

Первично-множественный колоректальный рак: клинические аспекты

Н.В. СОЛДАТКИНА, О.И. КИТ, Ю.А. ГЕВОРКЯН, А.Г. МИЛАКИН

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Резюме

Цель исследования. Определить некоторые клинические особенности синхронного и метасинхронного колоректального рака (КРР).

Материалы и методы. Объектом исследования послужили данные о 150 больных первично-множественным КРР T1—4N0—2M0—1. Проведен анализ клинических, биологических, морфологических особенностей синхронных и метасинхронных опухолей.

Результаты. Первично-множественные опухоли составили 6,01% от всех форм КРР. Преобладал синхронный КРР (63,75%) с локализацией опухоли в сигмовидной и прямой кишке. Синхронные колоректальные опухоли у женщин чаще сочетались с раком молочной железы, метасинхронные выявлялись после лечения опухолей половых органов. У мужчин синхронные колоректальные опухоли чаще сочетались с раком почки, метасинхронные выявлялись после лечения рака желудка.

Заключение. Выявленные особенности первично-множественных колоректальных опухолей возможно учитывать в программах как первичной диагностики, так и диспансерного наблюдения после лечения больных со злокачественными опухолями, что позволит улучшить раннее выявление и результаты лечения онкологических больных.

Ключевые слова: первично-множественный колоректальный рак, синхронные опухоли, метасинхронные опухоли, аденокарцинома.

Multiple primary colorectal cancer: Clinical aspects

N.V. SOLDATKINA, O.I. KIT, YU.A. GEVORKYAN, A.G. MILAKIN

Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

Aim. To define some clinical characteristics of synchronous and metachronous colorectal cancer (CRC).

Materials and methods. The investigation was concerned with the data of 150 patients with T1—4N0—2M0—1 multiple primary CRC. The clinical, biological, and morphological characteristics of synchronous and metachronous tumors were analyzed.

Results. Multiple primary tumors were 6.01% of all the cases of CRC. There was a preponderance of synchronous CRC (63.75%) with the tumor localized in the sigmoid colon and rectum. In women, synchronous colorectal tumors were more often concurrent with breast tumors; metachronous ones were detected after treatment for genital tumors. In men, synchronous colorectal tumors were more frequently concurrent with kidney cancer; metachronous ones were identified after treatment for gastric cancer.

Conclusion. The found characteristics of multiple primary colorectal tumors may be taken in account in programs for both primary diagnosis and follow-up after treatment for malignant tumors, which will be able to improve the early detection of cancer patients and their treatment results.

Keywords: multiple primary colorectal cancer, synchronous tumors, metachronous tumors, adenocarcinoma.

КРР — колоректальный рак

МКО — метасинхронная колоректальная опухоль

Проблема колоректального рака (КРР) на протяжении нескольких десятилетий продолжает оставаться актуальной, что обусловлено как ростом заболеваемости, так и прогрессивными достижениями в лечении [1]. Наряду с увеличением общей онкологической заболеваемости наблюдается увеличение заболеваемости первично-множественными опухолями толстой и прямой кишки [2], которые в настоящее время составляют 17% от всех первично-

множественных злокачественных новообразований и являются одной из наиболее частых локализаций первично-множественных злокачественных опухолей после первично-множественного рака кожи [3, 4].

В настоящее время проводится изучение как клинических, так и онкобиологических аспектов первичной множественности опухолей толстой и прямой кишки [5—7], тем не менее многие аспекты в этой проблеме остаются открытыми, что и побудило нас коснуться некоторых вопросов первично-множественного КРР.

Сведения об авторах:

Кит Олег Иванович — д.м.н., проф., директор

Геворкян Юрий Артушевич — проф., д.м.н., заведующий отделением абдоминальной онкологии №2 ФГБУ «РНИОИ» Минздрава РФ

Милакин Антон Григорьевич — к.б.н., врач отд-ния абдоминальной онкологии №2

Контактная информация:

Солдаткина Наталья Васильевна — д.м.н., с.н.с. отд-ния абдоминальной онкологии №2; 344067 Ростов-на-Дону, 14 линия, 63; e-mail: snv-rnioi@yandex.r

Цель исследования: определить некоторые клинические особенности синхронного и метасинхронного КРР.

