

## Внутрибрюшная химиотерапия при распространённых формах рака ободочной кишки

А. П. ЖУЧЕНКО, И. Д. КАЛГАНОВ, А. Ф. ФИЛОН

ГНЦ колопроктологии, Москва

### Intraabdominal Chemotherapy of Prevailing Forms of Colon Cancer

A. P. ZHUCHENKO, I. D. KALGANOV, A. F. FILON

State Scientific Centre of Colonoproctology, Moscow

Проведена оценка эффективности внутрибрюшной химиотерапии при распространённых формах рака ободочной кишки — канцероматозе брюшины, местно-распространённом раке и местных рецидивах рака ободочной кишки. Проведённый сравнительный анализ показал, что при канцероматозе, местно-распространённом раке ободочной кишки и локальных рецидивах внутрибрюшная химиотерапия позволяет улучшить отдалённые результаты лечения.

**Ключевые слова:** рак ободочной кишки, канцероматоз брюшины, местно-распространённый рак, местные рецидивы, внутрибрюшная химиотерапия.

The efficacy of intraabdominal chemotherapy in patients with prevailing forms of colon cancer, such as peritoneal carcinomatosis, local disseminated and local recurrent colon cancer was estimated. The comparative analysis showed that the intraabdominal chemotherapy allowed to amend the remote results of the treatment in the cases with carcinomatosis, local disseminated colon cancer and local recurrence.

**Key words:** colon cancer, peritoneal carcinomatosis, local disseminated cancer, local recurrence, intraabdominal chemotherapy.

### Введение

Заболееваемость раком ободочной кишки в последние годы неуклонно возрастает. В 2000 году в России на 100000 населения приходилось 65,2 больных раком ободочной кишки. В 2007 году в России зарегистрировано 30814 больных раком ободочной кишки. Прирост заболеваемости с 2002 по 2007 г. составил 12,7% у мужчин и 14,9% у женщин [1]. Согласно зарубежным статистическим данным, локализация рака в толстой кишке вышла на второе место в мире, а прирост заболеваемости составляет, в среднем, около 3% в год. Несмотря на совершенствование методов диагностики, частота распространённых форм заболевания остается стабильно высокой. При первичном обращении у 1/3 пациентов диагностируют отдалённые метастазы различных локализаций, а у 15% больных опухоль ободочной кишки имеет местно-распространённый характер.

По данным отечественных и зарубежных авторов, основными причинами неудовлетворительных результатов лечения больных раком ободочной кишки являются: отдалённое метастазирование,

которое наблюдается в 33—77% случаев [2, 3] и местное рецидивирование, которое отмечается у 10—49% больных [4—6].

В большинстве случаев возникновение отдалённых метастазов при раке ободочной кишки связано с гематогенным и лимфогенным распространением. В то же время одной из основных причин развития канцероматоза брюшины после, казалось бы, радикальных операций по поводу рака ободочной кишки является внутрибрюшная диссеминация опухолевых клеток и последующая имплантация их по брюшине.

В последние годы различными зарубежными исследователями приводятся данные о наличии опухолевых комплексов в брюшной полости у больных раком ободочной кишки. При этом частота обнаружения эксфолиантов опухоли колеблется от 7 до 47%, что обусловлено разными методиками их выявления (простой цитологической или иммуноцитологической, более чувствительной) (табл. 1).

Цитологические исследования, проведённые в ГНЦ колопроктологии в период с 2000 по 2004 г. (Г. И. Воробьев с соавт. 2005), также показали достаточно высокий процент выявления опухолевых комплексов у больных раком ободочной кишки. При местно-распространённом раке комплексы

© Коллектив авторов, 2011

Адрес для корреспонденции: 123423 Москва, ул. Саяма Адиля, 2, ГНЦ колопроктологии

**Таблица 1. Частота опухолевой диссеминации при раке ободочной кишки (по данным разных авторов)**

| Авторы                       | Частота опухолевой диссеминации, % |
|------------------------------|------------------------------------|
| Н. Juhl и соавт. (1994)      | 23,7—40,3                          |
| P. Jacquet и соавт. (1994)   | 7—10,5                             |
| R. McQuellon и соавт. (1997) | 19,7—25,1                          |
| K. Hase и соавт. (1998)      | 11,5—17,0                          |
| P. Vogel и соавт. (2000)     | 35—47,2                            |
| I. Kaneplos и соавт. (2002)  | 20,0—42,0                          |
| S. H. Yang (2004)            | 43,1                               |
| U. Golazan (2007)            | 14,7                               |

аденокарциномы были диагностированы у 37,7% больных; а при канцероматозе брюшины эксфолианты опухоли выявлялись у всех 100% пациентов. В то же время при стадиях рака T1—3 (при отсутствии прорастания серозной оболочки кишки) признаки клеточной опухолевой диссеминации не выявлялось.

