



РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ В ТЕЧЕНИИ И ЛЕЧЕНИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Т.Н.Гарманова, М.И.Бредихин, И.А.Тулина, П.В.Царьков

Клиника колопроктологии и малоинвазивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)», 119435, Российская Федерация, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Резюме

Одним из факторов, влияющих на эффективность лечения и определяющих прогноз заболевания больного колоректальным раком, может быть воспалительный статус как до, так и после оперативного лечения. Обзор посвящен описанию возможных механизмов связи воспалительного статуса в организме пациента и онкогенеза опухоли. Особое внимание уделено способности опухолевых клеток модифицировать клетки иммунной системы из противоонкогенных в проонкогенные. В работе рассмотрена попытка представления единой концепции влияния послеоперационных осложнений на рецидивирование опухоли в свете воспалительного ответа организма на оперативное вмешательство.

Ключевые слова:

колоректальный рак, онкогенез, воспалительный статус, инфекционные осложнения, прогноз исхода заболевания, рецидив

Оформление ссылки для цитирования статьи

Гарманова Т.Н., Бредихин М.И., Тулина И.А., Царьков П.В. Роль воспаления в течении и лечении колоректального рака. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(4): 36-45. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-4

Для корреспонденции

Гарманова Татьяна Николаевна, к.м.н., доцент кафедры хирургии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)»
Адрес: 119435, Российская Федерация, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1
E-mail: tatianagarmanova@gmail.com
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Информация о финансировании. Не сообщалось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 17.09.2018 г., принята к печати 10.12.2018 г.

REVIEW

DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-4

THE ROLE OF INFLAMMATION IN PATHOGENESIS AND TREATMENT OF COLORECTAL CANCER

T.N.Garmanova, M.I.Bredikhin, I.A.Tulina, P.V.Tsarkov

Clinic of Colorectal and Minimally Invasive Surgery of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 1/1 Pogodinskaya str., Moscow, 119435, Russian Federation

Abstract

One of the factors affecting the effectiveness of treatment and determining the prognosis of a patient with colorectal cancer may be inflammatory status both before and after surgical treatment. The review is devoted to the description of possible mechanisms of relationa between patient's inflammatory status and oncogenesis. Particular attention is paid to the ability of tumor cells to modify the immune cells from the antioncogenic to prooncogenic status. The paper makes an attempt to present a unified concept of the impact of postoperative complications on tumor recurrence in the light of the inflammatory response to surgical intervention.

Keywords:

colorectal cancer, oncogenesis, inflammatory status, infectious complications, disease prognosis, recurrence

For citation

Garmanova T.N., Bredikhin M.I., Tulina I.A., Tsarkov P.V. The role of inflammation in pathogenesis and treatment of colorectal cancer. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(4): 36-45. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-4

For correspondence

Tat'yana N. Garmanova, MD, PhD, associate professor, department of surgery of medical and prophylactic faculty, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 1/1 Pogodinskaya str., Moscow, 119435, Russian Federation

E-mail: tatianagarmanova@gmail.com

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Information about funding. Not reported.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 17.09.2018, accepted for publication 10.12.2018

Еще Рудольф Вирхов в 1863 г. впервые предположил наличие связи между хроническим воспалением и развитием онкологических заболеваний. С тех пор эта связь не только достаточно полно обоснована, но и сделала еще более сложным изучение онкологических заболеваний, которые исходно считались в основном следствием лишь возникновения спорадических мутаций. Воспаление играет важную роль в пролиферации клеток опухоли, ангиогенезе и метастазировании, а также защищает опухоль от иммунной системы. Микроокружение опухоли является одним из важных факторов, влияющих на ее агрессивность, способность к прогрессии и метастазированию. Микроокружение опухоли меняется по мере ее роста и прогрессирования. Значимое влияние на микроокружение оказывают не только местные факторы, связанные с опухолью, но и циркулирующие клетки иммунной системы и медиаторы воспаления.

Несмотря на то что в области диагностики и лечения колоректального рака (КРР) достигнуты значительные успехи, в настоящее время продолжается поиск факторов, влияющих на эффективность лечения и определяющих прогноз для жизни больного. Одним из таких факторов может быть воспалительный статус больного КРР как до, так и после операции. Инфекционные осложнения являются основной причиной развития воспалительных реакций после операции. Возникновение этих осложнений приводит к увеличению стоимости лечения, продолжительности пребывания пациентов в больнице и, в конечном счете, — и смертности [1–3]. Более того, есть мнение, что послеоперационные инфекционные осложнения могут способствовать более высокой частоте рецидивирования и низкой выживаемости не только при КРР, но и при раке шейки матки и пищевода [4]. Увеличивается доказательная база связи послеоперационных инфекционных осложнений, особенно при несостоятельности анастомоза, и плохого долгосрочного прогноза [5].

