

Результаты лечения больных с местными рецидивами рака ободочной кишки

Ю. А. ШЕЛЫГИН, С. И. АЧКАСОВ, А. Ф. ФИЛОН, Л. П. ОРЛОВА, В. В. ВЕСЕЛОВ, И. В. ЗАРОДНЮК

Цель исследования: улучшение результатов лечения больных с местными рецидивами рака ободочной кишки; оценка эффективности комбинированного лечения.

Материалы и методы. С 1997 по 2012 годы включительно в ГНЦК 71 пациенту были выполнены комбинированные операции по поводу местных рецидивов рака ободочной кишки. Из них у 38 (53,5%) пациентов хирургическое лечение было дополнено интраоперационной внутрибрюшной химиотерапией. У 65 (91,5%) рецидивная опухоль имела местно-распространенный характер. Локализация местных рецидивов у больных, перенесших комбинированные операции, была следующей: в зоне межкишечного анастомоза – у 11 (15,5%) пациентов; в ложе удаленной опухоли – у 19 (26,8%); в области колостомы – у 10 (14,1%); в культе отключенной кишки – у 31 (43,6%) больного. Средняя продолжительность операций составила $270 \pm 45,0$ минут, средняя кровопотеря – $430 \pm 80,0$ мл.

Результаты. Послеоперационные осложнения отмечены у 6 (9,8%) из 61 пациента. Летальных исходов не было. Прослежена судьба 64 (90,1%) пациентов, из них в настоящее время живы без признаков возврата заболевания 34 (53,1%) больных. Проведена оценка эффективности внутрибрюшной химиотерапии. Повторные местные рецидивы развились у 5 (14,3%) из 35 прослеженных больных, которым проводилась внутрибрюшная химиотерапия, и у 6 (20,7%) из 29 прослеженных пациентов, получивших только хирургическое лечение ($p = 0,2$). Отдаленные метастазы выявлены у 9 (25,7%) больных и 5 (17,2%) пациентов сравниваемых групп ($p = 0,17$), а канцероматоз брюшины в 1 (2,9%) и 4 (13,8%) случаях ($p = 0,09$). Безрецидивная 5-летняя выживаемость у больных, которым проводилась внутрибрюшная химиотерапия, составила 57,1%, при изолированном хирургическом лечении – 48,3% ($p = 0,15$).

Ключевые слова: местные рецидивы рака ободочной кишки, комбинированные операции, внутрибрюшная химиотерапия

Контактная информация:

Ю. А. ШЕЛЫГИН, д.м.н., проф., С. И. АЧКАСОВ, д.м.н., проф., А. Ф. ФИЛОН, к.м.н., Л. П. ОРЛОВА, д.м.н., проф., В. В. ВЕСЕЛОВ, д.м.н., проф., И. В. ЗАРОДНЮК, д.м.н., — ФГБУ «ГНЦ Колопроктологии» Минздрава России, Москва.

Для корреспонденции:

Филон Александр Федорович — канд. мед. наук, науч. сотр. онкологического отдела хирургии ободочной кишки ГНЦК, e-mail: alex-filon@inbox.ru

Введение

Рак ободочной кишки в последнее десятилетие занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости [1, 10]. При этом, около 30% больных умирают в течение первого года наблюдения, а пятилетняя выживаемость при раке ободочной кишки после выполнения клинически радикальных операций составляет в среднем 60% [6, 13]. Таким образом, у 40% пациентов, несмотря на удаление злокачественной опухоли ободочной киш-

ки с соблюдением всех принципов онкологического радикализма, регистрируется возврат заболевания. Изучение причин прогрессирования болезни представляет собой большой научный и практический интерес.

Наиболее часто причиной смерти пациентов являются отдаленные метастазы (в печень, легкие и другие органы, канцероматоз), которые диагностируются в различные сроки после операции, но в большинстве наблюдений в первые два года [12, 15]. Этому вопросу посвящено большое количество исследований

и предложено значительное число лечебных методов, позволяющих увеличить продолжительность жизни и улучшить ее качество, а в ряде случаев привести и к стойкой ремиссии опухолевого процесса.

