблица 12. Результаты многофакторного анализа

Table 12. Results of multivariate analysis

Показатель Parameter	Статистические данные Statistical data					
	β	Стандартная ошибка Standard error	exp (β)	Wald-статистика Wald statistics	Уровень значи- мости, p Significance level, p	ДИ CI exp (β)
N1–2/N0	15,07	23,19	6,075	0,41	0,95	1,1–10,9
M1/M0	1,29	0,84	3,49	2,35	0,13	0,7–19,0
ЛВИ+/- LVI+/-	0,35	0,97	0,70	0,14	0,71	0,1–4,7
Стадия III–IV/I–II Stage III–IV/I–II	12,79	23,19	0,15	0,03	0,96	8,9–13,8
Экспрессия мРНК сурвивина (<i>BIRC5</i>) в ЦОК ($\geq 2 \leq$ отн. ед.) Survivin (<i>BIRC5</i>) mRNA expression in CTCs ($\geq 2 \leq$ rel. units)	2,50	0,63	12,19	16,03	0,0001	3,6–41,5
Экспрессия мРНК сурвивина (<i>BIRC5</i>) в опухоли ($\geq 1 \leq$ отн. ед.) Expression of survivin mRNA (<i>BIRC5</i>) in the tumor ($\geq 1 \leq$ rel. unit)	1,48	1,07	4,39	1,90	0,17	0,5–35,9

Примечание. ДИ – доверительный интервал; ЛВИ – лимфоваскулярная инвазия.

Note. CI – confidence interval; LVI – lymphovascular invasion.

Таблица 13. Влияние различных факторов на общую выживаемость у пациентов группы исследования (моновариантная модель Кокса)

Table 13. The influence of various factors on overall survival in patients in the study group (monovariate Cox model)

Показатель Parameter	ОР RR	95 % ДИ 95 % CI	p
T3–4/T1–2	2,53	0,63–10,21	0,192
N1–2/N0	7,30	2,61–20,43	0,0002
M1/M0	6,73	3,72–12,15	0,0001
G3/G1–2	1,44	0,55–3,82	0,460
ЛВИ+/- LVI+/-	4,02	0,98–16,45	0,053
Стадия III–IV/I–II Stage III–IV/I–II	7,01	2,50–19,63	0,0002
Муцинозная/немучинозная аденокарцинома Mucinous/nonmucinous adenocarcinoma	1,35	0,51–3,59	0,550
Гиперэкспрессия мРНК сурвивина (<i>BIRC5</i>) в ЦОК ($\geq 2 \leq$ отн. ед.) Overexpression of survivin mRNA (<i>BIRC5</i>) in CTCs ($\geq 2 \leq$ rel. units)	6,77	2,65–17,33	0,0001
Экспрессия мРНК сурвивина (<i>BIRC5</i>) в опухоли ($\geq 1 \leq$ отн. ед.) Expression of survivin mRNA (<i>BIRC5</i>) in the tumor ($\geq 1 \leq$ rel. unit)	3,07	0,75–12,52	0,099

Примечание. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ЛВИ – лимфоваскулярная инвазия.

Note. RR – risk ratio; CI – confidence interval; LVI – lymphovascular invasion.

возврата болезни у пациентов с экспрессией >2 отн. ед. в 10,5 раза выше, чем у пациентов с экспрессией <2 отн. ед.

У пациентов с отдаленными метастазами после циторедуктивного лечения – ОР 7,5 (95 % ДИ 1,6–35,5). Таким образом, у данной группы пациентов риск

Таблица 14. Результаты многофакторного анализа
Table 14. Results of multivariate analysis

Показатель Parameter	Статистические данные Statistical data					
	β	Стандартная ошибка Standard error	exp (β)	Wald-стати- стика Wald statistics	Уровень значи- мости, p Significance level, p	ДИ CI exp (β)
N1–2/N0	14,82	27,29	27,37	0,003	0,96	1,4–12,6
M1/M0	2,02	0,79	7,54	6,53	0,01	1,6–35,5
Стадия III–IV/I–II Stage III–IV/I–II	13,27	27,29	0,01	0,002	0,96	8,7–23,9
Экспрессия мРНК сурвивина (<i>BIRC5</i>) в ЦОК ($\geq 2 \leq$ отн. ед.) Survivin (<i>BIRC5</i>) mRNA expression in CTCs ($\geq 2 \leq$ rel. units)	2,35	0,62	10,48	14,24	0,0002	3,1–35,5

Примечание. ДИ – доверительный интервал; ЦОК – циркулирующие опухолевые клетки.
Note. CI – confidence interval; CTCs – circulating tumor cells.

Таблица 15. Результаты ROC-анализа (экспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК через 9 мес после хирургического лечения)
Table 15. Results of ROC analysis (survivin (*BIRC5*) mRNA expression in circulating tumor cells 9 months after surgical treatment)

Точка диагностического разделения (отн. ед.) Diagnostic separation point (rel. units)	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	Площадь под ROC-кривой Area under the ROC curve	Доверительный интервал Confidence interval
>2,0043	50,0	95,6	0,736	0,641–0,817

возврата болезни в 7,5 раза выше в сравнении с пациентами без отдаленных метастазов.

У пациентов с IV стадией заболевания после циторедуктивного лечения и с гиперэкспрессией мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК (≥ 2 отн. ед.) условная вероятность прогрессирования заболевания в 79 раз выше, чем у пациентов, у которых эти факторы отсутствуют.

Проведен ROC-анализ для оценки качества диагностической модели (табл. 15 и рис. 8). Уровень экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК может использоваться в качестве дополнительного прогностического критерия при прогнозировании БРВ и ОВ пациентов с КРР ($p = 0,0028$, $AUC = 0,736$).

Поскольку метод отличается высокой специфичностью и низкой чувствительностью, он может использоваться как подтверждающий для выявления у радикально пролеченных пациентов МОБ и высокой вероятности неблагоприятного исхода заболевания.

Обсуждение

Имеется ряд исследований, сообщающих как о положительной, так и об отрицательной корреляции между ОВ пациентов и экспрессией сурвивина в опухолевой ткани и ЦОК при КРР.

В исследованиях G. Qi и соавт. и E. Okada и соавт. изучалась иммуногистохимическая экспрессия сурви-

вина у пациентов с КРР и раком желудка. Результаты исследований продемонстрировали, что экспрессия сурвивина в опухолевой ткани толстой кишки является негативным прогностическим фактором исхода заболевания, в противоположность этому экспрессия сурвивина положительно коррелировала с благоприятным прогнозом при раке желудка [11, 12].

В исследовании K. Jakubowska и соавт. отмечено, что экспрессия сурвивина наблюдается как в ядрах, так и в цитоплазме опухолевых клеток [13]. Материалом исследования послужили ЦОК, образцы опухоли и регионарные лимфатические узлы у радикально пролеченных пациентов, страдающих КРР. Положительная экспрессия сурвивина наблюдалась у 84,2 % пациентов, включая ядерную (63,2 %) и цитоплазматическую (81,6 %) экспрессию. Положительная экспрессия сурвивина в клетках карциномы толстой кишки указывала на рост митотической активности опухоли и увеличивала риск развития метастатических очагов, в том числе и в отдаленных органах ($p < 0,05$).

Результаты исследования M. Devetzi и соавт., в котором были изучены DR5, DR4, Survivin, XIAP, cIAP1, cIAP2, продемонстрировали прямую взаимосвязь между выживаемостью и экспрессией сурвивина и других белков семейства апоптоза [14]. Подтверждением также является исследование J. Kim и соавт., посвященное

определению взаимосвязи сурвивина, маркеров стволовых опухолевых клеток (CD44 и CD133) и маркеров эпителиально-мезенхимального перехода (E-кадгерин и TWIST1). Было установлено, что сурвивин в сочетании с CD44 может использоваться для прогнозирования рецидива и выживаемости у пациентов, после предоперационной химиолучевой терапии при дистальном раке прямой кишки [15].

А. Krieg с соавт. и Y.-J. Huang с соавт. в 2013 г. независимо друг от друга провели метаанализ 15 и 14 исследований соответственно, в период 1998–2012 гг. [16, 17]. Метаанализы суммарно включали данные о 3718 пациентах, страдающих I–IV стадией КРР. Цель проведенных исследований – определение клинической значимости экспрессии сурвивина в ЦОК и опухолевом материале. Оценка экспрессии сурвивина в ЦОК проводилась с помощью ОТ-ПЦР в опухолевом материале при помощи иммуногистохимии. Авторы отметили высокую диагностическую ценность метода ОТ-ПЦР. Результаты продемонстрировали, что гиперэкспрессия сурвивина связана с уменьшением ОВ (95 % ДИ 1,55–2,42; 12–23 %), сопровождается лимфоваскулярной инвазией (95 % ДИ 0,28–0,90; 12–0 %) и наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах (95 % ДИ 0,19–0,75; 12–61 %) [16]. Кроме того, существует корреляция между гиперэкспрессией сурвивина и стадией заболевания ($p < 0,05$), глубиной опухолевой инвазии ($p < 0,05$), отдаленными метастазами и степенью дифференцировки опухоли ($p < 0,05$) [17].

В нашем исследовании положительная экспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК (до операции) была выявлена у 76,1 % пациентов. Гиперэкспрессия сурвивина в ЦОК коррелировала с поражением регионар-

ных лимфатических узлов ($p = 0,03$, $r = 0,21$), стадией опухолевого процесса ($p = 0,01$, $r = 0,25$), степенью дифференцировки опухоли ($p = 0,03$, $r = 0,21$).

Гиперэкспрессия сурвивина в ЦОК (через 9 мес после операции) значимо влияла на БРВ ОР (95 % ДИ ОР) = 3,1 (95 % ДИ 1,56–6,08, $p = 0,0012$) и ОВ пациентов ОР 6,8 (95 % ДИ 2,65–17,33, $p = 0,0001$), страдающих КРР.

Гиперэкспрессия сурвивина в опухолевой ткани коррелировала с глубиной опухолевой инвазии ($p = 0,013$, $r = 0,26$), стадией заболевания ($p = 0,001$, $r = 0,33$), значимо влияла на БРВ пациентов ОР 4,3 (95 % ДИ 1,08–17,07, $p = 0,038$). Однако значимого влияния на ОВ выявлено не было ОР 3,07 (95 % ДИ 0,75–12,52, $p = 0,099$).

Таким образом, можно сделать вывод, что определение экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК является клинически значимым для оценки МОБ и прогнозирования ОВ пациентов. Определение экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в опухолевой ткани может стать перспективным исследованием для оценки вероятности прогрессирования заболевания, однако для подтверждения этого необходимо продолжить исследование с большим количеством пациентов.

Заключение

Гиперэкспрессия мРНК сурвивина при КРР является негативным фактором прогноза заболевания и напрямую зависит от опухолевого поражения регионарных лимфатических узлов, стадии заболевания, степени дифференцировки опухоли и может использоваться для диагностики МОБ и оценки прогноза ОВ пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bettgowda C., Sausen M., Leary R.J. et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med* 2014;6(224):224ra24. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007094
2. Tie J., Wang Y., Tomasetti C. et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med* 2016;8(346):346ra92. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf6219
3. Tarazona N., Gimeno-Valiente F., Gambardella V. et al. Targeted next-generation sequencing of circulating-tumor DNA for tracking minimal residual disease in localized colon cancer. *Ann Oncol* 2019;30(11):1804–12. DOI: 10.1093/annonc/mdz390
4. Tan Y., Wu H. The significant prognostic value of circulating tumor cells in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Curr Probl Cancer* 2018;42(1):95–106. DOI: 10.1016/j.currprobcancer.2017.11.002
5. Alberter B., Klein Ch.A., Polzer B. Single-cell analysis of CTCs with diagnostic precision: opportunities and challenges for personalized medicine. *Expert Rev Mol Diagn* 2016;16(1):25–38. DOI: 10.1586/14737159.2016.1121099
6. Marcuello M., Vymetalkova V., Neves R.P. et al. Circulating biomarkers for early detection and clinical management of colorectal cancer. *Mol Aspects Med* 2019;69:107–22. DOI: 10.1016/j.mam.2019.06.002
7. Andersen M.H., Svane I.M., Becker J.C. et al. The universal character of the tumor-associated antigen survivin. *Clin Cancer Res* 2007;13(20):5991–4. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0686
8. Shintani M., Sangawa A., Yamao N. et al. Immunohistochemical expression of nuclear and cytoplasmic survivin in gastrointestinal carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6(12):2919–27.
9. Choi J., Chang H. The expression of MAGE and SSX, and correlation of COX2, VEGF, and survivin in colorectal cancer. *Anticancer Res* 2012;32(2):559–64.
10. Miura K., Fujibuchi W., Ishida K. et al. Inhibitor of apoptosis protein family as diagnostic markers and therapeutic targets of colorectal cancer. *Surg Today* 2011;41(2):175–82. DOI: 10.1007/s00595-010-4390-1
11. Qi G., Tuncel H., Aoki E. et al. Intracellular localization of survivin determines biological behavior in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2009;22(3):557–62. DOI: 10.3892/or_00000471
12. Okada E., Murai Y., Matsui K. et al. Survivin expression in tumor cell nuclei is predictive of a favorable prognosis in gastric cancer patients. *Cancer Lett* 2001;163(1):109–16. DOI: 10.1016/S0304-3835(00)00677-7

13. Jakubowska K., Pryczynicz A., Dymicka-Piekarska V. et al. Immunohistochemical expression and serum level of survivin protein in colorectal cancer patients. *Oncol Lett* 2016;12(5):3591–97. DOI: 10.3892/ol.2016.5075
14. Devetzi M., Kosmidou V., Vlassi M. et al. Death receptor 5 (DR5) and a 5-gene apoptotic biomarker panel with significant differential diagnostic potential in colorectal cancer. *Sci Rep* 2016;6:36532. DOI: 10.1038/srep36532
15. Kim J., Ahn S., Kim K. et al. Prognostic significance of survivin expression and combined analysis with cancer stem cell and epithelial-mesenchymal transition-related markers in patients with rectal cancer undergoing preoperative chemoradiotherapy. *Anticancer Res* 2018;38(12):6881–9. DOI: 10.21873/anticancerres.13064
16. Krieg A., Werner T.A., Verde P.E. et al. Prognostic and clinicopathological significance of survivin in colorectal cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(6):e65338. DOI: 10.1371/journal.pone.0065338
17. Huang Y.J., Qi W.X., He A.N. et al. The prognostic value of survivin expression in patients with colorectal carcinoma: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43(10):988–95. DOI: 10.1093/jco/hyt103

Вклад авторов:

Андрей В. Орехва: сбор и обработка данных, написание статьи;
Е.А. Шляхтунов, В.М. Семенов: концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи;
И.В. Жильцов, А.В. Ерушевич: редактирование статьи;
Г.М. Шаппо, Я.Н. Лях, Алина В. Орехва: сбор данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

Andrey V. Orekhva: data collection and processing, writing the article;
E.A. Shlyakhtunov, V.M. Semenov: study concept and design, approval of the final version of the article;
I.V. Zhiltsov, A.V. Erushevich: editing the article;
G.M. Shappo, Ya.N. Lyakh, Alina V. Orekhva: collecting data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Андрей В. Орехва / Andrey V. Orekhva: <https://orcid.org/0000-0001-9145-4216>
Е.А. Шляхтунов / E.A. Shlyakhtunov: <https://orcid.org/0000-0002-5906-5373>
В.М. Семенов / V.M. Semenov: <https://orcid.org/0000-0002-7029-9226>
И.В. Жильцов / I.V. Zhiltsov: <https://orcid.org/0000-0002-4912-2880>
Г.М. Шаппо / G.M. Shappo: <https://orcid.org/0000-0002-2147-3937>
А.В. Ерушевич / A.V. Erushevich: <https://orcid.org/0009-0009-0231-7945>
Я.Н. Лях / Ya.N. Lyakh: <https://orcid.org/0009-0001-2385-4880>
Алина В. Орехва / Alina V. Orekhva: <https://orcid.org/0009-0007-4484-6736>

Финансирование. Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований УО «Витебский государственный медицинский университет». Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

Funding. The work was carried out in accordance with the scientific research plan of the Vitebsk State Medical University. The authors did not receive financial support from drug manufacturers.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Соблюдение правил биоэтики. Исследование одобрено этическим комитетом УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», а также этическим комитетом УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер».

Compliance principles of bioethics. The study was approved by the ethical committee of the Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, as well as the ethical committee of the Vitebsk Regional Clinical Oncology Dispensary.

Хирургическая тактика в лечении больных рецидивными опухолями органов малого таза

В.Г. Гребеньков¹, И.А. Соловьев^{1,2}, И.П. Костюк¹, Д.А. Суров¹, М.С. Коржук¹, Р.В. Еселевич¹, О.В. Балюра¹, В.Н. Румянцев¹, С.С. Крестьянинов³

¹Кафедра военно-морской хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

²СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»; Россия, 191014 Санкт-Петербург, Литейный пр-кт, 56 Б;

³Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем им. Сергея Березина; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Карла Маркса, 43

Контакты: Владимир Геннадьевич Гребеньков grebenkov_89@mail.ru

Введение. Несмотря на широкое внедрение принципов тотальной мезоректумэктомии, а также эффективных схем неоадьювантной химиолучевой терапии, развитие местных рецидивов опухолей прямой кишки и женской репродуктивной системы остается сложной и нерешенной хирургической задачей. Отсутствие единой классификации и алгоритмов выбора оптимального объема операции является одной из причин неудовлетворительных результатов лечения данной группы заболеваний.

Цель исследования – стандартизация выбора объема операции на основании предложенной единой классификации.

Материалы и методы. В статье обобщен опыт хирургического лечения 108 пациентов с рецидивами опухолей органов малого таза. Критерии включения: возраст 18 лет и старше, подтверждение диагноза рецидива опухоли прямой кишки, тела матки, шейки матки, яичников лучевыми методами обследования и гистологически при доступности опухоли для биопсии, хирургическое удаление первичной опухоли с достижением отрицательного периферического края резекции (R0), подписанное информированное согласие. Критерии невключения в исследование: состояние здоровья по показателю Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2 и более; наличие диагностированных отдаленных висцеральных метастазов и/или канцероматоза брюшины и плевры; осложненное течение опухолевого процесса, не позволяющее выполнить плановое оперативное вмешательство.

Результаты. По локализации первичной опухоли распределение было следующее: 66 пациентов с раком прямой кишки, 12 – с раком шейки матки, 9 – с раком тела матки и 21 – с раком яичников. Распределение по полу: 38 (35,1 %) мужчин и 70 (64,8 %) женщин. Медиана возраста – 63 (53; 70) года. Статус общего состояния по шкале ECOG составил 0 баллов у 44 (66,7 %) пациентов, 1 балл – у 64 (59,3 %). Медиана продолжительности безрецидивного периода – 15,25 (6,2; 19,6) мес. На основании анализа характера и вида местного распространения опухоли разработана классификация, выделяющая 8 типов рецидива: передне-верхний, передне-нижний, центральный, нижний, задне-верхний, задне-нижний, боковой левый и боковой правый. Проведен анализ характеристик всей когорты больных с определением объема операции, соответствующей определенному типу рецидива или их сочетаниям.

Выводы. Применение разработанной классификации рецидивов опухолей органов малого таза в клинической практике позволит облегчить выбор оптимального объема операции на основании данных предоперационного обследования и классификационных характеристик рецидивной опухоли.

Ключевые слова: классификация, рецидив опухоли, местно-распространенные опухоли, хирургическое лечение, опухоли органов малого таза, рак прямой кишки, рак тела матки, рак яичников, рак шейки матки, эвисцерация малого таза

Для цитирования: Гребеньков В.Г., Соловьев И.А., Костюк И.П. и др. Хирургическая тактика в лечении больных рецидивными опухолями органов малого таза. Хирургия и онкология 2023;13(4):38–49.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2023-13-4-38-49>

Surgical tactics in the treatment of patients with recurrent tumors of the pelvic organs

V.G. Grebenkov¹, I.A. Solov'ev^{1,2}, I.P. Kostyuk¹, D.A. Surov¹, M.S. Korzhuk¹, R.V. Eselevich¹, O.V. Balura¹, V.N. Rumyantsev¹, S.S. Krestyaninov³

¹Department of Naval Surgery, Military Medical Academy named after. C. M. Kirov; 6 Academician Lebedeva St., St. Petersburg 194044, Russia;

²St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "City Mariinsky Hospital"; 56 B Liteiny prospekt, St. Petersburg 191014, Russia;

³Treatment and Diagnostic Center of the International Institute of Biological Systems named after Sergei Berezin; 43 Karl Marks St., Pesochnyy Settlement, St. Petersburg 197758, Russia

Contacts: Vladimir Gennadievich Grebenkov grebenkov_89@mail.ru

Introduction. Despite the wide introduction of the principles of total mesorectumectomy and effective schemes of neoadjuvant chemoradiotherapy, the development of local recurrences of tumors of the rectum and female reproductive system remains a complex and unsolved surgical problem. The lack of a unified classification and algorithms for choosing the optimal volume of surgery are one of the reasons for unsatisfactory results of treatment of this group of diseases.