В процессе прогрессирования и роста опухоли одно из ведущих мест отводится взаимодействию опухоли с микроокружением. По мере роста и развития опухоли находящиеся в ее окружении клетки иммунной системы изменяются, перепрограммируются и превращаются в проонкогенные. Фибробласты и макрофаги из микроокружения опухоли должны подавлять ее рост, однако эти клетки могут «обучаться» опухоли и проявлять проонкогенные свойства. Опухоль-ассоциированные фибробласты (CAF) — это один из основных источников сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), который поддерживает ангиогенез во время роста опухоли, а также активирует NF-κB сигнальный путь, который

способствует дальнейшему канцерогенезу. Опухоль инфильтрируется моноцитами, которые под воздействием секретируемых опухолью сигнальных молекул дифференцируются в макрофаги. Так называемые «опухоль-ассоциированные макрофаги» (tumor-associated macrophages, TAM) представляют собой особый класс иммунных клеток, которые в большом количестве присутствуют в микроокружении опухоли и принимают значительное участие в воспалительных реакциях, связанных с опухолью.

Макрофаги, тромбоциты и мезенхимальные стволовые клетки (MSC) способствуют эпителиально-мезенхимальной трансформации опухолевых клеток первичного очага. Это позволяет им отделяться от соседних эпителиальных клеток и приобретать подвижный и инвазивный фенотип. В кровеносном русле тромбоциты и компоненты свертывающей системы обеспечивают выживаемость опухолевых клеток, защищая их от распознавания цитотоксическими иммунными клетками [6, 7]. Активированные тромбоциты способствуют экстравазации клеток опухоли, а также индуцируют неоангиогенез [8]. Кроме того, медиаторы воспаления, такие как интерлейкины IL-1, IL-3 и IL-6, стимулируют пролиферацию мегакариоцитов, ответственных за выработку тромбоцитов [6, 9]. Исходя из этого, можно считать, что концентрация тромбоцитов отражает степень выраженности системного воспалительного ответа, индуцированного опухолью.

В местах образования метастазов, например в легких, фибробласты принимают участие в создании «преметастатических ниш». Несколько типов клеток способствуют неоангиогенезу метастазов, в том числе предшественники дендритных клеток, гематопозитические клетки-предшественники (HPC) и эндотелиальные клетки-предшественники (EPC), которые экспрессируют рецепторы VEGF. Тромбоциты и компоненты свертывающей системы являются важными медиаторами метастатического роста, поскольку они препятствуют способности натуральных киллеров (NK-клеток) разрушать микрометастазы и поддерживать образование сгустка, что, в свою очередь, приводит к инфильтрации ткани супрессорными клетками миелоидного происхождения (MDSC) [10].

Возникшая по любому механизму опухоль стимулирует инфильтрацию собственной стромы иммунными клетками, синтез биологически активных веществ, что на уровне организма отражается в развитии воспалительной реакции различной выраженности. Возникающие воспалительные изменения способствуют распространению опухоли, метастазированию и активации «спящих» метастазов. Степень выраженности воспалительных изменений

может как отражать активность опухоли, так и быть использована как прогностический фактор дальнейшего развития самой опухоли, вероятности ее метастазирования и наличия «спящих» метастазов.

Целью нашего обзора стало изучение вопросов влияния воспалительного статуса больных КРР в процессе хирургического лечения, инфекционных осложнений операций на отдаленные онкологические исходы, а также описание известных и возможных патогенетических механизмов связи этих состояний.

В данном обзоре мы не будем говорить о хроническом воспалении в кишечной стенке, которое может быть первичной причиной возникновения опухоли, а постараемся осветить связь воспалительных изменений разного генеза и прогноза лечения КРР.

Системная воспалительная реакция и канцерогенез

Повышение числа нейтрофилов периферической крови, а также отношения нейтрофилов к лимфоцитам, высокий уровень С-реактивного белка, низкий уровень альбумина в сыворотке и другие маркеры являются клиническими признаками системной воспалительной реакции. Уже в предоперационном периоде эти маркеры являются независимыми неблагоприятными прогностическими факторами для ряда злокачественных новообразований [11], включая ранние и метастатические формы КРР [12, 13].

Для определения степени выраженности системного воспалительного ответа до операции у больных КРР могут использоваться прогностическая шкала Glasgow (GPS) и ее модифицированная версия (mGPS), а также несколько клинических параметров, оценивающих соотношение проонкогенных клеток (нейтрофилы, моноциты, тромбоциты) и противоонкогенных клеток (лимфоциты) иммунной системы: отношение числа нейтрофилов к числу лимфоцитов, или нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (NLR), отношение числа тромбоцитов к числу лимфоцитов, или тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (PLR), и отношение числа лимфоцитов к числу моноцитов, или лимфоцитарно-моноцитарный индекс (LMR). Проведено большое количество исследований, в которых изучена взаимосвязь между данными маркерами субклинического воспаления и степенью прогрессии КРР, а также прогнозом заболевания [14–17].

У больных резектабельным КРР высокие оценки по шкале GPS коррелируют с ухудшением канцерспецифичной выживаемости. Кроме того, множество исследований показывает наличие связи между оценками GPS и степенью инвазии опухоли, оцениваемой по системе TNM, сосудистой или лим-

фатической инвазией, уровнем ракового эмбрионального антигена (СЕА) [14]. У больных II стадией КРР с высокими показателями GPS проведение адъювантной химиотерапии может улучшить канцерспецифическую выживаемость. Примечательно, что у пациентов с резектабельным метастатическим КРР высокие показатели по шкале GPS/mGPS коррелируют с общей выживаемостью, но не влияют на безрецидивную выживаемость. В случае нерезектабельного метастатического КРР высокий балл по шкале mGPS, вероятно, является отрицательным прогностическим фактором общей выживаемости независимо от того, было ли выполнено паллиативное хирургическое вмешательство или проведена только химиотерапия.