Наряду с этим, на отдаленные результаты лечения существенно влияют местные рецидивы рака ободочной кишки, которые представляют собой одну из его распространенных форм. По данным публикаций отечественных и зарубежных авторов последнего десятилетия, местные рецидивы опухоли диагностируются в различные сроки после операции у 6,4% — 40% больных [2, 8]. Показатели 5-летней выживаемости, несмотря на сочетание хирургического лечения с применением лучевой и химиотерапии, у больных с местными рецидивами рака ободочной кишки остаются неудовлетворительными и составляют, по данным разных авторов, 37% — 58% [4, 11].

В ряде зарубежных исследований был проведен анализ факторов прогноза развития местных рецидивов при раке ободочной кишки [3, 7, 9]. При этом основными из них являлись:

- Степень дифференцировки опухоли;
- Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах;
- Расстояние от границы резекции кишки до края опухоли;
- Степень местного распространения опухоли;
- Осложненное течение опухолевого процесса.

Причины неудовлетворительных результатов лечения больных с местными рецидивами рака ободочной кишки многочисленны [5, 14]. Основными из них являются:

1. Местно-распространенный характер рецидивной опухоли на фоне измененных анатомических соотношений и невозможность во многих случаях удаления рецидивной опухоли в пределах здоровых тканей с сохранением микроскопических участков злокачественного роста в окружающих тканях.
2. Значительная травматичность хирургических вмешательств и связанное с этим большое число послеоперационных осложнений и летальности.
3. Высокая вероятность развития канцероматоза брюшины, что обусловлено эксфолиацией

опухолевых клеток и развитием имплантационных метастазов.

4. Отсутствие мониторинга больных, оперированных по поводу рака ободочной кишки.

Таким образом, в настоящее время не существует единой стратегии, определенных стандартов лечения больных с местными рецидивами рака ободочной кишки, отсутствует их классификация. Это определяет важность и актуальность затронутой проблемы.

Следует отметить, что под местными рецидивами рака ободочной кишки нами подразумеваются те злокачественные новообразования, которые развились вследствие нерадикального удаления первичной опухоли и зоны ее регионарного метастазирования, то есть из остаточной опухоли, располагающейся в ложе удаленного новообразования, или на соседних органах, стенках таза, сосудах, в зоне краев резекции кишки, в регионарных лимфатических узлах. Поздние имплантационные метастазы которые диагностируются в те или иные сроки после операции, не являются истинными местными рецидивами, хотя нередко имеют сходную клиническую картину и одинаковые лечебные подходы.

Целью исследования являлось изучение результатов лечения больных с местными рецидивами рака ободочной кишки.

Материалы и методы

В период с 1997 по 2012 годы включительно в ФГБУ «ГНЦ Колопроктологии» МЗ РФ находились на лечении 103 больных с местными рецидивами рака ободочной кишки. Признаки отдаленного метастазирования при дооперационном обследовании и интраоперационной ревизии у них не определялись. У 71 (68,9%) пациента были выполнены хирургические вмешательства по удалению рецидивной опухоли. Остальным 32 (31,1%) больным были произведены симптоматические или эксплоративные операции.

В группе больных, которым выполнялось удаление местного рецидива рака ободочной кишки, было 33 мужчины и 38 женщин в возрасте от 34 до 78 лет, средний возраст составил $58,4 \pm 6,7$ лет. Наиболее часто рецидивы рака ободочной кишки были диагностированы в те-

чение первых двух лет после операции. Сроки выявления рецидивов были следующими:

- До 12 месяцев — 24 (33,8%);
- От 12 до 24 месяцев — 32 (45,1%);
- От 24 до 36 месяцев — 11 (15,5%);
- Позднее 36 месяцев — 4 (5,6%).

У 64 (90,1%) пациентов рецидивная опухоль была выявлена при контрольных обследованиях, а у 7 (9,9%) пациентов явилась находкой во время выполнения реконструктивно-восстановительных вмешательств.

Клинические проявления отмечали 54 (76,1%) пациента, у 17 (23,9%) больных заболевание протекало бессимптомно. Симптоматический комплекс возврата заболевания был многообразен: боли в животе различной локализации и интенсивности, признаки нарушения кишечной проходимости, выделения крови и слизи при дефекации, патологические выделения из отключенных отделов толстой кишки, культы влаглища, дизурические явления, гематурия, наличие опухолевидного образования в брюшной полости или наличие разрастаний опухоли в области кишечной стомы.