The aim. To standardize the choice of surgery volume based on the proposed unified classification.

Materials and Methods. The experience of surgical treatment of 108 patients with pelvic organ tumor recurrence (POTR) is summarized in the article. Inclusion criteria: age 18 years and older, confirmation of the diagnosis of tumor recurrence of rectum, uterine body, cervix, ovaries by radiation methods of examination and histologically if the tumor was available for biopsy, the primary tumor was surgically removed with achievement of negative peripheral resection margin (R0), signed informed consent. Inclusion criteria: health status according to the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2 or more; distant visceral metastases and/or carcinomatosis of the peritoneum and pleura were diagnosed; complicated course of the tumor process was detected, which did not allow performing a planned surgical intervention.

Results. According to the location of the primary tumor, the distribution was as follows: 66 patients with rectal cancer, 12 with cervical, 9 with uterine body and 21 with ovarian cancer. The sex distribution was as follows: 38 (35.1 %) – males and 70 (64.8 %) females. The median age was 63.0 (53.0; 70.0) years. The ECOG overall status was: 0 points in 44 (66.7 %) patients and 1 point in 64 (59.3 %) patients. The median duration of relapse-free period was 15.25 (6.2; 19.6) months. On the basis of the analysis of the nature and type of local tumor spreading, a classification was developed, distinguishing 8 types of recurrence: anterior-upper, anterior-lower, central, lower, posterior-upper, posterior-lower, lateral-left and lateral-right. The characteristics of the entire cohort of patients were analyzed to determine the extent of surgery appropriate for a particular type of recurrence or their combinations.

Conclusions. Application of the developed classification of POTR in clinical practice will facilitate the choice of the optimal scope of surgery based on the preoperative examination data and classification characteristics of the recurrent tumor.

Keywords: classification, tumor recurrence, locally advanced tumors, surgical treatment, pelvic tumors, rectal cancer, uterine body cancer, ovarian cancer, cervical cancer, pelvic cavity evisceration

For citation: Grebenkov V.G., Solov'ev I. A., Kostyuk I.P. et al. Surgical tactics in the treatment of patients with recurrent tumors of the pelvic organs. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2023;13(4):38–49. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2023-13-4-38-49>

Введение

В последние десятилетия сохраняется неуклонный рост заболеваемости раком прямой кишки и внутренних женских половых органов. Данные новообразования, несмотря на различное гистологическое строение, имеют схожие биологические признаки, позволяющие объединить их в единую группу. Проведение высококвалифицированного лечения в специализированных центрах позволяет добиться общей 5-летней выживаемости около 64,2–87,8 % [1]. Характерными признаками этих опухолей являются длительное бессимптомное течение, склонность к местно-деструктивному росту и длительный период без развития висцеральных метастазов [2, 3].

Несмотря на применение мультидисциплинарного подхода в лечении этой категории пациентов, в течение 5-летнего периода после радикального лечения регистрируется до 12,7 % случаев прогрессирования в виде местного рецидива, что, в свою очередь, остается серьезной проблемой в связи с отсутствием единых алгоритмов лечения [4, 5]. Достоверно причины

рецидивов не установлены, однако существует ряд факторов, повышающих риск их возникновения у пациентов, перенесших радикальную операцию, а именно: определение опухолевых клеток в лимфоузлах операционного макропрепарата, низкодифференцированный характер опухоли, отсутствие неoadъювантной терапии и положительная периферическая граница резекции при хирургическом лечении первичной опухоли (R1) [6].

Для рецидивов опухолей органов малого таза (РООМТ) хирургический этап является основным в мультидисциплинарном лечении. Существует множество разнообразных классификаций, основной задачей которых является определение предикторов неблагоприятного исхода операции, в частности резекция с положительным периферическим краем (R1–2) [3, 7–13].

Результаты различных исследований показали, что расположение рецидивной опухоли влияет на возможность и объем выполняемого хирургического вмешательства. Так, наиболее частой локализацией

рецидива рака шейки матки, по данным итальянского многоцентрового ретроспективного исследования, включавшего 327 женщин, является вращение в свод влагалища и боковую стенку таза [14]. При оценке данных 564 пациенток, перенесших экстирпацию матки с придатками по поводу рака шейки матки, у 104 зарегистрированы рецидивы, а наиболее частой локализацией были мышцы тазового дна, культя влагалища и прямой кишки [15]. Вовлечение в опухоль центральных и передних структур малого таза соотносится с высокой вероятностью достижения отрицательного периферического края резекции [16].

Еще одной сложной задачей, требующей привлечения ангиохирургов и нейрохирургов, являются подвздошные сосуды, а также крестец. Достижение отрицательного края резекции в подобных клинических случаях возможно только при удалении единым блоком с рецидивным опухолевым узлом участка магистрального сосуда и крестца. Подобные операции требуют наиболее тщательного планирования и изучения результатов обследования пациента, в частности данных компьютерной томографии с ангиографией и магнитно-резонансной томографией малого таза. Зачастую таким пациентам отказывают в оперативном лечении, опасаясь послеоперационных осложнений или по причине отсутствия технической возможности выполнения мультивисцеральной комбинированной резекции [17–19].

Таким образом, изучение проблемы оперативного лечения местных РООМТ сохраняет актуальность и требует разработки унифицированного подхода хирургического лечения данной патологии.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов лечения пациентов с местным РООМТ, перенесших плановую операцию в период с сентября 2013 по сентябрь 2022 г. в Клинике военно-морской хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и на базе хирургических отделений СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница» г. Санкт-Петербурга.

Критерии включения: возраст 18 лет и старше, подтверждение диагноза рецидива опухоли прямой кишки, тела матки, шейки матки, яичников лучевыми методами обследования и гистологически при доступности опухоли для биопсии, первичная опухоль удалена хирургически с достижением негативного периферического края резекции (R0). В исследование не включены пациенты, у которых состояние здоровья по показателю ECOG составляло 2 и более баллов, диагностированы отдаленные висцеральные метастазы и/или канцероматоз брюшины и плевры, выявлено осложненное течение опухолевого процесса, не позволяющее выполнить плановое оперативное вмешательство. Основным оцениваемым параметром был харак-

тер местного распространения рецидивной опухоли. Дополнительным оцениваемым параметром служила характеристика периферического края резекции по результатам морфологического исследования послеоперационного материала.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10 для Windows (StatSoft, США). Значение медианы представлено с указанием 25-го и 75-го перцентилей.

Диагноз местного рецидива устанавливался на основании всестороннего обследования пациента, которое включало определение клинико-лабораторных показателей, в том числе онкомаркеров (РЭА, СА-19,9, СА-125). Всем пациентам выполняли спиральную компьютерную томографию груди, живота и малого таза для исключения отдаленных висцеральных метастазов, канцероматоза плевры и брюшины, гидроторакса и асцита. Обязательно проводили магнитно-резонансную томографию малого таза, на основании которой устанавливали характер местного распространения рецидива. При возможности выполнения проводили колоноскопию, фиброгастроуденоскопию, цистоскопию и гистероскопию. При доступности безопасной биопсии выполняли гистологическую верификацию рецидива новообразования.

Резектабельность опухоли и операбельность пациента определяли на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме с привлечением урологов, гинекологов, сосудистых хирургов и нейрохирургов (по необходимости).

Всем пациентам данного исследования выполнено оперативное вмешательство через лапаротомный доступ по поводу местного РООМТ. Наибольшей по объему операцией была тотальная инфралевакторная эвисцерация, резекционный этап которой включал удаление всех органов малого таза с иссечением мышц тазового дна или рубца промежности. Тотальная супралевакторная эвисцерация предполагала блочное удаление рецидивной опухоли со всеми органами малого таза в пределах мышц тазового дна.

Под комбинированной эвисцерацией подразумевали выполнение резекции органа и/или анатомической сверх структуры общепринятого объема различных видов эвисцераций.

Результаты

Основные характеристики изучаемой группы представлены в табл. 1.

Статус общего состояния по шкале ECOG составил 0 баллов у 44 (66,7 %) пациентов, у 64 (59,3 %) пациентов – 1 балл.

У всех пациентов выполнена радикальная операция на первичной опухоли с достижением отрицательного периферического края резекции (R0), что

Таблица 1. Основные характеристики исследуемой группы

Table 1. The main characteristics of the study group

Показатель Parameter	абс. (%) (n = 108) abs. (%) (n = 108)
Пол: Sex:	
Мужчины Mens	38 (35,1)
Женщины Womens	70 (64,8)
Средний возраст, лет Average age, years	63,0 (53,0; 70,0)
Орган источник опухоли: Organ source of tumor:	
Прямая кишка: Rectum	66 (61,7)
верхнеампулярный отдел superior ampulla	27 (40,9)
среднеампулярный отдел middle ampullary section	19 (28,7)
нижнеампулярный отдел inferior ampullary section	20 (30,5)
Шейка матки Cervix	12 (11,1)
Тело матки Body of the uterus	9 (8,3)
Яичники Ovaries	21 (19,4)

подтверждено по результатам морфологического исследования (рис. 1).

Комбинированный характер носили 28 (25,9 %) операций и включали 3 (2,5 %) задние эвисцерации, 10 (9,3 %) передних резекций прямой кишки, 13 (12,0 %) экстирпаций матки и по 1 (0,9 %) тубаднексэктомии и обструктивной резекции прямой кишки (операции Гартмана). Объем вышеуказанных опера-

ций был дополнен в 17 (15,7 %) случаях оментэктомией, в 4 (3,7 %) – резекцией петли тонкой кишки, в 2 (1,9 %) – резекцией мочевого пузыря и единичного метастаза печени, также выполнено по 1 (0,9 %) резекции толстой кишки, мочеточника и пресакральной фасции.

В последующем 8 (7,4 %) пациентам выполнены повторные операции по поводу местного рецидива: 5 пациентам – 1 повторная операция, 1 пациенту – 2 повторные операции и 2 пациентам – 3 операции.

Длительность безрецидивного периода рассчитывалась от момента выполнения последней радикальной операции до диагностики местного рецидива опухоли, медиана составила 15,25 (6,2; 19,6) мес.

При анализе характера местного распространения рецидивного опухолевого узла было установлено, что наиболее часто наблюдалось поражение прямой кишки (культы или анастомоза) – у 66 (61,1 %) пациентов. На 2-м месте по частоте поражения рецидивной опухолью был мочевой пузырь – 53 (49,1 %) случая. Вовлечение мочеточников было диагностировано у 38 (35,2 %) больных. Среди пациенток с РООМТ в опухолевый узел наиболее часто было вовлечены влагалище или его культя – 36 (33,3 %) случаев (табл. 2).

Важный критерий оценки степени местного распространения опухоли – определение количества органов и анатомических структур, в которые врастал рецидивный опухолевый узел (рис. 2). Так, в общей когорте пациентов инвазия рецидивной опухоли в 1 орган или 1 анатомическую структуру диагностирована только в 17 (15,7 %) случаях (см. рис. 2).

Из представленной таблицы видно, что большинство местных рецидивов носило массивный характер распространения, что, в свою очередь, требовало детального предоперационного обсуждения мультидисциплинарной командой и определения оптимального объема операции в каждом клиническом случае индивидуально.

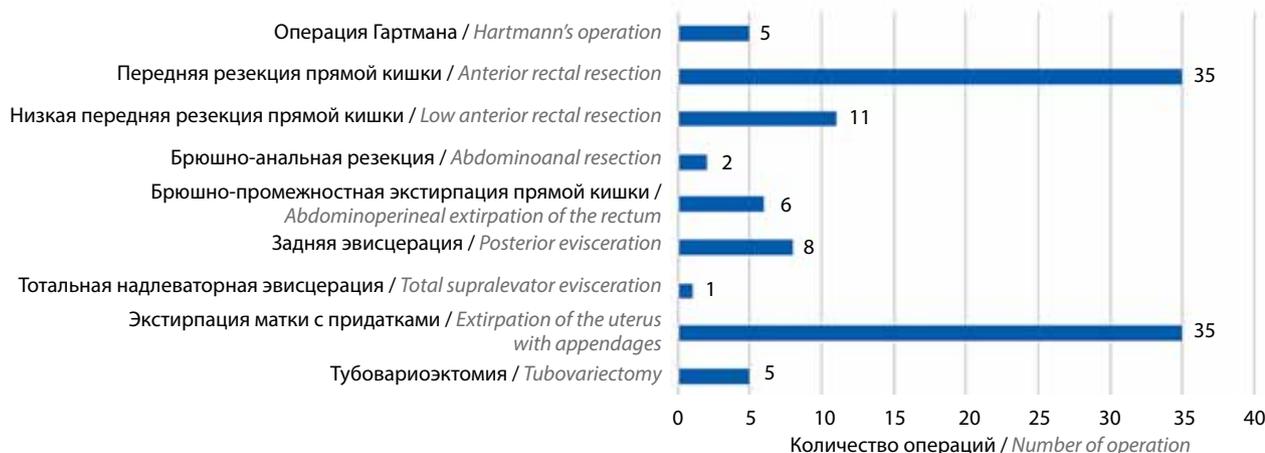


Рис. 1. Структура операций, выполненных по поводу первичной опухоли

Fig. 1. Structure of operations performed for a primary tumour

Таблица 2. Частота вовлечения органов и анатомических структур в РООМТ

Table 2. Frequency of organ and anatomical involvement in pelvic organ tumour recurrence

Орган/анатомическая структура Organ/anatomical structure	абс. abs.	%
Тонкая кишка Small intestine	13	12,0
Ободочная кишка Colon	7	6,4
Сигмовидная кишка Sigmoid colon	11	10,1
Большой сальник Big seal	3	2,7
Передняя брюшная стенка Anterior abdominal wall	7	6,4
Мочевой пузырь Bladder	53	49,0
Уретра, семенные пузырьки, предстательная железа Urethra, seminal vesicles, prostate gland	18	16,6
Тело матки Body of the uterus	13	12,0
Влагалище (культия) Vagina (stump)	36	33,3
Шейка матки Cervix	2	1,8
Придатки матки: Uterine appendages:		
левые left	1	0,9
правые right	1	0,9
Лобковый симфиз Pubic symphysis	3	2,7
Прямая кишка (культия/анастомоз) Rectum (stump/anastomosis)	66	61,1
Мезоректальная клетчатка Mesorectal fiber	15	13,8
Пресакральная фасция Presacral fascia	8	7,4
Крестец выше II крестцового позвонка Sacrum above the 2nd sacral vertebra	2	1,8
Крестец ниже II крестцового позвонка Sacrum below the second sacral vertebra	4	3,7
Копчик Coccyx	13	12,0
Мышцы промежности/рубец промежности Perineal muscles/perineal scar	16	14,8
Мочеточники: Ureters:		
левый left	9	8,3
правый right	10	9,2
двустороннее поражение bilateral damage	17	15,7

Запирательный нерв: Obturator nerve:		
левый left	9	8,3
правый right	5	4,6
двустороннее поражение bilateral damage	6	5,5
Грушевидная мышца: Piriformis muscle:		
левая left	7	6,4
правая right	6	5,5
двустороннее поражение bilateral damage	7	6,4
Наружная подвздошная артерия: External iliac artery:		
левая left	1	0,9
правая right	1	0,9
Внутренняя подвздошная артерия: Internal iliac artery:		
левая left	5	4,6
правая right	7	6,4
двустороннее поражение bilateral damage	12	11,1



Рис. 2. Распределение больных по степени распространенности рецидива

Fig. 2. Distribution of patients according to the prevalence of relapse

Тотальная инфралевакторная эвисцерация проведена 15 (31,9 %) пациентам. Наибольшее количество операций выполнено в объеме тотальной супралевакторной эвисцерации – 32 (68,1 %) операции. У женщин выполнены 4 (3,7 %) передние и 19 (17,6 %) задних эвисцераций, которые включали удаление мочевого пузыря или прямой кишки с внутренними женскими половыми органами. Различные резекции опухолевого узла выполнены 16 (14,8 %) пациентам, проведены иссечения опухолевого узла в пределах здоровых тканей с иссечением вовлеченных в рецидив анатомических структур (табл. 3).

Таблица 3. Виды оперативных вмешательств, выполненных по поводу рецидива опухоли

Table 3. Types of surgical interventions performed for tumour recurrence

Операция Operation	абс. abs.	%
Тотальная инфралевакторная эвисцерация Total infralevator evisceration	15	31,9
Тотальная супралевакторная эвисцерация Total supralevator evisceration	32	68,1
Передняя эвисцерация Anterior evisceration	4	3,7
Задняя эвисцерация Posterior evisceration	19	17,6
Передняя резекция прямой кишки Anterior rectal resection	7	6,5
Операция Гартмана Hartmann's operation	10	9,3
Экстирпация мочевого пузыря Bladder extirpation	4	3,7
Экстирпация матки Hysterectomy	1	0,9
Резекция опухолевого узла Resection of a tumor node	16	14,8

У 87 % пациентов отмечали выраженный рубцово-спаечный процесс после ранее перенесенных операций и лучевой терапии, что осложняло выполнение оперативных маневров.

Комбинированный характер носили 52,8 % всех операций (рис. 3). При выполнении таких операций стандартный объем вмешательства дополнялся на резекционном этапе удалением вовлеченных в опухоль органов и анатомических структур, включая сакрум-эктомию и резекцию наружной подвздошной артерии с последующим ее протезированием.

Анализ корреляции объема выполненных операций с диагностированными типами рецидива позволил

определить оптимальный объем резекции для различных типов рецидива (табл. 4).

Разнородность вовлеченных в рецидив органов и анатомических структур, а также разнонаправленный характер местной инвазии злокачественной опухоли послужили предпосылкой к разработке единой классификации, учитывающей анатомическое расположение и степень местного распространения РООМТ (рис. 4).

Согласно предложенной классификации выделили 8 типов местных рецидивов с учетом инвазии в конкретные органы и анатомические образования:

- передне-верхний: включает поражение тощей, подвздошной, ободочной, сигмовидной кишки, большого сальника и передней брюшной стенки;
- передне-нижний: включает инвазию в мочевой пузырь, уретру, семенные пузырьки, предстательную железу, матку, шейку матки, придатки, влагалище/культю влагалища, лонное сочленение;
- центральный: включает инвазию в прямую кишку, ее культю или анастомоз, мезоректальную клетчатку, пресакральную фасцию;
- задне-верхний: включает поражение крестца выше II позвонка;
- задне-нижний: ниже II позвонка и/или копчика;
- нижний тип: вовлечение мышц тазового дна и/или рубца промежности;
- боковые левый и правый типы включают инвазию в мочеточники, запирающий нерв, грушевидную мышцу, подвздошные сосуды (общие, наружные, внутренние артерии/вены).

Выявление двух и более типов у 1 пациента обозначали сочетанным рецидивом и указывали конкретные типы, составляющие его.

Частота различных типов рецидива у исследуемой когорты пациентов представлена в табл. 5.

