

Обоснование выполнения циторедуктивных операций при метастатическом колоректальном раке – взгляд хирурга

В.А. АЛИЕВ, Ю.А. БАРСУКОВ, А.В. НИКОЛАЕВ, Д.В. КУЗЬМИЧЕВ,
А.О. АТРОЩЕНКО, И.Ш. ТАТАЕВ, Д.М. МАДЬЯРОВ

ФГБУ РОНЦ им. Блохина РАМН, Москва

В статье показана целесообразность выполнения циторедуктивных операций у больных колоректальным раком даже с множественным билобарным поражением печени, заключающаяся не только в улучшении качества жизни больных, избавлении их от тяжелых осложнений опухоли, но и обеспечении возможности проведения системной химиотерапии. Выполнение симптоматических операций (колостомии и обходных анастомоз) не улучшает отдаленные результаты лечения этих больных не зависимо от наличия дополнительного лечения. Анализ результатов нашего исследования показал эффективность проведения химиотерапевтического лечения комбинацией двух и более препаратов после удаления первичного очага, что позволяет значительно продлить сроки жизни этих больных. Непосредственные результаты хирургического лечения сопоставимы с радикальными операциями.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, рак прямой кишки, циторедуктивные операции, полихимиотерапия, неoadьювантное лечение, RO резекции.

Ежегодно в мире регистрируется около 1000000 человек, заболевших колоректальным раком (КРР). В структуре онкологической заболеваемости колоректальный рак (КРР) занимает одно из первых мест, удельный вес составляет от 4,5 до 15%. В России в 2009 г. зарегистрировано 32334 новых случаев рака ободочной кишки и 25029 новых случаев рака прямой кишки. Прирост абсолютного числа заболевших в период с 2004 по 2009 г. составил 21,3%. (1). Смертность от рака ободочной и прямой кишки остается высокой - до 50% пациентов погибают от прогрессирования заболевания в течение 3-5 лет после радикальной операции. Более половины пациентов с данной патологией поступают в экстренные, скорпомощные больницы с клиникой осложненного течения опухолевого процесса (кишечной непроходимостью, кровотечением из опухоли).

Установлено, что от 20 до 50% больных КРР при первичном обращении, а также при выполнении предположительно радикальных операций уже имеют отдаленные метастазы. Среди наиболее часто встречающихся локализаций метастазов, по современным данным, занимает печень, что обусловлено, в первую очередь, анатомо-физиологическими особенностями этого органа. Метастазирование в печень происходит

по системе воротной вены, обеспечивающей перенос опухолевых эмболов прямым путем в капиллярную сеть печени, которая при данном типе метастазирования является первым фильтром. К сожалению, лишь 10-15% отдалённых метастазов в печени являются резектабельными. В исследовании, проведенном в отделении онкопроктологии ФГБУ РОНЦ им. Блохина РАМН в 2007 году (2), синхронное метастатическое поражение печени диагностировано у 75 % наблюдаемых пациентов. Метастазирование в другие органы зарегистрировано значительно реже: в легкие - у 9,7%, поражение забрюшинных лимфатических узлов - у 6,8 %, канцероматоз брюшины - у 5,9 %, у 25 % больных, наряду с поражением печени, диагностировано метастатическое поражение и других органов.

Лечение больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени является трудной задачей и имеет комбинированный характер, включающий хирургический подход, химиотерапию, иммунотерапию.

По Международной TNM-классификации (Tumor, Nodules, Metastases) UICC, 2009 символ M1 обозначает наличие отдаленных метастазов:

M1a – метастазы в одном органе,

M1b – метастазы более чем в одном органе

или по брюшине.

Оценивая прогноз лечения, выделяют ряд факторов, влияющих на продолжительность жизни, таких как:

- стадия первичной опухоли,
- количество печеночных метастазов,
- интервал между временем удаления первичной опухоли и появлением метастазов,
- количество метастатических узлов,
- типы резекций, расстояние от края резекции до опухоли,
- стадия метастатического поражения печени и т.д.

Немаловажным фактором, определяющим прогноз лечения, является символ R (residual tumor), который соответствует визуализации остаточной опухоли после выполнения циторедуктивной операции.

Средняя продолжительность жизни больных с метастатическим поражением печени без специфического лечения - менее 1 года, а при синхронном метастазировании - 4,5 месяца с момента установления диагноза. При наличии макроскопически определяемой остаточной опухоли (R2) 5-летняя выживаемость составляет лишь 0-5%. (3)

Еще в конце прошлого века хирургические вмешательства носили симптоматическую направленность, и, как правило, сопровождалась (до 80%) формированием разгрузочных колостом или обходных межкишечных анастомозов. (4.)