Диагностика местных рецидивов рака ободочной кишки представляет в ряде случаев сложную задачу, поэтому необходимо использование практически всех лабораторных и инструментальных методов, имеющих в арсенале онкологов. Алгоритм амбулаторного обследования и при подготовке больных к операции проводился по следующей программе:

- Изучение анамнеза заболевания;
- Клинический осмотр;
- Лабораторные, иммунологические исследования (РЭА, СА 19-9);
- Эндоскопические исследования (колоноскопия, гастроскопия, по показаниям цистоскопия);
- Рентгенологические исследования (ирригоскопия, рентгенография грудной клетки, исследования органов мочевыделительной системы), компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости, таза;
- УЗИ брюшной полости, малого таза, трансвагинальное, трансректальное (по показаниям интраоперационное);
- Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ);
- Морфологические и цитологические исследования (в том числе интраоперационные);

- Консультации терапевта и других специалистов (при наличии показаний);
- Консультация химиотерапевта, специалиста лучевой терапии.

Наибольшую ценность в диагностике местных рецидивов рака ободочной кишки оказали колоноскопия, ультразвуковые методы исследования, компьютерная томография. Наиболее эффективным методом выявления рецидивных новообразований в настоящее время является позитронно-эмиссионная томография в сочетании с компьютерной томографией, однако ее применение на сегодняшний день ограничено в связи с трудной доступностью и высокой стоимостью исследования. Уровень онкомаркеров крови в исследуемой группе пациентов был повышен у 26 (36,6%) больных.

Локализация местных рецидивов рака ободочной кишки была следующей (табл. 1).

Таблица 1. Локализация местных рецидивов рака ободочной кишки.

Локализация местных рецидивов рака ободочной кишки	Количество пациентов
В зоне межкишечного анастомоза	11 (15,5%)
В ложе удаленной опухоли	19 (26,8%)
В области колостомы	10 (14,1%)
В области культи отключенной кишки	31 (43,6%)
ВСЕГО:	71 (100,0%)

У 65 (91,5%) пациентов рецидивная опухоль имела местно-распространенный характер и вовлекала различные органы и ткани, в связи с чем таким больным были выполнены комбинированные операции. Резецированные или удаленные органы брюшной полости или забрюшинного пространства отражены в таблице 2.

В 27 (38,0%) случаях были произведены мультивисцеральные оперативные вмешательства, при которых удалялись два и более органа, вовлеченных в местно-распространенную рецидивную опухоль. Оперативные вмешательства были завершены формированием межкишечных анастомозов у 47 (66,2%) паци-

Таблица 2. **Органы, вовлеченные в местно-распространенную рецидивную опухоль.**

Органы, вовлеченные в опухолевый процесс	Количество
Брюшная стенка	14
Тонкая кишка	27
Мочевой пузырь	15
Почки, мочеточники	7
Матка с придатками	18
Слепая кишка	2
Желудок, 12-перстная кишка	3
Прямая кишка	11
Селезенка	1

ентов. Из них в 28 (59,6%) наблюдениях были сформированы превентивные стомы.

Характер хирургических вмешательств был различным и зависел от двух определяющих факторов: локализации местного рецидива рака ободочной кишки и степени местного распространения рецидивной опухоли.

При локализации местного рецидива в зоне межкишечного анастомоза при хирургических вмешательствах производилась резекция толстой кишки с зоной анастомоза, а также выполнялись операции на различных органах, вовлеченных в рецидивную опухоль. Оперативные вмешательства при расположении местного рецидива в ложе удаленной опухоли были наиболее травматичными, так как при них наиболее часто отмечалось вовлечение различных соседних структур в опухолевый конгломерат, и были значительно нарушены анатомические соотношения. При локализации рецидивной опухоли в области колостомы ее удаление сопровождалось иссечением стомы из передней брюшной стенки и в ряде случаев сочеталось с оперативными вмешательствами на других органах брюшной полости. Одномоментное восстановление кишечного пассажа при местных рецидивах в области колостомы было произведено у 9 (90,0%) из 10 оперированных пациентов.