Сочетанные рецидивы составляли большую часть клинических случаев, такой характер местного распространения требовал выполнения мультивисцеральных,

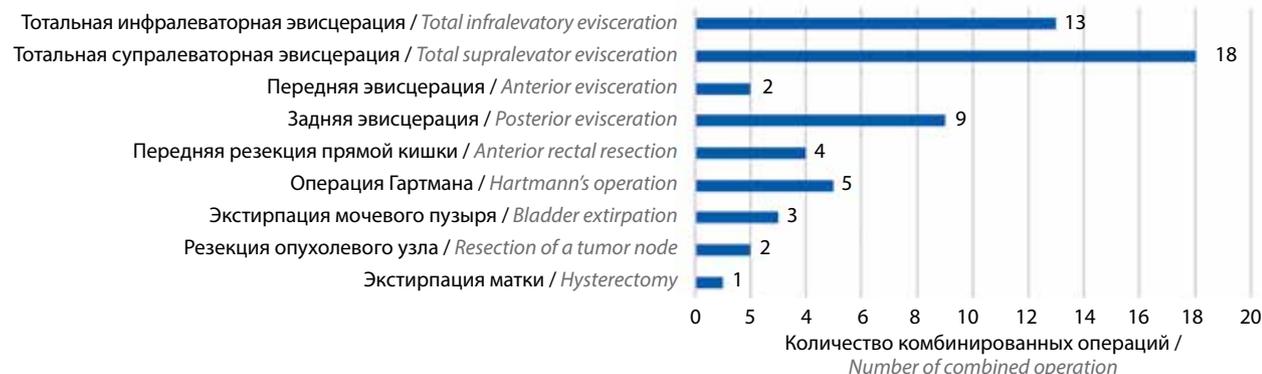


Рис. 3. Виды комбинированных операций при РООМТ

Fig. 3. Types of combined surgery for recurrent pelvic organ tumour

Таблица 4. Оптимальный объем операции при выявлении различных типов РООМТ

Table 4. Optimal volume of surgery for different types of pelvic tumour recurrence

Тип рецидива Type of relapse	Объем операции Scope of operation
Передне-верхний Anterosuperior	Резекция тощей, подвздошной, ободочной и сигмовидной кишки; оментэктомия/резекция пряди большого сальника; резекция тканей передней брюшной стенки Resection of the jejunum, ileum, colon and sigmoid colon; omentectomy/resection of a strand of the greater omentum; resection of tissues of the anterior abdominal wall
Передне-нижний Antero-inferior	Экстирпация мочевого пузыря/резекция мочевого пузыря; экстирпация матки; резекция влагалища/культи влагалища; тубаднексэктомия; резекция лонного сочленения Bladder extirpation/bladder resection; hysterectomy; resection of the vagina/vaginal stump; tubadnexectomy; resection of the symphysis pubis

Центральный Central	Передняя резекция прямой кишки, обструктивная резекция прямой кишки, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, резекция опухолевого узла с пресакральной клетчаткой и мезоректальной фасцией Anterior resection of the rectum, obstructive resection of the rectum, abdominoperineal extirpation of the rectum, resection of the tumor node with presacral tissue and mesorectal fascia
Задне-верхний Posterosuperior	Сакрумэктомия; кокцигэктомия Sacrumectomy; coccygectomy
Задне-нижний Posterior-inferior	Дистальная сакрумэктомия; резекция копчика Distal sacrumectomy; coccyx resection
Нижний Lower	Резекция мышц тазового дна/рубца промежности Resection of the pelvic floor muscles/perineal scar
Боковой левой и правой Lateral left and right	Резекция мочеточников, внутреннего запирательного нерва, грушевидной мышцы, подвздошных сосудов Resection of ureters, obturator internal nerve, piriformis muscle, iliac vessels

Боковой левой и правой / Lateral left and right

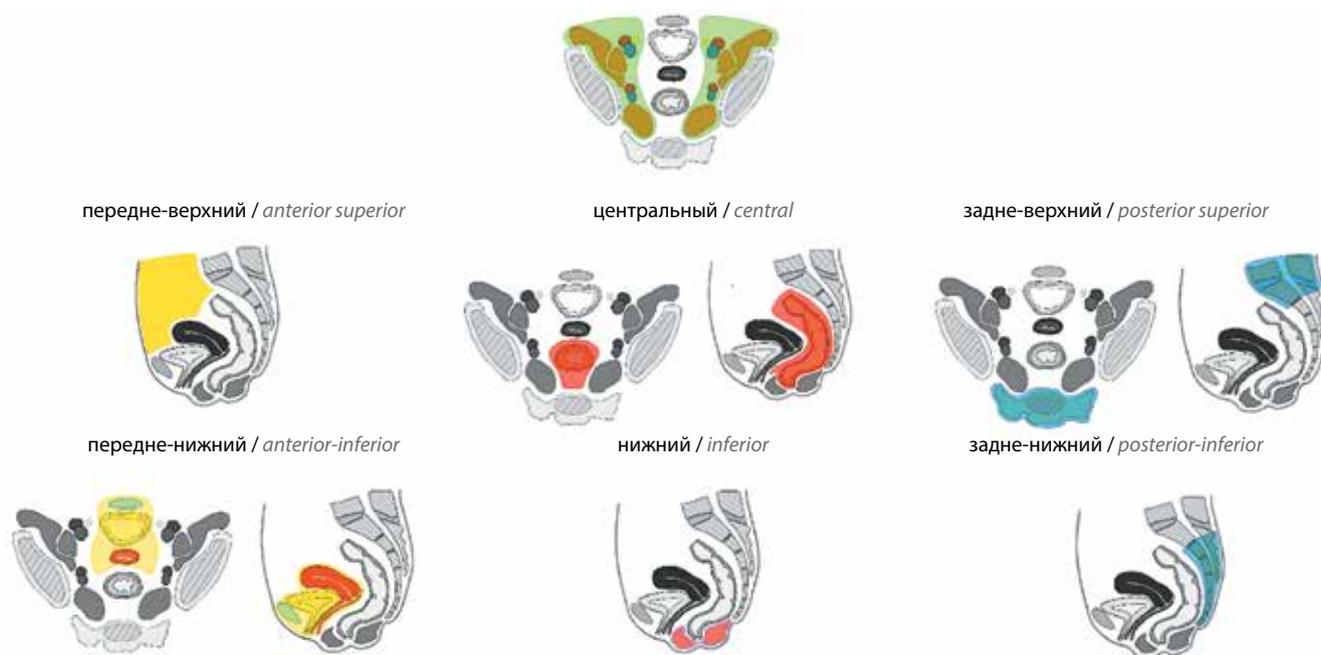


Рис. 4. Классификация рецидивов опухолей органов малого таза

Fig. 4. Classification of pelvic organ tumour recurrence

зачастую комбинированных резекций, включая различные виды эвисцерации малого таза.

В изучаемой группе наиболее часто диагностировали передне-нижний (83 (76,9 %) случая) и центральный (79 (73,1 %) случаев) типы рецидива, что коррелирует с частотой поражения мочевого пузыря и прямой кишки (культи или анастомоза).

В 23 (21,3 %) клинических случаях диагностирован один тип РООМТ, у 85 (78,7 %) пациентов выявлено 2 и более типов рецидива (рис. 5).

Наиболее часто встречалось сочетание рецидивов двух типов – 30 (27,8 %) случаев. Среди сочетанных рецидивов наиболее часто выявляли передне-нижний, передне-верхний, центральный и боковой левой типы.

Таблица 5. Распределение частоты различных типов рецидива
Table 5. Distribution of the frequency of different types of relapse

Орган/анатомическая структура Organ/anatomical structure	абс. (n = 108) abs. (n = 108)	%*
Передне-верхний Anterosuperior	38	35,2
Передне-нижний Antero-inferior	83	76,9
Нижний Lower	18	16,7
Центральный Central	79	73,1
Задне-верхний Posterosuperior	3	2,8
Задне-нижний Posterior-inferior	15	13,9
Боковой левый Lateral left	38	35,2
Боковой правый Lateral right	38	35,2

*Данные показатели являются частотными и отражают доли пациентов, имеющих конкретный тип рецидива.
*These indicators are frequency and reflect the proportion of patients with a specific type of relapse.

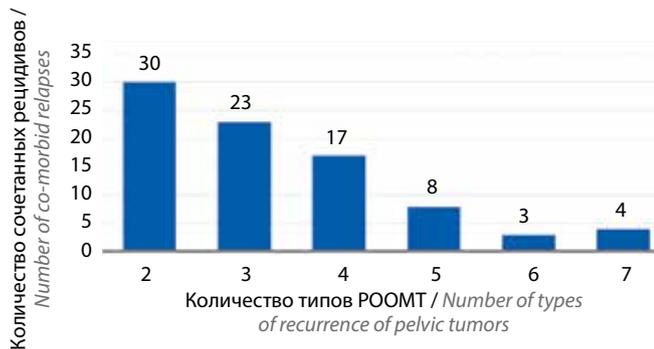


Рис. 5. Распределение сочетанных рецидивов по количеству составляющих их типов
Fig. 5. Distribution of co-morbid relapses by the number of constituent types

Сочетанные боковой левый и боковой правый рецидивы выявлены у 24 (22,2 %) пациентов, что свидетельствует о массивном характере опухоли, занимающей всю полость малого таза.

Дальнейший анализ взаимосвязи типов рецидива и выполненных эвисцераций показал:

- 1) тотальная супралевакторная эвисцерация выполнена на 32 (68,1 %) пациентам при выявлении сочетанных центрального, передне-верхнего и передне-нижнего рецидивов;
- 2) тотальная инфралевакторная эвисцерация проведена на 15 (31,9 %) пациентам при выявлении сочетанных центрального, передне-верхнего, передне-нижнего и нижнего рецидивов;

Таблица 6. Структура послеоперационных осложнений
Table 6. Structure of postoperative complications

Вид осложнения Type of complication	абс. abs.	%
Нагноение лапаротомий раны Suppuration of a wound by laparotomy	23	21,3
Нагноение раны промежности Suppuration of the perineal wound	4	3,7
Перфорация острой язвы полого органа Perforation of an acute ulcer of a hollow organ	6	5,6
Эвентрация срединной раны Eventionration of the median wound	3	2,8
Несостоятельность мочеточникового шва Incompetence of the ureteral suture	4	3,7
Несостоятельность кишечного анастомоза Leakage of intestinal anastomosis	3	2,8
Перитонит Peritonitis	2	1,9
Неврологические нарушения нижней конечности Neurological disorders of the lower limb	4	3,7
Пневмония Pneumonia	6	5,6
Инфаркт Heart attack	1	0,9

- 3) у женщин выполняли переднюю эвисцерацию в 4 (3,7 %) случаях при выявлении передне-нижнего типа рецидива (при поражении мочевого пузыря и/или уретры). Заднюю эвисцерацию выполняли в 19 (17,6 %) случаях при установлении сочетанных передне-нижнего (при поражении матки, шейки матки, придатков, влагалища/культи влагалища) и центрального рецидивов;
- 4) комбинированные эвисцерации выполняли в 19 (17,6 %) случаях при одномоментном определении у пациента задне-верхнего, задне-нижнего, бокового левого и бокового правого типов рецидива РООМТ.

В 21 (19,4 %) случае выполнена операция с положительным периферическим краем резекции (R1–2) (рис. 6). Эту группу составили 8 (7,4 %) комбинированных тотальных инфралевакторных эвисцераций, 11 (10,2 %) комбинированных тотальных супралевакторных эвисцераций и по 1 (0,9 %) комбинированной экстирпации мочевого пузыря и резекции опухолевого узла. Наиболее часто радикального объема операции не удавалось достичь при боковом и задне-верхнем типе рецидива (см. рис. 6).

Медиана продолжительности операции в исследуемой группе составила 192,5 (120,0; 250,0) мин. Максимальная длительность операции – 570 мин при

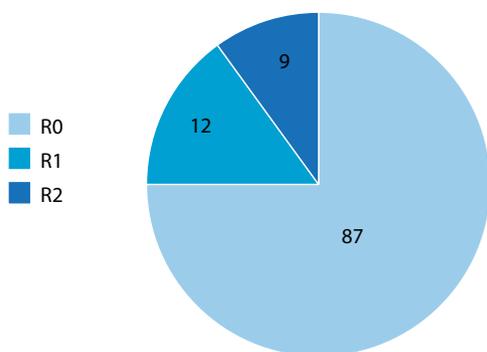


Рис. 6. Распределение операций по достижению негативного перипротезического края резекции

Fig. 6. Distribution of surgeries by achieving a negative periprosthetic resection margin

выполнении комбинированной тотальной инфралева-торной эвисцерации с дистальной сакрумэктомией. Медиана объема кровопотери составила 400 (200,0; 750,0) мл. Максимальный объем кровопотери был равен 2570 мл и зафиксирован при выполнении комбинированной супралева-торной эвисцерации с резекцией и протезированием правой наружной подвздошной артерии и резекцией запирающего нерва и грушевидной мышцы.

Осложнения развились у 56 (51,8 %) пациентов. Большая часть 38 (35,2 %) осложнений относилась к I степени по Clavien–Dindo, II – 3 (2,8 %), IIIA – 8 (7,4 %), IIIB – 7 (6,5 %) пациентов (табл. 6).

Госпитальная летальность составила 6 (5,6 %) случаев. Причины смерти: сепсис, перитонит, полиорганная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии и в 2 случаях – острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Медиана длительности пребывания в стационаре составила 16 дней (13,0; 22,0). Максимальный срок госпитализации – 55 дней.

Обсуждение

Многочисленные попытки стандартизации хирургического подхода в лечении пациентов с рецидивами опухолей тазовой локализации отражены в разнообразии классификаций этой группы заболеваний. Наибольшее количество различных классификаций предложено для местных рецидивов рака прямой кишки (МРРПК).

Так, например, в 1983 г. S. Pilipshen предложил классификацию, в которой МРРПК разделяется на 5 видов: 1 – рецидив области анастомоза, 2 – периа-настомотический рецидив, 3 – промежуточный рецидив без крестцовой, боковой или передней фиксации, 4 – промежуточный рецидив с крестцовой или боковой и передней фиксацией, 5 – промежуточный рецидив, распространяющийся из анастомоза с фиксацией к смежным органам или без таковой [20].

Другая система классификации, предложенная К. Suzuki в 1994 г., разделяет МРРПК на основании

количества мест фиксации от нуля до 3 или более точек фиксации (от F0 до F3), где среди возможных мест фиксации выделены органы, расположенные спереди от рецидива, правая или левая боковые тазовые стенки и крестец или копчик [7].

Система классификации Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, предложенная J. Guillem в 1998 г., разделяет МРРПК на осевой, передний, задний и латеральный [21].

Классификация Н. Wanebo 1999 г. делит МРРПК на 5 категорий: TR1 – инвазия в подслизистый слой или ограниченная инвазия мышечного слоя; TR2 – проникновение на всю толщину мышечного слоя; TR3 – проникновение на всю толщину кишечной стенки и в периректальные ткани; TR4 – инвазия в соседние органы или пресакральные ткани, ограниченно подвижные; TR5 – врастание в костно-связочный аппарат таза, включая крестец и боковые стенки таза [8].

К. Yamada в 2001 г. разделил МРРПК на следующие типы: локализованный тип при инвазии в соседние органы и жировую клетчатку; крестцово-инвазивный – при врастании в нижнюю часть крестца и копчик (S3, S4, S5); латеральный инвазивный – при вовлечении опухоли в седалищный нерв, структуры, проходящие в запирающем отверстии, боковой костной стенке таза или верхней части крестца [11].

В классификации Royal Marsden Group в 2013 г. предложили разделять местные рецидивы на основании установленной по данным предоперационной магнитно-резонансной томографии инвазии опухоли в 7 различных компартментах: это париетальная тазовая брюшина, компартменты над и под париетальной тазовой брюшиной, центральный, задний, латеральные и нижний [12].

F. Belli и соавт. в 2020 г. предложили еще одну классификацию, согласно которой выделяли следующие типы рецидивов: S1a – расположенный в культе или анастомозе прямой кишки; S1b – врастающие в мезоректум без вовлечения соседних органов; S1c – прорастающие передние мочеполовые органы; S2a – поражающие крестец ниже уровня SII; S2b – врастающие в крестец на уровне SI–SII; S3 – поражающие боковые стенки таза [13].

Ряд авторов выделяют среди рецидива рака шейки матки местный рецидив (rT), рецидив в регионарных лимфатических узлах (rN) и отдаленный рецидив (rM), включающий висцеральные метастазы [4].

В отечественной литературе представлена классификация местно-распространенных опухолей органов малого таза, предложенная И.П. Костюком в 2014 г., выделяющая 4 типа опухолей: I тип – опухоли, распространяющиеся на соседние структуры на небольшом участке; II тип – опухоли, распространяющиеся на соседние структуры с формированием инфильтратов (IIa – передний, IIb – задний, IIc – тотальный); III тип – опухоли, распространяющиеся на соседние

органы с формированием злокачественных свищей» (IIIa – мочепузырно-влагалищные, IIIb – мочепузырно-кишечные, IIIc – влагалищно-кишечные, IIId – комбинированные); IV тип – опухоли, распространяющиеся на мышечно-апоневротические (IVa) и/или костные структуры таза (IVb), а также магистральные сосуды (IVc). Также в данной классификации выделяются 4 степени инвазии опухоли в мочевой пузырь [5].

Разнообразие представленных классификаций свидетельствует об отсутствии на сегодняшний день единой принятой системы, позволяющей стандартизировать подход к выбору хирургической тактики у пациентов с РООМТ.

Анализируя результаты проведенного исследования, можно заключить, что разнородная, на первый взгляд, группа местных рецидивов опухолей обладает рядом общих признаков, которые позволяют классифицировать ее по определенному признаку. Одним из основных подобных признаков является характер инвазии опухоли в окружающие органы и анатомические структуры.

Большинство рецидивов носили местно-распространенный характер, причем от степени и направленности опухолевого роста зависел объем выполняемого оперативного вмешательства. Удаление рецидивной опухоли является непростой задачей для хирурга, развитие рубцово-спаечного процесса на фоне перенесенных операций и проведенной лучевой терапии осложняет выполнение безопасных оперативных приемов и требует от оперирующего врача точного представления топографического расположения опухоли, степени ее распространения и предстоящих этапов операции. Больше половины всех операций, выполненных в данном исследовании, входили в группу эквисцераций малого таза и носили в преобладающем

большинстве комбинированный характер. Уровень ранних послеоперационных осложнений и госпитальной летальности не превысил показателей, полученных в схожих исследованиях [22–26].

Основной целью операции было радикальное удаление рецидивной опухоли в пределах здоровых тканей. У 87 пациентов данный критерий был достигнут, однако у 21 пациента выполнена резекция R1–2. Сопоставление этого фактора с предлагаемой нами классификацией показало связь между количеством типов рецидива у оперируемого больного с выявлением боковых типов рецидива.

Дальнейшее изучение общей продолжительности жизни, длительности безрецидивного периода и качества жизни пациентов позволит определить дополнительные предикторы неблагоприятного исхода оперативного лечения.

Выводы

Рецидивные опухоли органов малого таза зачастую носят местно-распространенный характер, что, в свою очередь, требует выполнения мультивисцеральной резекции, в том числе комбинированных эквисцераций малого таза различного объема. Несмотря на травматичность таких операций, в раннем послеоперационном периоде регистрируется приемлемый уровень послеоперационных осложнений и госпитальной летальности.

Предложенная классификация отражает степень и направленность местного распространения рецидивной опухоли, что позволяет применять ее в клинической практике с целью накопления клинических данных, стандартизации выбора хирургической тактики и определения предикторов неблагоприятных результатов лечения на предоперационном этапе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пу Т., Расулов А.О., Тамразов Р.И. и др. Рецидивы рака прямой кишки после хирургического и комбинированного лечения: факторы риска, диагностика и лечение. Онкологическая колопроктология 2013;3:30–43.
Pu T., Rasulov A.O., Tamrazov R.I. et al. Rectal cancer recurrences following surgical and combined treatment: risk factors, diagnostics and treatment. *Onkologicheskaya koloproktologiya = Oncological coloproctology* 2013;3:30–43. (In Russ.).
2. Майстренко Н.А., Хватов А.А., Учваткин Г.В. и др. Экзентерация малого таза в лечении местно-распространенных опухолей. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2014;173(6):37–42.
Maistrenko N.A., Khvatov A.A., Uchvatkin G.V. et al. Exenteration of the small pelvis in treatment of local tumors. *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery* 2014;173(6): 37–42. (In Russ.).
3. Brunschwig A. Complete excision of pelvic viscera in the male for advanced carcinoma of the Sigmoid Invading the Urinary Bladder. *Ann Surg* 1949;129(4):499–504.
DOI: 10.1097/0000658-194904000-00008
4. Bendifallah S., de Foucher T., Bricou A. et al. Cervical cancer recurrence: proposal for a classification based on anatomical dissemination pathways and prognosis. *Surg Oncol* 2019;30:40–6.
DOI: 10.1016/j.suronc.2019.05.004
5. Костюк И.П., Васильев Л.А., Крестьянинов С.С. Классификация местно-распространенных новообразований малого таза и вторичного опухолевого поражения мочевого пузыря. Онкоурология 2014;1:39–43.
Kostuk I.P., Vasilev L.A., Krestyaninov S.S. Classification of locally advanced pelvic tumors and secondary destruction of the bladder. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2014;10(1):39–43. (In Russ.).
6. Зубарев П.Н., Соловьев И.А., Резванцев М.В. и др. Математическая модель прогнозирования развития рецидива рака прямой кишки у радикально оперированных больных. Вестник Российской военно-медицинской академии 2010;2(30):19–25.
Zubarev P.N., Solov'ev I.A., Rezvantsev M.V. et al. Mathematical model to predict the relapse of rectal cancer have radically operated patients. *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii = Bulletin of the Russian military medical academy* 2010;2(30):19–25. (In Russ.).