Резерв химиотерапевтических препаратов для лечения аденокарциномы толстой кишки не велик. В течение длительного времени единственными препаратами, активными при этой форме опухолей, оставались антиметаболиты из группы фторпроизводных пиримидина - 5-фторурацил (5-ФУ), вошедший в практику ещё в 60-е годы прошлого века, и его производные (фторафур, тегафур). Биохимическая модуляция этих препаратов с помощью фолината кальция (лейковорина) позволила увеличить их противоопухольную активность. В последнее десятилетие в клиническую практику вошли новые препараты из группы антиметаболитов - капецитабин (Кселода, Тутабин).

За последние 10-15 лет значительно изменилось отношение к больным с диссеминированными формами колоректального рака. Это стало возможным благодаря прогрессу в хирургическом лечении метастатических поражений печени и появлению новых лекарственных препаратов. В начале XXI века арсенал лекарственных препаратов для лечения метастатического

колоректального рака незначительно расширен. В основном используются три препарата:

1. производные платины третьего поколения - оксалиплатин (элоксатин);
2. ириннотекан (кампто);
3. ралтитрексид (томудекс).

Появились их различные комбинации (FOLF-ОХ, XELOX, FOLFIRI), а также таргетные препараты (Эрбитукс, Бевацизумаб, Панититумаб).

С появлением новых химиопрепаратов открываются возможности их применения в различных вариантах после проведения циторедуктивных операций по поводу колоректального рака. Однако подходы к лечению российской и западной школ принципиально отличаются друг от друга. На сегодняшний день остается много нерешенных вопросов, таких, как например:

начинать ли лечение диссеминированных больных с хирургического этапа, и если да, то какого вида должна быть операция: симптоматическая или циторедуктивная;

какого объема должна быть операция (полная циторедукция или неполная);

когда необходимо выполнять хирургические вмешательства на первичных опухолях и когда на отдаленных метастазах.

В мировой литературе нет разногласий о целесообразности выполнения резекций печени по поводу метастазов колоректального рака (6).

В мировой литературе очень часто обсуждается целесообразность только лекарственного лечения, особенно лечения пациентов мКРР с бессимптомным клиническим течением первичной опухоли. Возникают следующие вопросы: если начинать терапию с химиопрепаратов, то какую именно, агрессивную (ПХТ) либо более щадящую (МХТ); какова должна быть тактика лечения больных с канцероматозом; каков подход должен быть к лечению метастатического рака прямой и ободочной кишки.

В Европе и США онкологи стараются сократить количество оперативных вмешательств у данной группы пациентов, мотивируя это тем, что циторедуктивные операции (ЦРО), обеспечивая минимальную паллиативную выгоду, могут увеличить послеоперационные осложнения и летальность (5,7,8,9). По их мнению, жизнеугрожающие осложнения первичной опухоли, obturационная кишечная непроходимость, перфорация кишки, массивное кровотечение, развиваются не более чем у 20% пациентов, а малоэффективное нерадикальное хирургическое лечение значительно откладывает сроки начала проведения лекарственной терапии, которая является, по их мнению, единственным методом,

позволяющим достоверно увеличить продолжительность жизни у больных этой группы. Однако медиана выживаемости в результате консервативного лечения не превышает 18 месяцев (10,11,12,13,14,15,16).

Среди зарубежных специалистов встречаются сторонники выполнения на первом этапе хирургического вмешательства на первичном очаге.

Исследователи доказали, что после проведения химиотерапии у 22,2% пациентов возникают осложнения со стороны тонкой кишки, в 7,3 % случаев повышается количество осложнений со стороны первичной опухоли, при этом большая часть осложнений (в 88% случаев) – это кишечная непроходимость, а в 18,3% случаев пациентам в дальнейшем требуется оперативное лечение. Кроме того, почти все осложнения приводят к экстренным формированиям обходных анастомозов и стом.

Необходимо отметить, что при выполнении ЦРО уменьшается объем опухолевой массы для повышения эффективности лекарственной терапии. При удалении первичного очага при локализации его в прямой кишке предотвращается развитие осложнений опухолевого процесса (перфорации, кровотечения, непроходимости), что позволяет избежать экстренных операций и снизить частоту периоперационных осложнений.

