

Перстневидноклеточная аденокарцинома толстой кишки: обзор и клиническое наблюдение

С.С. Яшин[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0783-8709>, s.s.yashin@samsmu.ru

Ю.Р. Юнусова, <https://orcid.org/0000-0003-0026-309X>, yu.r.yunusova@samsmu.ru

К.К. Носков, <https://orcid.org/0000-0003-2313-8873>, steph.c@mail.ru

А.С. Иванюков, <https://orcid.org/0000-0001-6201-9725>, andrivan200@yandex.ru

Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Колоректальный рак является одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований в общей популяции и имеет множество гистологических подтипов. Перстневидноклеточная аденокарцинома представляет собой довольно редкий вариант данной патологии. Для нее характерны молекулярно-генетические и морфологические особенности, которые отсутствуют у классических аденокарцином, что обуславливает некоторые нюансы в клиническом течении и подходе к терапии данного типа опухоли. В представленном нами клиническом случае пациент 68 лет обратился к врачу общей практики с жалобами на боли в животе, изменения в акте дефекации, и по первичному физикальному и инструментальному обследованию ему был поставлен диагноз «Хронический дистальный колит», в дальнейшем назначена противовоспалительная терапия. Однако спустя полгода пациент повторно обратился к врачу с жалобами на ухудшение состояния и усиление симптомов, после обследования у него подтвердился диагноз аденокарциномы сигмовидной кишки, однако ввиду низкой приверженности лечению, а также поздней диагностики пациент скончался в течение полугода. Хирургическое лечение пациента было ограничено резекцией сигмовидной кишки ввиду спаечного процесса. В послеоперационном периоде клинически отмечалось развитие фибринозно-гнойного перитонита и нарастающей сердечно-сосудистой недостаточности. На патологоанатомическом вскрытии гистологический вариант поражения был изменен на перстневидноклеточную форму с метастазированием в печень и большой сальник. Смерть наступила от ДВС-синдрома с развитием острой почечной недостаточности и центрлобулярных некрозов печени. Клиническое наблюдение подчеркивает важность внедрения современных молекулярно-диагностических методов диагностики в широкую практику.

Ключевые слова: рак толстой кишки, перстневидноклеточная аденокарцинома, патоморфология колоректального рака, диагностика колоректального рака, лечение колоректального рака

Для цитирования: Яшин СС, Юнусова ЮР, Носков КК, Иванюков АС. Перстневидноклеточная аденокарцинома толстой кишки: обзор и клиническое наблюдение. *Медицинский совет*. 2023;17(22):188–195. <https://doi.org/10.21518/ms2023-423>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Signet ring-cell colorectal adenocarcinoma: review and clinical case

Sergey S. Yashin[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0783-8709>, s.s.yashin@samsmu.ru

Yulija R. Yunusova, <https://orcid.org/0000-0003-0026-309X>, yu.r.yunusova@samsmu.ru

Kirill K. Noskov, <https://orcid.org/0000-0003-2313-8873>, steph.c@mail.ru

Andrey S. Ivanyukov, <https://orcid.org/0000-0001-6201-9725>, andrivan200@yandex.ru

Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Colorectal cancer is one of the most common malignancies in the general population and has many histological subtypes. Signet-ring cell adenocarcinoma is a rather rare variant of this pathology. It is characterized by molecular genetic and morphological features that are absent in classical adenocarcinomas, which causes some nuances in the clinical course and approach to therapy of this type of tumor. In our clinical case, a 68-year-old patient went to a general practitioner with complaints of abdominal pain, changes in the act of defecation, and according to the primary physical and instrumental examination, he was diagnosed with chronic distal colitis, and later he was prescribed anti-inflammatory therapy. However, six months later, the patient went to the doctor again with complaints of worsening condition and symptoms, after examination, he was diagnosed with adenocarcinoma of the sigmoid colon, but due to low adherence to treatment, as well as late diagnosis, the patient died within six months. Surgical treatment of the patient was limited to resection of the sigmoid colon due to peritoneal adhesions. In the postoperative period, the development of fibrinous-purulent peritonitis and increasing cardiovascular failure were clinically noted. At autopsy, the histological variant of the lesion was changed to the signet-ring cell form with metastasis to the liver and greater omentum. Death occurred from disseminated intravascular coagulation syndrome with the development of acute renal failure and centrilobular necrosis of the liver. Clinical observation emphasizes the importance of introducing modern molecular diagnostic methods into wide practice.

Keywords: colorectal cancer, signet-ring cell adenocarcinoma, pathomorphology of colorectal cancer, diagnosing of colorectal cancer, colorectal cancer treatment

For citation: Yashin SS, Yunusova YuR, Noskov KK, Ivanyukov AS. Signet ring-cell colorectal adenocarcinoma: review and clinical case. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(22):188–195. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-423>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации, как и в целом в мире, колоректальный рак (КРР) занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности среди всех видов злокачественных новообразований¹. При этом в структуре самого КРР, в соответствии с последним пересмотром ВОЗ², выделяют следующие злокачественные виды неоплазий: аденокарциномы, нейроэндокринные опухоли и нейроэндокринные карциномы. По распространенности абсолютно преобладают классические аденокарциномы (АК), а на долю такого редкого подтипа, как перстневидноклеточная аденокарцинома (SRCC), обладающего рядом уникальных клинико-патологических характеристик и ассоциированного с крайне неблагоприятным прогнозом и существенно меньшим процентом пятилетней выживаемости [1, 2], приходится около 1–3% [3, 4].