В настоящее время не получено убедительных доказательств того, что NLR имеет прогностическое значение для безрецидивной выживаемости, особенно при ранних стадиях и резектабельных метастатических формах. Фактически прогностическая ценность NLR сама по себе не имеет высокого значения при резектабельном метастатическом КРР. Не и соавт. изучили прогностическую значимость NLR, а также PLR у 243 пациентов с первично метастатическим КРР и установили, что данные факторы являются независимыми предикторами неблагоприятного прогноза с точки зрения общей выживаемости [15]. Преимущество определения NLR состоит в простоте его клинической оценки, хотя именно как прогностический фактор данный маркер уступает другим вариантам оценки системного воспалительного ответа, таким как GPS и mGPS. Кроме того, пороговое значение NLR еще не стандартизовано, что пока приводит к неоднозначной клинической значимости данного индекса для клинической практики и необходимости дальнейших исследований для выяснения прогностической роли NLR.

Пока недостаточно данных для полной оценки прогностической значимости PLR и LMR при КРР. При ранних стадиях заболевания и резектабельном метастатическом КРР PLR, по-видимому, коррелирует как с безрецидивной, так и общей выживаемостью. Kwop и соавт., проанализировав результаты лечения 200 пациентов, перенесших радикальное хирургическое лечение по поводу резектабельного КРР, продемонстрировали, что повышенное значение PLR является независимым фактором ухудшения общей выживаемости [16]. Позднее, в другом исследовании, включавшем 140 пациентов, перенесших радикальное хирургическое лечение по поводу КРР, также была выявлена статистически значимая связь между повышенным соотношением PLR и ухудшением общей 5-летней выживаемости [17]. Оба исследования, тем не менее, включали неболь-

шое количество пациентов. Кроме того, в них исследовалась только общая выживаемость, на которую могли оказывать влияние многие другие факторы, в том числе летальные исходы, не связанные с прогрессированием опухоли.

Что касается LMR, в некоторых исследованиях была предложена корреляция между низкими значениями LMR и более коротким временем до рецидива или общей выживаемостью при ранних стадиях КРР. Аналогично, низкое значение LMR, возможно, коррелирует с выживаемостью без прогрессирования и общей выживаемостью при нерезектабельных формах метастатического КРР. Интересно, что изменение уровня LMR во время проведения паллиативной химиотерапии коррелировало с более высокой общей выживаемостью, чем у пациентов со стабильно низким LMR [17, 18].

He W. и соавт. изучили прогностическую значимость NLR, а также PLR у 243 пациентов с первично метастатическим КРР и идентифицировали данные факторы как статистически значимые для неблагоприятного прогноза в отношении общей выживаемости. При этом лишь индекс NLR был независимым предиктором неблагоприятного прогноза [15]. Таким образом, предоперационное состояние пациента является возможным фактором более высокого риска развития рецидива заболевания.

Кроме того, циркулирующие лейкоциты и С-реактивный белок прямо влияют на развитие агрессивных фенотипов опухолей и рецидивов заболевания [19]. Однако именно предоперационное, но не послеоперационное повышение концентрации С-реактивного белка связано с канцерспецифической выживаемостью [20].

Связь послеоперационных осложнений и рецидива заболевания

Считается, что послеоперационные осложнения могут способствовать рецидивированию опухоли за счет увеличения системного воспалительного ответа [21]. Относительно недавно Moyes L. H. и соавт. [22] предположили другую причинно-следственную связь: системная воспалительная реакция в предоперационном периоде является причиной развития послеоперационных осложнений. В данном исследовании наличие предоперационной системной воспалительной реакции оказалось независимым фактором, предопределяющим развитие послеоперационных инфекционных осложнений у пациентов, оперированных по поводу КРР. Авторы исследования пришли к выводу, что именно предоперационная системная воспалительная реакция является важнейшей характеристикой пациента, которая предрасполагает к развитию послеопера-

ционных инфекционных осложнений. Вероятным объяснением данного феномена могут быть специфические изменения иммунного ответа, вызванные опухолью [12, 18, 23, 24]. Кроме того, наличие системного воспалительного ответа и гипоальбуминемия отражают потерю мышечной ткани и белка, что, вероятно, еще в большей степени ухудшает работу иммунной системы. Таким образом, изменения в иммунной системе могут возникать до операции и в дальнейшем не только способствовать рецидивированию опухоли, но и опосредовать развитие послеоперационных инфекционных осложнений [25], которые также увеличивают риск рецидива опухоли.