Материалы и методы

Из 2497 больных КРР T1–4N0–M0–1, подвергшихся хирургическому лечению в клинике ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ за последние 5 лет, первично-множественный рак выявлен у 150 (6,01%), данные о которых мы и использовали для анализа. Статистическую обработку результатов выполняли с применением пакетов программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 8.0. Оценку различий проводили с использованием критерия χ^2 , статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ клинических проявлений первично-множественного КРР показал, что отдельные симптомы многообразны и соответствуют таковым при одиночной опухоли толстой или прямой кишки. Известно, что при локализации опухоли в правой половине ободочной кишки это чаще всего хроническая анемия, нарушение общего состояния (слабость, похудание), кишечный дискомфорт (снижение аппетита, чувство тяжести в верхней половине живота, иногда рвота через несколько часов после еды), боли в животе и наличие пальпируемой опухоли. При локализации опухоли в левой половине ободочной кишки преобладают: кишечные расстройства (запоры, поносы и их чередование), патологические выделения (кровь, слизь) при дефекации. При локализации опухоли в прямой кишке основными симптомами являются тенезмы, выделение крови и слизи при дефекации, боли в прямой кишке.

При синхронных колоректальных опухолях наблюдаются симптомы, соответствующие локализации опухоли в кишке. Так, анемия в течение нескольких лет, пальпируемая опухоль в правой подвздошной области и тенезмы свидетельствуют о синхронной опухоли слепой и прямой кишки. Оценка клинической картины заболевания с обязательным обследованием всех отделов толстой и прямой кишки позволят выявить синхронный КРР и избежать диагностических ошибок. В большинстве случаев нераспознанной синхронная колоректальная опухоль остается в случае, если в связи со стенозирующим характером дистальной опухоли эндоскоп не проходит в проксимальные отделы кишки и не позволяет произвести их осмотр. Об этом следует помнить, и в таких случаях производить дополнительное обследование вышележащих отделов толстой кишки (это может быть исследование пассажа бария по кишке, спиральная рентгеновская компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза с пероральным контрастированием).

Следует отметить возможность развития одновременно опухоли колоректальной локализации и других органов. В этом плане важным является наличие в клинической картине симптомов, не характерных для КРР, даже если диагноз уже установлен. При этом следует продолжить обследование больного для исключения опухоли другой локализации. Анализ преимущественного поражения других органов синхронным раком будет произведен далее.

В случае метасинхронного развития опухолей как толстой и прямой кишки, так и других органов после излече-

ния КРР диагностика не вызывает особых трудностей. Это связано с регулярной диспансеризацией и обследованием излеченных больных, приводящей к своевременной постановке диагноза.

Оценка частоты проявления симптомов заболевания показала, что при одиночном КРР преобладали боли (60%), кровь в кале (56,7%) и запоры (46,7%). При синхронных колоректальных опухолях наиболее частыми симптомами были боль (56,7%), слабость (53,3%) и похудание (40%). При метасинхронном КРР в клинической картине преобладали слабость (63,6%) и боль (56,7%) (табл. 1).

В нашем исследовании время от появления первых клинических симптомов до момента обращения в специализированный онкологический стационар у больных одиночным раком составило преимущественно 6–12 мес (40% больных), а первично-множественным раком — 2–3 мес (48,3% больных).

Среди больных первично-множественным КРР синхронные и метасинхронные опухоли, локализующиеся только в толстой и прямой кишке, выявлены у 80 (53,3%). В этой группе больных преобладал синхронный КРР — 51 (63,75%) больной. Средний возраст пациентов составил 62,9 года. Преобладали мужчины — 32 (62,75%), средний возраст 63,2 года, женщин 19 (37,25%), средний возраст 62,5 года. Локализация синхронных опухолей в толстой и прямой кишке представлена в табл. 2. Согласно представленным данным синхронные опухоли преимущественно локализовались в сигмовидной (у 32 больных, 62,75%) и прямой кишке (у 29 больных, 56,86%). При этом сочетание опухолей в прямой и сигмовидной кишке выявлено у (35,29%). Половые различия по локализации синхронных опухолей в толстой и прямой кишке отсутствовали.