Колоректальный рак является значимой медико-социальной проблемой. Скрининговые мероприятия, являющиеся редким в онкологии примером, позволяющим снизить не только летальность, но и заболеваемость (за счет обнаружения полипов), включены Минздравом РФ в программу диспансеризации населения.

ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

Для АК характерно поражение пожилых людей: пациенты старше 50 составляют почти 90% от общего числа [5]. В свою очередь, для SRCC особенностью является более молодой возраст пациентов и поздняя стадия прогрессии на момент выявления [4, 5], что может быть связано с большим влиянием генетических факторов, основными из которых являются наследственный неполипозный колоректальный рак (HNPCC), или синдром Линча, семейный аденоматозный полипоз, синдром Пейтца – Йегерса, ювенильный полипоз [6]. Стоит заметить, что наличие у родственников первой степени родства наследственного колоректального рака, даже при отсутствии вышеуказанных синдромов, повышает риск развития патологии в среднем на 20% [7].

Ведение неправильного образа жизни вносит немалый вклад в развитие колоректального рака. Основную роль, по мнению Международного агентства по изучению рака, играет повышенное содержание красного мяса и мясной продукции в рационе. Злоупотребление

алкоголем, курение, недостаток физической активности, избыток массы тела также являются предикторами развития КРР [8].

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

При рассмотрении сигнального пути WNT/ β -катенина необходимо отметить ген-супрессор *APC*, мутация в котором ведет к активации вышеупомянутого пути, что является характерным в 93% всех КРР. Напротив, молекулярный профиль SRCC демонстрирует значительно более низкую частоту мутаций в гене *APC*, что наталкивает на мысль о том, как же в таком случае активируется путь WNT/ β -катенина. В недавних исследованиях были представлены данные о том, что при SRCC возможны альтернативные точки активации данного пути, например полная инактивация гена *RNF43*. Наиболее интересно в данном случае изучение гена *CDH1*, который кодирует белок клеточной адгезии Е-кадгерин. Потеря *CDH1*, характерная для многих перстневидноклеточных карцином желудка и толстой кишки, приводит к высвобождению связанного с мембраной β -катенина с последующей альтернативной активацией пути WNT [9–11].

По данным масштабного генетического исследования [12], посвященного генетическим аспектам SRCC, почти у половины пациентов выявляются мутации в антионкогенах *TP53* и *ARID1A*, что является классическим фактором риска для многих злокачественных опухолей. Несмотря на то что *ARID1A* изначально не считался значимым в патогенезе SRCC, сейчас это ставится под сомнение [13].

Такой сигнальный путь, как SMAD4/TGF- β , исходя из данных ряда исследований, часто встречается при SRCC (20–30%). Сообщается, что опухоли с потерей экспрессии SMAD4 наиболее агрессивны и ассоциированы с плохим прогнозом, т. к. у них имеется химиорезистентность к терапии 5-фторурацилом [14, 15].

Ряд исследований продемонстрировало более высокую долю фенотипа (20–48%) микросателлитной нестабильности (MSI-H) при SRCC по сравнению с АК [16]. Также стоит отметить особый эпигенотип CIMP, который обычно имеет MSI-H, т. к. происходит метилирование белков системы репарации ДНК (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) [17]. Обычно данный эпигенотип коррелирует с мутацией BRAF. Таким образом, SRCC, в отличие от АК, чаще всего имеет гиперметилированный фенотип MSI + /CIMP + / BRAF +.

Гистонметилтрансферазы KMT2D и KMT2C также показывают свою значимость в клетках MSI КРР,

¹ American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures 4th Edition. Atlanta: American Cancer Society; 2018. Available at: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/global.html>.

² WHO Classification of tumors editorial board. Digestive system tumors. 5th ed. Lyon: IARC; 2019.

способствуя нарушению регуляции транскрипции уменьшением экспрессии H3K4me1 на энхансерах по всему геному [18].

Интерес для изучения представляет иммунный фенотип KPP. Так, по данным недавнего исследования [19], характерный для SRCC гиперметилированный фенотип продемонстрировал повышенную инфильтрацию опухолевой массы CD3+ Т-лимфоцитами и более высокую экспрессию PD-L1. Это позволяет сделать вывод о том, что группы с гиперметилированным вариантом SRCC являются перспективными кандидатами на терапию ингибиторами контрольных точек (ICI) [20].

КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Коварство колоректального рака заключается в том, что на ранних стадиях течение в основном бессимптомно, однако могут наблюдаться такие неспецифические симптомы, как боли в животе различной локализации, изменения частоты, консистенции или объема стула. Только на более поздних стадиях появляются ректальные спазмы, прожилки алой крови в стуле, кишечная непроходимость, необъяснимая потеря веса и/или кахексия [21]. Большинство исследований пришли к выводу, что микроскопическая картина SRCC коррелирует со значительно худшим прогнозом и плохой выживаемостью. Перстневидноклеточный компонент, как предполагают, повышает метастатический потенциал опухоли [22, 23], в т. ч. с развитием метастазов редких локализаций, таких как кости, головной мозг, яичники и сердце. Смена морфотипа KPP с AC даже на частично перстневидноклеточный значительно ухудшает прогноз у больных [24, 25].

ДИАГНОСТИКА

Макроскопическая картина в большинстве случаев представлена экзофитной или циркулярной опухолью белесовато-серого цвета. Консистенция зависит от соотношения железистого и муцинозного компонентов. Степень дифференцировки определяется по преобладанию железистого компонента. Так, рассматриваемая перстневидноклеточная форма относится к низкодифференцированным вариантам. Специфической гистологической картиной при KPP является наличие опухолевых почек, количество которых является независимым прогностическим фактором [26].