Данная концепция совпадает с отечественной идеологией лечения диссеминированного колоректального рака, основой которой является максимальное удаление опухоли, т.е. выполнение циторедуктивных операций. (17). Подобные вмешательства на первом этапе предупреждают развитие патогномичных симптомов, таких как потеря веса, боли, анемия, и в результате обеспечивают лучший ответ на лекарственную терапию. При выполнении лапаротомии возможно более точное стадирование, что может предопределять прогноз лечения, например при канцероматозе брюшины.

В 2010 году на Европейском Конгрессе хирургов-онкологов (ESSO) во Франции были доложены результаты 18 ретроспективных исследований и 1 современного метаанализа (всего 8 одиночных центров), в которых сравнивали первичную хирургическую циторедукцию и химиотерапию при бессимптомном течении IV стадии колоректального рака. В исследование были включены 1062 пациента, из которых - 725 пациентов с удалением первичной опухоли и 337 – без удаления первичной опухоли с химиотерапией. Оценка двухлетней выживаемости в первой группе составила 30%, а во второй - лишь 9%. (18).

На Европейском Мультидисциплинарном Конгрессе по лечению колоректального рака в Ницце в 2010 году также были доложены отдаленные результаты лечения больных метастатическим колоректальным раком (Germany group) (ретроспективное исследование, за период 1988-2000 гг. прослежено 26754 пациента). Было показано, что пациенты с резецированной первичной опухолью имели лучшие показатели 1-летней выживаемости и лучшую медиану по сравнению с теми, кому проведена только лекарственная терапия. Так при поражении ободочной кишки 1-летняя выживаемость составила 59%, медиана - 11 месяцев против 2 месяцев без удаления первичной опухоли, а при поражении прямой кишки 1-летняя выживаемость составила 25%, медиана - 16 месяцев.

В России поводом повышенного интереса к лечению данной патологии является с одной стороны неуклонный рост заболеваемости, а с другой - высокая частота запущенности опухолевого процесса и отсутствие улучшения отдаленных результатов. Совершенствование хирургической техники, уменьшение послеоперационных осложнений и летальности, успехи реаниматологии и анестезиологии, появление мощных антибактериальных препаратов, достижения химиотерапии (появление новых препаратов и схем лечения) позволили расширить показания к оперативным вмешательствам при диссеминированных формах колоректального рака. Нельзя не отметить, что понятие «циторедуктивная хирургия» изначально использовалось отечественными учеными в онкогинекологии, когда после удаления первичных опухолей яичников и последующего проведения химиотерапии удавалось достичь значительного увеличения общей выживаемости больных (19). Среди российских хирургов основной приоритет в лечении пациентов с метастатическим колоректальным раком отдаётся профилактике жизнеугрожающих осложнений от первичного опухолевого очага, и, в первую очередь - механической толстокишечной непроходимости и перфорации кишки. В клинике онкопроктологии РОНЦ мы располагаем результатами ретроспективного исследования с использованием комбинированного лечения у 236 больных с диссеминированными формами колоректального рака. Большинству пациентов (79%) выполнены паллиативные оперативные вмешательства циторедуктивного характера в объеме удаления первичной опухоли (ЦРО), остальным - симптоматические операции (21%), при которых формировались обходные анастомозы или противоестественный задний проход

(СО). У 62 больных (33%), подвергшихся циторедуктивным операциям, зарегистрировано осложненное течение опухолевого процесса: у 41 больного (21,8%) - кишечная непроходимость, у 10 (5,3%) - токсико-анемический синдром и у 8 (4,2%) – перифокальное воспаление. Проанализировав данные исследования нашей клиники, четко обоснована целесообразность выполнения циторедуктивных операций в объеме удаления первичного очага даже у больных с множественными метастазами в печень и/или другие органы.

При анализе отдаленных результатов показано, что при выполнении циторедуктивных операций от одного до двух лет прожили **18,2±4,6 %**, при медиане выживаемости 9,9 месяца по сравнению с выполнением симптоматических операций - **4,7±4,6%** (медиана - 5,4 месяца). Данные статистически достоверны ($p < 0,05$). Рисунок 1.

Таким образом, при диссеминированном опухолевом процессе удаление первичного очага в 3,9 раза увеличивает двухлетнюю выживаемость. Следует отметить, что пятилетний срок наблюдения без дополнительной лекарственной терапии не пережил ни один из пациентов как при выполнении циторедуктивных, так и при симптоматических операциях. При удалении первичного очага открываются возможности

для других методов специфического лечения: от различного вида резекций отдаленных органов, пораженных метастазами, до малоинвазивных высокотехнологических деструкций (термоабляции, эндоскопических резекций), что в свою очередь создает благоприятные условия для проведения дополнительной химиотерапии (второй и третьей линии). Проведение послеоперационной полихимиотерапии после циторедуктивных операций позволило улучшить 2-х летние результаты **до 52,7±13,4%**, и получить пятилетнюю выживаемость у 17,9±8,0% пациентов. (табл. 1, рис.2).