В 31 (43,6%) наблюдениях удаление рецидивной опухоли предпринималось при ее локализации в области культи отключенной толстой кишки. При этом местный рецидив располагался в культе прямой кишки у 19 (61,3%) больных, в культе сигмовидной кишки — у 12 (38,7%) пациентов. Характер и объем хирургических вмешательств был различным и зависел от степени местного распространения рецидивного новообразования.

При морфологическом исследовании удаленных препаратов было выявлено значительное преобладание истинного прорастания рецидивной опухоли в соседние ткани и органы над их вовлечением в процесс за счет перифокального воспаления. Истинное прорастание было зарегистрировано в 67 (94,4%) наблюдениях. Это свидетельствует об агрессивном инвазивном характере роста местных рецидивов по сравнению с первичными опухолями, где при местном распространении новообразований соотношение истинной инвазии к перифокальному воспалению не превышает 50%.

У 38 (53,5%) оперированных больных была проведена интраоперационная внутрибрюшная химиотерапия с гипертермией. После окончания основного этапа хирургического вмешательства — удаления рецидивной опухоли и смежных структур, формирования межкишечных анастомозов или выведения колостомы, в брюшную полость устанавливали 3-4 силиконовых дренажа, два из них в ложе удаленной рецидивной опухоли. Для проведения интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии использовали диализат митомицина С в дозе 12 мг/м² поверхности тела, в разведении 1,5% раствором глюкозы (700 мг/м²). Температура диализата была 38-39 С⁰, экспозиция — 2 часа.

Непосредственные результаты

Продолжительность оперативных вмешательств по поводу местных рецидивов рака ободочной кишки была значительной — от 110 до 540 минут, в среднем 270 ± 45,0 минут. Это свидетельствует об их сложности и травматичности, и значительно превышает аналогичные показатели при операциях по поводу первичных злокачественных новообразований ободочной кишки. Интраоперационная кровопо-

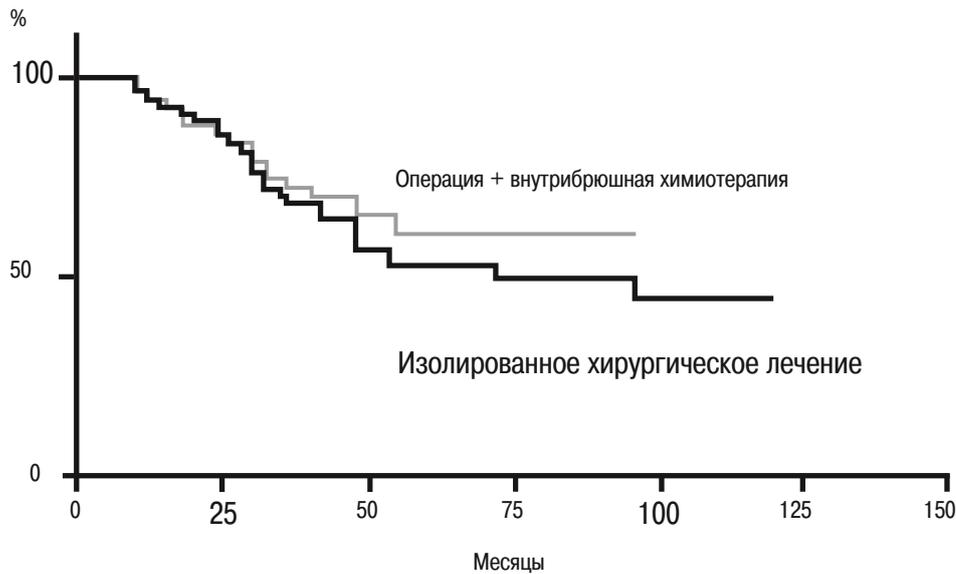


Рисунок 1. Выживаемость больных сравниваемых групп.

теря составила от 100 до 1500 мл (в среднем $430 \pm 80,0$ мл), что также выше, чем при стандартных вмешательствах.

Послеоперационные осложнения были отмечены у 6 (8,5%) пациентов: внутрибрюшное кровотечение — в 1 случае, несостоятельность швов мочевого пузыря — в 1, абсцесс в полости таза — в 1 наблюдении. Несостоятельность межкишечного анастомоза развилась у 1 больного, ранняя спаечная кишечная непроходимость — в 1 случае, абсцесс в брюшной полости — в 1 наблюдении. Летальных исходов не отмечено.