В течение последних десятилетий различные методики противоопухолевого лекарственного воздействия занимают всё более значительное место в лечении пациентов с распространёнными формами рака ободочной кишки, наряду с хирургическим вмешательством, остающимся, конечно, основным в этой комбинации методов.

Внутрибрюшную химиотерапию при раке ободочной кишки с канцероматозом брюшины предложил и внедрил в 90-х годах прошлого столетия Р. Н. Sugarbaker [7]. В основу применения метода были положены данные о том, что главным субстратом для образования рецидивов опухоли и имплантационных метастазов является зона резекции кишки и участки брюшной полости, где нарушена целостность брюшины. Было доказано, что оптимальным препаратом для проведения внутрибрюшной химиотерапии является митомицин С. В ряде исследований продемонстрирована его высокая эффективность не только как антитаболита, но и как препарата, способного непосредственно при внутрибрюшном введении воздействовать на клеточные мембраны опухолевых клеток за счёт взаимодействия с их липидами и нарушения транспорта ионов. Экспериментально и клинически было доказано, что при температуре 41—42°C диализат митомицина С разрушает опухолевые узлы диаметром менее 2 мм. Цитотоксический эффект в отношении единичных опухолевых клеток наступает через 40 минут. При этом в связи с большой молекулярной массой данный препарат в незначительном (менее 40%) количестве преодолевает перитонеально-плазменный барьер и попадает в системный кровоток.

Таким образом, применение внутрибрюшной химиотерапии патогенетически обосновано при распространённом раке ободочной кишки с высокой вероятностью внутрибрюшной диссеминации опухолевых клеток. К таким распространённым формам заболевания относится, прежде всего, канцероматоз брюшины, а также местно-

распространённые опухоли, как первичные, так и рецидивные.

Цель настоящего исследования — оценка эффективности внутрибрюшной химиотерапии при распространённых формах рака ободочной кишки — канцероматозе брюшины, местно-распространённом раке и местных рецидивах рака ободочной кишки.

## Материал и методы

В отделении хирургии ободочной кишки ГНЦ колопроктологии за период 2000—2009 гг. находилось на лечении 967 больных раком ободочной кишки. Из них у 495 (51,2%) пациентов имелись распространённые формы заболевания: местно-распространённый рак, отдалённые метастазы различных локализаций, местные рецидивы.

Внутрибрюшная химиотерапия проводилась при следующих распространённых формах заболевания:

- рак ободочной кишки с канцероматозом брюшины;
- местно-распространённый рак ободочной кишки;
- местные рецидивы рака ободочной кишки.

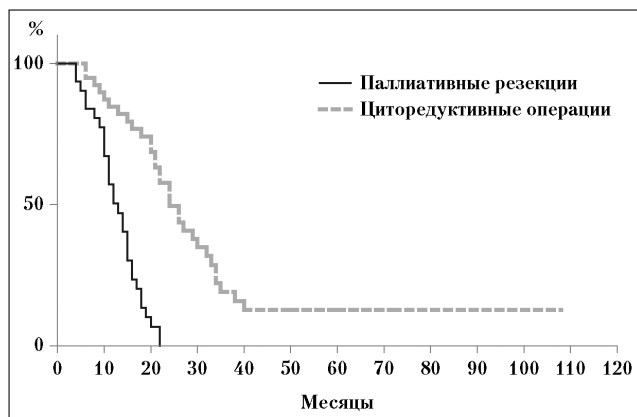
## Результаты и обсуждение

**Внутрибрюшная химиотерапия при циторедуктивных операциях у больных раком ободочной кишки с канцероматозом брюшины.** Изолированный канцероматоз брюшины был выявлен у 80 (9,1%) пациентов, оперированных в ГНЦ колопроктологии в период за 2000 по 2009 гг. Внутрибрюшная химиотерапия проведена 49 пациентам (основная группа), которым были выполнены циторедуктивные операции (резекция кишки + перитонэктомия). Результаты лечения сравнивались с группой из 31 больного (контрольная группа), которым были выполнены паллиативные резекции ободочной кишки. Пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по полу и возрасту, локализации опухоли в ободочной кишке и её гистологической структуре, наличию или отсутствию метастазов в регионарных лимфатических узлах и по степени распространённости канцероматоза в брюшной полости. Этот показатель рассчитывался с помощью перитонеального ракового индекса (классификация A. Gomes Portilla, 1999) (табл. 2).