Медиана выживаемости составила 23,4 месяца, при $p < 0,05$ (Log-Rank Test 0,00192). При этом частота послеоперационных осложнений и летальности не превышает таковых при выполнении радикальных вмешательств, что составило 18% и 3% соответственно. Это крайне важно при выборе паллиативного вмешательства. (Ю.А. Барсуков, В.А. Алиев, А.В. Николаев с соавт., 2006).

Хирургические вмешательства по поводу первичной опухоли необходимо выполнять в специализированном учреждении в соответствии с соблюдением принципов онкологической абластики в зависимости от анатомической локализации опухоли без риска возможных послеоперационных осложнений и летальности. Тенденция

Рис. 1. Показатели общей выживаемости в зависимости от объема хирургического вмешательства без лекарственной терапии.

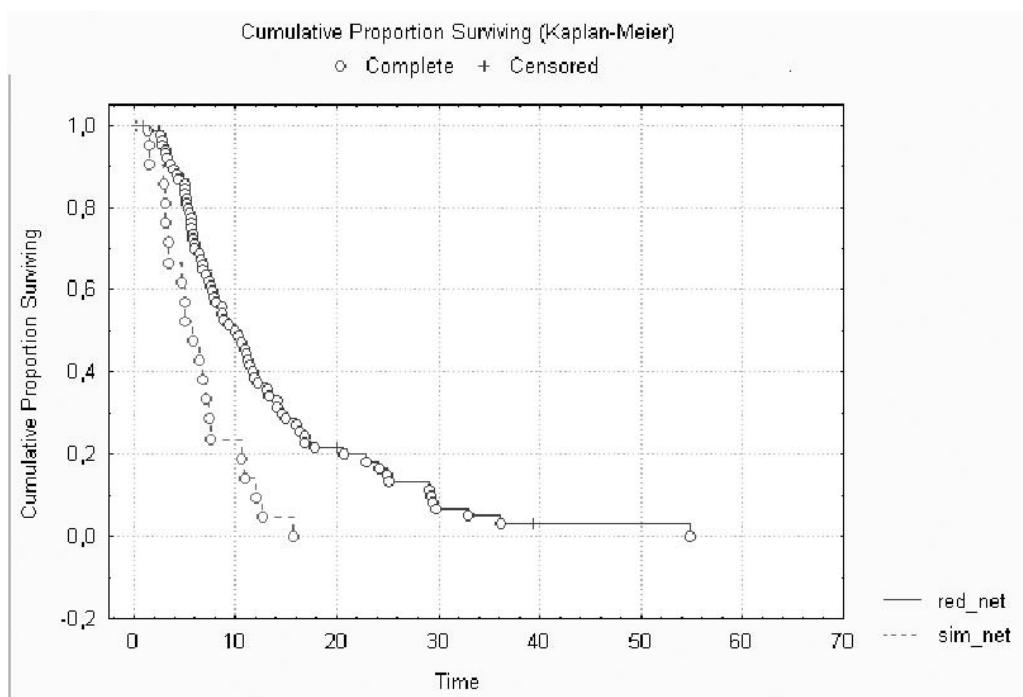


Таблица 1. Динамика общей пятилетней выживаемости больных в зависимости от метода лечения и вида операции (Chi-square = 19,96702 df = 3 (p = 0,00017)).