Микроскопическая картина SRCC характеризуется большим количеством внутриклеточной слизи, деформирующей и оттесняющей ядро опухолевой клетки на периферию. В случае муцинозной аденокарциномы также отмечаются скопления слизи, однако локализованы они внеклеточно. При обнаружении смешанных опухолей с разными морфологическими типами диагноз «SRCC» выставляется при наличии не менее 50% клеток с внутриклеточным муцином [2], а если в опухоли присутствуют клетки, морфологически соответствующие перстневидным, но число их менее 50%, то данный вариант

следует рассматривать как колоректальную аденокарциному с перстневидноклеточным компонентом [27].

Применение иммуногистохимических методов (ИГХ) рассматривается как дополнительное исследование, позволяющее детально изучить характеристики новообразования, скрытые при других методах исследования, что зачастую имеет ключевое значение в уточнении диагноза и, как следствие, выборе верной тактики лечения. Кроме того, иммунодетекция является альтернативой молекулярным методам для выявления мутаций.

Возможно, ИГХ-исследование экспрессии белков системы репарации ДНК – MLH1, PMS2, MSH2, MSH6, нарушение которой характерно для синдрома Линча, требует обследования ближайших родственников пациента для установки этого заболевания [28]. Прямым показанием для проведения подобных исследований семейного анамнеза пациента является соответствие его критериям Amsterdam II, Bethesda или критериями, разработанными ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» [29].

В другом случае выпадения ядерной экспрессии MLH1, связанной с более частой в SRCC, по сравнению с AC, мутацией гена *BRAF* [16, 30], возможно проведение теста с антителом против BRAF V600E (самая частая вариация данной мутации) для дифференцировки диагноза. При этом указанные патологии могут привести к возникновению микросателлитной нестабильности (MSI) [31], которая также ассоциирована с фенотипом избыточного метилирования CpG-островков (CIMP) [32, 33]. Определение CIMP-статуса проводят с помощью ПЦР (MSP) или бисульфатного секвенирования.

Таким образом, для SRCC генетически характерны MSI, CIMP, а также мутация *BRAF*, в то время как для AC характерна хромосомная нестабильность, микросателлитная стабильность и CIMP-отрицательность, на чем в будущем должна основываться диагностика [4]. Кроме того, следует отметить снижение экспрессии Е-кадгерина, что может свидетельствовать о большей агрессивности опухоли [11, 34].

В одном исследовании отмечается специфичность экспрессии SATB2 совместно с CDX2 при выявлении первичного перстневидноклеточного рака нижних отделов желудочно-кишечного тракта и его метастазов [35].

ЛЕЧЕНИЕ

Предпочтительной тактикой лечения пациентов с SRCC является мультимодальная терапия, включающая химиотерапию и лучевую терапию. В недавнем исследовании было показано, что послеоперационная химиотерапия является независимым прогностическим фактором улучшения общей и онкоспецифической выживаемости [36]. Популяционный анализ показал, что химиотерапия у пациентов с метастатическим профилем дает более положительные результаты, нежели хирургическое вмешательство [37]. Потенциально эффективным методом лечения можно считать терапию ICI при гиперметилированным генотипе опухоли [19]. Также сообщалось, что применение комбинированной терапии

«ириротекан/панитумумаб» показало хорошие результаты у пациентов с распространенными стадиями SRCC [38]. Применение анти-VEGF-препарата у пациентов с нарушением экспрессии Е-кадгерина и β -катенина приводит к усилению межклеточной адгезии, что приводит к снижению роста опухолевой массы. Таким образом, включение в схемы лечения бевацизумаба улучшает прогноз для пациентов с мутацией в гене *CDH1* [39].

Предлагаем рассмотреть клинический случай пациента с полиморфным гистологическим строением опухоли сигмовидной кишки с метастазированием в печень и большой сальник.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Н. 68 лет обратился в ноябре 2019 г. к терапевту по месту жительства с жалобами на неспецифические периодические боли в животе, изменение регулярности дефекации. Из анамнеза жизни известно, что пациент выкуривает по 15 сигарет в день на протяжении 33 лет. Умеренный прием алкоголя. Пациент имел ожирение I степени (ИМТ = 31). От проведения колоноскопии пациент отказался. Терапевтом было рекомендовано выполнить МСКТ-виртуальную колоноскопию, по итогам которой выявлены признаки начальных проявлений хронического дистального колита. Пациенту был назначен месалазин (Пентаса®, Ферринг Интернешнл Сентер С.А., Швейцария) в режиме поддерживающей терапии.

Через полгода пациент вновь обратился к участковому врачу с жалобами на ухудшение состояния, которое выражалось в усилении и учащении болей, появлении периодических запоров, незначительного похудения. КТ брюшной полости показало наличие группы увеличенных брыжеечных лимфоузлов и метастазы в сальнике. Была назначена колоноскопия, по результатам которой в сигмовидной кишке выявлено новообразование с эндофитным ростом размерами 6 x 5 см, выступающее в просвет на 2 см. Гистологически – темноклеточная умеренно дифференцированная аденокарцинома с единичными полями перстневидноклеточного компонента T2NxM1. Врачебным консилиумом было принято решение о проведении неоадьювантной полихимиотерапии по схеме FOLFOX. Однако пациент от предложенного лечения отказался в виду семейных обстоятельств.