У больных основной группы после окончания основного этапа хирургического вмешательства все отделы брюшной полости дренировались 5—6 силиконовыми дренажами. Для интраоперационной химиотерапии использовался диализат митомицина С (12 мг/м<sup>2</sup> на 700 мл/м<sup>2</sup> 1,5% глю-

**Таблица 2. Распространённость канцероматоза в исследуемых группах**

| PCI (peritoneal cancer index) | Основная группа | Контрольная группа |
|-------------------------------|-----------------|--------------------|
| 1—5                           | 21 (42,8%)      | 7 (22,6%)          |
| 6—10                          | 20 (40,9%)      | 18 (58,1%)         |
| Более 10                      | 8 (16,3%)       | 6 (19,3%)          |
| Всего                         | 49 (100%)       | 31 (100%)          |

**Рис. 1. Показатели выживаемости среди больных основной и контрольной групп при раке ободочной кишки с канцероматозом брюшины.**

козы), при экспозиции 2 часа и температуре 40—41°C. Со 2-го по 5-й день применялась ранняя послеоперационная химиотерапия, которая проводилась диализатом 5-фторурацила (500 мг/м<sup>2</sup> на 700 мл/м<sup>2</sup> 1,5% глюкозы) при температуре 37—38°C и экспозиции 23 часа. Данная методика внутрибрюшной химиотерапии получила название пролонгированной.

Послеоперационные хирургические осложнения были отмечены у 2 (4,1%) больных в основной и 2 (6,5%) пациентов в контрольной группе.

В основной группе применение внутрибрюшной химиотерапии у 23 (46,9%) пациентов привело к возникновению специфических осложнений. Наиболее частым осложнением являлся длительный парез ЖКТ, плохо купирующийся консервативными мероприятиями — у 15 больных. Также у ряда больных (в 6 наблюдениях) отмечался выраженный болевой синдром при введении диализата, и аллергические реакции в виде дерматита и стоматита — у 2 пациентов.

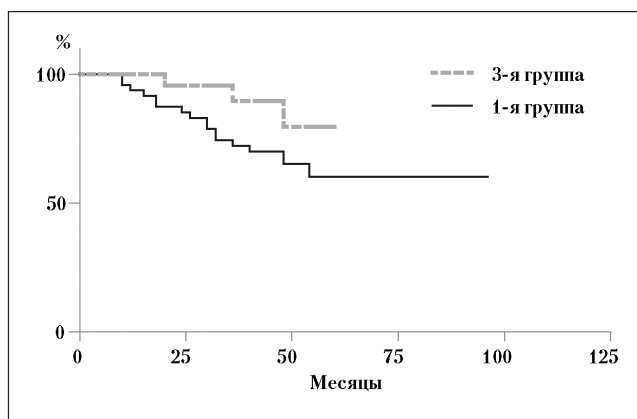
Анализ отдалённых результатов показал, что показатели выживаемости и средней продолжительности жизни у пациентов после выполнения циторедуктивных операций или паллиативных резекций имели статистически достоверные различия. 5-летняя выживаемость после циторедуктивных операций составила 9,7±7,5%, а 3-летняя выживаемость — 19,0±5,8%. Средняя продолжительность жизни была 21,0±5,5 месяца. После паллиативных резекций ободочной кишки она была 8,5±3,5 месяцев ( $p = 0,0001$ ), а 1-годовалая выживаемость — 32,5±5,0% (рис. 1).

Единственным фактором, влияющим на показатели выживаемости у больных основной группы, оказалась величина перитонеального ракового индекса. При его низких значениях (5 и меньше) средняя продолжительность жизни была 28,5 месяцев, а при значениях более 5 она составила 17,0 месяцев.