7. Suzuki K., Gunderson L., Devine R. et al. Intraoperative irradiation after palliative surgery for locally recurrent rectal cancer. *Cancer* 1995;75:939–52. DOI:10.1002/1097-0142(19950215)75:4<939::aid-cnrcr2820750408>3.0.co;2-e
8. Wanebo H., Antoniuk P., Koness R. et al. Pelvic resection of recurrent rectal cancer: technical considerations and outcomes. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1438–48. DOI: 10.1007/BF02235044
9. Hahnloser D., Nelson H., Gunderson L.L. et al. Curative potential of multimodality therapy for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg* 2003;237(4):502–8. DOI: 10.1097/01.SLA.0000059972.90598.5F
10. Peiretti M., Zapardiel I., Zanagnolo V. et al. Management of Recurrent Cervical Cancer: A Review of the Literature. *Surg Oncol* 2012;21(2):e59–66. DOI: 10.1016/j.suronc.2011.12.008
11. Yamada K., Ishizawa T., Niwa K. et al. Patterns of pelvic invasion are prognostic in the treatment of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 2001;88(7):988–93. DOI: 10.1046/j.0007-1323.2001.01811.x
12. Georgiou P., Tekkis P., Constantinides V. et al. Diagnostic accuracy and value of magnetic resonance imaging (MRI) in planning exenterative pelvic surgery for advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2013;49(1):72–81. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.06.025
13. Belli F., Sorrentino L., Gallino G. et al. A proposal of an updated classification for pelvic relapses of rectal cancer to guide surgical decision-making. *J Surg Oncol* 2020;122(2):350–9. DOI: 10.1002/jso.25938
14. Kobayashi R., Yamashita H., Okuma K. et al. Details of Recurrence Sites after Definitive Radiation Therapy for Cervical Cancer. *J Gynecol Oncol* 2016;27(2):e16. DOI: 10.3802/jgo.2016.27.e16
15. Sasidharan A., Mahantshetty U., Gurram L. et al. Patterns of First Relapse and Outcome in Patients with Locally Advanced Cervical Cancer After Radiochemotherapy: A Single Institutional Experience. *Indian J Gynecol Oncol* 2020;18(4):3–8. DOI: 10.1007/s40944-019-0345-7
16. Moore H.G., Shoup M., Riedel E. et al. Colorectal cancer pelvic recurrences: determinants of resectability. *Dis Colon Rectum* 2004;47(10):1599–606. DOI: 10.1007/s10350-004-0677-x
17. Мусаев Э.Р., Полюновский А.В., Расулов А.О. и др. Возможности лечения рецидива рака прямой кишки с инвазией в крестец (с комментарием). *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2017;3:24–35. DOI: 10.17116/hirurgia2017324-35
Musaev E.R., Polynovskii A.V., Rasulov A.O. et al. The possibilities of treatment of recurrent colorectal cancer with sacral invasion. *Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian journal of surgery* 2017;3:24–35. (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia2017324-35
18. Гребеньков В.Г., Румянцев В.Н., Иванов В.М. и др. Периоперационное применение технологии дополненной реальности в хирургическом лечении большого местно-распространенным локорегионарным рецидивом рака прямой кишки. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2022;(12-2):44–53. DOI:10.17116/hirurgia202212244
Grebekov V.G., Rumyantsev V.N., Ivanov V.M. et al. Perioperative augmented reality technology in surgical treatment of locally advanced recurrent rectal cancer. *Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian journal of surgery* 2022;12(2):44–53. (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia202212244
19. Соловьев И.А., Сувор Д.А., Васильченко М.В. и др. Непосредственные результаты расширенных и комбинированных операций у больных с местно-распространенным раком органов малого таза. *Военно-медицинский журнал* 2021;342(3):37–45. Solov'ev I.A., Surov D.A., Vasil'chenko M.V. et al. Immediate results of extended and combined operations in patients with locally advanced pelvic cancer. *Voенно-medicinskij zhurnal = Military medical journal* 2021;342(3):37–45. (In Russ.).
20. Pilipshen S., Heilweil M., Quan S. et al. Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. *Cancer* 1984;53(6):1354–62. DOI: 10.1002/1097-0142(19840315)53:6<1354::aid-cnrcr2820530623>3.0.co;2-j
21. Guillem J., Ruo L. Strategies in operative therapy for locally recurrent rectal cancer. *Semin Colon Rectal Surg* 1998;9:259–68.
22. Burger I., Vargas H., Donati O. et al. The value of 18F-FDG PET/CT in recurrent gynecologic malignancies prior to pelvic exenteration. *Gynecol Oncol* 2013;129(3):586–92. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.01.017
23. Martinez A., Filleron T., Rouanet P. et al. Prospective assessment of first-year quality of life after pelvic exenteration for gynecologic malignancy: a french multicentric study. *Ann Surg Oncol* 2018;25(2):535–41. DOI: 10.1245/s10434-017-6120-z
24. Bricker E. Bladder substitution after pelvic evisceration. *Surg Clin North Am* 1950;30(5):1511–21. DOI: 10.1016/s0039-6109(16)33147-4
25. Chew M., Brown W., Masya L. et al. Clinical, MRI, and PET-CT criteria used by surgeons to determine suitability for pelvic exenteration surgery for recurrent rectal cancers: a Delphi study. *Dis Colon Rectum* 2013;56(6):717–25. DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182812bec
26. Хватов А.А., Майстренко Н.А., Сазонов А.А. и др. Реконструкция органов малого таза и подвздошных сосудов у больной с местно-распространенным рецидивом рака яичников. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова* 2018;177(3):61–4. DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-3-61-64
Khvatov A.A., Maistrenko N.A., Sazonov A.A. et al. Reconstruction of pelvic organs and iliac vessels in the patient with locally advanced relapse of ovarian cancer. *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova = Grekov's bulletin of surgery* 2018;177(3):61–4. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-3-61-64

Вклад авторов

И.А. Соловьев, И.П. Костюк, В.Г. Гребеньков: концепция и дизайн исследования, написание текста статьи, хирургическое лечение;
Д.А. Сувор, М.С. Коржук: хирургическое лечение, статистическая обработка информации;
О.В. Балюра, Р.В. Еселевич, В.Н. Румянцев, С.С. Крестьянинов: сбор и обработка материалов, хирургическое лечение, диагностические исследования, написание текста статьи, обзор литературы, анализ полученных данных, оформление иллюстраций.

Authors' contributions

I.A. Solov'ev, I.P. Kostyuk, V.G. Grebenkov: study concept and design, article writing, surgical treatment;
D.A. Surov, M.S. Korzhuk: surgical treatment, statistical processing of information;
O.V. Balura, R.V. Eselevich, V.N. Rumyantsev, S.S. Krestyaninov: collection and processing of materials, surgical treatment, diagnostic studies, article writing, literature review, analysis of the data obtained, design of illustrations.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Г. Гребеньков / V.G. Grebenkov: <https://orcid.org/0000-002-7881-1714>
И.А. Соловьев / I.A. Solov'ev: <https://orcid.org/0000-0001-9646-9775>
И.П. Костюк / I.P. Kostyuk: <https://orcid.org/0000-0003-3440-1921>
Д.А. Сувор / D.A. Surov: <https://orcid.org/0000-0003-2328-3325>
М.С. Коржук / M.S. Korzhuk: <https://orcid.org/0000-0002-4579-2027>

Р.В. Еселевич / R.V. Eselevich: <https://orcid.org/0000-0003-3249-233X>
О.В. Балюра / O.V. Balura: <https://orcid.org/0000-0001-7826-8056>
В.Н. Румянцев / V.N. Rumyantsev: <https://orcid.org/0000-0001-752606282>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова № 247 от 26.01.2021 г.
Compliance with the rules of bioethics. The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Military Medical Academy S.M.Kirov No. 247, January 26, 2021.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Изменение фенотипа рака молочной железы в процессе лечения: обзор литературы

М.С. Шведский¹, Р.И. Тамразов^{1,2}, Т.П. Шевлюкова¹, Л.А. Бахова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень; ул. Одесская, 54;

²ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город»; Россия, 625041 Тюмень, ул. Барнаульская, 32

Контакты: Максим Сергеевич Шведский Shvedsky99@gmail.com

Представлен обзор литературы, затрагивающей вопрос изменения фенотипа рака молочной железы (РМЖ) в процессе лечения. В Российской Федерации РМЖ занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности женских онкологических заболеваний. Во многих ретроспективных исследованиях сообщалось об изменении экспрессии биомаркеров в хирургических образцах после проведенной неoadъювантной терапии. Изучение изменения биологических подтипов способно изменить подходы к терапии и способствовать увеличению показателей выживаемости у таких пациенток. На основании приведенных данных можно говорить о необходимости проведения повторных оценок биотипа опухоли в процессе лечения, что способствует оптимальному и персонализированному подходу к терапии РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, фенотип, молекулярно-биологический подтип, трансформация биотипа

Для цитирования: Шведский М.С., Тамразов Р.И., Шевлюкова Т.П., Бахова Л.А. Изменение фенотипа рака молочной железы в процессе лечения: обзор литературы. Хирургия и онкология 2023;13(4):50–3.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2023-13-4-50-53>

Changing the phenotype of breast cancer in the process treatment: literature review

M.S. Shvedsky¹, R.I. Tamrazov^{1,2}, T.P. Shevlyukova¹, L.A. Bakhova^{1,2}

¹Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia;

²The Medical Center "Medical City"; 32 Barnaulskaya St., Tyumen 625041, Russia

Contacts: Maxim Sergeevich Shvedsky Shvedsky99@gmail.com

A review of the literature concerning the issue of changing the phenotype of breast cancer during treatment is presented. In the Russian Federation, breast cancer (breast cancer) occupies a leading position in the structure of morbidity and mortality of female oncological diseases. Many retrospective studies have reported changes in the expression of biomarkers in surgical samples after neoadjuvant therapy. The study of changes in biological subtypes can change approaches to therapy and contribute to an increase in survival rates in such patients. Based on these data, we can talk about the need for repeated assessments of the tumor biotype during treatment, which contributes to an optimal and personalized approach to breast cancer therapy.

Keywords: breast cancer, phenotype, molecular biological subtype, biotype transformation

For citation: Shvedsky M.S., Tamrazov R.I., Shevlyukova T.P., Bakhova L.A. Changing the phenotype of breast cancer in the process treatment: literature review. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2023;13(4)50–3. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2023-13-4-50-53>

Введение

В Российской Федерации рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности среди женщин, являясь при этом наиболее изученным в онкологической практике [1]. По данным Международного агентства

по изучению рака, доля РМЖ среди всех злокачественных опухолей в женской популяции составляет 22 %. На протяжении последнего десятилетия ежегодно отмечается неуклонный рост заболеваемости РМЖ [2].

Для выбора тактики комплексного лечения РМЖ помимо гистологического исследования необходимо

проводить иммуногистохимическую (ИГХ) оценку экспрессии рецепторов эстрогена (РЭ), прогестерона (РП), индекса пролиферации Ki-67, а также белка HER2/нео. В связи с этим большое распространение получила молекулярно-генетическая классификация РМЖ. Выделяемые в ней подтипы различаются по биологическим характеристикам, в том числе по уровню экспрессии генов, чувствительности к химиотерапии, прогнозу и характеру метастазирования [3]. Рак молочной железы является гетерогенным заболеванием, охватывающим более 20 гистологических и по меньшей мере 4 суррогатных молекулярно-биологических подтипа (люминальные А и В, HER2-положительный и трижды негативный варианты) [4].

Все больше исследований сообщают об изменении гормональных рецепторов (ГР), Ki-67 и экспрессии HER2 при локальном рецидиве, метастатическом поражении или после проведенной неoadъювантной терапии (НАТ) [4]. Однако несоответствие фенотипов не является частым в повседневной практике, а их сопоставление с первичной опухолью (до и после неoadъювантной химиотерапии) считается малоисследованной областью и требует затрат ресурсов организации. Это приводит к тому, что повторное ИГХ-исследование обычно остается за рамками рутинного исследования [5].

В эру персонализированного подхода к терапии РМЖ [6] смена фенотипа в рецидивной опухоли является более важным биологическим индикатором прогноза, чем ИГХ-статус первичной опухоли [7]. Смена фенотипа остается недостаточно изученным феноменом и часто интерпретируется как свидетельство изменения биологии РМЖ на фоне терапии, проявлением ее гетерогенности. Это диктует необходимость изменения схемы лечения в зависимости от нового биотипа опухоли.

Из этого следует закономерный вывод о том, что рецидивные, метастатические опухоли, а также опухоли после проведенной НАТ могут отличаться от первичной опухоли.

Роль неoadъювантной терапии в изменении биотипа. НАТ стала частью стандартного лечения больных местно-распространенным РМЖ [8]. Помимо снижения опухолевой нагрузки и, таким образом, возможности более щадящего подхода в виде консервативной хирургии молочной железы НАТ предоставляет уникальную возможность оценить эффективность проводимой терапии, которую можно оценить с помощью неинвазивных и инвазивных методов после завершения лечения. Основным методом является гистологическое исследование ткани молочной железы и лимфатических узлов, которые удаляются хирургическим путем после НАТ [9].

Во многих ретроспективных исследованиях сообщалось об изменениях экспрессии биомаркеров в хирургических образцах после проведения НАТ [10].

Основные изменения соответствуют расхождению в экспрессии РЭ, РП и статусе HER2 [11]. Большинство из этих исследований указывают на необходимость определения их экспрессии, обосновывая важность не только в оценке ответа опухоли на лечение, но и в корректировке терапии в соответствии с этими изменениями [12].

Механизмы изменения биотипа опухоли. РМЖ, как и любая другая опухоль, являясь гетерогенной по клеточному составу, характеризуется различными по скорости роста кариотипом, иммуногенностью, наличием или отсутствием РЭ/РП, синтезом опухолеассоциированных белков, а следовательно, различными по чувствительности к лекарственной и лучевой терапии субпопуляциями клеток [14]. Опухоль, взаимодействуя с окружающими тканями и условиями среды, в том числе испытывая влияние гипоксии, лекарственного и гормонального воздействия, способна претерпевать генетические изменения [15]. Таким образом, в результате комбинированного лечения погибает тот пул клеток, на который оказывает наибольший эффект проведенная терапия.

Сообщалось, что первичная химиотерапия преимущественно убивает недифференцированные РЭ/РП-отрицательные или HER2-положительные [16] опухолевые клетки, таким образом, в значительной степени оставляя РЭ/РП-положительные или HER2-отрицательные опухолевые клетки.

С другой стороны, переход от положительных к отрицательным ГР после проведенной лекарственной терапии может объясняться снижением уровня циркулирующих гормонов путем подавления функции яичников и надпочечников, что может изменить статус ГР остаточных опухолей с положительного на отрицательный после НАТ [17].

К примеру, установлено, что полихимиотерапия с антрациклинсодержащими схемами оказывает наибольший эффект на низкодифференцированные клетки опухоли [18]. Чаще всего это базальный (трижды негативный) или молекулярно-генетический HER2-подтип опухоли. Чувствительность к химиотерапии у разных клонов отличается. Опухолевые клетки, которые являются ГР (-), более чувствительны к химиотерапии, чем опухоли ГР (+), а клетки ГР (+), известные как нечувствительные опухолевые клетки, остаются как часть остаточного заболевания после НАТ [19]. Соответственно, после полихимиотерапии низкодифференцированный пул клеток (РЭ-, РП-) становится меньшим относительно высокодифференцированных клеток. Опухоль преимущественно становится гормоноположительной высокодифференцированной, а значит, более чувствительной к гормонотерапии. Данный пример представляет геномную неустойчивость, которая неизбежно затрагивает и иммунофенотип рецидивной опухоли, нередко отличающийся от такового первичной опухоли РМЖ.

Аналогичным образом опухолевые клетки с высокой экспрессией HER2 с большей вероятностью элиминируются при проведении таргетной терапии и, соответственно, утрачивают свой рецепторный статус ($n = 33$; 14,5 %) [6].

Другим объяснением изменения статуса рецептора является гетерогенность опухоли в местах взятия биопсии, что обуславливает наличие нескольких отличающихся клонов с различными фенотипами в пределах одной опухоли [20]. В пределах одной и той же опухоли некоторые клоны являются ГР(+), в то время как другие – ГР(–). Аналогичным образом клетки с положительной экспрессией HER2 также распределены неравномерно внутри опухоли.

Влияние изменения фенотипа опухоли на прогноз.

В ретроспективном исследовании [21] было показано, что пациенты, у которых наблюдалось изменение ГР с положительного на отрицательный в остаточных опухолях после НАТ, имели достоверно ($p < 0,05$) более низкую 5-летнюю безрецидивную (78 %) и общую выживаемость (81 %) по сравнению с пациентами со стабильным ГР (+) (88 и 92 %) или с обратным преобразованием ГР (–) на ГР (+) (85 и 83 %) [23].

В проспективном исследовании [22] показано достоверное различие ($p = 0,003$) в 5-летней безрецидивной выживаемости, которая составила 50 % у пациентов с отрицательным статусом рецептора HER2 после проведенной НАТ (до этого был положительный статус) и 70 % у пациентов без изменения статуса рецептора HER2.

Авторы ретроспективного исследования показали, что пациенты с низким уровнем Ki-67 (≤ 20 %) после НАТ имели достоверно ($p = 0,042$ и $p = 0,037$) выше показатели безрецидивной (87 %) и общей выжива-

емости (85 %) по сравнению с теми, у кого был высокий уровень Ki67 (68 и 66 %, соответственно) [21].

Заключение

Несмотря на появление новых диагностических методик, ИГХ-анализ остается простым, быстрым, удобным в применении и относительно недорогим методом исследования.

Оценка изменений, претерпеваемых антигенным комплексом опухолевой клетки под действием соответствующей индукционной терапии, представляется чрезвычайно важной для определения дальнейшей тактики лечения в зависимости от подтипа опухоли.

В совокупности результаты исследований указывают на то, что частота изменений в рецепторном статусе РЭ, РП и HER2 в результате НАТ достаточно высока (10–50 %) и ее нельзя игнорировать, так как данные изменения могут приводить к корректировке режима адъювантной терапии, но необходимы дальнейшие исследования для оценки клинической пользы этих изменений.

Все это указывает на необходимость анализа изменений молекулярно-биологических характеристик в первичном, рецидивных и метастатических очагах, а также остаточной опухоли после неoadъювантного лекарственного лечения с использованием суррогатных биомаркеров для оптимизации и индивидуализации лечения, что способствует повышению выживаемости больных РМЖ. Резектабельные опухоли должны быть исследованы после повторного оперативного вмешательства, нерезектабельные – подвергаться трепанобиопсии или эксцизионной биопсии с последующим гистологическим, а также ИГХ-исследованием рецидивной опухоли.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тамразов Р.И., Гайсина Е.А., Царев О.Н. и др. Клинико-диагностические возможности биопсии сигнального лимфатического узла у больных раком молочной железы в условиях ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город». Медицинская наука и образование Урала 2022;112(4):149–51. DOI: 10.36361/18148999_2022_23_4_149
Tamrazov R.I., Gaisina E.A., Tsarev O.N. et al. Clinical and diagnostic capabilities of biopsy sentinel lymph node in patients with breast cancer in sahi “Multifield clinical medical center “Medical city”. Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala = Medical science and education of Ural 2022;112(4):149–51. (In Russ.). DOI: 10.36361/18148999_2022_23_4_149
2. Rey-Vargas L., Mejía-Henao J.C., Sanabria-Salas M.C. et al. Effect of neoadjuvant therapy on breast cancer biomarker profile. BMC Cancer 2020;20(1):675. DOI: 10.1186/s12885-020-07179-4
3. Provenzano E., Bossuyt V., Viale G. et al. Residual disease characterization working group of the breast international group-north American Breast Cancer Group Collaboration. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. Mod Pathol 2015;28(9):1185–201. DOI: 10.1038/modpathol.2015.74
4. Алексеенко А.А., Лялькин С.А., Сивак Л.А. Влияние экспрессии рецепторов андрогенов на эффективность химиотерапии у больных на метастатический трижды негативный рак молочной железы. Велес 2020;1–1(79):52–9. Alekseenko A., Lalkin S., Syvak L. Clinical significance of androgen receptor expression in metastatic triple negative breast cancer. Veles 2020;1–1(79):52–9.
5. Jin X., Jiang Y.Z., Chen S. et al. Prognostic value of receptor conversion after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a prospective observational study. Oncotarget 2015;6(11):9600–11. PMID: 25826079. DOI: 10.18632/oncotarget.3292
6. Ignatov T., Gorbunov F., Eggemann H. et al. Loss of HER2 after HER2-targeted treatment. Breast Cancer Res Treat 2019;175(2):401–8. PMID: 30806922. DOI: 10.1007/s10549-019-05173-4
7. Wu Y.T., Li X., Lu L.J. et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy on the expression of hormone receptors and Ki67 in Chinese breast cancer patients: a retrospective study of 525 patients. J Biomed Res 2018;32(3):191–7. DOI: 10.7555/JBR.32.20170059
8. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жукова Л.Г. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2 2022;12:155–97.