В декабре 2020 г. пациент был госпитализирован по экстренным показаниям в хирургическое отделение Самарской городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова с направительным диагнозом «Острая кишечная непроходимость». Из анамнеза известно, что последние три недели отмечал задержку стула, последний раз стул был за 6 дней до момента госпитализации.

По данным объективного исследования пациент хакексичен, состояние тяжелое, сознание – умеренное оглушение, АД – 104 и 75 мм рт. ст., ЧСС – 120 в минуту, ЧДД – 18 в минуту. Проведено обследование согласно стандарту оказания медицинской помощи, однако

от проведения пробы по Напалкову было решено отказаться ввиду наличия опухоли толстой кишки в анамнезе. В первые сутки от момента госпитализации выполнена обструктивная резекция сигмовидной кишки, назогастроинтестинальная интубация (НГИИ), санация и дренирование брюшной полости. Интраоперационно выявлены метастазы опухоли в большой сальник. Ввиду спаечного процесса от резекции большого сальника решено отказаться по причине высокого риска травматизации. Пациент переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. Послеоперационный период протекал без осложнений. Уровень сознания – медикаментозный сон, дыхание осуществлялось аппаратом искусственной вентиляции легких через эндотрахеальную трубку.

На третий день госпитализации выполнена программная санационная релапаротомия, интраоперационно выявлено наличие фибринозно-гнойного экссудата в брюшной полости.

На пятый день состояние пациента значительно ухудшилось, впервые зафиксировано повышение температуры тела до 38,3 °С, отмечено замедление пассажа содержимого по стому. Проведено оперативное лечение – релапаротомия, реконструкция колостомы, назоинтестинальная интубация, санация и дренирование брюшной полости. В послеоперационном периоде состояние пациента оценивалось как крайне тяжелое, нестабильное, с отрицательной динамикой, уровень сознания – кома 2–3, по шкале комы Глазго – 4–5 баллов.

Несмотря на проводимое лечение, на седьмой день госпитализации у пациента на фоне нарастающей сердечно-легочной недостаточности диагностирована остановка сердечной деятельности, проводимые реанимационные мероприятия эффекта не дали. Констатирована биологическая смерть.

Заключительный клинический диагноз. *Основной:* «Рак сигмовидной кишки (аденокарцинома), осложненный перфорацией. T4NxM1 (большой сальник). 4-я стадия». *Осложнения основного заболевания:* Разлитой фибринозно-гнойный перитонит. Прогрессирующая сердечно-легочная недостаточность. *Сопутствующие заболевания:* ИБС. ХСН I, 2-й функциональный класс по NYHA. Гипертоническая болезнь 2-й ст. риск 3. Эрозивный эзофагит. Эрозивный гастрит.

Патологоанатомическое вскрытие. Несмотря на проводимое лечение, развился ДВС-синдром. Пациент скончался на седьмые сутки госпитализации от печеночно-почечной недостаточности. При проведении патологоанатомического вскрытия было обнаружено следующее: ткань легких в области нижних отделов безвоздушная, плотная, красноватого цвета. С поверхности разреза стекает кровь и отечная жидкость. При микроскопии срезов материала обнаружено выраженное полнокровие, участки фиброза и эмфиземы легких. В просвете альвеол и перибронхиально – лейкоциты, эритроциты, а также скудная отечная жидкость.

В брюшной полости, преимущественно в левой боковой области живота, отмечалось небольшое количество

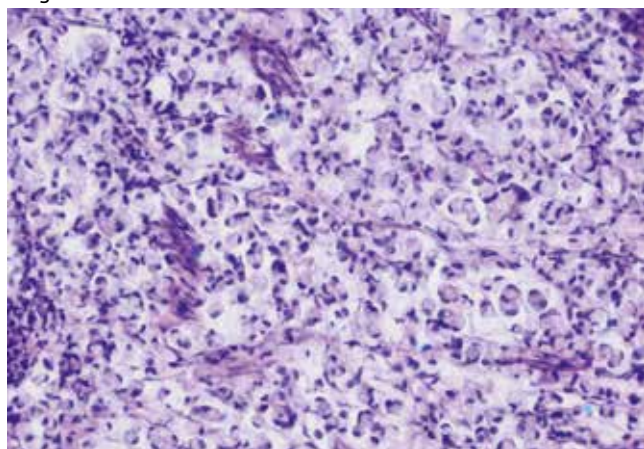
гноя и нитей фибрина. Большой сальник с кровоизлияниями и множественными очаговыми уплотнениями, на разрезе представлен белой плотной тканью. В поджелудочной железе – умеренное кровенаполнение, участки жировых некрозов по поверхности, умеренный фиброз стромы.

Желудок с кровавистым содержимым, слизистая оболочка умеренно складчатая. Толстая кишка выведена концевой колостомой. Прямая кишка слепо ушита. Содержимое тонкой и толстой кишок – кровавистое, стенка эластичная, слизистая складчатая, серого цвета.