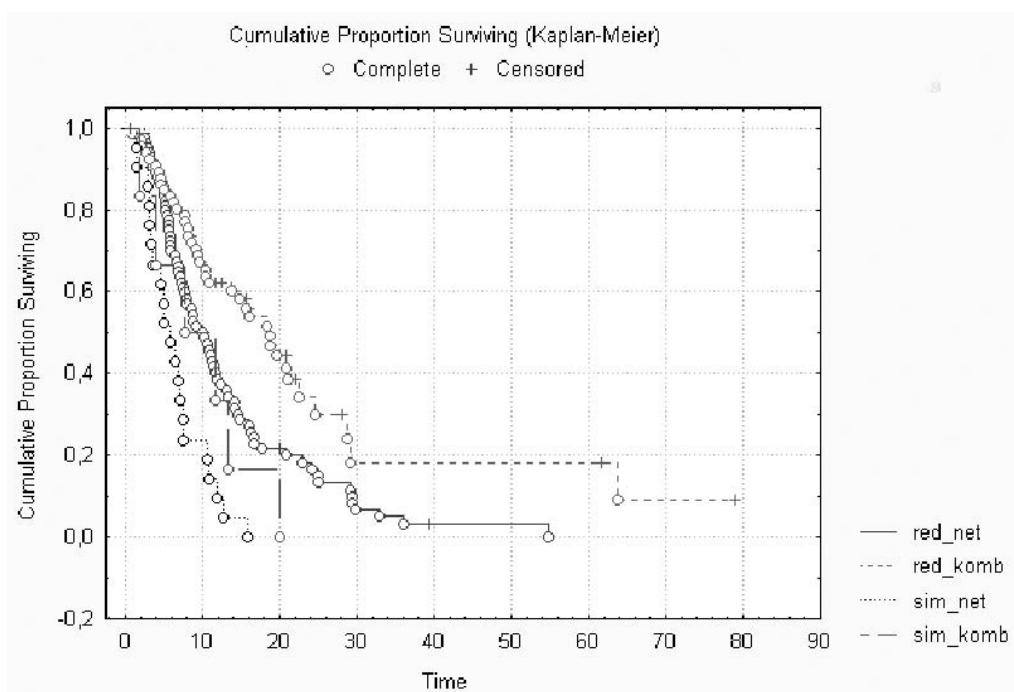
Интервал наблюдения	I гр. ЦРО +ХТ n=77	II гр. ЦРО n=105	III гр. СО+ХТ n=10	IV гр. СО n=37
до 1 года	62,0±6,1%	38,6±5,6%	33,3±19,2%	9,5±6,4%
2 года	34,2±7,5%	18,2±4,6%	16,6±15,2%	4,7±4,6%
3 года	17,9±8,0%	4,9±2,7%	0,0	0,0
4 года	17,9±8,0%	3,3±2,2%		
5 лет	17,9±8,0%	0,0		

к расширению показаний к удалению резектабельных метастазов в печени при резектабельной первичной опухоли поддерживается большинством школ онкохирургов после публикации первых успешных результатов такого метода лечения (М.А. Adson, et al, 1984; K.S. Hughes et al 1986; Ю.И. Патютко с соавт. 2000). Выполнение оперативных вмешательств, как на первичном очаге, так и на отдаленных метастазах в программе комбинированного лечения только при условии R0- резекций увеличивает продолжительность жизни и позволяет получить пятилетнюю выживаемость. (20,21,22,)

В настоящее время отмечена тенденция к расширению показаний для хирургического ле-

чения диссеминированного колоректального рака при наличии потенциально резектабельных отдалённых метастазов и к снижению количества операций по поводу неоперабельных диссеминированных опухолей. Крайне важным является выбор метода хирургического вмешательства, причем риск хирургической операции при наличии отдаленных метастазов не должен превышать риск радикального лечения. Особенно часто возникает вопрос, каким пациентам с синхронными отдаленными метастазами и когда целесообразно выполнять симптоматические или циторедуктивные операции при распространении первичной опухоли за пределы органа (Т₄). Касательно лечения рака прямой кишки с

Рис. 2. Показатели общей выживаемости больных при различных методах лечения.



синхронными отдаленными метастазами до сих пор не имеется ни единых выбранных стандартов, ни унифицированной тактики. В современной литературе недостаточно полно, а порой и противоречиво, отражены вопросы, касающиеся возможностей улучшения отдаленных результатов лечения у больных с диссеминированным раком прямой кишки. Метастатический рак прямой кишки (МРПК), на наш взгляд, - это болезнь, требующая своих лечебных подходов, что обусловлено одновременно высоким риском, как прогрессирования системного заболевания, так и развития местного рецидива опухоли.