- Tyulyandin S.A., Artamonova E.V., Zhukova L.G. et al. Practical recommendations for drug treatment of breast cancer. *Zlokachestvennyye opuholi: prakticheskie rekomendacii RUSSCO = Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO #3s2* 2022;12:155–97. (In Russ.).
9. Yang L., Zhong X., Pu T. et al. Clinical significance and prognostic value of receptor conversion in hormone receptor positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *World J Surg Oncol* 2018;16(1):51. DOI: 10.1186/s12957-018-1332-7
10. Ahn S., Kim H.J., Kim M. et al. Negative conversion of progesterone receptor status after primary systemic therapy is associated with poor clinical outcome in patients with breast cancer. *Cancer Res Treat* 2018;50(4):1418–32. DOI: 10.4143/crt.2017.552
11. De La Cruz L.M., Harhay M.O., Zhang P. et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy on breast cancer subtype: Does subtype change and, if so, how: IHC profile and neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2018;25(12):3535–40. DOI: 10.1245/s10434-018-6608-1
12. Robertson S., Rönnlund C., de Boniface J. et al. Re-testing of predictive biomarkers on surgical breast cancer specimens is clinically relevant. *Breast Cancer Res Treat* 2019;174(3):795–805. DOI: 10.1007/s10549-018-05119-2
13. Meattini I., Bicchieri G., Saieva C. Impact of molecular subtypes classification concordance between preoperative core needle biopsy and surgical specimen on early breast cancer management: Single-institution experience and review of published literature. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(4):642–8. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.10.025
14. Vemuru S., Huang J., Colborn K. et al. Clinical implications of receptor conversions in breast cancer patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2023;200(2):247–56. DOI: 10.1007/s10549-023-06978-0
15. Silva D.J., Miranda G., Mesquita A. Clinical relevance of receptor conversion in metastatic breast cancer: Case report. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(23):e29136. DOI: 10.1097/MD.00000000000029136
16. Long M., You C., Song Q. et al. Biomarker alteration after neoadjuvant endocrine therapy or chemotherapy in estrogen receptor-positive breast cancer. *Life (Basel)* 2022;13(1):74. DOI: 10.3390/life13010074
17. Андряшкина И.И., Плехов В.Н., Вертянкин С.В. и др. Динамика изменения HER2 neu при метастазировании рака молочной железы в легкие. *Исследования и практика в медицине* 2017;4(S2):22. Andreyashkina I.I., Plokhov V.N., Vertyankin V.S. et al. To assess dynamic changes in HER2 neu in metastasis of breast cancer to the lungs. *Issledovaniya i praktika v medicine = Research'n practical medicine journal* 2017;4(S2):22. (In Russ.).
18. Седаков И.Е., Поминчук Д.В., Смирнов В.Н. и др. Изменение биологических свойств опухоли местно-распространенного рака молочной железы на фоне проведения неoadъювантного лечения. *Новообразование* 2016;15(2):50–3. Sedakov I.E., Pominchuk D.V., Smirnov V.N. et al. Changing of the biological tumor properties of the locally advanced breast cancer with neoadjuvant treatment. *Novoobrazovanie = Neoplasm* 2016;15(2):50–3. (In Russ.).
19. Башлык В.О., Кудайбергенова А.Г., Артемьева А.С. и др. Смена фенотипа рака молочной железы (ER, PR, HER2) после неoadъювантного лечения. *Медицинский совет* 2018;(1):146–9. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-10-146-149 Bashlyk V.O., Kudaibergenova A.G., Artemyeva A.S. et al. Breast cancer biomarker (ER, PR, HER2) changes in the phenotype after neoadjuvant treatment. *Meditinskiy sovet = Medical Council* 2018;(1):146–9. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2018-10-146-149
20. Дергунова Ю.А., Родионов В.В., Михалева Л.М. и др. Корреляция молекулярно-биологического подтипа первичной опухоли и регионарных метастазов у пациенток с раком молочной железы. *Клиническая и экспериментальная морфология* 2020;9(2):33–9. DOI: 10.31088/CEM2020.9.2.33-39 Dergunova Yu.A., Rodionov V.V., Mikhaleva L.M. et al. Correlation of the molecular biological subtype of primary tumor and regional metastases in breast cancer patients. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya = Clinical and Experimental Morphology* 2020;9(2):33–9. DOI: 10.31088/CEM2020.9.2.33-39
21. Chen Y., Liu X., Yu K. et al. Impact of hormone receptor, HER2, and Ki-67 status conversions on survival after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a retrospective study. *Annals of translational medicine* 2022;10(2):93. DOI: 10.21037/atm-21-6924
22. Tural D., Karaca M., Zirtoglu A. et al. Receptor discordances after neoadjuvant chemotherapy and their effects on survival. *Journal of BUON* 2019;24(1):20–5. PMID: 30941947
23. Конышев К.В., Бриллиант А.А., Сазонов С.В. Изменение уровня экспрессии рецепторов к эстрогену клетками РМЖ при региональном метастазировании. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова* 2016;24(S2):90–1. Konyshev K.V., Brilliant A.A., Sazonov S.V. Changes in the level of expression of estrogen receptors by breast cancer cells during regional metastasis. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova = I.P. Pavlov Russian medical biological herald* 2016;24(S2):90–1. (In Russ.).

Вклад авторов

М.С. Шведский: написание статьи;

Р.И. Тамразов: концепция и дизайн исследования;

Т.П. Шевлюкова, Л.А. Бахова: редактирование статьи.

Authors' contributions

M.S. Shvedsky: writing the article;

R.I. Tamrazov: study concept and design;

T.P. Shevlyukova, L.A. Bakhova: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.С. Шведский / M.S. Shvedsky: <https://orcid.org/0000-0002-8854-2773>

Р.И. Тамразов / R.I. Tamrazov: <https://orcid.org/0000-0001-6630-4654>

Т.П. Шевлюкова / T.P. Shevlyukova: <https://orcid.org/0000-0002-7019-6630>

Л.А. Бахова / L.A. Bakhova: <https://orcid.org/0000-0002-8918-6264>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 20.08.2023. **Принята к публикации:** 20.10.2023. **Опубликована онлайн:** 28.12.2023.

Article submitted: 20.08.2023. **Accepted for publication:** 20.10.2023. **Published online:** 28.12.2023

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2023-13-4-54-61>

Молекулярные механизмы формирования колоректального рака и их значение (обзор литературы)

С.Н. Наврузов¹, Б.С. Наврузов², С.Т. Рахмонов¹, А.М. Хакимов¹, Э.Э. Кулмиев¹, Х.Х. Чориев¹, Д.А. Алиева³

¹Хирургическая клиника “Yangi Hayot”; Узбекистан, 100057 Ташкент, ул. Каракамыш, 3;

²Ташкентская медицинская академия; Узбекистан, 100109 Ташкент, ул. Фароби, 2;

³Самаркандский государственный медицинский университет; Узбекистан, 140100 Самарканд, ул. Амира Тимура, 18

Контакты: Саримбек Наврузович Наврузов sarinbekn@list.ru

Колоректальный рак остается актуальной проблемой онкоколопроктологии и требует активных усилий по изучению факторов риска, механизмов формирования и поиска генетических составляющих, играющих ключевую роль в определении прогноза заболевания. В данной статье проанализированы молекулярные механизмы формирования колоректального рака, факторы трансформации формирования аденомы, патогенез и молекулярная природа колоректального рака. Классификация, основанная на транскрипционных сигнатурах, позволяет лучше уточнять подтип и дает представление о разработке методов лечения, специфичных для подтипа, что, в свою очередь, может способствовать более эффективному лечению этого заболевания.

Ключевые слова: колоректальный рак, генетические подтипы, формирование аденомы, толстой кишки, карциномы

Для цитирования: Наврузов С.Н., Наврузов Б.С., Рахмонов С.Т. и др. Молекулярные механизмы формирования колоректального рака и их значение (обзор литературы). Хирургия и онкология 2023;13(4):54–61.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2023-13-4-54-61>

Molecular mechanisms of colorectal cancer formation and their significance (literature review)

S.N. Navruzov¹, B.S. Navruzov², S.T. Rakhmonov¹, A.M. Khakimov¹, E.E. Kulmiev¹, Kh.Kh. Choriev¹, D.A. Alieva³

¹Surgical Clinic “Yangi Hayot”; 3 Karakamysh St., Tashkent 3100057, Uzbekistan;

²Tashkent Medical Academy; 2 Farobi St., Tashkent 100109, Uzbekistan;

³Samarkand State Medical University; 18 Amir Timur St., Samarkand 140100, Uzbekistan

Contacts: Sarimbek Navruzovich Navruzov sarinbekn@list.ru

Colorectal cancer remains an urgent problem of oncological proctology and requires active efforts to study risk factors, mechanisms for the formulation and search for genetic components that play a key role in determining the prognosis of the disease. This article analyzes the molecular mechanisms of colorectal cancer formation, factors of transformation of adenoma formation, pathogenesis and molecular nature of CRC. Subtypes based on transcription signatures allow for better refinement and provide insight into the development of subtype-specific treatment methods, which, in turn, can contribute to more effective treatment of this disease.

Keywords: colorectal cancer, genetic subtypes, adenoma formation, colon cancer, carcinomas

For citation: Navruzov S.N., Navruzov B.S., Rakhmonov S.T. et al. Molecular mechanisms of colorectal cancer formation and their significance (literature review). *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2023;13(4):54–61. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2023-13-4-54-61>

Колоректальный рак (КРР) — одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований (ЗН), согласно эпидемиологическим данным, в мировой структуре занимает 3-е место по заболеваемости и 2-е — по смертности [1].

Согласно имеющимся теориям механизма возникновения, КРР развивается поэтапно, начиная с форми-

рования аденомы или карциномы, затем зубчатого вала с последующим воспалением и канцерогенезом [2, 3].

Таким образом, КРР — полиэтиологическое заболевание с наличием определенных подтипов согласно анатомическому расположению, с развитием различных морфологических и молекулярных изменений.

Мутации по линии MLH1 и ARC – генетически предрасполагаемые факторы к КРР [3]. Несмотря на наличие генетической предрасположенности, развитие КРР происходит благодаря наличию факторов риска, связанных с нарушением характера питания, низкой физической активностью, употреблением алкоголя, курением, сидячим образом жизни и др. [3, 4]. Если проанализировать возрастную-половые особенности, следует отметить, что в настоящее время складывается тенденция на «омоложение» этой патологии, так как согласно данным расширенных эпидемиологических исследований заболеваемость в возрастном аспекте снизилась – болезнь проявляется до 50-летнего возраста [4, 5].

Исходя из современных тенденций, КРР продолжает оставаться одной из актуальных проблем онкологии и требует активных усилий по изучению факторов риска, механизмов формирования и поиска генетических составляющих, играющих ключевую роль в определении прогноза заболевания.

Согласно проведенным исследованиям [2, 6] имеющиеся глобальные генетические и эпигенетические aberrации непропорционально распределены по толстой кишке (ТК), исходя из гетерогенности КРР и их анатомического расположения [2, 6, 7]. В связи с началом заболевания в более молодом возрасте назрела необходимость раннего его выявления с активным проведением скрининговых исследований.

Скрининг КРР и анализ кала на скрытую кровь при активном его проведении и широком охвате позволит добиться определенных успехов в период вторичной профилактики. Все усилия борьбы должны быть направлены на проведение скрининга, как целевого, так и популяционного, с включением современных методов химиопрофилактики.

Учет генетических и эпигенетических изменений в эпителии толстой и прямой кишки, приводящих к прогрессированию КРР, инвазии карциномы и способствующих быстрому распространению процесса с развитием метастазов, значительно снижает показатели 5-летней выживаемости – не менее чем на 10 % [8].

В настоящее время большое внимание уделяется патофизиологическому механизму транскрипционных и эпигенетических aberrаций, задействованных в активации сигнальных путей. Показано, что нарушение и отсутствие регуляции клеточных сигнальных путей приводит к формированию злокачественных фенотипов [2, 9], что определяет необходимость изучения сигнальных путей, по которым осуществляется метастазирование КРР, и это также необходимо учитывать при проведении диагностики и соответствующей специализированной терапии.

Достижения ученых в области геномных и эпигеномных технологий способствовали выявлению биомаркеров-кандидатов, которые можно использовать при специальной терапии, стратификации риска для улучшения клинической помощи пациентам с КРР.

Согласно молекулярной классификации КРР классифицируют на 2 группы [10].

Группа I – гипермутированные опухоли (<16 %), или опухоли с микросателлитной нестабильностью (MSI), возникающие в результате нарушения репарации, а также несоответствия (MMR ≈13 %), или ультрамутированные опухоли с ДНК-полимеразой (POLE или POLD1) и мутацией экзонуклеазного домена (EDM 3 %) [11].

Группа II – негипермутированные опухоли (≈84 %), микросателлитно-стабильный рак (MSS) с высокой частотой мутаций и нарушений регуляции пути Wnt, включая аденоматозный полипоз ТК (APS), KRAS, TP53 [12].

В литературе описаны 4 молекулярных подтипа CRC: CMS1 (MSI-иммунный), CMS2, CMS3 (метаболический) и CMS4 (мезенхимальный) [13]. Основные биологические подтипы приведены в таблице 1.

Патогенез колоректального рака

Патогенетические механизмы достаточно сложны и продолжают до сих пор изучаться, развитие опухолевого процесса индуцируется большим числом имеющихся факторов риска развития КРР, включая спорадические, семейные и наследственные случаи [14, 15].

Более 70 % случаев КРР являются спорадическими, и их развитие определяется наличием экологических и диетических факторов (избыточное употребление алкоголя, курение, малоподвижный образ жизни, ожирение, различные диеты с низким содержанием жиров и клетчатки).

При семейных случаях КРР, которые составляют 25 %, как правило, имеется наследственный семейный характер патологии.

Случаи генетически детерминированного или наследственного заболевания составляют 5–10 %, их классификация проводится с учетом наличия или отсутствия полипов ТК [14, 15].

Полипоз подразделяется на семейный аденоматозный (FAP), MUTYH-ассоциированный полипоз (MAP), синдром Пейтца–Егерса, ювенильный полипоз, синдром Каудена, наследственный неполипозный КРР (синдром Линча) [14–17]. Также факторами риска развития КРР являются воспалительные заболевания кишечника: болезнь Крона, язвенный колит.

Наличие генетических и эпигенетических изменений способствует формированию процессов неотрансформации, т. е. изменению морфологически здоровой структуры эпителия в сторону озлокачествления. Этот процесс является многоступенчатым, при нем формируются ключевые изменения в генах с последующей активацией онкогенов. Данный процесс включает 2 основных направления: первое заключается в ингибировании экспрессии генов-супрессоров опухолей (TSG) и аденоматозного полипоза ТК (APS), который составляет 85 % всех КРР и мутация которого происходит

Таблица 1. Биологические особенности молекулярных подтипов КРР с учетом экспрессии генов

Table 1. Biological characteristics of the molecular subtypes of colorectal cancer considering gene expression

Подтип Subtype	Экспрессия Expression	Прогноз Prognosis
CMS1	Нарушение репарации ДНК. Невосприимчивость MS1 и MLH1. СИМР – высокая, с мутациями В-Raf, и низкая – SCNA. Иммунное воздействие с инфильтрацией и активацией процесса DNA repair disorder. MS1 and MLH1 immunity. High expression of CIMP, with B-Raf mutations, and low expression of SCNA. Immune influence with infiltration and activation of process	Высокая вероятность рецидива и низкая выживаемость High probability of recurrence and low survival rate
CMS2	Экспрессия Wnt и активация сигналов MYC. Характерны потеря TSG и повышенная экспрессия онкогенов в отличие от других подтипов Expression of Wnt and MYC signal activation. Typically characterized by loss of TSG and overexpression of oncogenes, as opposed to other subtypes	Выживаемость лучше сравнительно с другими подтипами Survival rate better than in other subtypes
CMS3 (метаболический) CMS3 (metabolic)	Меньше SCNA (изменение числа соматических копий). Метаболическая дисрегуляция с мутациями KRAS Lower SCNA (somatic copy number alterations). Metabolic dysregulation with KRAS mutations	Выживаемость лучше в сравнении с другими подтипами Survival rate better than in other subtypes
CMS4 (мезенхимальный) CMS4 (mesenchymal)	Активация TGF-β. Повышение экспрессии генов EMT. Повышение генов воспаления, ремоделирование матрикса, инвазия и ангиогенез Activation of TGF-β. Upregulation of EMT genes. Upregulation of inflammation genes, matrix remodeling, invasion and angiogenesis	Очень низкая выживаемость Very low survival rate

в зародышевой линии у пациентов с семейным полипозом. Второй путь формирования КРР имеет связь с наличием мутации и инактивации белков, участвующих в дефектной репарации MMR, что составляет порядка 15 % спорадических опухолей и синдрома Линча [18, 19].

Колоректальный рак развивается из-за наличия хромосомной нестабильности (CIN), характеризуясь при этом потерей гетерозиготности (LOH) и грубыми хромосомными аномалиями [20, 21].

Первые исторические данные о формировании аденокарциномы были описаны в 1980 г. Была изучена трансформация эпителия ТК из нормального в аденому с последующей инвазией и метастазированием. Генетическая нестабильность и патогенез КРР складываются из хромосомной и микросателлитной нестабильности и пути метилаторного фенотипа CpG-островков (рис. 1).

К формированию аденомы приводят молекулярные взаимодействия, запускающие активацию Wnt-пути с развитием «сторожевых» мутаций в генах APC, CTNNB1, RNF43 или RSPO. Возникновению КРР способствуют различные вариации мутационного профиля, на что оказывает влияние время возникновения мутаций. Согласно данным исследований [22] в среднем в 1 случае КРР наблюдается 81 мутация, наиболее часто обнаруживаемая в генах APC, KRAS, TP53, PIK3CA, реже – в BRAF.

Исследования сотен генов при КРР на неизменной слизистой оболочке ТК подтверждают результаты других исследователей и объединяют их в генетические паттерны КРР (рис. 2).

Некоторые новые мутации, обнаруживаемые в последних исследованиях, находятся в генах, кодирующих возможные мишени для лекарственной терапии, такие как киназы, которые могут оказывать плеiotропный эффект на выживаемость, рост опухоли и ее метастазирование. В совокупности гены, модифицирующие эпигеном, представляют собой большой класс наиболее часто мутирующих генов [13]. В MSI-положительных опухолях, в частности, обнаруживаются мутации в гене ARID1A, кодирующем фактор ремоделирования хроматина. Случаи КРР, возникающие у афроамериканцев, часто имеют характерный профиль, включающий мутации в генах EPHA6 и FLCN. Кроме того, около 10 % данных случаев КРР имеют моноаллельные миссенс-мутации в гене SOX9, транскрипторном факторе, который высоко экспрессируется в стромальных и стволовых клетках крипты кишечника.

Мутации, обнаруживаемые в последних исследованиях [23], локализируются в генах, которые кодируют мишени для проведения лекарственной терапии, например киназы, и могут оказывать плеiotропный эффект на выживаемость, рост опухоли и ее метастазирование.