При микроскопическом исследовании различных участков толстой кишки отмечалось умеренное кровеносное органа, очаговые кровоизлияния в стенку кишки, участки некроза, выраженная лейкоцитарная инфильтрация во всех слоях. Имеются опухолевые массы, представленные перстневидноклеточным компонентом (рис. 1). В просвете сосудов – единичные мелкие

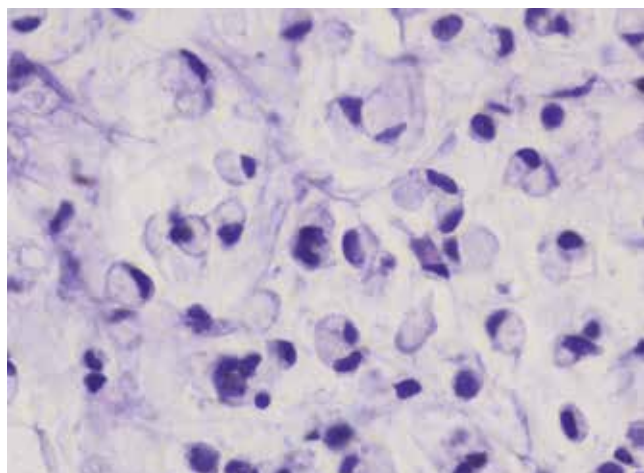
● **Рисунок 1.** Участок толстого кишечника с перстневидноклеточной карциномой. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение 200х

● **Figure 1.** A section of the large intestine with a signet-ring cell adenocarcinoma. Stain: hematoxylin-eosin. Magnification 200x



● **Рисунок 2.** Перстневидные клетки. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение 400х

● **Figure 2.** Signet-ring cells. Stain: hematoxylin-eosin. Magnification 400x



опухолевые перстневидноклеточные комплексы, множественные мелкие тромбы.

Клетки-перстни характеризуются относительно крупными размерами, светлой цитоплазмой, представленной муцином, смещающим ядро клетки на периферию. При этом основная масса опухоли состоит из злокачественных низкодифференцированных перстневидных клеток, свободно расположенных во внеклеточных скоплениях муцина или образующих кластеры (рис. 2).

Печень кирпично-красного цвета. Левая доля печени замещена сливающимися крупными очагами белого цвета. В правой доле печени – множественные аналогичные очаги диаметром от 0,5 до 4 см с гистологическим строением темноклеточной аденокарциномы – метастазы рака сигмовидной кишки. Также следует отметить многочисленные участки некроза паренхимы печени, единичные кровоизлияния, тромбы в сосудах, белковую и жировую дистрофию гепатоцитов, местами признаки холестаза, массивную лимфоидную инфильтрацию по портальным трактам.

Селезенка весом 300 г, с гладкой капсулой, пульпа темно-вишневого цвета. Под капсулой селезенки очаговые уплотнения диаметром до 1 см. Медиастинальные и внутригрудные лимфатические узлы увеличены в размерах с включениями белой плотной ткани. При микроскопии выявлено умеренное кровенаполнение, убыль лимфоцитов из стромы, гиалиноз сосудов.

Заключительный патологоанатомический диагноз.

Основное заболевание: «Рак сигмовидной кишки (гистологически – перстневидноклеточная карцинома) с метастазами в печень, большой сальник (T4NxM1)». **Осложнения основного заболевания:** ДВС-синдром, 3-я стадия: множественные тромбы в сосудах почек, печени, легких, некрозы эпителия кишечника, паренхимы печени, почек. Острая почечная недостаточность (биохимический анализ крови от 21.12.2020: мочевины – 26,2 ммоль/л, креатинина – 191,3 ммоль/л), терминальная стадия. Уремия. Разлитой фибринозно-гнойный перитонит (санитирован). Жировые некрозы поджелудочной железы. Гипостатическая пневмония.

ОБСУЖДЕНИЕ

У больного, страдавшего раком (гистологически – перстневидноклеточная карцинома) сигмовидной кишки с метастазами в печень и большой сальник, несмотря на проведенное оперативное лечение, развился ДВС-синдром. Смерть наступила от печеночно-почечной недостаточности. К сожалению, этот печальный исход обусловлен рядом факторов: очевидная поздняя диагностика, а также отказ самого пациента от проведения неоадьювантной полихимиотерапии по схеме FOLFOX в сочетании с вероятными особенностями самой опухоли привели к быстрой прогрессии опухолевого роста и трансформации изначально умеренно дифференцированной темно-клеточной аденокарциномы T2NxM1 в низкодифференцированную перстневидноклеточную T4NxM1. Возможной причиной столь быстрого метастазирования

и распространения опухоли могла стать нарушенная экспрессия E-кадгерина – белка клеточной адгезии, в основе которой была мутация гена *CDH1*. Однако ввиду трудностей внедрения современных молекулярно-генетических методов диагностики злокачественных новообразований пациент в нашем наблюдении оказался без должного обследования молекулярного профиля. Все это подтверждает необходимость модернизации подходов скрининга и диагностики новообразований в современном здравоохранении.

В существующих на сегодняшний день исследованиях колоректального рака, которые включают обширные группы пациентов (несколько тысяч исследуемых), присутствует всего несколько десятков больных с перстневидноклеточным вариантом в связи с редко встречающейся формой заболевания. Именно поэтому каждый случай представляется нам интересным в контексте изучения указанной проблемы. Хотя нами и представлен единичный случай, мы считаем его важным, поскольку он не только иллюстрирует редкий вариант частой патологии, но и может послужить примером необходимости повышенной онконастороженности врачей любой специальности.

Требования к проведению диспансеризации населения по раннему выявлению колоректального рака включают только анализ кала на скрытую кровь, что заведомо не позволяет диагностировать опухоли небольших размеров без дистрофических явлений и некроза, которые бы обеспечивали кровотечение. Дальнейшее наблюдение пациентов с положительным результатом включает ректоскопию, колоноскопию, ирригоскопию и исследования крови на СЕА (раковый эмбриональный антиген) и СА-19-9 [40, 41]. Эффективность такой схемы в контексте активного выявления оценивается в 50–57%, что никак нельзя считать удовлетворительным, особенно учитывая низкую мотивированность населения к прохождению диспансеризации в целом [42].