В большинстве исследований, в которых изучалась связь послеоперационных осложнений и вероятности рецидивирования КРР, принимался во внимание только послеоперационный воспалительный статус пациента без учета его предоперационного состояния. Ранние исследования в основном рассматривали тип осложнений и констатировали, что инфекционные осложнения имеют негативное влияние на долгосрочный онкологический исход [16]. Дальнейшее изучение влияния инфекционных осложнений показало, что раневая инфекция имеет меньшее влияние на долгосрочные результаты, чем внутрибрюшные и легочные инфекционные осложнения [16, 26]. В колоректальной хирургии большая часть исследований направлена на изучение роли несостоятельности анастомоза, поскольку это, пожалуй, наиболее опасное и чаще всего регистрируемое осложнение, связанное с лечением КРР. Метаанализ показал, что это осложнение связано с большей частотой местного рецидивирования и более низкой канцерспецифической выживаемостью [27].

Послеоперационные инфекционные осложнения лечения КРР включают в себя: несостоятельность анастомоза (подтвержденную клинически или радиологически), инфекции мочевыводящих путей (повышение температуры с данными посева мочи), бактериемию, интраперитонеальный абсцесс (гипертермию с жидкостным образованием в брюшной полости по данным УЗИ или КТ), пневмонию, псевдомембранозный колит (подтвержденный при колоноскопии и данными микробиологического исследования), катетер-ассоциированные инфекции и раневую инфекцию. По своей сути, послеоперационные осложнения становятся причиной усиления воспалительного ответа в организме человека, который считается основной причиной увеличения вероятности рецидивирования онкологических заболеваний.

Возможно, именно игнорирование дооперационного статуса пациента привело к тому, что, по дан-

ным различных исследований, влияние наиболее частых инфекционных осложнений колоректальной хирургии (раневой инфекции и несостоятельности анастомоза) на долгосрочную выживаемость является неоднозначным [27]. Кроме того, большая часть статистических данных в отношении этой связи была получена в ретроспективных исследованиях. Несостоятельность анастомоза и наличие интраабдоминального абсцесса не коррелировали с ухудшением 5-летней выживаемости или более высоким риском рецидивирования у больных раком ободочной кишки. Однако те же осложнения были связаны с увеличением общей смертности от рака, а также с увеличением общего и местного рецидивирования у больных раком прямой кишки [28]. Несостоятельность анастомоза и наличие превентивной стомы являются независимыми прогностическими факторами общей, канцерспецифической и безрецидивной выживаемости [29]. В работе, выполненной на 1958 пациентах в 2005 г., не было обнаружено никакого влияния несостоятельности анастомоза на местное рецидивирование КРР [30]. В многоцентровом исследовании в пяти европейских странах авторы не смогли доказать связь несостоятельности анастомоза с повышением риска развития местного рецидива, но обнаружили, что у пациентов этой группы произошло значительное снижение частоты безрецидивной выживаемости [31].

Анализ базы данных из 1181 больного раком прямой кишки в Испании показал, что несостоятельность анастомоза после низкой передней резекции не влияла на онкологические исходы у этих пациентов [32]. Однако в систематическом обзоре и метаанализе результатов лечения 21902 пациентов, включенных в 21 исследование [27], у больных с несостоятельностью анастомоза был выявлен вдвое больший риск локального рецидивирования и увеличение на 75% вероятности смерти от КРР по сравнению с теми, у кого анастомоз был состоятелен. В более позднем метаанализе данных 20 755 пациентов с различными солидными опухолями показано негативное влияние инфекционных осложнений на канцерспецифическую и общую выживаемость [33]. В еще одном метаанализе удалось установить, что инфекционные осложнения значительно влияют на безрецидивную и общую выживаемость больных КРР. Более того, тяжесть осложнений значительно влияет как на безрецидивную, так и на общую выживаемость [34].

Walker K. G. и соавт. [35] обнаружили, что 5-летняя общая выживаемость пациентов с несостоятельностью анастомоза составила 44% по сравнению с 64% среди пациентов без несостоятельности; статистически показана отрицательная корреляция

несостоятельности и общей и канцерспецифической выживаемости. Наличие послеоперационных осложнений после операций по поводу КРР связано со снижением долгосрочной выживаемости, независимо от самого пациента, стадии заболевания и вида лечения [36].

Общие принципы канцерогенеза, вероятно, обуславливают сходное влияние инфекционных осложнений не только на исходы лечения КРР, но других типов онкологических заболеваний. Недавно Tokunaga M. и соавт. [37] продемонстрировали более чем двукратное увеличение риска рецидива и смерти у пациентов с внутрибрюшными инфекционными осложнениями после гастрэктомии при раке желудка по сравнению с пациентами, не имевшими данных осложнений. Аналогичным образом в канадском популяционном исследовании ухудшение долгосрочного прогноза отмечалось и у больных раком легких при условии развития в послеоперационном периоде серьезных инфекционных осложнений [38].

Относительно недавно было выдвинуто предположение об эффективности применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) для профилактики распространения или метастазирования КРР в послеоперационном периоде. В течение последних двух десятилетий эпидемиологические исследования позволили предположить потенциальную роль НПВС в профилактике спорадического КРР. Так, применение аспирина позволяет примерно на 30% снизить риск возникновения КРР, однако большей эффективностью могут обладать препараты, селективно ингибирующие циклооксигеназу-2 [39, 40].