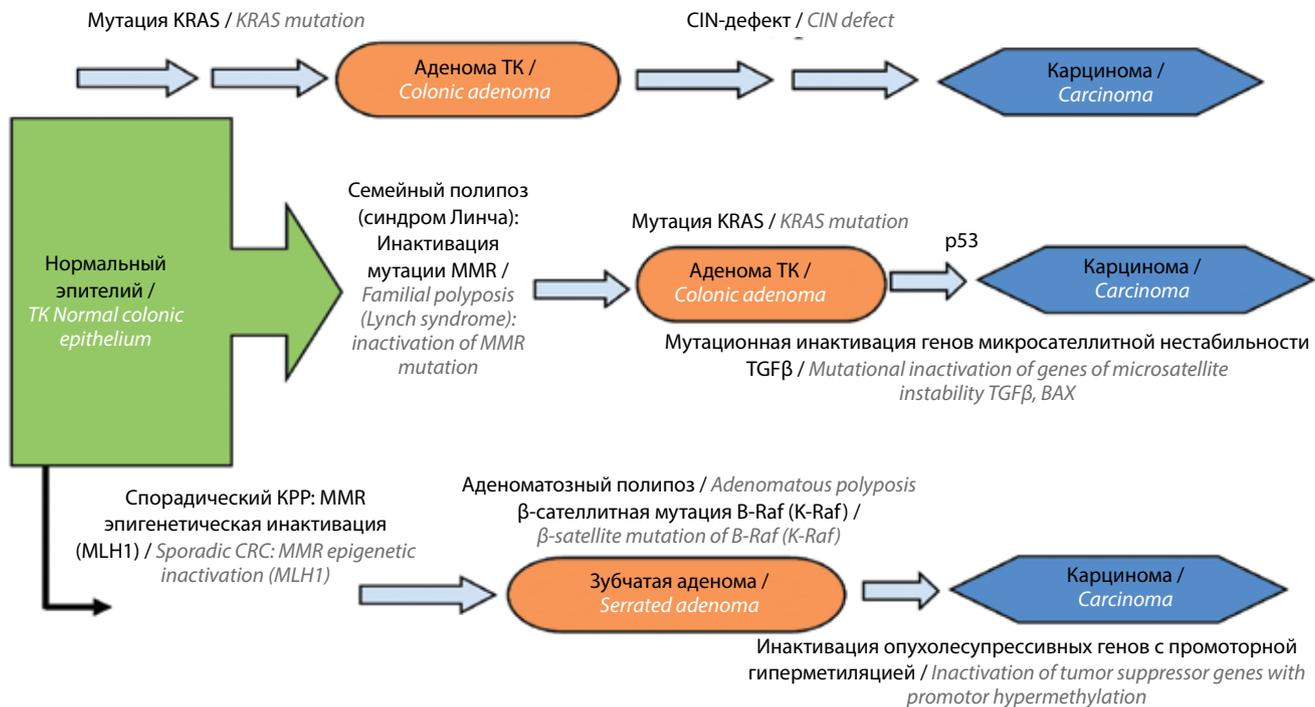


Рис. 1. Схема молекулярных механизмов развития колоректального рака (КРР). ТК – толстая кишка

Fig. 1. Diagram showing the molecular mechanisms of the development of colorectal cancer (CRC)

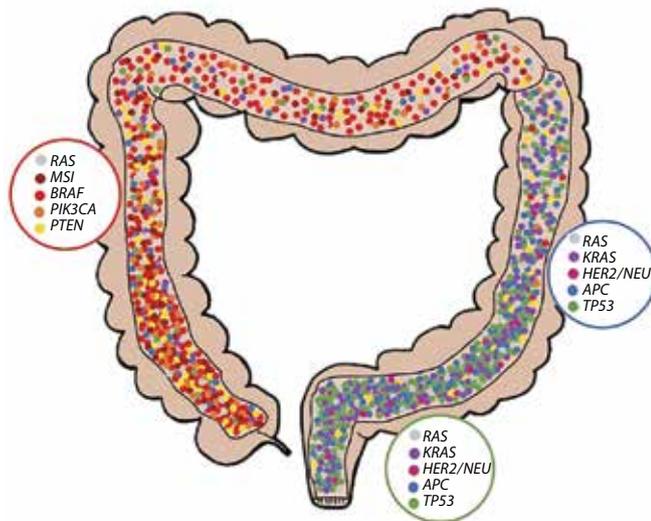


Рис. 2. Генетические паттерны КРР [46]

Fig. 2. Genetic patterns of colorectal cancer [46]

КРР прогрессирует, активируя или ингибируя пути, включающие продукты множества генов. Некоторые гены, задействованные в жизненно важных процессах клетки, более подвержены мутациям, чем другие, а одной мутации в критическом гене может быть достаточно для того, чтобы нарушить определенный сигнальный путь без необходимости в дополнительных мутациях. Таким образом, мутации в генах *KRAS* и *BRAF*, которые можно обнаружить в половине всех случаев КРР и которые являются взаимоисключающими, связаны с активацией альтернативных путей внутриклеточного

сигнального пути рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) [24]. Хотя эти примеры говорят в пользу парадигмы, согласно которой частое возникновение генетических aberrаций дает селективное преимущество опухолевым клеткам, наличие других мутаций необязательно означает их патогенетическую роль. Мутации-«пассажиры» вне зависимости от их ассоциации с CIN или MSI не дают никаких преимуществ и даже могут нанести ущерб клеткам опухоли. Поэтому для надления мутации статусом «драйверной» необходимы 2 особенности: рекуррентное событие, определяемое в крупных когортах, и вклад в озлокачествление. Редкие события, ведущие к неоплазии, имеют тенденцию концентрироваться в генах, контролирующих клеточную адгезию, сигналинг, топологию ДНК и клеточный цикл. Наиболее распространенные мутации при спорадическом КРР редко коррелируют со специфической клинической или гистологической картиной, однако некоторые генотипы способны определять подтип заболевания и чувствительность опухоли к определенной терапии. Например, мутации в генах *KRAS* и *BRAF* препятствуют клиническому ответу на антитела к EGFR, а КРР с наличием MSI отличается высокой чувствительностью к ингибиторам контрольных точек иммунитета.

Эпигенетический контроль в клетках включает метилирование CpG-динуклеотидов и ковалентную модификацию остатков некоторых гистонов. В сравнении с нормальным эпителием кишечника при доброкачественных аденомах общий уровень метилирования ДНК составляет менее 8–15 %, гипометилирование

может снижать точность расхождения хромосом путем уменьшения перицентромерного метилирования и нарушения импринтинга в таких локусах, как IGF2 [25]. Однако его патогенетическая роль остается неясной. Как показывают эксперименты, проведенные на мышах, глобальное гипометилирование снижает восприимчивость к опухолям, в то время как отсутствие метилтрансферазы DNMT3B замедляет, а гиперэкспрессия ускоряет опухолевую прогрессию. На фоне наличия в опухоли полногеномного гипометилирования ДНК определенные виды КРР с CIMP демонстрируют координированное гиперметилирование множества промоторов CpG-островков, ассоциированных с ослаблением транскрипции генов-супрессоров опухоли, таких как *h1C1* и *Wnt* [26].

Анализ полногеномного метилирования ДНК таких форм КРР выявляет характеристики, отличающие их от CIN-положительного КРР с мутациями в гене *KRAS*: происхождение из зубчатой аденомы, стойкая ассоциация с мутациями в гене *BRAF*, правосторонняя локализация, наличие MSI, опухоли с метилированием гена *MLH1*, различные профили экспрессии РНК [26].

Формирование карциномы из зубчатых образований

Для начала процесса образования зубчатой аденомы необходима мутация онкогена *B-Raf* независимо от статуса MSI и CIMP [27]. Хромосомная нестабильность значительно увеличивается, либо происходит потеря больших частей хромосом, обуславливая генетическую дестабилизацию [28]. В 85 % перехода аденокарциномы на ранних этапах обнаруживается CIN, которая характеризуется активацией онкогенов *KRAS* *B-Raf*, дезактивацией TSG (*APC* и *TP53*) и потерей гетерозиготы по длинному плечу хромосомы 18 с развитием онкогенеза КРР [28].

Данная многоступенчатая генетическая модель разработана E. Fearon и B. Vogelstein [18]. На первом этапе происходит сайленсинг *APC* с последующими онкогенными мутациями *KRAS* на аденоматозной стадии, делецией хромосомы 18q и инактивацией *TP53* с озлокачиванием и формированием новообразования [29–31].

Аллельная потеря или приобретение материала указывает на присутствие потенциальных онкогенов *TSG*, которые способствуют росту и размножению мутировавших клеток, приводя к трансформации нормальных клеток в злокачественные [32]. Ген *APC* кодирует белок и является многодоменным, взаимодействуя с различными белками через свои домены. Он играет роль регуляции клеточных процессов, включая сегрегацию хромосом, миграцию клеток, апоптоз, адгезию, пролиферацию и дифференцировку. Мутации этого гена могут встречаться на ранних стадиях формирования неоплазии и связаны с образованием тубулярной аденомы и рака CIN [33].

При возникновении мутации зародышевой линии определяется синдром семейного аденоматозного

полипоза *FAP* и другие основные изменения, имеющие наследственную предрасположенность с формированием КРР. Соматические мутации *APC* встречаются более чем в 70–80 % случаев спорадического КРР [34]. Отдельные единицы пути *APC/β-катенин/Wnt* могут быть изменены при запуске β-катенина или TCF. Среди регуляторных генов, работающих с *APC*, контрольный белок *Vub-R1* играет важную роль, участвуя в цикле клеточного деления [34]. Этот белок, связываясь с *Cdc-20*, блокирует активность *APC*, тем самым запуская активность сигнала ожидания анафазы [35]. Он способствует образованию полиплоидных клеток, увеличивая их выживаемость и неконтролируемую пролиферацию, являясь патогенным механизмом иницирования CIN при спорадических КРР [36]. Далее происходят сложные процессы активации рецепторов, которые связаны с G-белками, запускающие сигналы, связанные с R-белками, мутированные клетки *APC* начинают активировать такие мишени, как циклин D1 и *Myc* [37]. *CCND1* совместно с циклинзависимыми киназами CDK блокируют циклины *CDKN1B* и *CDKN1A*, необходимые для роста клеток и апоптоза с контролем клеточного цикла при переходе фазы G1 в фазу S [8, 38]. Длительная активация этих генов с мутацией *APC* способствует возникновению неоплазии ТК, позволяя клетке отклоняться от апоптоза [8].

Эти циклы многостадийного процесса могут наблюдаться при доброкачественных аденомах, стимулируя прогрессию опухоли. β-катенин активируется путем запуска аберраций в онкогенах, которые контролируют его активность на разных уровнях и участках, так как он является регулятором клеточной дифференцировки и имеет определенную роль в канцерогенезе КРР [7].

Потеря аллеля на хромосоме 18g встречается в 70 % случаев первичного КРР при позднем канцерогенном процессе [39] и считается маркером неблагоприятного прогноза выживаемости пациентов с КРР [40].

MSI-генетическая нестабильность является характерной для раковых клеток и встречается в 15–20 % случаев спорадического КРР и в 95 % HNPCC (синдром Линча). Микросателлиты – повторяющиеся последовательности ДНК, наличие которых приводит к ошибкам репликации из-за проскальзывания ДНК-полимеразы [41]. Вставки и делеции нуклеотидов в микросателлитных последовательностях приводят к формированию длинных и коротких аллелей, которые можно обнаружить в нормальных клетках [41, 42]. Это позволяет классифицировать опухоли на основе MSI, что имеет определенное значение при проведении лечения и специальной терапии КРР.

Роль молекулярной природы КРР

Как известно, прогноз КРР на ранних стадиях является благоприятным из-за возможности осуществления хирургического вмешательства с полным удалением опухолевого очага и последующим проведением

химиотерапевтического или лучевого лечения. При более запущенном либо метастатическом КРР обязательным является включение адъювантной или таргетной химиотерапии, либо комбинированного лечения. Это определяет необходимость идентификации молекулярных маркеров, с помощью которых можно распознавать КРР и прогнозировать возможность рецидивирования либо эффективности от проводимых методов лечения.

В настоящее время имеются данные о связи определения вида мутаций (TP53) на течение и адекватную реакцию проведенных комплексных методов терапии. Так, у пациентов с неактивными мутациями TP53 высокий риск смерти в сравнении с такими пациентами без мутации [7]. При определении соматических мутаций KRAS развивается резистентность к анти-EGFR-терапии. Таким образом, знание молекулярных подтипов позволяет их использовать для прогнозирования и терапевтического подхода перед проведением химиотерапии с целью избегания возможных нежелательных эффектов и, соответственно, лишних медицинских затрат [43]. Мутации APC являются хорошими диагностическими маркерами при определении пациентов с риском развития КРР [6]. Наиболее благоприятным прогностическим маркером КРР, по данным многочисленных авторов, считают MSI [13], в связи с этим его

можно рассматривать как маркер динамики химиорезистентности, а пациентов с наличием MSI можно избавить от адъювантного лечения. Используя аналогичный подход, J. Tabernero и соавт. определили 6 клинически значимых подтипов CRC, связав их профили экспрессии генов с соответствующим клиническим ответом на цетуксимаб [44]. У пациентов со стволовым и воспалительным подтипами опухолей с плохой и промежуточной безрецидивной выживаемостью наблюдался улучшенный ответ на режим комбинированной химиотерапии FOLFIRI (5-ФУ с иринотеканом) при метастазировании [45]. Опухоли подобного подтипа с заметно лучшим прогнозом, по-видимому, не отвечали на эти методы лечения. Тем не менее чувствительные к цетуксимабу подтипы транзитной амплификации и устойчивые к цетуксимабу транзиторно-амплифицирующиеся подтипы могут эффективно лечиться цетуксимабом или ингибитором cMET, соответственно, и при метастазировании [46, 47]. Хотя существуют значительные связи между статусом MSI и конкретными подтипами, основанная на транскрипционных сигнатурах классификация позволяет лучше уточнять подтип и дает представление о разработке методов лечения, специфичных для подтипа, что, в свою очередь, может способствовать более эффективному лечению этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Старостин Р.А., Гатауллин Б.И., Валитов Б.Р. и др. Колоректальный рак: эпидемиология и факторы риска. Поволжский онкологический вестник 2021;12(4):52–9. Starostin R.A., Gataullin B.I., Valitov B.R. et al. Colorectal cancer: epidemiology and risk factors. Povolzhskij onkologicheskij vestnik = Oncology bulletin of the Volga region 2021;12(4):52–9. (In Russ.).
2. Арейкина Н.В., Дуванский В.А., Князев М.В. и др. Альтернативный путь развития колоректального рака. Гистогенетические и молекулярные особенности зубчатых поражений. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014;(7):4–12. Ageikina N.V., Duvansky V.A., Knyazev M.V. et al. An alternative way of developing colorectal cancer. Histogenetic and molecular features of tooth lesions. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and clinical gastroenterology journal 2014;(7):4–12. (in Russ.).
3. Максимова П.Е., Голубинская Е.П., Сеферов Б.Д. и др. Колоректальный рак: эпидемиология, канцерогенез, молекулярно-генетические и клеточные механизмы резистентности к терапии (аналитический обзор). Колопроктология 2023;22(2):160–71. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-2-160-171> Maximova P.E., Golubinskaya E.P., Seferov B.D. et al. Colorectal cancer: epidemiology, carcinogenesis, molecular genetic and cellular mechanisms of resistance to therapy (analytical review). Koloproktologiya = Koloproktologia 2023;22(2):160–71. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-2-160-171>
4. World Health Organization. Cancer. Newsletter. 2021. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer/>
5. Демидова Д.А. Колоректальный рак. Учеб. пособие. Екатеринбург: УГМУ, 2021. 60 с. Demidova D.A. Colorectal cancer. Study guide. Yekaterinburg: UGSU, 2021. 60 p. (in Russ.).
6. Cheng T.H., Gorman M., Martin L. et al. Common colorectal cancer risk alleles contribute to the multiple colorectal adenoma phenotype, but do not influence colonic polyposis in FAP. Eur J Hum Genet 2015;23(2):260–3. DOI: 10.1038/ejhg.2014.74
7. An N., Zhao C., Yu Z. et al. Identification of prognostic genes in colorectal cancer through transcription profiling of multi-stage carcinogenesis. Oncol Lett 2019;17(1):432–41. DOI: 10.3892/ol.2018.9632
8. Tosi F., Magni E., Amatu A. et al. Effect of KRAS and BRAF mutations on survival of metastatic colorectal cancer after liver resection: a systematic review and meta-analysis. Clin Colorectal Cancer 2017;16(3):e153–63. DOI: 10.1016/j.clcc.2017.01.004
9. Мозеров С.А., Комин Ю.А., Новиков Н.Ю. и др. Опухолевый ответ на неoadъювантную терапию при колоректальном раке. Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке» 2018;20(4):99–108. Mozerov S.A., Komin Yu.A., Novikov N.Yu. et al. Tumor response to neoadjuvant therapy in colorectal cancer. Zhurnal nauchnykh statej "Zdorov'e i obrazovanie v millennium" = The journal of scientific articles health and education millennium 2018;20(4):99–108. (in Russ.).
10. Кит О.И., Дженкова Е.А., Мирзоян Э.А. и др. Молекулярно-генетическая классификация подтипов колоректального рака: современное состояние проблемы. Южно-Российский

- онкологический журнал 2021;2(2):50–6.
DOI: 10.37748/2686-9039-2021-2-2-6
- Kit O.I., Jenkova E.A., Mirzoyan E.A. et al. Molecular genetic classification of subtypes of colorectal cancer: the current state of the problem. *Yuzhno-Rossiiskij onkologicheskij zhurnal = South Russian journal of cancer* 2021;2(2):50–6. (in Russ.).
DOI: 10.37748/2686-9039-2021-2-2-6
11. Roth A.D., Tejpar S., Delorenzi M. et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: Results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* 2019;28(3):466–74.
DOI: 10.1200/JCO.2009.23.3452
12. Aoki K., Taketo M.M. Adenomatous polyposis coli (APC): A multi-functional tumor suppressor gene. *J Cell Sci* 2007; 120(Pt 19):3327–35. DOI: 10.1242/jcs.03485
13. Lenz H.-J.J., Van Cutsem E., Limon M.L. et al. Durable clinical benefit with nivolumab (NIVO) plus low-dose ipilimumab (IPI) as first-line therapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol* 2018(supl 8);29:714.
DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.019>
14. Bogaert J., Prenen H. Molecular genetics of colorectal cancer. *Ann Gastroenterol* 2014;27(1):9–14.
15. Le Marchand L., Wilkens L.R., Hankin J.H. et al. A case-control study of diet and colorectal cancer in a multiethnic population in Hawaii (United States): Lipids and foods of animal origin. *Cancer Causes Control* 2017;8(4):637–48.
DOI: 10.1023/a:1018406716115
16. Wirtzfeld D.A., Petrelli N.J., Rodriguez-Bigas M.A. Hamartomatous polyposis syndromes: Molecular genetics, neoplastic risk, and surveillance recommendations. *Ann. Surg Oncol* 2021;8(4):319–27. DOI: 10.1007/s10434-001-0319-7
17. Xie J., Itzkowitz S.H. Cancer in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2018;14(3):378–89.
DOI: 10.3748/wjg.14.378
18. Fearon E.R., Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61(5):759–67. DOI: 10.1016/0092-8674(90)90186-i
19. Grady W.M., Markowitz S.D. Genetic and epigenetic alterations in colon cancer. *Ann Rev Genom Hum Genet* 2002;3:101–28.
DOI: 10.1146/annurev.genom.3.022502.103043
20. Leary R.J., Lin J.C., Cummins J. et al. Integrated analysis of homozygous deletions, focal amplifications, and sequence alterations in breast and colorectal cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(42):16224–9. DOI: 10.1073/pnas.0808041105
21. Lin J.K., Chang S.C., Yang Y.C., Li A.F. Loss of heterozygosity and DNA aneuploidy in colorectal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2003;10(9):1086–94. DOI: 10.1245/aso.2003.12.014
22. Van Geel R., Tabernero J., Elez E. et al. A Phase Ib dose-escalation study of encorafenib and cetuximab with or without alpelisib in metastatic BRAF-mutant colorectal cancer. *Cancer Discov* 2017;7(6):610–9. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0795
23. Wei W., Chua M.S., Grepper S., So S.K. Soluble Frizzled-7 receptor inhibits Wnt signaling and sensitizes hepatocellular carcinoma cells towards doxorubicin. *Mol Cancer* 2011;10:16.
DOI: 10.1186/1476-4598-10-16
24. Kosmidou V., Oikonomou E., Vlasi M. et al. Tumor heterogeneity revealed by KRAS, BRAF, and PIK3CA pyrosequencing: KRAS and PIK3CA intratumor mutation profile differences and their therapeutic implications. *Hum Mutat* 2014;35(3):329–40.
DOI: 10.1002/humu.22496
25. Hanon B.M., Al-Mohaimen Mohammad N.A., Mahmood A.S. CpG island methylator phenotype (CIMP) correlation with clinical and morphological feature of colorectal cancer in Iraq patients. *Pan Arab J Oncol* 2015;8:6–13.
26. Luebeck E.G., Moolgavkar S.H. Multistage carcinogenesis and the incidence of colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99: 15095. DOI: 10.1073/pnas.222118199
27. Corcoran R.B., André T., Atreya C.E. et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK inhibition in patients with BRAF (V600E)-mutant colorectal cancer. *Cancer Discov* 2018;8(4):428–443.
DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-1226
28. Tsang A.H., Cheng K.H., Wong A.S. et al. Current and future molecular diagnostics in colorectal cancer and colorectal adenoma. *World J Gastroenterol* 2014;20(14):3847–57.
DOI: 10.3748/wjg.v20.i14.3847
29. Markowitz S., Wang J., Myeroff L. et al. Inactivation of the type II TGF-beta receptor in colon cancer cells with microsatellite instability. *Science* 1995;268(5215):1336–8.
DOI: 10.1126/science.7761852
30. Samuels Y., Wang Z., Bardelli A. et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science* 2004;304(5670):554. DOI: 10.1126/science.1096502
31. Thiagalingam S., Lengauer C., Leach F.S. et al. Evaluation of candidate tumour suppressor genes on chromosome 18 in colorectal cancers. *Nat Genet* 1996;13(3):343–6.
DOI: 10.1038/ng0796-343
32. Puccini A., Berger M.D., Naseem M. et al. Colorectal cancer: Epigenetic alterations and their clinical implications. *BBA Rev Cancer* 2017;1868(2):439–48. DOI: 10.1016/j.bbcan.2017.09.003
33. Manes M., Garcia-Gomes M.S.A., Sandini T.M. et al. Behavioral and neurochemical characterization of the mlh mutant mice lacking otoaonia. *Behav Brain Res* 2019;359:958–66.
DOI: 10.1016/j.bbr.2018.06.012
34. Christie M., Jorissen R.N., Mouradov D. et al. Different APC genotypes in proximal and distal sporadic colorectal cancers suggest distinct WNT/β-catenin signalling thresholds for tumorigenesis. *Oncogene* 2013;32(39):4675–82. DOI: 10.1038/ncr.2012.486
35. Pronobis M.I., Rusan N.M., Peifer M. A novel GSK3-regulated APC: Axin interaction regulates Wnt signaling by driving a catalytic cycle of efficient βcatenin destruction. *Elife* 2015;4:e08022.
DOI: 10.7554/eLife.08022
36. He L., Lu N., Dai Q. et al. Wogonin induced G1 cell cycle arrest by regulating Wnt/β-catenin signaling pathway and inactivating CDK8 in human colorectal cancer carcinoma cells. *Toxicology* 2013;312:36–47. DOI: 10.1016/j.tox.2013.07.013
37. He T.C., Sparks A.B., Rago C. et al. Identification of c-MYC as a target of the APC pathway. *Science* 1998;281(5382):1509–12.
DOI: 10.1126/science.281.5382.1509
38. Manthravadi S., Sun W., Saed A. Prognostic impact of BRAF V600E mutation in patients with non-metastatic colorectal cancer with microsatellite instability: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2018;36(15 suppl):3597.
DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3597
39. Frouws M.A., Reimers M.S., Swets M. et al. The influence of BRAF and KRAS mutation status on the association between aspirin use and survival after colon cancer diagnosis. *PLoS One* 2017;12(1):e0170775. DOI: 10.1371/journal.pone.0170775
40. Wang Y., Liu D., Jin X. et al. Genome-wide characterization of aberrant DNA methylation patterns and the potential clinical implications in patients with endometrial cancer. *Pathol Res Pract* 2019;215(1):137–43. DOI: 10.1016/j.prp.2018.11.002
41. Schwarzenbach H. Loss of heterozygosity. Eds. Maloy S., Hughes K. Brenner's Encyclopedia of Genetics. 2nd ed. San Diego, CA, USA: Academic Press, 2013. Pp. 271–3.
42. Boland C.R., Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010;138(6):2087.
DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.064
43. Vaqué J.P., Martínez N., Varela I. et al. Colorectal adenomas contain multiple somatic mutations that do not coincide with synchronous adenocarcinoma specimens. *PLoS One* 2015;10(3): 1–12. DOI: 10.1371/journal.pone.0119946
44. Tabernero J., Geel R.V., Guren T.K. et al. Phase 2 results: Encorafenib (ENCO) and cetuximab (CETUX) with or without alpelisib (ALP) in patients with advanced BRAF-mutant colorectal cancer (BRAFM CRC). *J Clin Oncol* 2016;34:3544.
45. Xie Y.H., Chen Y.X., Fang J.Y. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5(1):22. DOI: 10.1038/s41392-020-0116-z

