

УДК 616.24.-006-089.197.5

*П.К. Яблонский, А.В. Решетов, Ф.М. Маркин*

## **ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВНУТРИЛЕГОЧНЫХ МЕТАСТАЗОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА**

В настоящее время колоректальный рак занимает одну из ведущих позиций в структуре онкологической заболеваемости. По наблюдениям современных авторов не менее 50 % больных, ранее радикально оперированных по поводу этого заболевания, погибают в дальнейшем от отдаленных метастазов [1], которые поражают в основном забрюшинные лимфатические узлы, печень и легкие. Изолированные метастазы в легкие встречаются у 4–10% больных данной категории [2, 3]. Хирургическое лечение пациентов этой группы давно привлекает внимание исследователей [4, 5]. Связано это с тем, что за последние годы, несмотря на достижения химиотерапии, не удается сколько-нибудь значительно увеличить продолжительность жизни больных с отдаленными метастазами колоректального рака. R. VcCormack с соавторами в 1996 г. и некоторые другие исследователи сообщали о продолжительности жизни, не превышающей 24 месяца, при медикаментозном лечении метастатического поражения легких [6, 7]. При хирургическом лечении описывают значительно лучшие отдаленные результаты. По утверждению О. Baron с соавторами, пятилетняя выживаемость пациентов с внутрилегочными метастазами колоректального рака, если их не оперировать, не превышает 5 %, аналогичный показатель у оперированных больных составляет 30 % [8]. По данным В.М. Моисеенко с соавторами, А.А. Трякина, опубликованным в 2004–2005 гг., медиана выживаемости пациентов с метастазами колоректального рака получавших лечение с применением последних схем химиотерапии (FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, активное использование кепецитобина, иринотекана, применение цетуксимаба и бевацизумаба, не говоря уже о ранее использовавшихся схемах типа DE GRAMONT и MAYO), не превышает в среднем 20 месяцев [1, 9, 10]. Лучшие результаты после хирургического лечения внутрилегочных метастазов колоректального рака подтверждаются многочисленными публикациями [2–5, 8, 11, 12]. По этим данным пятилетняя выживаемость после хирургического удаления внутрилегочных метастазов колоректального рака достигает 20–44 % [11] и даже 71 % [2]. Десятилетняя выживаемость достигает 20–34 % [2, 12]. Girard с соавторами утверждает, что пяти- и десятилетняя выживаемость при хирургическом лечении внутрилегочных метастазов колоректального рака в целом составляет 24 и 20 % соответственно [13], Inoue M. с соавторами сообщает о пятилетней выживаемости, достигающей 45,3 % [14, 15]. В 2005 г. Shiono S. с соавторами сообщили о 61,4 % пятилетней выживаемости в группе из 88 пациентов с метастазами колоректального рака, оперированных за период 1992–2002 гг. [16]. Эти же авторы упоминают о плохих результатах при нехирургических методах лечения пациентов данной категории [14]. О возможности рассмотрения

вопроса об удалении солитарных или локализованных рядом метастазов упоминается в клинических рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) [17].

В практическом аспекте данная проблема рассмотрена в множестве работ. Вопросы диагностики не претерпели значительных изменений за последние годы и достаточно хорошо разработаны. На основании клинических данных редко можно заподозрить метастатические изменения легких на ранних стадиях их развития или при ограниченном поражении, когда хирургическое лечение наиболее показано. Фибробронхоскопия хоть и входит в обязательное предоперационное обследование больных данной категории для исключения центральных поражений, имеет небольшое значение для диагностики. Эндоbronхиальные изменения находили лишь у 2–5 % больных с внутрилегочными метастазами [18], и они практически не описаны при метастазах колоректального рака. Основными в диагностике метастазов колоректального рака остаются лучевые методы, в первую очередь компьютерная томография, по поводу которой в последние годы опубликовано множество работ и которая продолжает оставаться золотым стандартом в обследовании пациентов с подозрением на поражение легких метастатическим процессом [19, 20]. Не умаляя значения этих методов, упомянем только, что специфичность и чувствительность их далека от 100 %. Так, Pastorino с соавторами в 1997 г., анализируя данные хирургического лечения более чем 5000 пациентов с внутрилегочными метастазами, сообщал о расхождении данных предоперационного лучевого обследования и интраоперационных находок приблизительно в четверти случаев, причем в 14 % во время операции находили дополнительные очаги поражения [21]. Появление спиральной компьютерной томографии, томографии с контрастированием сосудистого русла привело к тому, что стало возможным определять с достаточно высокой долей вероятности в легком метастатические очаги диаметром 3–5 мм. Согласно недавно опубликованным данным чувствительность компьютерной томографии в выявлении метастатических очагов диаметром 0,5–1 см может достигать 95 % [22]. Вместе с тем возможны трудности в диагностике малых очаговых образований в легких [23].

Для диагностики опухолевых поражений легких используют в последние годы и позитронно-эмиссионную томографию (PET) основанную на особенностях метаболизма опухолевой ткани. Данная методика также обладает высокой специфичностью, до 95 %, [22, 23]. Однако и она с трудом определяет очаги диаметром менее 5–10 мм, а кроме того, в ряде случаев возможны ложноположительные результаты при воспалительных и дегенеративно-дистрофических образованиях [24]. Определение раковоэмбрионального антигена в сыворотке крови для диагностики метастазов колоректального рака имеет определенное значение, но еще не нашло широкого применения в связи с невысокой чувствительностью и специфичностью данного теста: только при множественном поражении легких чувствительность достигает 80 % [25]. Данный тест чаще используется для прогностической оценки течения заболевания и мониторинга [26].