Таким образом, выполнение оптимальной и рациональной циторедукции на различных этапах комбинированного и комплексного лечения метастатического колоректального рака без сомнений оправдано и целесообразно. Отсутствие большого количества публикаций при раке прямой кишки с отдаленными метастазами требует тщательной оценки данной проблемы, а создание и реализация современных комплексных программ и схем лечения позволит улучшить не только выживаемость, но качество жизни у этой тяжелой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. М.И.Давыдов, Е.М. Аксель. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009г.
2. Ю.А. Барсуков с соавт., «Циторедуктивные операции при метастатическом колоректальном раке», ж. «Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2007, № 3 с.15-1,
3. Wittekind C., Compton C., Quirke P., Nagtegaal I., Merkel S., Hermanek P. and Sobin L. H. (2009), A uniform residual tumor (R) classification. *Cancer*, 115: 3483–3488. doi: 10.1002/cncr.24320
4. Кныш В.И. «Рак прямой и ободочной кишки». Москва. «Медицина», 1997 г., стр. 5, стр. 259-263.
5. Переводчикова Н.И. «Химиотерапия диссеминированного колоректального рака.»// Человек и здоровье. – М., 2000.Ю.И. Патютко, Е.С. Чучуев, Д.В. Подлужный, А.Н. Поляков, М.Г. Агафонова. Хирургическая тактика в лечении колоректального рака с синхронными метастазами в печени. Онкологическая колопроктология 2011, №2, стр. 13.
6. Tebbutt NC, Norman AR, Cunningham D, et al. «Intestinal complications after chemotherapy for patients with unresected primary colorectal cancer and synchronous metastases.» *Ann Surg Oncol*. 2003;52 (4): 568-73;
7. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, et al. «Asymptom-

atic colorectal cancer withun-resectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy?»/*Ann Surg Oncol*. 2007; 14(2):766-70

8. Scheer M. G. W. , Sloots C. E. J., G. J. van der Wilt2 & T. J. M. Ruers / *Ann of Oncol*. Advance Access published July 28, 2008.«Management of patients with asymptomatic colorectal cancer and synchronous irresectable metastases.
9. Scoggins CR, Meszoely IM, Blanke CD, Beauchamp RD, Leach SD. «Nonoperative management of primary colorectal cancer in patients with stage IV disease»/*Ann Surg Oncol*. 1999; 6 (7):651-7.
10. Naredi P. Databases of hepatic resection for metastatic colorectal cancer--useful aids for clinical decision-making. *Surg Oncol*. 2008 Jul;17(1):15-6. Epub 2008 Jan 9.
11. Nash GM, Saltz LB, Kemeny NE, et al.; Radical resection of rectal cancer primary tumor provides effective local therapy in patients with stage IV disease. *Ann Surg Oncol* 2002 Dec; 9(10) :954-60.
12. Ruo L, DeMatteo RP, Blumgart LH. The role of adjuvant therapy after liver resection for colorectal cancer metastases. *Clin Colorectal Cancer*. 2001 Nov;1(3):154-66; discussion 167-8.
13. Galizia G, Lieto E, Orditura M, Castellano P, Imperatore V, Pinto M, Zamboli A. First-line chemotherapy vs bowel tumor resection plus chemotherapy for patients with unresectable synchronous colorectal hepatic metastases. *Arch Surg*. 2008 Apr;143(4):352-8; discussion 358.
14. Wittekind C., Compton C., Quirke P., Nagtegaal I., Merkel S., Hermanek P., Sobin L. H. *Cancer*. Volume 115, Issue 15, pages 3483–3488, 1 August 2009.
15. A.P. Stittwel et al., *Word J. Surgery* 2010; 34-797-807 ESO. Bordeaux, 2010.
16. Савина И.А., Моисеенко В.М., Васильев С.В., Симонов Н.Н. «Показатели выживаемости больных раком ободочной кишки с отдаленными метастазами после операций различного объема.» // Журнал. «Вопросы онкологии». – 2003. – Т. 49. – №3. – С. 340-345.
17. Temple Ikf et. Al. *Cl. Oncology* 2004; 17; 3475-84 Метаанализ, ESO. Bordeaux, 2010.
18. Бохман Я.В, Лившиц М.А., Винокуров В.Л. «Новые подходы к лечению гинекологического рака». Санкт-Петербург. «Гиппократ» 1993г. Стр 18.
19. R. Adam, «The importance of visceral metastasectomy in colorectal cancer», *An. Oncol.*, 2000, Vol. 11, p. 29-36;
20. G. Poston, «Overview of colorectal cancer with synchronous liver metastases: what order of treatment», *European Jour. of SURGICAL ONCOLOGY*14th Congress of the ESO Hague, Netherlands, 2008, Vol.9, poster 175, p.1040;
21. Вашакмадзе Л.А., Трахтеберг А.Х., Сидоров Д.В., Пикин О.В., Хомяков В.М. «Циторедуктивные операции в лечении метастатического колоректального рака.» // Материалы 4 Всероссийского съезда онкологов. Ростов, 2005. – С. 279-280.