У 34 (66,67%) мужчин и женщин распространение синхронных колоректальных опухолей ограничено только кишкой, без регионарных и отдаленных метастазов. Опухоли с регионарными метастазами имелись у 11 (21,57%) больных, с отдаленными — у 6 (11,76%). Распределение синхронных колоректальных опухолей по гистологической структуре свидетельствует о преобладании синхронных умереннодифференцированных аденокарцином (у 25, 49,02%), в основном у мужчин (у 17, 53,13%). У женщин часто встречались и слизистобразующие аденокарциномы (у 6, 31,58%).

Таким образом, синхронные опухоли составили 34% от всего первично-множественного КРР. Средний возраст больных достигал 62,9 года. Среди заболевших преобладали мужчины (62,75%). Синхронные опухоли преимущественно локализовались в сигмовидной (62,75%) и прямой кишке (56,86%), представлены в основном умереннодифференцированными аденокарциномами (49,02%), без регионарных и отдаленных метастазов (66,67%).

Метасинхронный КРР среди первично-множественного рака с локализацией опухолей только в толстой и прямой кишке выявлен у 29 (36,25%) больных (средний возраст 64,7 года). В этой группе было 16 (55,17%) женщин (средний возраст 66,9 года). Метасинхронная колоректальная опухоль (МКО) выявлена у них в среднем через 8,3 года после выявления первой опухоли. Среди больных метасинхронным первично-множественным КРР было 13 (44,83%) мужчин

Таблица 1. Клинические проявления первично-множественного КРР

Симптом	Рак		
	синхронный	метакронный	одиночный
Боль	17 (56,7)	17 (56,7)	18 (60)
Кровь	11 (36,7)	10 (33,3)	17 (56,7)
Слизь	11 (36,7)	5 (16,7)	10 (33,3)
Вздутие живота	4 (13,3)	5 (16,7)	4 (13,3)
Запоры	8 (26,7)	4 (13,3)	14 (46,7)
Жидкий стул	6 (20)	—	4 (13,3)
Похудание	12 (40)	4 (13,3)	12 (40)
Слабость	16 (53,3)	19 (63,6)	8 (26,7)
Тенезмы	6 (20)	2 (6,7)	8 (26,7)
Подъем температуры	—	—	1 (3,3)
Тошнота	1 (3,3)	1 (3,3)	—
Снижение аппетита	8 (26,7)	7 (23,3)	5 (16,7)
Пальпируемая опухоль	—	1 (3,3)	—

Примечание. Здесь и в табл. 2—5 данные представлены в виде абсолютного числа больных (%).

Таблица 2. Локализация синхронных опухолей в толстой и прямой кишке

Локализация опухоли	Женщины (n=19)	Мужчины (n=32)	Всего (n=51)
Прямая кишка + сигмовидная кишка	8 (42,1)*	10 (31,25)*	18 (35,3)*
Прямая кишка + левая половина ободочной кишки	1 (5,25)	3 (9,37)	4 (7,84)
Сигмовидная кишка	0	6 (18,74)	6 (11,76)
Прямая кишка + правая половина ободочной кишки	2 (10,53)	1 (3,13)	3 (5,88)
Сигмовидная + правая половина ободочной кишки	1 (5,25)	4 (12,5)	5 (9,8)
Правая половина ободочной кишки	2 (10,53)	3 (9,37)	5 (9,8)
Прямая кишка + поперечная ободочная кишка	1 (5,25)	1 (3,13)	2 (3,92)
Нисходящая ободочная кишка	0	1 (3,13)	1 (1,96)
Прямая кишка	0	2 (6,25)	2 (3,92)
Сигмовидная + нисходящая ободочная кишка	2 (10,53)	1 (3,13)	3 (5,88)
Правая + левая половина ободочной кишки	2 (10,53)	0	2 (3,92)

Примечание. Здесь и в табл. 3—5 * — различия между подгруппами достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 3. Локализация метакронных опухолей в толстой и прямой кишке