Возвращаясь к патофизиологическим механизмам рецидивирования и прогрессии опухоли, нужно сказать, что инфекционные осложнения в послеоперационном периоде у пациентов с КРР приводят к развитию воспалительной реакции, которая, как мы описывали ранее, способствует прогрессии заболевания и активации «спящих метастазов».

Повреждение тканей, вызванное инфекционными, механическими или химическими факторами, приводит к развитию хронического иммунного ответа, приводящего к клеточной пролиферации и регенерации. Если иммунный ответ не способен устранить повреждение, тогда микроокружение, богатое цитокинами, факторами роста и продуктами клеточного метаболизма, вызывает развитие хронической пролиферации для того, чтобы устранить повреждение, что приводит к накоплению генетических ошибок и продолжению процесса избыточной пролиферации. Имеющиеся данные подтверждают роль системной воспалительной реакции в развитии

KPP. Зависимость между развитием опухоли и присутствием воспалительной реакции, а также хронической пролиферации (местной регенерации) явно указывает на наличие данной связи. Кроме того, гранулоциты, скапливающиеся в очаге инфекции, продуцируют IL-22, который стимулирует клеточную пролиферацию, миграцию клеток кишечного эпителия и продуцирование слизи. Это влияние реализуется посредством стимуляции рецепторов IL-22 (IL-22R), которые экспрессируются на эпителии желудочно-кишечного тракта. Кроме того, существует растворимый рецептор IL-22, IL-22BP, действие которого основано на предотвращении активации мембранного IL-22R, что приводит к прекращению процесса регенерации, вызванного IL-22. Соответственно, нарушение IL-22BP может способствовать развитию KPP за счет поддержания неконтролируемой пролиферации эпителия [41].

На фоне бактериальной инфекции может развиваться системная воспалительная реакция и возникает лейкоцитарный сдвиг в сторону Th-2-лимфоцитов [42], что особенно актуально после хирургической травмы [43, 44]. Th-2 цитокины, такие как IL-10, снижают канцерспецифический иммунный ответ, угнетая продукцию IFN- γ и IL-12. Это, в свою очередь, приводит к угнетению экспрессии МНС на поверхности опухолевых клеток и представлению антигенов опухоли антигенпрезентирующими клетками [45]. Th-2-ответ в послеоперационном периоде при наличии инфекционных осложнений приводит к пролиферации «спящих» опухолевых клеток и снижению выживаемости [46].

У пациентов с послеоперационными инфекционными осложнениями и при септическом состоянии могут отключаться механизмы апоптоза, смещая механизмы митоза в сторону образования раковых клеток и развития метастазов [47].

Послеоперационный воспалительный статус связан с увеличением ангиогенеза и роста опухоли также за счет влияния VEGF, продукция которого увеличивается при воспалении. Активация ангиогенеза и повышение уровня VEGF в плазме связаны со снижением канцерспецифической и общей выживаемости у пациентов с KPP [48].

Нельзя не учитывать и некоторые другие, не связанные непосредственно с воспалительными изменениями факторы, которые могут влиять на местное рецидивирование опухоли. Опухолевые клетки, существующие в просвете кишки, обнаруживаются на линии швов при формировании анастомоза [49, 50]. Несостоятельность анастомоза может привести к внепросветной имплантации опухолевых клеток, что увеличивает вероятность местного рецидива. Fujita S. и соавт. показали, что частота местного

рецидива у пациентов с KPP с несостоятельностью анастомоза значительно выше, чем у больных без несостоятельности анастомоза [51]. Вполне возможно, что более высокая вероятность местного рецидива при KPP связана с техническими вопросами выполнения операции. Например, сочетание периоперационного переливания крови и развившиеся впоследствии инфекционные осложнения связаны с худшим прогнозом [46]. Кроме того, нельзя не учитывать такие факторы, как позднее начало адъювантной химиотерапии и ее меньшая эффективность на фоне развившихся после операции инфекционных осложнений [28, 39].

Достаточно сложно оценить, являются ли инфекционные осложнения и местный рецидив результатами неудовлетворительного качества выполнения самой операции, однако не исключено, что в некоторых случаях именно техника операции может быть причиной возникновения инфекционных осложнений и рецидивирования заболевания [36, 52].

Невозможно переоценить важность выяснения наличия взаимосвязи между послеоперационными осложнениями и местным рецидивированием, учитывая, что осложнения, особенно инфекционные, можно предотвратить.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На данном этапе понимания процесса канцерогенеза и опосредованного им и самостоятельно существующего воспаления можно выделить три различных сценария, в которых прогностическая роль оценки воспаления заслуживает внимания. Первый — пациенты, которым выполняется радикальное вмешательство по поводу KPP; в этой группе целесообразно определить степень воспалительной реакции для принятия решения о назначении адъювантной химиотерапии, возможно, включения воспалительного статуса как дополнительного фактора риска. Второй вариант касается пациентов с метастатическим KPP, когда воспалительный статус можно использовать для выбора последовательности лечения — оперативное или химиотерапевтическое. Наконец, третий вариант включает в себя пациентов с метастатическим поражением печени или легких, у которых воспалительный статус может быть использован для прогнозирования выживаемости при выполнении операции по удалению метастазов.