**Внутрибрюшная химиотерапия при местно-распространённом раке ободочной кишки.** В 2000—2009 г. местно-распространённый рак ободочной кишки был диагностирован у 207 больных. Из них у 197 (95,2%) пациентов были проведены комбинированные вмешательства. Внутрибрюшная химиотерапия была проведена у 116 пациентов. В этой группе больных вместе с удалением первичной опухоли ободочной кишки проводилось вмешательство на органах и тканях, вовлечённых в опухолевый процесс, хирургическое вмешательство дополнено внутрибрюшной химиотерапией.

Пролонгированная методика внутрибрюшной химиотерапии проведена 49 пациентам в период 2000—2004 г. С 2005 года нами разработана и внедрена новая методика интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии в комбинации с ранней системной химиотерапией, которая была использована у 67 больных. Анализируемые группы больных были следующими:

- первая группа — хирургическое лечение, принятое у 81 (41,1%) больного;
- вторая группа — операция + пролонгированная внутрибрюшная химиотерапия, проведённые у 49 (24,9%) больных (как и при канцероматозе, проводилось широкое дренирование брюшной полости, а схема внутрибрюшной химиотерапии была идентичной).
- третья группа — операция + интраоперационная внутрибрюшная химиотерапия и ранняя системная химиотерапия, проведённые у 67 (34,0%) больных. При данном методе брюшная полость дренировалась в зависимости от локализации опухоли в ободочной кишке, т. е. в ложе опухоли, латеральном канале (правом или левом), малом тазу. Для внутрибрюшной химиотерапии применялся диализат митомицина С (12 мг/м<sup>2</sup> на 700 мл/м<sup>2</sup> 1,5% глюкозы), при экспозиции 2 часа и температуре 40—41°C. Ранняя системная химиотерапия проводилась с 5-го—10-го дня после стабилизации состояния пациента.



**Рис. 2.** Выживаемость при местно-распространённом раке в первой и третьей группах больных.

Послеоперационные осложнения возникли во всех группах пациентов; их число было практически одинаковым. Было 2 летальных исхода — в первой и второй группах. Их причиной являлись нехирургические осложнения (острая сердечная недостаточность и тромбоэмболия легочной артерии). Специфические осложнения внутрибрюшной химиотерапии развивались статистически достоверно чаще у больных второй группы, у которых применялась пролонгированная методика. Этот факт является одним из обоснований применения однократной внутрибрюшной химиотерапии и ранней системной химиотерапии при местно-распространённом раке ободочной кишки.

При изучении отдалённых результатов лечения было выявлено, что 5-летняя выживаемость у больных первой группы составила 51,2%. Во второй группе данный показатель составил 70,8%, а 5-летняя выживаемость у пациентов третьей группы была 74,6%.

Сравнение показателей 5-летней выживаемости между первой и второй группами показало наличие статистически достоверных различий ( $p=0,0015$ ). Также статистически достоверные различия были выявлены между первой и третьей группой ( $p=0,001$ ) (рис. 2).

При сравнении показателей 5-летней выживаемости больных второй и третьей групп статистически достоверные различия отсутствовали ( $p=0,9$ ).

Были зарегистрированы статистически достоверные отличия между первой группой и группами, в которых проводилась внутрибрюш-

ная химиотерапия, в отношении рецидивов заболевания (табл. 3).

При рассмотрении структуры рецидивов было обнаружено, что улучшение результатов лечения у больных второй и третьей групп было достигнуто за счёт уменьшения случаев возникновения канцероматоза и развития местных рецидивов в ложе удалённой опухоли. В то же время число случаев отдалённого метастазирования во всех группах было практически одинаковым. Можно говорить об эффективности внутрибрюшной химиотерапии как метода профилактики развития канцероматоза и местных рецидивов за счёт торможения имплантационного пути метастазирования.

Также имелись статистически достоверные различия при сравнении длительности безрецидивного периода у больных основных и контрольной групп. Доказано, что рецидивы заболевания у пациентов второй и третьей групп развились и были диагностированы значительно позднее, чем у пациентов, которым внутрибрюшная химиотерапия не проводилась.

**Применение внутрибрюшной химиотерапии при лечении пациентов с местными рецидивами рака ободочной кишки.** С 2000 по 2009 гг. в ГНЦ колопроктологии 56 пациентам с местными рецидивами рака ободочной кишки были выполнены комбинированные вмешательства. Из них полиорганные операции были проведены у 47 (83,9%) больных. Таким образом, во всех наблюдениях местно-распространённые рецидивные новообразования распространялись на соседние органы и ткани.