Локализация опухоли	Женщины (n=16)	Мужчины (n=13)	Всего (n=29)
Прямая кишка + сигмовидная кишка	1 (6,25)	2 (15,4)	3 (10,34)
Прямая кишка + левая половина ободочной кишки	1 (6,25)	2 (15,4)	3 (10,34)
Прямая кишка + правая половина ободочной кишки	5 (31,25)*	2 (15,4)	7 (24,14)*
Сигмовидная + правая половина ободочной кишки	2 (12,5)	2 (15,4)	4 (13,79)
Правая половина ободочной кишки	1 (6,25)	1 (7,7)	2 (6,89)
Прямая кишка + поперечная ободочная	0	1 (7,7)	1 (3,45)
Прямая кишка	1 (6,25)	0	1 (3,45)
Сигмовидная + нисходящая ободочная кишка	4 (25)	3 (23)*	7 (24,14)*
Правая + левая половина ободочной кишки	1 (6,25)	0	1 (3,45)

(средний возраст 62,5 года), метакронная опухоль выявлена у них в среднем через 4,5 года после первой опухоли.

Данные по локализации метакронных опухолей в толстой и прямой кишке отражены в табл. 3, представляющей распределение по локализации опухоли в следующем порядке: прямая кишка (51,72%, 15 больных), сигмовид-

ная и правая половина ободочной кишки (по 48,28%, 14 больных), левая половина ободочной кишки (37,93%, 11 больных). В группе больных метакронным первично-множественным КРР наблюдались половые различия по локализации опухоли. Так, у женщин метакронные опухоли чаще локализовались в правой половине ободочной кишки

Таблица 4. Локализация синхронных колоректальных и опухолей других органов

Локализация опухоли	Женщины (n=13)	Мужчины (n=13)	Всего (n=26)
KPP + опухоли гениталий	8 (61,5)*	3 (23,1)	11 (42,3)
матка	1		1
шейка матки	1		1
яичники	1		1
простата	—	3	3
Опухоль молочной железы	5		5
KPP + мочевыделительной системы	3 (23,1)	7 (53,8)*	10 (38,46)
почка	3	6	9
мочевой пузырь	0	1	1
KPP + рак желудка	2 (15,4)	1 (7,7)	3 (11,54)*
KPP + рак легкого	0	1 (7,7)	1 (3,85)*
KPP + рак корня языка	0	1 (7,7%)	1 (3,85)*

ки — у 9 (56,25%) и прямой кишке — у 8 (50%). У мужчин МКО преимущественно локализовались в прямой и сигмовидной кишке — по 7 (53,85%) больных.

У 14 (48,28%) больных распространение МКО ограничено только кишкой, без регионарных и отдаленных метастазов. Статистически значимых половых различий МКО по стадии TNM мы не наблюдали. Распределение МКО по гистологической структуре свидетельствует о значительном преобладании метасинхронных умереннодифференцированных аденокарцином — у 22 (75,86%) больных, как у мужчин, так и у женщин.

Итак, метасинхронный KPP составил 19,33% от всего первично-множественного рака толстой и прямой кишки. Средний возраст больных достигал 69,9 года, женщины были на 4 года старше мужчин. Среди заболевших было одинаковое число мужчин и женщин. Интервал между первой и последующей колоректальной опухолью у женщин в 2 раза больше (8,31 года), чем у мужчин (4,5 года). Метасинхронные опухоли у женщин преимущественно локализовались в правой половине ободочной кишки (56,25%) и прямой кишке (50%), у мужчин — в прямой и сигмовидной кишке (по 53,85%). МКО представлены в основном умереннодифференцированными аденокарциномами (75,86%), без регионарных и отдаленных метастазов (48,28%).

Среди больных первично-множественным KPP синхронные и метасинхронные опухоли, локализующиеся помимо толстой или прямой кишки, также в других органах, выявлены у 70 (46,7%). В этой группе синхронный первично-множественный рак наблюдался у 26 (37,14%) больных. Средний возраст пациентов составил 67,1 года. Женщин и мужчин было поровну — по 13 больных. Женщины на 7 лет моложе мужчин (63,6 и 70,5 года соответственно).

Локализация синхронных первично-множественных опухолей представлена в табл. 4, из которой видно, что синхронные колоректальные опухоли у женщин чаще сочетались с опухолями гениталий — у 8 (61,5%), причем у 5 — с раком молочной железы. У половины 7 (53,8%) мужчин синхронный KPP сочетался с опухолями мочевыделительной системы, причем у 6 из них — с раком почки.