Воспалительные реакции, которые приводят к изменению ответа иммунной системы на возникновение опухоли, как до, так и послеоперационные, значительно влияют на прогрессирование, рецидивирование и метастазирование опухоли. Количественная оценка воспалительной реакции

может быть использована не только для прогнозирования течения заболевания, но и для выбора тактики лечения пациентов. Кроме того, многие этапы воспалительной реакции и, соответственно, ответа иммунной системы могут быть модифицированы за счет фармакологических средств, которые в на-

стоящее время активно разрабатываются. Более пристальное внимание к этим факторам в рутинной практике может способствовать улучшению эффективности лечения больных КРР.

Список литературы/References

1. Longo WE, Virgo KS, Johnson FE, Oprian CA, Vernava AM, Wade TP, et al. Risk factors for morbidity and mortality after colectomy for colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 2000 Jan;43 (1):83–91.
2. Collins TC, Daley J, Henderson WH, Khuri SF. Risk factors for prolonged length of stay after major elective surgery. *Ann Surg*. 1999 Aug;230 (2):251–9.
3. Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ, et al. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg*. 2005 Sep;242 (3):326–41; discussion 341–3.
4. Lagarde SM, de Boer JD, ten Kate FJW, Busch ORC, Obertop H, van Lanschot JJB. Postoperative complications after esophagectomy for adenocarcinoma of the esophagus are related to timing of death due to recurrence. *Ann Surg*. 2008 Jan;247 (1):71–6. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31815b695e
5. Nespoli A, Gianotti L, Totis M, Bovo G, Nespoli L, Chiodini P, et al. Correlation between postoperative infections and long-term survival after colorectal resection for cancer. *Tumori*. 2004 Sep-Oct;90 (5):485–90.
6. Klinger MHF, Jelkmann W. Review: Role of Blood Platelets in Infection and Inflammation. *J Interferon Cytokine Res*. 2002 Sep;22 (9):913–22. DOI: 10.1089/10799900260286623
7. Kono SA, Heasley LE, Doebele RC, Camidge DR. Adding to the Mix: Fibroblast Growth Factor and Platelet-Derived Growth Factor Receptor Pathways as Targets in Non — small Cell Lung Cancer. *Curr Cancer Drug Targets*. 2012 Feb;12 (2):107–23.
8. Suzuki K, Aiura K, Ueda M, Kitajima M. The influence of platelets on the promotion of invasion by tumor cells and inhibition by antiplatelet agents. *Pancreas*. 2004 Aug;29 (2):132–40.
9. Szkandera J, Pichler M, Absenger G, Stotz M, Armingier F, Weissmueller M, et al. The elevated preoperative platelet to lymphocyte ratio predicts decreased time to recurrence in colon cancer patients. *Am J Surg*. 2014 Aug;208 (2):210–4. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.10.030
10. Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med*. 2013 Nov;19 (11):1423–37. DOI: 10.1038/nm.3394
11. Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncol*. 2010 Jan;6 (1):149–63. DOI: 10.2217/fon.09.136
12. Leitch EF, Chakrabarti M, Crozier JEM, McKee RF, Anderson JH, Horgan PG, et al. Comparison of the prognostic value of selected markers of the systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2007 Nov 5;97 (9):1266–70. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604027
13. Neal CP, Mann CD, Sutton CD, Garcea G, Ong SL, Steward WP, et al. Evaluation of the prognostic value of systemic inflammation and socioeconomic deprivation in patients with resectable colorectal liver metastases. *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45 (1):56–64. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.08.019
14. Rossi S, Basso M, Strippoli A, Schinzari G, D'Argento E, Larocca M, et al. Are Markers of Systemic Inflammation Good Prognostic Indicators in Colorectal Cancer? *Clin Colorectal Cancer*. 2017 Dec;16 (4):264–274. DOI: 10.1016/j.clcc.2017.03.015
15. He W, Yin C, Guo G, Jiang C, Wang F, Qiu H, et al. Initial neutrophil lymphocyte ratio is superior to platelet lymphocyte ratio as an adverse prognostic and predictive factor in metastatic colorectal cancer. *Med Oncol*. 2013 Mar;30 (1):439. DOI: 10.1007/s12032-012-0439-x
16. Law WL, Choi HK, Lee YM, Ho JW. The Impact of Postoperative Complications on Long-Term Outcomes Following Curative Resection for Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007 Sep;14 (9):2559–66. DOI: 10.1245/s10434-007-9434-4
17. Liu H, DU X, Sun P, Xiao C, Xu Y, Li R. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent prognostic factor for resectable colorectal cancer. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2013 Jan;33 (1):70–3.
18. Canna K, McArdle PA, McMillan DC, McNicol A-M, Smith GW, McKee RF, et al. The relationship between tumour T-lymphocyte infiltration, the systemic inflammatory response and survival in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2005 Feb 28;92 (4):651–4. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602419
19. Yang J, Wezeman M, Zhang X, Lin P, Wang M, Qian J, et al. Human C-reactive protein binds activating Fcγ receptors and protects myeloma tumor cells from apoptosis. *Cancer Cell*. 2007 Sep;12 (3):252–65. DOI: 10.1016/j.ccr.2007.08.008
20. Crozier JEM, McKee RF, McArdle CS, Angerson WJ, Anderson JH, Horgan PG, McMillan DC. Preoperative but not postoperative systemic inflammatory response correlates with survival in colorectal cancer. *Br J Surg*. 2007 Aug;94 (8):1028–32. DOI: 10.1002/bjs.5706
21. McArdle CS, McMillan DC, Hole DJ. Impact of anastomotic leakage on long-term survival of patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Surg*. 2005 Sep;92 (9):1150–4. DOI: 10.1002/bjs.5054
22. Moyes LH, Leitch EF, McKee RF, Anderson JH, Horgan PG, McMillan DC. Preoperative systemic inflammation predicts postoperative infectious complications in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2009 Apr 21;100 (8):1236–9. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604997

