

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.345-006.6-085+615.37+616.351-089.85+616.348-089.85
© Коллектив авторов, 2017

Э.Т. Идиятуллина^{1,2}, В.Н.Павлов¹, Ye Yuan², Benzhi Cai²
**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЛЕЧЕНИИ
КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С МЕТАСТАЗАМИ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²Department of Clinical Pharmacy, The Second Affiliated Hospital,
Harbin Medical University, Harbin, China

Колоректальный рак (КРР) – группа злокачественных новообразований эпителиального происхождения, расположенных в области толстой кишки и анального канала. КРР является одной из самых часто встречающихся форм рака, составляет почти 10% от общего количества диагностированных случаев злокачественных эпителиальных опухолей во всем мире. Распространенность колоректального рака в различных географических зонах сильно различается. Самая высокая заболеваемость выявляется в США, Австралии и странах Западной Европы.

За последние 10-15 лет значительно изменилось отношение к пациентам с диссеминированными формами КРР благодаря прогрессу в хирургическом лечении метастатических поражений и появлению новых лекарственных препаратов. Наиболее перспективным направлением в лечении синхронных метастазов является выполнение хирургических вмешательств, при которых одновременно осуществляется удаление первичной опухоли и метастазов.

Необходимы дальнейшие исследования КРР с изолированными метастазами, что повысит клиническую эффективность и безопасность лечения.

Ключевые слова: колоректальный рак, печень, метастазы, лечение, резекция, химиотерапия.

E.T. Idiatullina, V.N. Pavlov, Ye Yuan, Benzhi Cai
**MODERN VIEWS TO TREATMENT
OF COLORECTAL CANCER PATIENTS WITH METASTASES**

Colorectal cancer (CRC) is a group of benign neoplasms of epithelial nature, located in the large bowel and anal canal. CRC is one of the commonest cancers, making up almost 10% of all diagnosed cases of benign epithelial tumors worldwide. The prevalence of CRC in different geographical areas varies a lot. The highest morbidity has been revealed in the USA, Australia and Western Europe.

Over the last 10-15 years the treatment of patients with liver metastases has significantly changed due to the progress in surgical treatment of metastatic lesions of the liver and the emergence of new drugs. The most promising direction in the treatment of synchronous intrahepatic metastases is a surgery, which is carried out simultaneously with removal of the primary tumor and metastases in the liver.

Further investigations of CRC with isolated metastases are required. It will increase clinical efficacy and safety of treatment.

Key words: colorectal cancer, liver, metastases, treatment, resection, chemotherapy.

В развитых странах мира колоректальный рак (КРР) занимает третье место в структуре заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний [3,4,15].

В Российской Федерации КРР находится на 4–5 местах в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований [3,4,9].

В 2014 году в Российской Федерации зарегистрировано 35089 новых случаев злокачественных новообразований ободочной кишки и 26785 случаев злокачественных опухолей прямой кишки и анального канала [9].

У лиц старше 50 лет наиболее часто выявляется рак толстого кишечника (РТК) [4].

В общей сложности у 20% пациентов с КРР на момент постановки диагноза имеются отдаленные метастазы, а примерно у 25-30% из них обнаруживаются изолированные метастазы в печени. Метастазирование в печень происходит по системе воротной вены, обеспечивающей перенос опухолевых эмболов

прямым путем в капиллярную сеть печени, которая при данном типе метастазирования служит первым фильтром. Средняя продолжительность жизни больных с метастатическим поражением печени без специфического лечения составляет менее 1 года, а при синхронном метастазировании – 4,5 месяца с момента установления диагноза [7,13,14].

Лечение больных КРР с метастатическим поражением печени является сложной задачей и по мнению большинства специалистов должно быть комбинированным, включающим хирургический метод, химиотерапию (ХТ), иммунотерапию [7].

Хирургический подход в лечении колоректального рака

Основной метод лечения колоректального рака – хирургический. Объем операции определяется стадией и локализацией новообразования, степенью нарушения кишечной проходимости, тяжестью осложнений, общим состоянием и возрастом больного. Обычно

выполняют резекцию сегмента кишки, одновременно удаляя близлежащие лимфоузлы и околокишечную клетчатку. При колоректальном раке нижних отделов кишечника в зависимости от локализации новообразования осуществляют брюшно-анальную экстирпацию (удаление кишки вместе с замыкательным аппаратом и наложение сигмостомы) или сфинктеросохраняющую резекцию (удаление пораженного отдела кишечника с низведением сигмовидной кишки при сохранении замыкательного аппарата) [2,6,8,10].