Через 1,5 месяца после операции всем пациентам назначалась системная химиотерапия в течение 6 месяцев. В качестве первой линии применялись режимы Mayo, XELOX, FOLFOX.

Отдаленные результаты.

Отдаленные результаты прослежены в сроки от 7 до 123 месяцев, медиана наблюдения составила 46,0 месяцев. Выбыло из под наблюдения 7 (9,9%) оперированных больных, судьба 64 (90,1%) пациентов известна.

Оценка эффективности лечения проводилась с учетом следующих показателей:

- Количество повторных рецидивов заболевания (местных и отдаленных);
- 5-летняя безрецидивная выживаемость.

Предпринято изучение и сравнение этих показателей у больных в зависимости от проведения им интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии. Установлено, что из 64 прослеженных пациентов у 35 больных лечение было дополнено внутрибрюшной интраоперационной химиотерапией, а у 29 пациентов этот метод не применялся. Статистический анализ проведен с использованием двустороннего варианта точного критерия Фишера. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. При анализе отдаленных результатов было выявлено, что повторные местные рецидивы развились у 5 (14,3%) больных, которым проводилась внутрибрюшная химиотерапия, и у 6 (20,7%) пациентов, получивших только хирургическое лечение. Статистически значимых различий получено не было ($p = 0,2$). При изучении влияния внутрибрюшной химиотерапии на частоту отдаленного метастазирования при местных рецидивах рака ободочной кишки статистически значимых различий также не было выявлено (табл. 3).

В группе пациентов, которым не проводилась внутрибрюшная химиотерапия, отмечено увеличение случаев возникновения канцероматоза брюшины (в 4 случаях — 13,8%), по сравнению с теми больными, у которых хирургическое лечение было дополнено внутрибрюшным интраоперационным введением

Таблица 3. Частота развития рецидивов заболевания в сравниваемых группах.

Характер возврата заболевания	Операция + внутрибрюшная химиотерапия (n = 35)	Хирургическое лечение (n = 29)	P
Повторный местный рецидив	5 (14,3%)	6 (20,7%)	0,2
Отдаленные метастазы (в печень, легкие)	9 (25,7%)	5 (17,2%)	0,17
Канцероматоз брюшины	1 (2,9%)	4 (13,8%)	0,09

диализата митомицина С (канцероматоз брюшины развился у одного (2,9%) больного).

Из 35 больных, которым проводилась интраоперационная внутрибрюшная химиотерапия, живы без признаков возврата заболевания 20 пациентов. Таким образом, безрецидивная актуаральная 5-летняя выживаемость составила 57,1%. В тоже время, из 29 пациентов, которым было предпринято только хирургическое лечение, рецидив заболевания не был зарегистрирован в 14 наблюдениях. Показатель безрецидивной актуаральной 5-летней выживаемости был равен 48,3% (рис. 1).

При сравнении показателей актуаральной выживаемости статистически значимые различия отмечены не были ($p = 0,15$). Возможно, это объясняется недостаточным количеством наблюдений в группах, и при увеличении объема выборки, вероятно получение статистически значимых различий при сравнении показателей 5-летней выживаемости.

Заключение

Отдаленные результаты лечения больных раком ободочной кишки, перенесших, казалось бы, клинически радикальные операции, остаются неудовлетворительными. Это обусловлено, прежде всего, появлением в поздние сроки отдаленных метастазов, а также возникновением местных рецидивов, которые в подавляющем числе наблюдений имеют местно-распространенный характер. У многих пациентов местные рецидивы развиваются бессимптомно, и за счет истинного прорастания и экстрафасциального роста, при измененных анатомических соотношениях, они представляют серьезную проблему в отношении

резектабельности. Этим обусловлены высокая сложность и значительный травматизм хирургических вмешательств по удалению рецидивных опухолей, а также большой процент больных, которым выполняются симптоматические или эксплоративные операции.

В ГНЦК процент резектабельности при местных рецидивах рака ободочной кишки составляет 68,9%, и совершенствование техники хирургических вмешательств, наряду с появлением нового высокотехнологического инструментария, дает возможность увеличить этот показатель.