23. Nozoe T, Matsumata T, Sugimachi K. Preoperative elevation of serum C-reactive protein is related to impaired immunity in patients with colorectal cancer. *Am J Clin Oncol*. 2000 Jun;23 (3):263–6.
24. Ytting H, Christensen IJ, Jensenius JC, Thiel S, Nielsen HJ. Pre-operative mannan-binding lectin pathway and prognosis in colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2005 Mar;54 (3):265–72. DOI: 10.1007/s00262-004-0594-9
25. Moyes LH, Leitch EF, McKee RF, Anderson JH, Horgan PG, McMillan DC. Preoperative systemic inflammation predicts postoperative infectious complications in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2009 Apr 21;100 (8):1236–9. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604997
26. Tsujimoto H, Ueno H, Hashiguchi Y, Ono S, Ichikura T, Hase K. Postoperative infections are associated with adverse outcome after resection with curative intent for colorectal cancer. *Oncol Lett*. 2010 Jan;1 (1):119–125. DOI: 10.3892/ol_00000022
27. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, Sasapu K, Sagar P, Finan P. Increased Local Recurrence and Reduced Survival From Colorectal Cancer Following Anastomotic Leak. *Ann Surg*. 2011 May;253 (5):890–9. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182128929.
28. Eberhardt JM, Kiran RP, Lavery IC. The impact of anastomotic leak and intra-abdominal abscess on cancer-related outcomes after resection for colorectal cancer: a case control study. *Dis Colon Rectum*. 2009 Mar;52 (3):380–6. DOI: 10.1007/DCR.0b013e31819ad488
29. Lin J-K, Yueh T-C, Chang S-C, Lin C-C, Lan Y-T, Wang H-S, et al. The Influence of Fecal Diversion and Anastomotic Leakage on Survival after Resection of Rectal Cancer. *J Gastrointest Surg*. 2011 Dec;15 (12):2251–61. DOI: 10.1007/s11605-011-1721-5.
30. Eriksen MT, Wibe A, Norstein J, Haffner J, Wiig JN, Norwegian Rectal Cancer Group. Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients. *Colorectal Dis*. 2005 Jan;7 (1):51–7. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2004.00700.x
31. den Dulk M, Marijnen CAM, Collette L, Putter H, Pålman L, Folkesson J, et al. Multicentre analysis of oncological and survival outcomes following anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Br J Surg*. 2009 Sep;96 (9):1066–75. Doi: 10.1002/bjs.6694.
32. Espín E, Ciga MA, Pera M, Ortiz H, Spanish Rectal Cancer Project. Oncological outcome following anastomotic leak in rectal surgery. *Br J Surg*. 2015 Mar;102 (4):416–22. DOI: 10.1002/bjs.9748.
33. Pucher PH, Aggarwal R, Qurashi M, Darzi A. Meta-analysis of the effect of postoperative in-hospital morbidity on long-term patient survival. *Br J Surg*. 2014 Nov;101 (12):1499–508. DOI: 10.1002/bjs.9615.
34. McSorley ST, Horgan PG, McMillan DC. The impact of the type and severity of postoperative complications on long-term outcomes following surgery for colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Jan;97:168–77. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.08.013.
35. Walker KG, Bell SW, Rickard MJFX, Mehanna D, Dent OF, Chapuis PH, et al. Anastomotic leakage is predictive of diminished survival after potentially curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg*. 2004 Aug;240 (2):255–9.
36. Artinyan A, Orcutt ST, Anaya DA, Richardson P, Chen GJ, Berger DH. Infectious Postoperative Complications Decrease Long-term Survival in Patients Undergoing Curative Surgery for Colorectal Cancer. *Ann Surg*. 2015 Mar;261 (3):497–505. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000854
37. Tokunaga M, Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, Terashima M. Poor survival rate in patients with postoperative intra-abdominal infectious complications following curative gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013 May;20 (5):1575–83. DOI: 10.1245/s10434-012-2720-9
38. Andalib A, Ramana-Kumar AV, Bartlett G, Franco EL, Ferri LE. Influence of postoperative infectious complications on long-term survival of lung cancer patients: a population-based cohort study. *J Thorac Oncol*. 2013 May;8 (5):554–61. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3182862e7e
39. Chia WK, Ali R, Toh HC. Aspirin as adjuvant therapy for colorectal cancer — reinterpreting paradigms. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012 Oct;9 (10):561–70. DOI: 10.1038/nrclinonc.2012.137
40. Hur C, Simon LS, Gazelle GS. The cost-effectiveness of aspirin versus cyclooxygenase-2-selective inhibitors for colorectal carcinoma chemoprevention in healthy individuals. *Cancer*. 2004 Jul 1;101 (1):189–97.
41. Kryczek I, Lin Y, Nagarsheth N, Peng D, Zhao L, Zhao E, et al. IL-22+CD4+T cells promote colorectal cancer stemness via STAT3 transcription factor activation and induction of the methyltransferase DOT1L. *Immunity*. 2014;40 (5):772–84. DOI: 10.1002/cncr.20329
42. Spolarics Z, Siddiqi M, Siegel JH, Garcia ZC, Stein DS, Denny T, et al. Depressed interleukin-12-producing activity by monocytes correlates with adverse clinical course and a shift toward Th2-type lymphocyte pattern in severely injured male trauma patients. *Crit Care Med*. 2003 Jun;31 (6):1722–9. DOI: 10.1097/01.CCM.0000063579.43470.AA
43. Mokart D, Capo C, Blache JL, Delpero JR, Houvenaeghel G, Martin C, et al. Early postoperative compensatory anti-inflammatory response syndrome is associated with septic complications after major surgical trauma in patients with cancer. *Br J Surg*. 2002 Nov;89 (11):1450–6. DOI: 10.1046/j.1365-2168.2002.02218.x
44. Tsujimoto H, Ono S, Majima T, Efron PA, Kinoshita M, Hirai H, et al. Differential toll-like receptor expression after ex vivo lipopolysaccharide exposure in patients with sepsis and following surgical stress. *Clin Immunol*. 2006 May;119 (2):180–7. DOI: 10.1016/j.clim.2006.01.004
45. Clerici M, Shearer GM, Clerici E. Cytokine dysregulation in invasive cervical carcinoma and other human neoplasias: time to consider the TH1/TH2 paradigm. *J Natl Cancer Inst*. 1998 Feb 18;90 (4):261–3.
46. Mynster T, Christensen IJ, Moesgaard F, Nielsen HJ. Effects of the combination of blood transfusion and postoperative infectious complications on prognosis after surgery for colorectal cancer. Danish RANX05 Colorectal Cancer Study Group.