При распространении колоректального рака на другие отделы кишечника, желудок и брюшную стенку без отдаленного метастазирования выполняют расширенные операции. При колоректальном раке, осложненном кишечной непроходимостью и перфорацией кишечника, проводят двух- или трехэтапные хирургические вмешательства. Сначала накладывают колостому, новообразование удаляют сразу или через

некоторое время. Колостому закрывают через несколько месяцев после первой операции. Назначают пред- и послеоперационную химиотерапию и радиотерапию [1,7,10].

Основным принципом в лечении злокачественных опухолей толстой кишки является строгое соблюдение онкологического радикализма, в основу которого положено два кардинальных положения: широкий объем удаляемых тканей, в которых могут содержаться очаги опухолевого роста, и стремление к максимальному предотвращению диссеминации раковых клеток [7,10].

Одной из причин возникновения метастазов и рецидивов является недостаточная радикальность хирургического вмешательства [2,19,20].

Рекомендованные объемы хирургических вмешательств при колоректальном раке различных локализаций представлены в таблице [1,2,5,6,7,16,17].

Таблица

Типовые операции при различных локализациях опухоли ободочной кишки (по Н.Н. Симонову, 2000)	
Локализация опухоли	Типовая операция
Слепая кишка, восходящая ободочная кишка	Правосторонняя гемиколэктомия
Печёночный угол (правая треть поперечной ободочной кишки)	Расширенная правосторонняя гемиколэктомия
Селезеночный угол (правая треть поперечной ободочной кишки)	Расширенная левосторонняя гемиколэктомия
Нисходящая ободочная кишка, сигмовидная кишка (проксимальная треть)	Левосторонняя гемиколэктомия
Сигмовидная кишка (дистальные 2/3)	Резекция сигмовидной кишки, операция Гартмана
Средняя треть поперечно-ободочной кишки	Субтотальная колэктомия

Несмотря на то, что на сегодня остается много нерешенных вопросов в выборе варианта, объема и сроков вмешательства, признано целесообразным выполнение резекций печени по поводу метастазов КРР. Тенденция к расширению показаний к удалению резектабельных метастазов при резектабельной первичной опухоли поддерживается большинством специалистов [7,10,12,13,14].

При наличии синхронных внутривисцеральных метастазов многие специалисты склоняются к одновременному удалению первичной опухоли и метастазов в печени [7,10].

Место химиотерапии в лечении колоректального рака

Химиотерапия является одним из методов комплексного лечения колоректального рака наряду с хирургией и лучевой терапией. Очень важно подчеркнуть, что химиотерапия может быть компонентом радикального лечения, когда речь идет о ее применении в потенциально излечимых случаях. В некоторых случаях назначение химиотерапии целесообразно в дооперационный период, чтобы уменьшить опухоль и увеличить операбельность пораженных болезнью участков. При раке прямой

кишки чаще всего предоперационная химиотерапия сочетается с лучевой терапией [11].

В послеоперационный период химиотерапевтическое лечение проводится в том случае, если в операционном материале морфологи обнаруживают пораженные лимфатические узлы. Воздействие химическими агентами значительно улучшает результаты лечения и повышает вероятность длительного безрецидивного периода. Химиотерапия может назначаться и при отсутствии поражения лимфатических узлов, если опухоль имела большие размеры, отмечались распад или явления кишечной непроходимости [12,13].

В качестве химиотерапевтического лечения может применяться как монотерапия (лечение одним противоопухолевым препаратом), так и полихимиотерапия (использование комбинаций нескольких препаратов). К сожалению, около 70 процентов колоректальных опухолей в момент первичного выявления диагностируются на поздних стадиях (местно-распространенных или с наличием отдаленных метастазов), поэтому в большинстве случаев применяется более агрессивное лечение. Пациенты с четвертой стадией рака чаще всего по-

лучают так называемую паллиативную химиотерапию, которая применяется для продления жизни и улучшения ее качества. Успехи паллиативного противоопухолевого лечения в последние десятилетия весьма значительны, и пациенты с запущенными стадиями заболевания могут прожить долгую активную жизнь [16,17].