У 33 больных (контрольная группа) с местными рецидивами рака ободочной кишки лечение было ограничено комбинированным хирургическим вмешательством.

У 23 больных (основная группа) наряду с комбинированной операцией была проведена интра- и ранняя послеоперационная химиотерапия. Для проведения интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии использовался диализат митомицина С в дозе 12 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела, при разведении 1,5% раствором глюкозы (700 мг/м<sup>2</sup>), температура диализата — 38—39°C, экспозиция — 2 часа. В последующие два дня после операции в брюшную полость селективно по дренажам, стоящим в ложе удалённой рецидивной опухоли, также вводился диализат митомицина С в аналогичной дозировке (экспозиция препарата — 23 часа).

**Таблица 3.** Частота и характер местного рецидивирования и отдалённого метастазирования при местно-распространённом раке ободочной кишки

| Группы больных   | Местные рецидивы | Канцероматоз | Отдалённые метастазы | Всего      |
|--|------------------|--------------|----------------------|------------|
| Хирургическое лечение (n=80)   | 7 (8,8%)         | 12 (15,0%)   | 20 (25,0%)           | 39 (48,8%) |
| Хирургическое лечение + пролонгированная внутрибрюшная химиотерапия (n=48)               | 2 (4,2%)         | 1 (2,1%)     | 11 (22,9%)           | 14 (29,2%) |
| Хирургическое лечение + однократная внутрибрюшная и ранняя системная химиотерапия (n=67) | 2 (3,0%)         | 2 (3,0%)     | 13 (19,4%)           | 17 (25,4%) |

**Таблица 4. Локализация местных рецидивов рака ободочной кишки в группах больных**

| Локализация местных рецидивов      | Операция + внутрибрюшная химиотерапия | Хирургическое лечение |
|------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|
| В зоне межкишечного анастомоза     | 5 (21,7%)                             | 8 (24,2%)             |
| В ложе удалённой опухоли           | 5 (21,7%)                             | 4 (12,1%)             |
| В области колостомы                | 4 (17,4%)                             | 6 (18,2%)             |
| В области культи отключённой кишки | 9 (39,1%)                             | 15 (45,5%)            |
| Всего                              | 23 (100,0%)                           | 33 (100,0%)           |

**Таблица 5. Частота развития повторных местных рецидивов в основной и контрольной группах**

| Группы больных     | Повторные местные рецидивы | Отдалённые метастазы |
|--------------------|----------------------------|----------------------|
| Основная группа    | 3 (13,6%)                  | 6 (27,3%)            |
| Контрольная группа | 7 (23,3%)                  | 9 (30,0%)            |
| <i>p</i>           | 0,1                        | 1,0                  |

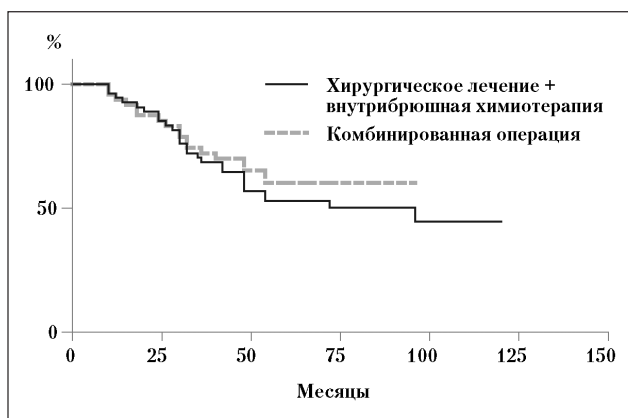
Локализация местных рецидивов в этих группах больных была идентичной (табл. 4).

Послеоперационные осложнения были отмечены у 2 (8,7%) пациентов, которым проводилась внутрибрюшная химиотерапия. Кроме того, в этой группе имелись осложнения, связанные с проведением внутрибрюшной химиотерапии (длительный парез ЖКТ, болевой синдром), отмеченные у 10 (43,5%) больных. Среди пациентов, у которых было предпринято только хирургическое лечение, осложнения отмечены в 4 (12,1%) случаях. Летальных исходов не было.

Отдалённые результаты прослежены от 18 до 120 месяцев. В основной группе прослежена судьба 22 (95,7%) из 23 пациентов, а в контрольной — 30 (90,9%) из 33 больных. Оценка эффективности лечения проводилась с учётом следующих показателей: количество повторных рецидивов заболевания (местных и отдалённых) и 5-летняя выживаемость.