Принимаемые меры по оптимизации диагностики КРР в настоящее время остаются недостаточно эффективными, несмотря на наличие положительной динамики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Колоректальный рак является одной из самых актуальных проблем современной онкопатологии, составляя 10% всех ЗНО и занимая 3-е место по заболеваемости среди всех опухолей. К сожалению, в большинстве случаев диагностируется только на поздних стадиях, что, несомненно, повышает частоту встречаемости отдаленных метастазов, при этом снижая эффективность лечения и шансы на выздоровление. Из этого следует, что наибольший интерес клиницистов направлен на осуществление ранней диагностики данной патологии как гистологическими, так и молекулярно-генетическими методами.

Рассматривая данный клинический случай, можно сказать, что диагностика колоректального рака на ранних стадиях принципиально возможна. Отказ от проведения колоноскопии при первом обращении и сложность интерпретации КТ-картины при небольших опухолях отложили для пациента назначение лечения на полгода, а отказ от проведения химиотерапии привел к наступлению летального исхода в течение года от первого обращения за медицинской помощью.

Таким образом, можно выделить два основных препятствия для ранней диагностики колоректального рака на текущем этапе: это низкая обеспеченность высокоточными методами молекулярной диагностики вкупе со сложностью диагностики патологии и низкий комплаенс пациентов, не склонных к выполнению (возможно, опасных, по их мнению) назначений, таких как колоноскопия и химиотерапия.

Поступила / Received 01.06.2022
Поступила после рецензирования / Revised 10.07.2023
Принята в печать / Accepted 15.09.2023

Список литературы / References

- Mizushima T, Nomura M, Fujii M, Akamatsu H, Mizuno H, Tominaga H et al. Primary colorectal signet-ring cell carcinoma: clinicopathological features and postoperative survival. *Surg Today*. 2010;40(3):234–238. <https://doi.org/10.1007/s00595-009-4057-y>.
- Liang Z, Yan D, Li G, Cheng H. Clinical Analysis of Primary Colorectal Signet-Ring Cell Carcinoma. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(1):e39–e44. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.06.010>.
- Verhulst J, Ferdinande L, Demetter P, Ceelen W. Mucinous subtype as prognostic factor in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pathol*. 2012;65(5):381–388. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2011-200340>.
- Tajiri K, Sudou T, Fujita F, Hisaka T, Kinugasa T, Akagi Y. Clinicopathological and Corresponding Genetic Features of Colorectal Signet Ring Cell Carcinoma. *Anticancer Res*. 2017;37(7):3817–3823. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11760>.
- Benesch MGK, Mathieson A. Epidemiology of Signet Ring Cell Adenocarcinomas. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1544. <https://doi.org/10.3390/cancers12061544>.
- Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo AG, Marsoni S, Bardelli A, Siena S. Early-onset colorectal cancer in young individuals. *Mol Oncol*. 2019;13(2):109–131. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12417>.
- Ahmad R, Singh JK, Wunnavu A, Al-Obeid O, Abdulla M, Srivastava SK. Emerging trends in colorectal cancer: Dysregulated signaling pathways (Review). *Int J Mol Med*. 2021;47(3):14. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4847>.
- Bruun J, Eide PW, Bergsland CH, Bruck O, Svindland A, Arjama M et al. E-cadherin is a robust prognostic biomarker in colorectal cancer and low expression is associated with sensitivity to inhibitors of topoisomerase, aurora, and HSP90 in preclinical models. *Mol Oncol*. 2022;16(12):2312–2329. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13159>.
- Nusse R, Clevers H. Wnt/ β -Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities. *Cell*. 2017;169(6):985–999. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.016>.
- Aitchison A, Hakkaart C, Whitehead M, Khan S, Siddique S, Ahmed R et al. CDH1 gene mutation in early-onset, colorectal signet-ring cell carcinoma. *Pathol Res Pract*. 2020;216(5):152912. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.152912>.
- Puccini A, Poorman K, Catalano F, Seeber A, Goldberg RM, Salem ME et al. Molecular profiling of signet-ring-cell carcinoma (SRCC) from the stomach and colon reveals potential new therapeutic targets. *Oncogene*. 2022;41(26):3455–3460. <https://doi.org/10.1038/s41388-022-02350-6>.
- Zhao S, Wu W, Jiang Z, Tang F, Ding L, Xu W et al. Roles of ARID1A variations in colorectal cancer: a collaborative review. *Mol Med*. 2022;28(1):42. <https://doi.org/10.1186/s10020-022-00469-6>.
- Siraj AK, Pratheeshkumar P, Divya SP, Parvathareddy SK, Bu R, Masoodi T et al. TGF β -induced SMAD4-dependent Apoptosis Proceeded by EMT in CRC. *Mol Cancer Ther*. 2019;18(7):1312–1322. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-18-1378>.
- Szeglin BC, Wu C, Marco MR, Park HS, Zhang Z, Zhang B et al. A SMAD4-modulated gene profile predicts disease-free survival in stage II and III