46. Shimada Y., Tajima Y., Nagahashi M. et al. Clinical significance of BRAF Non-V600E mutations in colorectal cancer: a retrospective study of two institutions. *J Surg Res* 2018;232:72–81. DOI: 10.1016/j.jss.2018.06.020

47. Suzuki H., Yamamoto E., Maruyama R. et al. Biological significance of the CpG island methylator phenotype. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;455(1–2):35–42. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.07.007

Вклад авторов

С.Н. Наврузов, Б.С. Наврузов: концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи;

С.Т. Рахмонов, А.М. Хакимов: написание статьи, научное редактирование, обзор публикаций по теме статьи;

Э.Э. Кулмиев, Х.Х. Чориев, Д.А. Алиева: сбор и обработка материала, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

S.N. Navruzov, B.S. Navruzov: study concept and design; approval of the final version of the article;

S.T. Rakhmonov, A.M. Khakimov: writing the article, scientific editing, review of publications on the topic of the article;

E.E. Kulmiev, Kh.Kh. Choriev, D. A. Alieva: data collection and processing, scientific editing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2023-13-4-62-67>

Клинический случай хирургического лечения злокачественной опухоли из оболочек периферических нервов забрюшинной локализации

Н.Э. Атаханова¹, Н.И. Турсунова¹, В.К. Яхяева², У.И. Эсонтурдиев², Х.И. Мамажанов¹, Д.М. Алмурадова¹, Г.К. Ботиралиева³

¹Ташкентская медицинская академия; Узбекистан, 100109 Ташкент, ул. Фаробий, 1;

²Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии; Узбекистан, 100070 Ташкент, ул. Богистон, 1;

³Государственно-частный партнер ООО «IPSUM PATHOLOGY»; Узбекистан, 100070 Ташкент, ул. Богистон, 1

Контакты: Нодира Исроиловна Турсунова Dr.nik8888@mail.ru

В статье представлен клинический случай злокачественной шванномы забрюшинного пространства, которая явилась диагностической находкой. После обследования и предварительной подготовки больная прооперирована в стационарных условиях отделения онкогинекологии Ташкентского городского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии с предварительным диагнозом по поводу опухоли яичника. Интраоперационно выявлена опухоль забрюшинного пространства с поражением obturatorного нерва. В дальнейшем с помощью иммуногистохимического анализа уточнен гистологический тип опухоли: злокачественная шваннома ретроперитонеального пространства.

Заключение. Эти данные могут помочь при ведении больных с данной патологией и улучшить диагностику больных с опухолями малого таза.

Ключевые слова: злокачественная шваннома, забрюшинная опухоль, дифференциальная диагностика опухоли яичника, иммуногистохимический анализ

Для цитирования: Атаханова Н.Э., Турсунова Н.И., Яхяева В.К. и др. Клинический случай хирургического лечения злокачественной опухоли из оболочек периферических нервов забрюшинной локализации. Хирургия и онкология 2023;13(4):62–7. DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2023-13-4-62-67>

Clinical case of surgical treatment of a malignant tumor from the sheaths of peripheral nerves of retroperitoneal localization

N.E. Atakhanova¹, N.I. Tursunova¹, V.K. Yahyaeva², U.I. Esonturdiyev², Kh.I. Mamazhanov¹, D.M. Almuradova¹, G.K. Botiraliyeva³

¹Tashkent Medical Academy; 1 Farobius St., Tashkent 100109, Uzbekistan;

²Tashkent city branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology; 1 Bogiston St., Tashkent 100070, Uzbekistan;

³Public-private partner LLC "IPSUM PATHOLOGY"; 1 Bogiston St., Tashkent 100070, Uzbekistan

Contacts: Nodira Isroilovna Tursunova Dr.nik8888@mail.ru

Clinical case. The article presents a clinical case of malignant retroperitoneal schwannoma, which was a diagnostic finding. The clinical picture of the disease was dominated by pain in the lower abdomen and lower back, frequent urination. After a diagnostic examination and preliminary preparation, the patient was operated on in a hospital at the oncogynecology department of the Tashkent City branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology with a preliminary diagnosis of an ovarian tumor. Intraoperatively, a tumor of the retroperitoneal space with lesions of the obturator nerve was revealed. Subsequently, immunohistochemical analysis clarified the histological type of the tumor, which turned out to be a malignant schwannoma of the retroperitoneal space.

Conclusion. These data may help in the management of patients with this pathology and improve the diagnosis of patients with small pelvic tumors.

Keywords: malignant schwannoma, retroperitoneal tumor, differential diagnosis of ovarian tumor, immunohistochemical analysis

For citation: Atakhanova N.E., Tursunova N.I., Yahyaeva V.K. et al. Clinical case of surgical treatment of a malignant tumor from the sheaths of peripheral nerves of retroperitoneal localization. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2023;13(4):62–7. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2023-13-4-62-67>

Введение

Шванномы (нейрилемомы) представляют собой опухоли, состоящие из хорошо дифференцированных шванновских клеток, происходящих из глиальных клеток оболочек периферических нервов [1]. Большинство шванном являются доброкачественными, а злокачественные, которые обычно связаны с болезнью фон Реклингхаузена, встречаются редко [2, 3]. Поскольку для шванном малого таза нет специфических клинических или рентгенологических признаков и они напоминают ряд заболеваний органов малого таза, может быть легко поставлен ошибочный диагноз [4, 5]. Хирургическое иссечение является как диагностическим, так и терапевтическим методом лечения шванном малого таза. В 50 % случаев шванномы сочетаются с нейрофиброматозом. Частота местных рецидивов составляет от 16 до 54 %, и в 30–60 % случаев возникают отдаленные метастазы в другие органы (легкие, кости, плевру) [4].

Клинико-морфологические особенности забрюшинных опухолей обусловлены анатомическим строением забрюшинного пространства, значительной распространенностью и разнообразием тканевых структур в этой области. Последнее определяет многообразие гистологических форм опухолей, обладающих различными морфофункциональными свойствами, определяющими их клиническое течение [6]. Эти опухоли, особенно низкодифференцированные, сравнительно бурно растут, рано рецидивируют и дают отдаленные метастазы. Общая 5-летняя выживаемость при этом составляет около 20–25 %, процент летальности в первые 2 года – 66 % [7].

В связи с редкостью данной онкопатологии представляем клинический случай, который может оказаться особенно интересным для врачей хирургических специальностей и патологоанатомов.

Клинический случай

Больная З., 66 лет, поступила в отделение онкогинекологии Ташкентского городского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (ТГФ РСНПМЦОиР) 14.11.22 г. с жалобами на периодически возникающие боли внизу живота и в пояснице, частое мочеиспускание. Известно, что в июле 2022 г. у больной начались вышеуказанные жалобы, при обследовании по данным ультразвукового исследования выявлены образования обоих

яичников. В дальнейшем обратилась в поликлинику по месту жительства, осмотрена гинекологом, ей рекомендована консультация онколога, направлена ТГФ РСНПМЦОиР, где после комплексного обследования были выявлены следующие данные:

- онкомаркеры от 05.11.22: СА125 – 12,0 ед/мл, НЕ4 – 68,7 рМ, индекс РОМА – 13,3 %;
- магнитно-резонансная томография (МРТ) (брюшная полость, забрюшинное пространство малого таза) от 09.11.2022 г. Заключение: магнитно-резонансные признаки левостороннего уретерогидронефроза, миомы матки. Объемное образование яичника (рис. 1).

Пациентка госпитализирована с диагнозом: подозрение на опухоль левого яичника, осложненную болевым синдромом и уретерогидронефрозом слева. Пальпаторно при осмотре на кресле тело матки и придатки определялись в едином ограниченно-подвижном конгломерате до 15 см в диаметре без вовлечения параметриев.

По данным осмотра выраженных сопутствующих заболеваний не отмечено, скорость оседания эритроцитов до – 19 мм/ч, снижение уровня гемоглобина – до 96 г/л, незначительная эритроцитурия, лейкоцитурия и протеинурия, незначительное повышение уровня креатинина крови – до 114 мкмоль/л.



Рис. 1. Магнитно-резонансная томография малого таза: магнитно-резонансные признаки миомы матки. Объемное образование яичника (сагиттальный разрез)

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the pelvis: magnetic resonance signs of uterine fibroids. Ovarian mass formation (sagittal section)



Рис. 2. Этапы операции: а – кистозная часть опухоли, б – матка с придатками

Fig. 2. Stages of the operation: a – cystic part of the tumor, б – uterus with appendages

По данным ультразвукового исследования малого таза больше слева в проекции левого яичника определялось солидное неоднородной структуры образование неправильной формы размерами 181,2 × 99,8 × 13,7 мм, с наличием кистозных полостей различной формы и размера (содержимое некоторых полостей диффузно неоднородное).

Пациентке проведена диагностическая пункция заднего свода влагалища, по данным цитологического исследования № 105886/22 заподозрена атипизация клеток без возможности установления окончательного цитологического диагноза. Выполнены лапаротомия, ревизия, экстирпация матки с придатками, удаление опухоли брюшинного пространства (23.11.2022 г.).

Интраоперационно после нижнесрединной лапаротомии выявлена опухоль кистозно-солидной структуры размерами 15 × 20 × 25 см, исходившая из obturatorной ямки слева, заполнившая подвздошное пространство, интимно прилежавшая к внутренним и наружным подвздошным венам и артериям, левому мочеточнику и задней стенке мочевого пузыря.

Тело матки было увеличено до 7 нед беременности, плотноэластической консистенции, отклонено вправо из-за опухоли (рис. 2).

Шейка матки определялась гипотрофированной с размерами до 2,0 × 4,0 см, трубы с обеих сторон без изменений. Отмечались кистозно измененные яичники с обеих сторон размерами до 4,0 × 3,5 см. Проведена экстирпация матки с придатками. Культя влагалища ушита наглухо.

Мобилизована брюшинная опухоль слева. С техническими трудностями произведено отделение крупных сосудов от опухоли, в особенности наружных подвздошных вены и артерии. При дальнейшей ревизии установлено, что опухоль прорастала в брыжейку сигмовидной кишки, во внутренние подвздошные вены и артерии (рис. 3), в связи с чем выполнены прошивание и пересечение внутренних подвздошных вены и артерии. По результатам гистологического исследования морфологическое строение опухоли трактовалось как альвеолярная рабдомиосаркома.

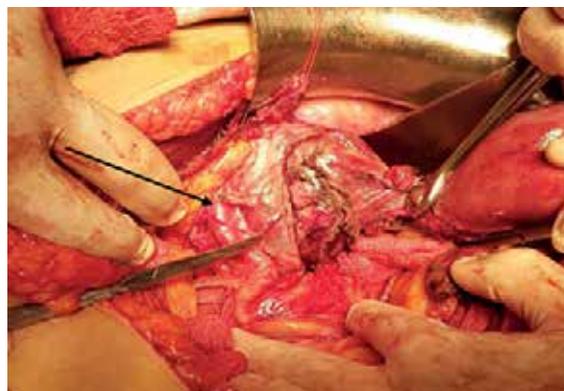


Рис. 3. Этап операции: обнаружение прорастания опухоли во внутреннюю подвздошную вену и артерию

Fig. 3. Stage of the operation: detection of tumor growth into the internal iliac vein and artery

При дальнейшей ревизии обнаружено, что внутри опухоли проходит obturatorный нерв (рис. 4). Учитывая прорастание опухоли в obturatorный нерв и поражение этого участка внутри опухоли, по решению интраоперационного консилиума, была резецирована часть n. obturatorius с опухолью из принципа радикализма. С техническими трудностями произведено удаление брюшинной опухоли слева.

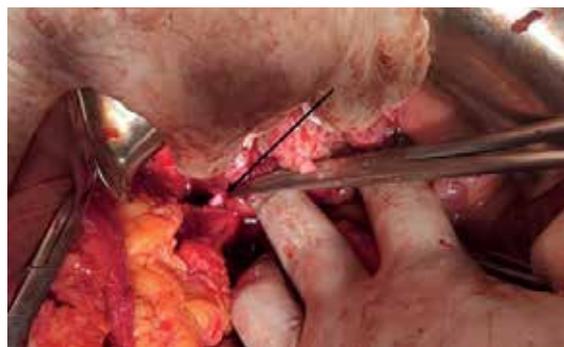


Рис. 4. Этап операции: внутри опухоли проходит obturatorный нерв

Fig. 4. Stage of the operation: the obturator nerve passes inside the tumor

Осложнения в послеоперационном периоде не отмечены, швы сняты на 10-е сутки, в эти же сроки удален уретральный катетер, самостоятельное мочеиспускание восстановилось, выписка в удовлетворительном состоянии произведена на 12-е сутки после операции.

Гистологическое исследование. Операционный материал на срезе представляет собой злокачественное образование, тесно прилегающее к нервным пучкам. Некоторые клетки с высоким ядерно-цитоплазматическим индексом, с минимальной цитоплазмой и круглыми ядрами (рис. 5). Отмечается очаг некроза, митотическая активность – 1–2/поле зрения. Опухоль прорастает в окружающую фиброзную ткань и 1 реактивный узел.

В миксоидной строме с очагами гиалиноза видны гиперцеллюлярные участки, состоящие из злокачественных

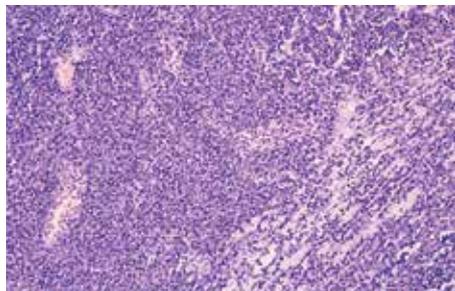


Рис. 5. Микроскопическая картина интраоперационного материала
Fig. 5. Microscopic picture of intraoperative material

клеток от округлого до веретеновидного строения. Клетки с умеренным полиморфизмом, цитоплазма скудная, ядра с видимыми пузырьковидными ядрышками.

При плановом гистологическом исследовании морфологическая картина злокачественного новообразования имела схожие признаки с такими опухолями, как рабдомиосаркома, лейомиосаркома, гастроинтестинальная стромальная опухоль, синовиальная саркома, миелоидная саркома и злокачественная шваннома (ЗШ). Неоплазия напоминала бифазную опухоль, состоящую из чередующихся очагов разнообразных структур. Имелись пласты из тесно расположенных веретенообразных структур, также мелкие округлые синие клетки с признаками незрелой дифференциации (рис. 6).

Для уточнения диагноза выполнено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование. Результаты анализа экспрессии *Myogenin*, *MyoD1* и *Desmin* оказались отрицательными, и первоначальный диагноз «рабдомиосаркома» был снят. Затем была создана панель ИГХ-маркеров,

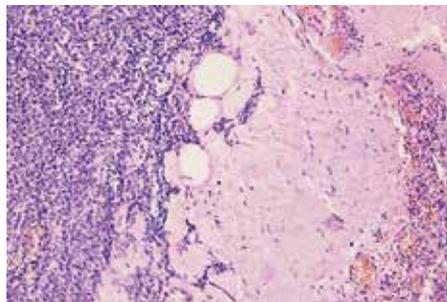


Рис. 6. Морфологическая картина низкодифференцированного новообразования. Окраска гематоксилином и эозином, ×100

Fig. 6. Morphological picture of a poorly differentiated neoplasm. Coloring hematoxylin-eosin stain, ×100

включающая *PanCK*, *CD117*, *DOG1*, *CD34*, *SMA*, *BCL2*, *MPO*, *TdT*, *CD99* и *S100*. Вопреки ожиданиям *PanCK*, *CD117*, *TdT*, *CD99* окрасили незначительные зоны в опухолевой ткани. Так как *CD34* и *DOG1* дали отрицательную реакцию, наличие гастроинтестинальной стромальной опухоли не подтвердилось. Несмотря на очаговую положительность, реакция *TdT* и *CD99*, *MPO* была отрицательной, в связи с чем диагноз миелоидной саркомы также был исключен. Бифазная синовиальная саркома и ЗШ оставались для дифференциального диагноза. С учетом диффузной и сильной экспрессии *S-100* и отрицательной реакции *BCL2* также была исключена синовиальная саркома. Были поставлены дополнительные маркеры для исключения меланомы, реакция *HMB45*, *MelanA* и *SOX10* отрицательная. Иммунофенотип резецированной опухоли соответствовал низкодифференцированной ЗШ (рис. 7).

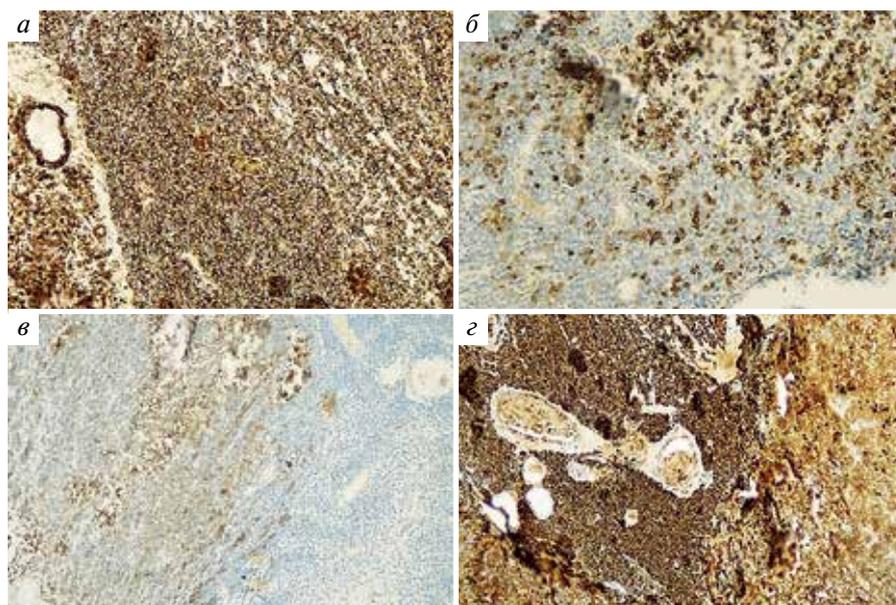


Рис. 7. Иммуногистохимическая (ИГХ) картина низкодифференцированной ЗШ: а – диффузная положительная экспрессия к *Vimentin*; б – очаговая положительная экспрессия к *PanCK*; в – очаговая положительная экспрессия к *CD117*; г – диффузная положительная реакция к *S100*. ИГХ-окрашивание, ×100

Fig. 7. Immunohistochemical (IHC) picture of poorly differentiated malignant schwannoma: а – diffuse positive expression of *Vimentin*; б – focal positive expression of *PanCK*; в – focal positive expression of *CD117*; г – diffuse positive reaction to *S100*. IHC staining, ×100

Обсуждение

Шваннома — редкая опухоль, возникающая из шванновских клеток миелинизированной нейтральной оболочки нервов [8]. Она составляет 3 % от общего числа всех забрюшинных опухолей [9], при этом в 5–18 % случаев отмечаются злокачественные ее формы [10]. По локализации злокачественная нейролеммома чаще всего поражает нервные сплетения верхней половины туловища, шеи, верхних конечностей, малого таза, реже локализуется в параспинальной и паравертебральной областях. Ретроперитонеальные шванномы — редкие опухоли, которые составляют 1–5 % всех ретроперитонеальных образований [4]. Клиническая картина этих опухолей обусловлена прогрессирующим ростом новообразования с возможным развитием неврологических симптомов. Описаны клинические случаи ЗШ с метастатическими поражениями легкого, миокарда, паранефральной жировой клетчатки справа и слева, парапанкреатической жировой клетчатки [11, 12]. Также известны статьи о пациентах со ЗШ ретропариетального расположения с вовлечением в процесс нижней полой вены. Представленное Ю.А. Степановой и соавт. клиническое наблюдение показывает сложности в диагностике шванномы забрюшинного пространства. Тщательная доопе-

рационная диагностика взаимоотношений и топография опухоли со всеми близлежащими органами и сосудами, по данным различных методов исследований, дает возможность хирургу определить самую оптимальную тактику лечения пациента [13]. ЗШ могут встречаться в разных локализациях человеческого организма. Например, О.Б. Лораном и соавт. подробно описан случай интраоперационной находки — выявления ЗШ, исходящей из мочеточника [14]. Это еще раз доказывает, что этот вид опухоли является диагностической «загадкой» для врачей хирургического профиля.