Повторные местные рецидивы развивались чаще у больных контрольной группы: 3 (13,6%) — в основной и 7 (23,3%) — в контрольной. Статистически достоверных различий получено не было. Окончательный вывод о влиянии внутрибрюшной химиотерапии на частоту развития повторных местных рецидивов можно будет сделать после увеличения количества наблюдений. При изучении влияния внутрибрюшной химиотерапии на частоту отдалённого метастазирования при местных рецидивах рака ободочной кишки статистически достоверных различий не выявлено (27,3 и 30,0% соответственно). Результаты проведённого исследования позволяют сделать вывод об отсутствии влияния внутрибрюшной химиотерапии на частоту отдалённого метастазирования (табл. 5).

Безрецидивная 5-летняя выживаемость в основной группе составила 59,1% (13 пациентов живы без признаков возврата заболевания). У пациентов контрольной группы показатель безрецидивной выживаемости составил 46,7% (у 14 больных рецидив заболевания не зарегистрирован) (рис. 3).

**Рис. 3. Выживаемость больных с местными рецидивами рака ободочной кишки основной и контрольной групп.**

При сравнении показателей выживаемости статистически достоверные различия отмечены не были ( $p=0,12$ ). Однако это объясняется недостаточным количеством наблюдений в группах, и при увеличении клинического материала вероятно получение статистически достоверных различий при сравнении показателей 5-летней выживаемости.

### Заклучение

Неуклонный рост заболеваемости раком ободочной кишки в последнее десятилетие сопровождается увеличением числа больных с распространёнными формами заболевания. Улучшение отдалённых результатов лечения данной категории больных возможно только при проведении комбинированных методов, с применением системного и регионарного противоопухолевого лекарственного воздействия.

Наличие свободных опухолевых комплексов в брюшной полости у всех больных раком ободочной кишки с канцероматозом брюшины и у 37,7% пациентов с местно-распространённым характером опухолевого процесса является патогенетическим обоснованием для проведения внутрибрюшной химиотерапии как метода подавления опухолевой эксфолиации.

Применение интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии онкологически целесообразно при тех распространённых формах заболевания, когда ведущим является имплантационный путь метастазирования (канцероматоз брюшины, местно-распространённый рак, местные рецидивы рака ободочной кишки).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что интраоперационная внутрибрюшная химиотерапия не сопровождается увеличением воспалительных послеоперационных осложнений по сравнению с аналогичными показателями у больных, которым проводилось только хирургическое лечение.

Интраоперационная внутрибрюшная химиотерапия при распространённом раке ободочной кишки позволяет достоверно улучшить результаты лечения за счёт уменьшения количества местных рецидивов и канцероматоза брюшины. В то же время количество отдалённых метастазов при этом не снижается, хотя

сроки возникновения рецидивов заболевания увеличиваются. Все это позволяет рекомендовать к применению различные методики внутрибрюшной химиотерапии при канцероматозе, местно-распространённом раке ободочной кишки и локальных рецидивах. Проведённый сравнительный анализ показал, что при этих распространённых формах внутрибрюшная химиотерапия позволяет улучшить отдалённые результаты лечения.

Таким образом, при распространённом раке ободочной кишки только применение комбинированных методов, включающих проведение циторедуктивных, мультивисцеральных вмешательств в сочетании с регионарной и системной химиотерапией, может привести к излечению больных. Основными факторами, влияющими на прогноз, являются степень распространённости опухолевого процесса при той или иной форме рака ободочной кишки, а также методы лечения, которые были предприняты.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. М.: Вестник РОНЦ 2009; 20.
2. Яицкий Н. А., Седов В. М., Васильев С. В. Опухоли толстой кишки. М.: 2004; 188—194.
3. Knorr C., Reingruber B., Meyer T., Hohenberger W., Stremmel C. Peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer: incidence, prognosis, and treatment modalities. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19: 181—187.
4. Кныш В. И. Рак ободочной и прямой кишки. М.: 1997.
5. Carne P. W., Frye J. N., 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.
6. Bowne W. B., Lee B., Wong W. D. et al. Operative salvage for locoregional recurrent colon cancer after curative resection: an analysis of 100 cases. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 897—909.
7. Sugarbaker P. H. Laboratory and clinical basis for hyperthermia as a component of intracavitary chemotherapy. *Int. Jour. Hiperthermia*, 2007; 8: 23—28.