- Br J Surg. 2000 Nov;87 (11):1553–62. DOI: 10.1046/j.1365–2168.2000.01570.x
47. Stoian M, State N, Stoica V, Radulian G. Apoptosis in colorectal cancer. *J Med Life*. 2014 Jun 15;7 (2):160–4.
48. Bayhan Z, Simşek T, Ergül E, Utkan NZ, Canturk NZ, Cekmen M. Serum cytokine levels in patients with colorectal cancers according to tumor stages and VEGF gene polymorphism. *Hepatogastroenterology*. 2014 Oct;61 (135):1889–94.
49. Terzi C, Ünek T, Sağol Ö, Yılmaz T, Füzün M, Sökmen S, et al. Is Rectal Washout Necessary in Anterior Resection for Rectal Cancer? A Prospective Clinical Study. *World J Surg*. 2006 Feb;30 (2):233–41. DOI: 10.1007/s00268–005–0300-x
50. Gertsch P, Baer HU, Kraft R, Maddern GJ, Altermatt HJ. Malignant cells are collected on circular staplers. *Dis Colon Rectum*. 1992 Mar;35 (3):238–41.
51. Fujita S, Teramoto T, Watanabe M, Kodaira S, Kitajima M. Anastomotic leakage after colorectal cancer surgery: a risk factor for recurrence and poor prognosis. *Jpn J Clin Oncol*. 1993 Oct;23 (5):299–302.
52. Lee W-S, Yun SH, Roh Y-N, Yun H-R, Lee WY, Cho YB, et al. Risk Factors and Clinical Outcome for Anastomotic Leakage After Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer. *World J Surg*. 2008 Jun;32 (6):1124–9. DOI: 10.1007/s00268–007–9451–2.

Информация об авторах:

Гарманова Татьяна Николаевна, к. м. н., доцент кафедры хирургии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)»
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Бредихин Михаил Игоревич, к. м. н., ассистент кафедры хирургии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)»
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-8822-1278>

Тулина Инна Андреевна, к. м. н., доцент кафедры хирургии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)»
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-6404-389X>

Царьков Пётр Владимирович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой хирургии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)»
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

Information about authors:

Tat'yana N. Garmanova, MD, PhD, associate professor, department of surgery of medical and prophylactic faculty, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Mikhail I. Bredikhin, MD, PhD, assistant of the department of surgery of medical and prophylactic faculty, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-8822-1278>

Inna A. Tulina, MD, PhD, associate professor, department of surgery of medical and prophylactic faculty, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-6404-389X>

Petr V. Tsarkov, MD, PhD, DSc, professor, head of department of surgery of medical and prophylactic faculty, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>