- colorectal cancer. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2022;5(1):e1423. <https://doi.org/10.1002/cnr.2.1423>.
15. An Y, Zhou J, Lin G, Wu H, Cong L, Li Y et al. Clinicopathological and Molecular Characteristics of Colorectal Signet Ring Cell Carcinoma: A Review. *Pathol Oncol Res*. 2021;27:1609859. <https://doi.org/10.3389/pore.2021.1609859>.
 16. Ceccon C, Angerilli V, Rasola C, Procaccio L, Sabbadin M, Bergamo F et al. Microsatellite Instable Colorectal Adenocarcinoma Diagnostics: The Advent of Liquid Biopsy Approaches. *Front Oncol*. 2022;12:930108. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.930108>.
 17. Larsson C, Cordeddu L, Siggins L, Pandzic T, Kundu S, He L et al. Restoration of KMT2C/MLL3 in human colorectal cancer cells reinforces genome-wide H3K4me1 profiles and influences cell growth and gene expression. *Clin Epigenetics*. 2020;12(1):74. <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00863-z>.
 18. Alvi MA, Loughrey MB, Dunne P, McQuaid S, Turkington R, Fuchs MA et al. Molecular profiling of signet ring cell colorectal cancer provides a strong rationale for genomic targeted and immune checkpoint inhibitor therapies. *Br J Cancer*. 2017;117(2):203–209. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.168>.
 19. Remo A, Fassan M, Vanoli A, Bonetti LR, Barresi V, Tatangelo F et al. Morphology and Molecular Features of Rare Colorectal Carcinoma Histotypes. *Cancers (Basel)*. 2019;11(7):1036. <https://doi.org/10.3390/cancers11071036>.
 20. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15065. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.65>.
 21. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2020;25(1):1–42. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01485-z>.
 22. Korphaisarn K, Morris V, Davis JS, Overman MJ, Fogelman DR, Kee BK et al. Signet ring cell colorectal cancer: genomic insights into a rare subpopulation of colorectal adenocarcinoma. *Br J Cancer*. 2019;121(6):505–510. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0548-9>.
 23. Chen W, Cai H, Chen K, Liu X, Jiang W, Li S, Zhang Y et al. The prognostic significance of different proportion of signet-ring cells of colorectal carcinoma. *Bosn J Basic Med Sci*. 2022;22(1):124–130. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2021.5856>.
 24. Enblad M, Egerszegi PP, Birgisson H, Sjöblom T, Glimelius B, Folkesson J. Signet Ring Cell Colorectal and Appendiceal Cancer: A Small Signet Ring Cell Component Is Also Associated with Poor Outcome. *Cancers (Basel)*. 2023;15(9):2497. <https://doi.org/10.3390/cancers15092497>.
 25. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3(3):153–173. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2012.030>.
 26. Wei Q, Wang X, Gao J, Li J, Qi C et al. Clinicopathologic and Molecular Features of Colorectal Adenocarcinoma with Signet-Ring Cell Component. *PLoS ONE*. 2016;11(6):e0156659. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156659>.
 27. Win AK, Dowty JD, Reece JC, Lee G, Templeton AS, Plazzer JP et al. Variation in the risk of colorectal cancer in families with Lynch syndrome: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):1014–1022. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00189-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00189-3).
 28. Цуканов АС, Поспехова НИ, Шубин ВП, Сачков ИЮ, Жданкина СН, Пономаренко АА и др. Дифференциальный диагноз синдрома Линча от других форм неполипозного колоректального рака среди российских пациентов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(2):78–84. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/sivger>.
 29. Tsukanov AS, Pospehova NI, Shubin VP, Sachkov IYu, Zhdarkina SN, Ponomarenko AA et al. Differentiation of Lynch syndrome from other forms of non-polyposis colorectal cancer among Russian patients. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(2):78–84. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/sivger>.
 30. Tajiri K, Sudo T, Ishi K, Kawahara A, Nagasu S, Shimomura S et al. Investigation of clinicopathological characters and gene expression features in colorectal signet-ring cell carcinoma utilizing CMS classification. *Mol Clin Oncol*. 2021;14(5):98. <https://doi.org/10.3892/mco.2021.2260>.
 31. Afrăsănie VA, Marinca MV, Alexa-Stratulat T, Gaftan B, Păduraru M, Adavidoaei AM et al. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and microsatellite instability in metastatic colorectal cancer – practical implications for the clinician. *Radiol Oncol*. 2019;53(3):265–274. <https://doi.org/10.2478/raon-2019-0033>.
 32. Агейкина НВ, Дуванский ВА, Князев МВ, Мальков ПГ, Данилова НВ, Харлова ОА. Альтернативный путь развития колоректального рака. Гистогенетические и молекулярные особенности зубчатых поражений. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;(7):4–12. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/szuvhn>.
 33. Ageykina NV, Duvansky VA, Knyazev MV, Malkov PG, Danilova NV, Harlova OA. The alternative way of colorectal cancer developing. The histogenetic and molecular features of serrated lesions (review, continued). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2014;(7):4–12. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/szuvhn>.
 34. Setaffy L, Langner C. Microsatellite instability in colorectal cancer: clinicopathological significance. *Pol J Pathol*. 2015;66(3):203–218. <https://doi.org/10.5114/pjp.2015.54953>.
 35. Foda AAM, Aziz AA, Mohamed MA. Colorectal signet ring cell carcinoma: Influence of EGFR, E-cadherin and MMP-13 expression on clinicopathological features and prognosis. *Ann Diagn Pathol*. 2018;32:41–46. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2017.10.003>.
 36. Ma C, Lowenthal BM, Pai RK. SATB2 Is Superior to CDX2 in Distinguishing Signet Ring Cell Carcinoma of the Upper Gastrointestinal Tract and Lower Gastrointestinal Tract. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(12):1715–1722. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001159>.
 37. Zhao Z, Yan N, Pan S, Wang DW, Li ZW. The value of adjuvant chemotherapy in stage II/III colorectal signet ring cell carcinoma. *Sci Rep*. 2020;10(1):14126. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70985-0>.
 38. Shi T, Huang M, Han D, Tang X, Chen Y, Li Z et al. Chemotherapy is associated with increased survival from colorectal signet ring cell carcinoma with distant metastasis: A Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer Med*. 2019;8(4):1930–1940. <https://doi.org/10.1002/cam4.2054>.
 39. Nagahisa Y, Kai C, Hattori K, Sakurai R, Matsuba Y, Hashida K et al. A Case of Signet-Ring Cell Carcinoma of the Sigmoid Colon with Disseminated Carcinomatosis Successfully Treated with CPT-11/Panitumumab. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2015;42(13):2477–2479. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26809308>.
 40. Пальцева ЕМ, Варламов АВ, Секачева МИ, Федоров ДН, Скипенко ОГ. Влияние предоперационной лекарственной терапии на экспрессию молекул адгезии в метастазах колоректального рака в печени. *Архив патологий*. 2015;77(3):10–16. <https://doi.org/10.17116/patol201577310-16>.
 41. Paltseva EM, Varlamov AV, Sekacheva MI, Fedorov DN, Skipenko OG. Impact of preoperative drug therapy on adhesion molecule expression in colorectal cancer liver metastases. *Arkhiv Patologii*. 2015;77(3):10–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/patol201577310-16>.
 42. Li Z, Zhu H, Pang X, Mao Y, Yi X, Li C et al. Preoperative serum CA19-9 should be routinely measured in the colorectal patients with preoperative normal serum CEA: a multicenter retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2022;22(1):962. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10051-2>.
 43. Singh S, Kumar R, Kumar U, Kumari R. Clinical Significance and Role of TK1, CEA, CA 19-9 and CA 72-4 levels in Diagnosis of Colorectal Cancers. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020;21(11):3133–3136. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.11.3133>.
 44. Левшин ВФ, Слепченко НИ, Рыжова НИ, Савлущинская ЛА, Соленова ЛГ. Исследование отношения и участия населения в диспансеризации и выполнении программы диспансеризации в системе здравоохранения. *Лечащий врач*. 2022;25(10):81–87. <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.10.013>.
 45. Levshin VF, Stepchenko NI, Ryzhova NI, Savluchinskaya LA, Solenova LG. Study of the attitude and participation of the population in the medical examination and the implementation of the medical examination program in the health care system. *Lechaschi Vrach*. 2022;25(10):81–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.10.013>.
 46. Орлов АЕ, Каганов ОИ, Бабанов СА, Фролов СА, Сомов АН, Окунева ИВ, Козлов АМ. Оптимизация ранней диагностики колоректального рака в Самарской области. *Поволжский онкологический вестник*. 2022;13(3):39–45. Режим доступа: <http://oncovestnik.ru/archive/zhurnaly-za-2022-god/tom-13-nomer-3-2022-g/optimizaciya-rannej-diagnostiki-kolorektalnogo-raka-v-samarskoj-oblasti>.
 47. Orlov AE, Kaganov OI, Babanov SA, Frolov SA, Somov AN, Okuneva IV, Kozlov AM. Optimization of early diagnosis of colorectal cancer in the Samara region. *Oncology Bulletin of the Volga Region*. 2022;13(3):39–45. (In Russ.) Available at: <http://oncovestnik.ru/archive/zhurnaly-za-2022-god/tom-13-nomer-3-2022-g/optimizaciya-rannej-diagnostiki-kolorektalnogo-raka-v-samarskoj-oblasti>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.С. Яшин, Ю.Р. Юнусова, К.К. Носков