У 65,4% больных опухоль была местно-распространенной, с наличием регионарных метастазов у одной из

опухолей. Статистически значимых половых различий по стадии TNM синхронных колоректальных опухолей и других локализаций рака мы не наблюдали.

Распределение синхронных колоректальных опухолей при наличии и другой локализации рака по гистологической структуре свидетельствует о значительном преобладании синхронных умереннодифференцированных аденокарцином (80,8%) у мужчин и женщин.

Итак, синхронный KPP с другими локализациями опухолей составил лишь 17,33% от всего первично-множественного рака толстой и прямой кишки. Средний возраст больных достигал 67,1 года, женщины были на 7 лет моложе мужчин. Среди заболевших было одинаковое число женщин и мужчин. Синхронные колоректальные опухоли у женщин чаще сочетались с раком молочной железы. У мужчин синхронный KPP чаще сочетался с раком почки. Синхронные колоректальные опухоли представлены в основном умереннодифференцированными аденокарциномами (80,8%), местно-распространенными, с наличием регионарных метастазов (65,4%).

Метасинхронный KPP после лечения первой опухоли, локализующейся в других органах, составил 44 (29,33%) случая среди первично-множественных KPP и 62,86% среди первично-множественного KPP, сочетающегося с опухолями других органов. Средний возраст больных достигал 65,1 года. В этой группе больных было 24 (54,55%) женщины (средний возраст 61,3 года) и 20 (45,45%) мужчин (средний возраст 69 лет) на 8 лет старше женщин. Среднее время выявления МКО после лечения опухоли другой локализации у женщин составило 5,7 года, у мужчин — 4,4 года.

Локализация метасинхронных первично-множественных опухолей показана в табл. 5. Согласно представленным данным МКО у женщин чаще сочетались с опухолями половых органов — у 19 (79,23%), преимущественно матки и молочной железы. У мужчин метасинхронный KPP чаще сочетался с раком желудка — у 11 (55%).

28 (63,6%) больных имели местно-распространенную форму МКО и других локализаций рака, без отдаленных метастазов. Половые различия при этом отсутствовали.

Распределение МКО при наличии и другой локализации рака свидетельствует о значительном преобладании

Таблица 5. Локализация МКО после опухолей других органов

Локализация опухоли	Женщины (n=24)	Мужчины (n=20)	Всего (n=44)
КРР + опухоли половых органов:	19 (79,23)*	5 (25)	24 (54,54)*
матка	6	—	6
шейка матки	4	—	4
яичники	4	—	4
простата	6	4	3
яичко	—	1	4
Опухоль молочной железы	3		16
КРР + мочевыделительной системы	2 (8,3)	3 (15)	5 (11,36)
почка	1	2	3
мочевой пузырь	1	1	2
КРР + рак желудка	2 (8,3)	11 (55)*	13 (29,54)*
КРР + рак гортани	0	1 (5)	1 (2,27)
КРР + рак большого сосочка двенадцатиперстной кишки	1 (4,17)	0	1 (2,27)

метакхронных умеренно дифференцированных аденокарцином у мужчин и женщин — 33 (75%) больных.

Итак, метакхронный КРР с другими локализациями опухолей составил 29,33% от всего первично-множественного рака толстой и прямой кишки. Средний возраст больных достигал 65,1 года, женщины на 8 лет моложе мужчин. Среди заболевших одинаковое число женщин и мужчин. Среднее время выявления МКО после лечения опухоли другой локализации у женщин составило 5,7 года, у мужчин — 4,4 года. МКО у женщин преимущественно выявлялись после лечения опухолей половых органов (79,23%). У мужчин метакхронный КРР чаще наблюдался после лечения рака желудка (55%). МКО представлены в основном умереннодифференцированными аденокарциномами (75%), местно-распространенными, без отдаленных метастазов (63,64%).