Классическая химиотерапия

Существует не так много химических агентов, которые доказали свою эффективность в лечении колоректального рака. Это прежде всего препараты: 5-фторурацил в сочетании с лейковорином, капецитабин, иринотекан и оксалиплатин. Данные препараты применяются много лет, их использование основано на серьезной доказательной базе, и именно они включены в протоколы лечения колоректального рака [18].

В последнее время в лечении опухолей других локализаций появились новые химиотерапевтические агенты, но их эффективность в лечении колоректального рака не доказана. Во-первых, опухоли желудочно-кишечного тракта относятся к числу химиоустойчивых; во-вторых, разработке классических цитотоксических противоопухолевых препаратов в последние годы уделяется меньше времени и усилий – производители больше внимание уделяют разработке так называемых таргетных препаратов узконаправленного целевого действия [13,17,18].

Таргетная терапия

Таргетная терапия – это направление, которое активно развивается в течение двух последних десятилетий. Суть этой терапии заключается в целевом воздействии на определенные механизмы функционирования опухолевых клеток. Например, необходимым фактором развития опухоли является развитие собственной сети патологических кровеносных сосудов – неоангиогенез. Разработан препарат бевацизумаб – моноклональное антитело, которое связывает сосудистый фактор роста. Препятствуя неоангиогенезу, бевацизумаб улучшает эффективность противоопухолевой химиотерапии и уменьшает возможность развития новых метастазов. [18,20].

В мировой практике для лечения метастазирующего колоректального рака используется целый ряд таргетных препаратов, арсенал которых постепенно пополняется. Следующие четыре таргетных препарата, используемые в лечении рака толстой и прямой кишок, это: бевацизумаб, цетуксимаб, панитумумаб и регорафениб. У каждого из них своя точка приложения. Для эффективного применения цетуксимаба и панитумумаба необходимы

генетическое тестирование и подтверждение отсутствия мутаций генов KRAS и NRAS; при наличии мутаций в этих генах данные препараты работать не будут. Бевацизумаб – универсальный препарат; он может применяться независимо от наличия мутаций во всех клинических случаях [18,20].

Таргетные препараты целесообразно использовать в основном при метастатическом колоректальном раке, то есть в составе паллиативных режимов противоопухолевого лечения. Благодаря такому подходу появилась возможность уменьшить очаги поражения, длительное время контролировать болезнь, а также в отдельных случаях перевести метастатический процесс в операбельную форму [7].

Перспективным направлением клинических исследований в лечении колоректального рака является применение ингибиторов иммунных процессов. Эти препараты работают путем ориентации молекул, которые тормозят иммунный ответ. Блокируя эти молекулы, ингибиторы включают или повышают уже существующие противораковые иммунные реакции. В настоящее время исследуется их потенциальная эффективность в лечении опухолей желудочно-кишечного тракта [18,20].

Иммунотерапия солидных опухолей в настоящий момент находится в фазе интенсивного накопления новых знаний и зарождения новых многообещающих методик. Особенно перспективными видятся исследования в области поиска новых контрольных точек иммунитета, разработки высокоэффективных иммунных адьювантов на основе рекомбинантных вирусов для улучшения результатов применения противораковых вакцин, а также конструирования химерных рецепторов Т-клеток, применяющихся для адоптивной иммунотерапии. Приведены некоторые результаты клинических исследований иммунотерапевтических средств, а также экспериментальных исследований на животных, которые открывают новые перспективы в лечении рака толстой кишки [7].

Таким образом, лечение колоректального рака с отдаленными метастазами до настоящего времени не имеет единых стандартов, не разработана унифицированная тактика в отношении данной категории пациентов. В современной литературе недостаточно полно отражены вопросы, касающиеся возможностей улучшения отдаленных результатов лечения больных с метастазами, и поэтому необходимо проведение дальнейших углубленных исследований для совершенствования подходов и повышения эффективности и безопасности лечения данной категории больных.