Заключение

Вышеописанное клиническое наблюдение демонстрирует сложности в диагностике ЗШ забрюшинного пространства. Колоссальное значение в лечении данной патологии имеет определение на дооперационном этапе взаимоотношений опухоли со всеми близлежащими органами и сосудами по данным различных методов лучевой диагностики. А также тщательное гистологическое и иммунофенотипическое исследования удаленного образования дают шанс с точностью определить характер опухоли и выработать правильную дальнейшую тактику лечения пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Xu H., Sha N., Li H.W. et al. A giant pelvic malignant schwannoma: a case report and literature review. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(11):15363–8.
- Kalafatis P., Kavantzas N., Pavlopoulos P.M. et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor of the urinary bladder in von Recklinghausen disease. *Urol Int* 2002;69(2):156–9. DOI: 10.1159/000065568
- Freitas V.A., Saliba M.C., Moraes E.C. et al. Malignant Schwannoma in patients with von Recklinghausen disease: report of two cases. *Braz J Otorhinolaringol* 2009;75(1):160. PMID: 19488580. DOI: 10.1016/s1808-8694(15)30851-x
- Cury J., Coelho R.F., Srougi M. Retroperitoneal schwannoma: case series and literature review. *Clinics (Sao Paulo)* 2007;62:359–62. PMID: 17589680. DOI: 10.1590/s1807-59322007000300024
- Lee E.J., Song K.J., Seo Y.S. et al. A solitary malignant schwannoma in the choana and nasal septum. *Case Rep Otolaryngol* 2014;2014:202910. PMID: 25276456. DOI: 10.1155/2014/202910
- Goh B.K., Tan Y.M., Chung Y.F. et al. Retroperitoneal schwannoma. *Am J Surg* 2006;192(1):14–8. PMID: 16769268. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2005.12.010
- Ziadi A., Saliba I. Malignant peripheral nerve sheath tumor of intracranial nerve: a case series review. *Auris Nasus Larynx* 2010;37(5):539–45. PMID: 20399579. DOI: 10.1016/j.anl.2010.02.009
- Vijayan S.K., Shetty S., Bhat S.R. et al. Retroperitoneal schwannoma: an atypical presentation. *J Clin Diagn Res* 2014;8(10):ND22–3. DOI: 10.7860/JCDR/2014/9255.5013
- Patocskai E.J., Tabatabaian M., Thomas M.J. Cellular schwannoma: a rare presacral tumour. *Can J Surg* 2002;45(2):141–4. PMID: 11939658
- Daneshmand S., Youssefzadeh D., Chamie K. et al. Benign retroperitoneal schwannoma: a case series and review of the literature. *Urology* 2003;62(6):993–7. DOI: 10.1016/s0090-4295(03)00792-1
- Бугаев В.Е., Никулин М.П., Меликов С.А. Особенности диагностики и хирургического лечения больших забрюшинными шванномами (обзор литературы). *Современная онкология* 2017;19(4):28–35. Bugaev V.E., Nikulin M.P., Melikov S.A. Principles of diagnosis and surgical treatment of patients with retroperitoneal schwannomas. *Sovremennaya onkologiya = Journal of modern oncology* 2017;19(4):28–35. (In Russ.).
- Тодоров С.С., Дерibas В.Ю., Казьмин А.С. и др. Редкая злокачественная опухоль оболочек периферического нерва с множественными метастазами: клинический случай. *Кубанский научный медицинский вестник* 2021;28(1):125–37. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-1-125-137 Todorov S.S., Deribas V.Yu., Kazmin A.S. et al. Peripheral nerve sheath malignancy with multiple metastasis: a rare clinical case. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik = Kuban scientific medical bulletin* 2021;28(1):125–37. (In Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-1-125-137
- Степанова Ю.А., Гришанков С.А., Карельская Н.А. и др. Неорганный забрюшинный шваннома (клиническое наблюдение). *Клиническая практика* 2016;2(26):58–66. Stepanova Yu.A., Grishankov S.A., Karelskaya N.A. et al. Retroperitoneal schwannoma (clinical case). *Klinicheskaya praktika = Journal of clinical practice* 2016;2(26):58–66. (In Russ.).
- Лоран О.Б., Франк Г.А., Андреева Ю.Ю. и др. Злокачественная шваннома мочеточника. *Урология* 2014;(2):78–83. Loran O.B., Frank G.A., Andreeva Yu.Yu. et al. Malignant schwannoma of the ureter. *Urologiya = Urologiia* 2014;(2):78–83. (In Russ.).

Вклад авторов

Н.Э. Атаханова: написание статьи;

Н.И. Турсунова, В.К. Яхьяева: сбор клинических данных, обработка материала;

У.И. Эсонтурдиев, Х.И. Мамажанов: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование;

Д.М. Алмурадова, Г.К. Ботиралиева: концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contributions

N.E. Atakhanova: writing the article;

N.I. Tursunova, V.K. Yahyaeva: clinical data collection, material processing;

U.I. Esonturdiyev, Kh.I. Mamazhanov: review of publications on the topic of the article, scientific editing;

D.M. Almuradova, G.K. Botiraliyeva: study concept and design; approval of the final version of the article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2023-13-4-68-71>

Клинический случай применения тонкоигльной пункции под эндосонографическим контролем в диагностике саркомы левого предсердия

М.Ю. Курданова, О.А. Малихова, Л.В. Черкес, И.А. Карасев, А.А. Салимова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Мадина Юсуповна Курданова Kurdanova.madina97@yandex.ru

Введение. За последние 30 лет благодаря развитию эндоскопических технологий и появлению тонкоигльной пункции под контролем эндоскопической эндосонографии стала возможна диагностика с предварительной верификацией опухолей сердца, что, в свою очередь, является несомненным преимуществом в выявлении кардиальной патологии. В работе представлено редкое клиническое наблюдение: выявление опухоли левого предсердия при помощи высокотехнологичных эндоскопических методик, в частности тонкоигльной пункционной биопсии. При изучении операционного материала с использованием иммуногистохимического исследования и флуоресцентной *in-situ* гибридизации окончательный диагноз звучал как «саркома интимы легочных сосудов». Диагностика саркомы интимы легочных сосудов является сложной клинической задачей, а трудности в постановке диагноза увеличивают сроки лечения. Наш опыт демонстрирует современную роль эндоскопии как минимально инвазивного метода диагностики внутрисердечных опухолей.

Ключевые слова: саркома интимы, эндоскопия, тонкоигльная пункция под контролем эндоскопического ультразвукового исследования, опухоль сердца

Для цитирования: Курданова М.Ю., Малихова О.А., Черкес Л.В. и др. Клинический случай применения тонкоигльной пункции под эндосонографическим контролем в диагностике саркомы левого предсердия. Хирургия и онкология 2023;13(4):68–71. DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2023-13-4-68-71>

Use of fine-needle puncture under endosonographic control in the diagnosis of left atrium sarcoma – case report

M. Yu. Kurdanova, O. A. Malikhova, L. V. Cherkes, I. A. Karasev, A. A. Salimova

N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Madina Yusupovna Kurdanova Kurdanova.madina97@yandex.ru

Background. Over the past 30 years, with the development of endoscopic technologies and the advent endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) it has become possible to diagnose with preliminary verification of cardiac tumors, which in turn is an undoubted advantage in detecting cardiac pathology. A rare clinical case is presented: the detection of a tumor of the left atrium using high-tech endoscopic techniques, in particular a EUS-FNA. When studying the surgical material using immunohistochemistry and FISH hybridization, the final diagnosis sounded like intimal sarcoma. Diagnosis of intimal sarcoma is a complex clinical task, and difficulties in making a diagnosis delay the duration of treatment. Our experience demonstrates the modern role of endoscopy as a minimally invasive method of diagnosing intracardiac tumors.

Keywords: intimal sarcoma, endoscopy, endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration, endosonography, cardiac tumors

For citation: Kurdanova M. Yu., Malikhova O. A., Cherkes L. V. et al. Intracardiac eus-guided fna for diagnosing cardiac tumors. Case report. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2023;13(4):68–71. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2023-13-4-68-71>

Введение

Тонкоигольная пункция под контролем эндоскопической ультразвукографии (ЭУС-ТИП) в настоящее время имеет широкое применение в диагностике и лечении как гастроинтестинальной, так и перигастральной патологии [1]. Метод позволяет определить локализацию, размеры опухолевого поражения, состояние регионарных лимфатических узлов, а также осуществлять цитоморфологическую верификацию [2]. ЭУС-ТИП активно используется в стадировании рака легкого, биопсии лимфатических узлов средостения. Хотя эндосонография обеспечивает доступ к пункции левого предсердия, ее использование для диагностики опухолей сердца практически не изучено. При обзоре литературы найдены лишь отдельные серии случаев использования ЭУС-ТИП в подобных целях.

Первичные опухоли сердца являются редкой патологией, требующей зачастую открытого оперативного вмешательства. Они имеют высокий метастатический потенциал и быстро прогрессируют, частота их встречаемости при изучении биопсийного материала не превышает 0,002 % [3]. Отсутствие патогномичных симптомов, редкость патологии затрудняют диагностику. Опухоли левого предсердия обычно препятствуют кровотоку или вызывают митральную регургитацию. Зачастую пациенты с подобным диагнозом — пациенты, физически не готовые к проведению операции на открытом сердце в диагностических целях. В связи с этим внедрение малоинвазивных техник верификации представляется наиболее актуальным направлением.

К эндосонографическим признакам злокачественных опухолей сердца относятся: внесептальная локализация, инвазия в легочную вену, множественный характер поражения, широкое прикрепление к стенке левого предсердия и полусолидная консистенция [5].

Клинический случай

Пациентка, 49 лет, поступила в клинику с жалобами на эпизоды головокружения и дисфагии, индекс массы тела на момент обращения составлял 25. Ранее не обследовалась. Гемодинамические, гематологические и биохимические показатели регистрировались в пределах нормы. Семейный анамнез — без особенностей. Вредные привычки отрицала.

Для выяснения причин дисфагии пациентке была назначена эзофагогастродуоденоскопия, при проведении которой была отмечена компрессия пищевода в верхнегрудном отделе. Видеоэндоскоп был заменен на эхоэндоскоп. При сканировании из просвета пищевода в полости левого предсердия определялось массивное гипозоногенное образование (рис. 1, 2). Акустическое окно, через которое возможно было выполнить пункционную биопсию, проходило через миокард. Для оценки распространенности опухоли было принято решение о проведении компьютерной томографии (КТ) и эхокардиография.



Рис. 1. Эндосонографическая картина: в полости левого предсердия определяется массивное гипозоногенное образование, интимно прилежащее к митральному клапану и пролабирующее в полость левого желудочка

Fig. 1. Endosonographic picture: a massive hypoechoic mass is determined in the left atrium, intimately adjacent to the mitral valve and prolapsing into the left ventricle



Рис. 2. Эндосонографическая картина: в полости образования визуализируется пункционная игла 22G

Fig. 2. Endosonographic picture: 22-gauge standard fine-needle aspiration needle visualized in the tumor

При проведении эхокардиографии определялся стеноз митрального клапана за счет обструкции образованием, расширение левого предсердия, признаки легочной гипертензии (систолическое давление в легочной артерии — 40 мм рт. ст., фракция выброса — 69 %).

На КТ органов грудной клетки определялось узловое образование в ушке левого предсердия размерами до 3,1 × 1,6 см, которое достигало митрального клапана без явных признаков его прорастания (что оказалось ошибочным: клапан был вовлечен), а также узел в полости левого предсердия размерами до 5,2 × 2,5 см, прораставший его заднюю стенку и инфильтрировавший средостение (рис. 3).

Пациентке, учитывая инструментальные данные, на первом этапе было принято решение провести ЭУС-ТИП. Для пункции была использована игла 22 G. Материал был отправлен на морфологическое исследование. Эндосонографические признаки соответствовали злокачественной опухоли, вероятнее всего — саркоме. Результат цитологического экспресс-исследования на месте (ROSE) подтвердил наличие злокачественных



Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки. Образование в полости левого предсердия размером до 5,2 × 2,5 см распространяется на нижнюю легочную вену, в ветвях которой определяются дефекты контрастирования

Fig. 3. Computed tomography of the chest. A mass in the left atrial cavity measuring up to 5.2 × 2.5 cm extends into the inferior pulmonary vein, with contrast defects in its branches

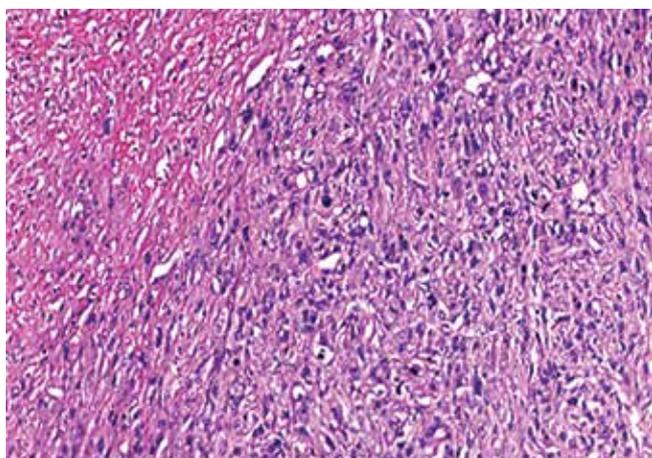


Рис. 4. Гистологическая картина саркомы с выраженным ядерным плеоморфизмом

Fig. 4. Histological picture of sarcoma with nuclear pleomorphism

опухолевых клеток. Возможных осложнений — кровотечения, аритмий, инфекций и пр. — не отмечено.

Пациентка была обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме, по решению которого в последующем переведена в профильный кардиологический стационар, где, учитывая вышеописанные данные, было выполнено оперативное вмешательство — протезирование митрального клапана биологическим протезом, удаление опухоли левого предсердия, пластика стенки левого предсердия заплатой из ксеноперикарда.

Окончательный диагноз был сформулирован после изучения операционного материала. Микроскопическое описание: фрагменты стенки предсердия с разрастанием на эндокардиальной поверхности экзофитной саркоматозной опухоли с бесструктурным ростом, выраженным

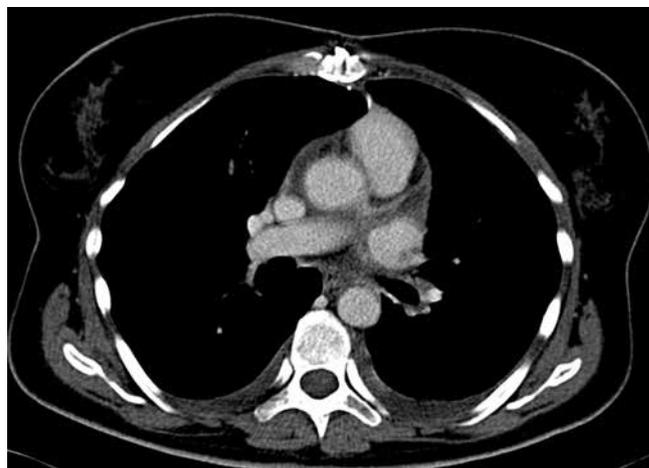


Рис. 5. Контрольная компьютерная томография органов грудной клетки: полость левого предсердия уменьшена в объеме

Fig. 5. Control computed tomography of the chest organs: left atrial cavity is reduced in size

ядерным плеоморфизмом, обильным фибромиксоидным матриксом, очагами организуемого некроза (рис. 4).

С целью уточнения линии дифференцировки опухоли было проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к S-100, CD31, Myo-D1, миогенину, десмину, SMA, CD34. Иммуноморфологические признаки опухоли были крайне подозрительны в отношении интимальной саркомы high grade. Методом флуоресцентной *in situ* гибридизации в 95 % опухолевых клеток была обнаружена амплификация гена MDM2.

С учетом выявленной амплификации MDM2 новообразование сердца классифицировали как интимальную саркому легочных сосудов высокой степени злокачественности.

Обсуждение

Эндоскопическая ультразвукография сердца и перикардиальной области осуществляется транспищеводно. Первые экспериментальные вмешательства на сердце с использованием данной технологии были успешно выполнены А. Fritscher-Ravens и соавт. на модели свиньи [8]. Также имеется сообщение об успешном терапевтическом дренировании кисты перикарда [9].

При проведении контрольного обследования (апрель 2023) у пациентки на КТ ОГК с внутривенным контрастированием полость левого предсердия уменьшена в объеме, толщина задней стенки достигает 1 см (рис. 5).

Отдаленный послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка в удовлетворительном состоянии была выписана.

Заключение

Наше наблюдение демонстрирует, что эндосонография с последующей пункционной биопсией может быть полезной опцией в диагностике опухолей сердца.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Wang H.Q., Sun A.Q., Liu P. et al. Clinicopathological features of pulmonary artery and vein intimal sarcomas: case series of rare pulmonary vessel intimal sarcoma. *Transl Cancer Res* 2021;10(6):3033–43. DOI: 10.21037/tcr-20-3468
2. Moon J.Ch., Park S.W., Kim S.H. et al. Clinical and technical guideline for endoscopic ultrasound (EUS) – guided tissue acquisition of pancreatic solid tumor: Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy (KSGE). *Gut Liver* 2021;15(3): 354–74. DOI: 10.5009/gnl20302
3. Bussani R., Castrichini M., Restivo L. et al. Cardiac tumors: diagnosis, prognosis and treatment. *Curr Cardiol Rep* 2020;22(12):169. DOI: 10.1007/s11886-020-01420-z
4. Campisi A., Ciarrocchi A.P., Asadi N., Dell'Amore A. Primary and secondary cardiac tumors: clinical presentation, diagnosis, surgical treatment, and results. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2022;70(2):107–15. DOI: 10.1007/s11748-021-01754-7
5. Pino P.G., Moreo A., Lestuzzi C. Differential diagnosis of cardiac tumors: General consideration and echocardiographic approach. *J Clin Ultrasound* 2022;50(8):1177–93. DOI: 10.1002/jcu.23309
6. Nishizaki Y., Yamagami S., Myojin M. et al. A murmur-free giant myxoma discovered incidentally on abdominal ultrasonography. *Intern Med* 2013;52(22):2529–31. DOI: 10.2169/internalmedicine.52.0373
7. Mankad R., Herrmann J. Cardiac tumors: echo assessment. *Echo Res Pract* 2016;3(4):R65–77. DOI: 10.1530/ERP-16-0035
8. Fritscher-Ravens A., Ganbari A., Mosse C.A. et al. Transesophageal endoscopic ultrasound-guided access to the heart. *Endoscopy* 2007;39:385–9. DOI: 10.1055/s-2007-966440
9. Larghi A., Stobinski M., Galasso D. et al. EUS-guided drainage of a pericardial cyst: Closer to the heart (with video) *Gastrointest Endosc* 2009;70:1273–4. DOI: 10.1016/j.gie.2009.05.006

Вклад авторов

М.Ю. Курданова: написание статьи;
О.А. Малихова: концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи;
Л.В. Черкес, И.А. Карасев: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование;
А.А. Салимова: сбор и обработка материала.

Authors' contributions

M.Yu. Kurdanova: writing the article;
O.A. Malikhova: study concept and design, approval of the final version of the article;
L.V. Cherkas, I.A. Karasev: review of publications on the topic of the article, scientific editing;
A.A. Salimova: data collection and processing.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Ю. Курданова / M.Yu. Kurdanova: <https://orcid.org/0000-0002-7039-8857>
О.А. Малихова / O.A. Malikhova: <https://orcid.org/0000-0003-0829-7809>
Л.В. Черкес / L.V. Cherkas: <https://orcid.org/0000-0002-6943-6457>
А.А. Салимова / A.A. Salimova: <https://orcid.org/0000-0002-5614-8405>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.