Заключение

Клиническая картина первично-множественного КРР характеризуется наличием симптомов, не свойственных только одной локализации рака. Это обуславливает необходимость расширения диагностического поиска для исключения синхронной опухоли. При этом более выраженное клиническое проявление симптомов первично-множественного заболевания приводит к уменьшению до 3 мес сроков от появления клинической картины недуга до обращения за специализированной помощью у большинства больных (50% больных синхронным и 70% больных метакхронным раком). В этот срок при одиночном КРР обращаются лишь 30% больных.

Диагностика метакхронных опухолей облегчается наличием диспансеризации и регулярного обследования больных после излечения первой опухоли.

Первично-множественный КРР с локализацией опухолей только в толстой и прямой кишке составил 53,33% от всех форм первично-множественного КРР. В этой группе больных преобладал синхронный КРР (63,75%), которым заболевают чаще в 62,9 года, несколько чаще мужчины (62,75%). Синхронные опухоли преимущественно локализовались в сигмовидной (62,75%) и прямой кишке (56,86%). Средний возраст больных при выявлении МКО был старше, чем синхронных — 69,9 года.

Интервал между выявлением первой и последующей колоректальной опухоли у женщин был в 2 раза больше, чем у мужчин (8,3 и 4,5 года соответственно). Метакхронные опухоли у женщин преимущественно локализовались в правой половине ободочной кишки (56,25%) и прямой кишке (50%), у мужчин — в прямой и сигмовидной кишке (по 53,85%).

Если КРР выявлялся одновременно с опухолями других органов, то средний возраст больных (67,1 года) был на 4,2 года больше, чем при выявлении синхронного КРР, а женщины при выявлении опухолей на 7 лет моложе мужчин. Синхронные колоректальные опухоли у женщин чаще сочетались с раком молочной железы, у мужчин — с раком почки. Выявление колоректальной опухоли после лечения опухоли другой локализации наблюдается примерно в том же возрасте, что и синхронное (65,1 года), но несколько чаще, чем их одновременное выявление (62,86%). МКО у мужчин выявлялась в среднем через 4,4 г, чаще после лечения рака желудка (55%). У женщин колоректальная опухоль выявлялась в среднем через 5,7 года, преимущественно после лечения опухолей половых органов (79,17%).

Все первично-множественные колоректальные опухоли представлены в основном умереннодифференцированными аденокарциномами (как наиболее распространенного гистологического типа колоректальной опухоли), местно-распространенными, без отдаленных метастазов (возможно, в связи с тем что больные отобраны для хирургического лечения). Преобладание при первично-множественном КРР, сочетающемся с опухолями других органов, регионарных метастазов, возможно, свидетельствует о его более агрессивном течении по сравнению с другими видами первично-множественных колоректальных опухолей.

Выявленные особенности первично-множественных колоректальных опухолей можно учитывать в программах как первичной диагностики, так и диспансерного наблюдения после лечения больных со злокачественными опухолями, что позволит улучшить раннее выявление и результаты лечения больных с первично-множественными опухолями.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кит О.И. Проблема колоректального рака в начале XXI века: достижения и перспективы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013;3(23):65-71.
2. Чиссов В.И. Симультантная операция при первично-множественном синхронном раке желудка и печени. *Российский онкологический журнал*. 2012;3:37-39.
3. Казубская Т.П. Клинико-генетический анализ первично-множественных злокачественных новообразований. *Российский онкологический журнал*. 2007;2:4-9.
4. Филлипс Р. *Колоректальная хирургия*. М.: Гэотар; 2009.
5. Секержинская Е.Л. Факторы риска развития первично-множественных злокачественных новообразований. *Российский биотерапевтический журнал*. 2009;8(2):85-91.
6. Аверкин М.А. *Клинико-метаболические особенности первично-множественного рака толстой кишки*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов н/Д.; 2013.
7. Никипелова Е.А., Кит О.И., Франциянц Е.М., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В. Исследование содержания каталазы и раково-эмбрионального антигена и возможность прогнозирования развития первично-множественного рака толстой кишки. Материалы VIII Всероссийского съезда онкологов «Онкология XXI века: от научных исследований — в клиническую практику». Т.2. 11—13 сентября 2013 г. Санкт-Петербург. *Вопросы онкологии*. Приложение к №3. 2013;59(3):627-628.

Поступила 10.11.2015