Сведения об авторах статьи:

Идиятуллина Элина Тимербулатовна – аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: elina.idiatullina@mail.ru
Павлов Валентин Николаевич – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, зав. кафедрой урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pavlov@bashgmu.ru
Ye Yuan – Ph.D, Postdoctor, Department of Clinical Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University. Address: №246 Xuefu Road, Nangang district, Harbin, China. E-mail: yuanye_hmu@126.com
Benzhi Cai – Ph.D, Professor, Director of Clinical Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University. Address: №246 Xuefu Road, Nangang district, Harbin, China. E-mail: caibz@ems.hrbmu.edu.cn

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадальянц Д.А. Метастазы и рецидивы колоректального рака: статистика, диагностика, лечение: автореф. дис.... канд. мед. наук / Д.А. Бадальянц. – Ростов-на-Дону, 2011. – 159 с.
2. Давыдов, М.И. Аортоподвздошно-тазовая лимфодиссекция в хирургическом и комбинированном лечении больных раком прямой кишки: воображение востока и разум запада (обзор) / М.И. Давыдов, А.О. Расулов, С.С. Гордеев // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2013. – Т. 24, № 3-4. – С. 3-11.
3. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель. – М.: Изд. группа РОНЦ, 2014. – 226 с.
4. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им П.А. Герцена, филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, 2015. – 236 с.
5. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества клинической онкологии (ESMO) / ред. и рус. пер. С.А. Тюлядина [и др.]. – М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2014. – 436 с.
6. Онкология: нац. руководство / гл. ред. В.И. Чиссов [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 1072 с. (Серия «Ассоциация мед. обществ по качеству»).
7. Современные подходы к лечению больных колоректальным раком с метастазами в печень: обзор литературы / С.В. Горчаков [и др.] // Вестник СПбГУ. – Сер. 11, 2015. – Вып. 3. – С. 55-68.
8. Современные принципы хирургического лечения рака ободочной кишки / Н.Н. Симонов [и др.] // Практическая онкология. – 2000. – № 1. – С. 14-18.
9. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. [Электронный ресурс] / под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. URL: http://www.ronc.ru/attachments/article/2034/stat_2012.pdf (дата обращения 25.08.2017).
10. Хирургическая тактика в лечении больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печень / Ю.И. Патютко [и др.] // Онкологическая колопроктология. – 2011. – № 2. – С. 13-19.
11. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2012. – 256 с.
12. Эволюция подходов к лечению рака толстой кишки, осложненного толстокишечной непроходимостью / Е.Е. Ачкасов [и др.] // Хирург. – 2012. – № 3. – С. 54-62.
13. A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status / Wittekind C. [et al.] // Cancer. 2009. – Vol. 115(15). – P. 3483-3488.
14. Complete mesocolic resection and extended lymphadenectomy for colon cancer: a systematic review / S. Killeen [et al.] // Colorectal Dis. – 2014. – Vol. 16, № 8. – P. 577-594.
15. GLOBOCAN [Electronic resource] – 2012 – URL: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (date of the application 26.08.2017).
16. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy / Kopetz S. [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27. – P. 3677-3683.
17. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement / Abdalla E. [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2006. – Vol. 13. – P. 1271-1280.
18. Neoadjuvantchemoradiotherapy affects the indications for lateral pelvic node dissection in mid/low rectal cancer with clinically suspected lateral node involvement: a multicenter retrospective cohort study / H.K. Oh [et al.] // Ann SurgOncol. – 2014. – Vol. 21. – P. 2280-2287.
19. Peritoneal carcinomatosis is less frequently diagnosed during laparoscopic surgery compared to open surgery in patients with colorectal cancer / I. Thomassen, Y.R. van Gestel, A.G. Aalbers [et al.] // Eur. J. SurgOncol. – 2014. – Vol. 40. – P. 511-514.
20. Revisiting the treatment strategy for rectal cancer through the pattern of local recurrence / S. Hasegawa, [et al.] // Eur. J. of Surgical Oncology. – 2016. – Vol. 27. – P. 0748-7983.

УДК 575.117.2:616-006.04

© И.В. Сахаутдинова, Е.С. Капора, 2017

И.В. Сахаутдинова, Е.С. Капора
**ПОТЕНЦИАЛ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЛИННЫХ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК
 В ДИАГНОСТИКЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
 В ЦЕЛОМ И РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В ЧАСТНОСТИ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Рак шейки матки является лидирующим среди онкологических заболеваний женской репродуктивной системы. Большинство исследований последнего десятилетия посвящены вопросам ранней диагностики и прогнозирования опухолевого процесса. Одними из перспективных биомаркеров опухолевого процесса являются длинные некодирующие РНК – ключевые регуляторы большинства внутриклеточных процессов. В обзоре рассмотрены перспективы поиска новых длинных некодирующих РНК и использования их потенциала в диагностике онкологических заболеваний в целом и рака шейки матки в частности.

Ключевые слова: рак шейки матки, цервикальный канцерогенез, длинные некодирующие РНК.