Локализация местных рецидивов рака ободочной кишки и степень вовлечения соседних органов и тканей являются факторами, которые оказывают решающее влияние на характер хирургических вмешательств. Как правило, местно-распространенный характер рецидивных опухолей требует выполнения комбинированных экстрафасциальных операций. Несмотря на это, у 66,2% пациентов были сформированы межкишечные анастомозы, благодаря чему появилась возможность полной их реабилитации.

Изучение непосредственных результатов свидетельствует о достаточно высокой частоте тяжелых послеоперационных осложнений (8,5%), что обусловлено, прежде всего, высокой травматичностью мультивисцеральных хирургических вмешательств. Этим обусловлено и значительное увеличение продолжительности операций, и повышение объема интраоперационной кровопотери. Тем не менее, послеоперационной летальности в исследуемой группе пациентов отмечено не было.

Хирургический метод лечения на сегодняшний день остается единственным эффективным средством лечения пациентов с мест-

ными рецидивами рака ободочной кишки. Только при выполнении оперативных комбинированных вмешательств можно рассчитывать на достижение радикализма в лечении этой крайне тяжелой категории больных. Из 64 прослеженных пациентов в настоящее время живы без признаков возврата заболевания 34 (53,1%) больных. В настоящее время при анализе отдаленных результатов нельзя сделать вывод о том, что применение внутрибрюшной интраоперационной химиотерапии с гипертермией при местных рецидивах рака ободочной кишки онкологически целесообразно. Тем не менее, при этом наблюдается тенденция к увеличению пятилетней выживаемости и уменьшению случаев развития канцероматоза. Дальнейшее наблюдение за больными и набор клинического материала позволят в будущем сделать вывод об эффективности интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии.

Литература

1. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. М.: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2011. — С. 68-75.
2. Akiyoshi T, Fujimoto Y, Konishi T, Kuroyanagi H, Ueno M, Oya M, Miyata S, Yamaguchi T. Prognostic factors for survival after salvage surgery for locoregional recurrence of colon cancer. *Am J Surg*. 2011 Jun; 201 (6): 726-33.
3. Bowne WB, Lee B, Wong WD, et al. Operative salvage for locoregional recurrent colon cancer after curative resection: an analysis of 100 cases. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 897-909.
4. Carne PW, Frye JN, Kennedy-Smith A, et al. Local invasion of the bladder with colorectal cancers: surgical management and patterns of local recurrence. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 44-47.
5. Croner RS, Merkel S, Papadopoulos T, et al. Multivisceral resection for colon carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2009 Aug; 52 (8): 1381-6.
6. Downing A, Aravani A, Macleod U, Oliver S, Finan PJ, Thomas JD, Quirke P, Wilkinson JR, Morris EJ. Early mortality from colorectal cancer in England: a retrospective observational study of the factors associated with death in the first year after diagnosis. *Br J Cancer*. 2013 Feb 19; 108 (3): 681-5.
7. Elferink MA, Visser O, Wiggers T, et al. Prognostic factors for locoregional recurrences in colon cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jul; 19 (7): 2203-11.
8. Harris G. J., Church J. M., et al. Factors affecting local recurrence of colonic adenocarcinoma. // *Dis. Colon Rectum*. 2002. 45 (8): 1029-34.
9. Hida J, Yasutomi M, Shindoh K, et al. Second-look operation for recurrent colorectal cancer based on carcino-embryonic antigen and imaging techniques. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 74-79.
10. Jemal A., Murray T., Samuels A., et al. Cancer Statistics 2005. *CA Cancer J Clin*. 2005; 55: 10-30.
11. Koea JB, Lanouette N, Paty PB, et al. Abdominal wall recurrence after colorectal resection for cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 628-632.
12. Meropol NJ, Berger NA. Colon cancer recurrence: insights from the interface between epidemiology, laboratory science, and clinical medicine. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Nov 21; 104 (22): 1697-8.
13. Platell C, Ng S, et al. Changing management and survival in patients with stage IV colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2011, 54: 214-9.
14. Taylor WE, Donohue JH, Gunderson LL, et al. The Mayo clinic experience with multimodality treatment of locally advanced or recurrent colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 177-185.
15. Yamamoto Y, Imai H, Iwamoto S, et al. Surgical treatment of the recurrence of colorectal cancer. *Jpn J Surg* 1996; 26: 164-168.