Написание текста – С.С. Яшин, К.К. Носков, А.С. Иванюков

Обзор литературы – К.К. Носков, А.С. Иванюков

Перевод на английский язык – С.С. Яшин

Редактирование – С.С. Яшин, Ю.Р. Юнусова

Утверждение окончательного варианта статьи – С.С. Яшин, Ю.Р. Юнусова

Contribution of authors:

Concept of the article – **Sergey S. Yashin, Yulija R. Yunusova, Kirill K. Noskov**

Text development – **Sergey S. Yashin, Kirill K. Noskov, Andrey S. Ivanyukov**

Literature review – **Kirill K. Noskov, Andrey S. Ivanyukov**

Translation into English – **Sergey S. Yashin**

Editing – **Sergey S. Yashin, Yulija R. Yunusova**

Approval of the final version of the article – **Sergey S. Yashin, Yulija R. Yunusova**

Информация об авторах:

Яшин Сергей Сергеевич, ассистент кафедры общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; s.s.yashin@samsmu.ru

Юнусова Юлия Рафаильевна, к.м.н., доцент кафедры общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; yu.r.yunusova@samsmu.ru

Носков Кирилл Константинович, студент Института клинической медицины, Самарский государственный медицинский университет, 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; steph.c@mail.ru

Иванюков Андрей Сергеевич, студент Института клинической медицины, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; andrivan200@yandex.ru

Information about the authors:

Sergey S. Yashin, Assistant of the Department of General and Clinical Pathology: Pathological Anatomy, Pathological Physiology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; s.s.yashin@samsmu.ru

Yulija R. Yunusova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General and Clinical Pathology: Pathological Anatomy, Pathological Physiology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; yu.r.yunusova@samsmu.ru

Kirill K. Noskov, Student of the Institute of Clinical Medicine, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; steph.c@mail.ru

Andrey S. Ivanyukov, Student of the Institute of Clinical Medicine, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; andrivan200@yandex.ru