Развитие современной анестезиологии и реаниматологии привело к тому, что одним из основных условий отбора пациентов для хирургического лечения является способность его перенести хирургическую агрессию. Кроме того, хирургическое лечение не должно препятствовать проведению лучевой и химиотерапии, сохранять удовлетворительное качество жизни, учитывая, что операции подвергаются больные с 4-й стадией онкологического заболевания. Частота осложнений и летальности при удалении внутрилегочных метастазов колеблется от 0 до 4 %, в большинстве работ не превышая 1,5–2 % [27, 28]. Благодаря развитию современной медицины в качестве кандидатов для хирургического лечения метастазов стали рассматривать пациентов не только с отсутствием

первичной опухоли или ее рецидивов, но и при наличии удалимой первичной опухоли или ее рецидива [29]. Важное значение при планировании операции имеет также отсутствие экстрапульмональных метастазов и возможность полного удаления очагов в легких [12, 15, 28].

При хирургическом лечении внутрилегочных метастазов описаны все виды операций. В качестве оперативного доступа используют различные варианты: при одностороннем доступе все виды торакотомии включая аксилярную [30]; при двустороннем поражении продольную серединную стернотомию [31]. Этот же доступ некоторые хирурги применяют и при одностороннем поражении, мотивируя это необходимостью обязательной ревизии контралатерального легкого, несмотря на данные предоперационного лучевого обследования [21]. Данный доступ неудобен при локализации очагов поражения в задних сегментах нижней доли, особенно слева. В этих случаях часто применяют билатеральную переднебоковую или боковую торакотомию [21, 28]. Поперечная, двусторонняя стернотомия, являющаяся комбинацией поперечной стернотомии и переднебоковой торакотомии, используется редко. Использование видеоторакоскопической технологии при хирургическом лечении внутрилегочных метастазов описано [32, 33], но ограничено необходимостью пальпаторного исследования легочной ткани, учитывая возможность наличия рентгенонегативных очагов поражения. При периферическом расположении метастатических узлов наиболее часто выполняется атипичная резекция легкого с использованием механических сшивающих аппаратов [2, 15, 30]. В случаях глубокого расположения метастазов, особенно множественных, используют прецизионное удаление [14, 34]. Большинство авторов указывают на необходимость проводить линию разреза на расстоянии 1 см от края метастатического узла и выполнять ревизию лимфатического аппарата корня легкого и средостения [2, 13, 21, 30, 32]. При метастазах большого размера, прикорневом их расположении выполняют лобэктомию и комбинированные операции [35, 36]. В последние годы применяется и пневмонэктомия, хотя целесообразность ее продолжает дискутироваться [37], лобэктомия с применением реконструкций на бронхиальном и сосудистом дереве, как альтернатива пневмонэктомии, должна найти широкое распространение в данном разделе торакальной хирургии.

Несомненно не следует обобщенно подходить к лечению всех пациентов с изолированными внутрилегочными метастазами колоректального рака. В литературе мы не нашли сведений о рандомизированных исследованиях, где проводилось бы сравнение результатов лечения больных с ограниченным количеством внутрилегочных метастазов нехирургическими и хирургическими методами. Несмотря на допустимость даже неполных циторедуктивных хирургических вмешательств для этих больных с трехлетней выживаемостью до 20 % [15] и симультанных резекций внутрипеченочных и внутрилегочных метастазов с пятилетней выживаемостью 20 и 35 % [26, 38, 39, 40], далеко не всегда удается достичь благоприятных результатов хирургическим путем. Это отражает продолжающиеся поиски прогностических факторов, позволяющих выбрать категорию больных, подлежащих хирургическому лечению. В литературе наиболее часто упоминаются следующие прогностические факторы: FDI, количество метастатических узлов, одностороннее или двустороннее поражение, размеры метастатических узлов, их локализация [7, 13, 15, 20, 26, 36]. В результате рандомизированных исследований доказано, что ни возраст, ни пол пациентов не имеют значения, равно как и сопутствующие заболевания [2, 36]. В качестве прогностических факторов рассматривают также наличие или отсутствие вторичного лимфогенного метастазирования, которое встречается в 12–16 % случаев [2, 41, 42]. В качестве прогностического фактора в последнее время упоминает-

ся предоперационный уровень раковоэмбрионального антигена (СЕА) в крови оперируемых больных [14]. Несмотря на массу работ в литературе нет однозначного мнения о ценности данных факторов. Обобщая данные многих сообщений, можно утверждать, что хирургическое лечение одиночных небольших метастазов с FDI, превышающим 24 месяца, дает наиболее благоприятные результаты [2, 36]. Однако существуют сведения о хороших отдаленных исходах при удалении трех метастатических узлов и более [43]. Vogt-Moukorf J. с соавторами сообщал о 35 % пятилетней выживаемости при удалении двух–восьми метастатических узлов, и о 21 % — при удалении девяти и более узлов [44]. Есть сведения, что FDI мало влияет на исход операции [8, 12]. Наиболее убедительны данные о прогностической значимости предоперационного уровня СЕА и вторичного поражения лимфатического аппарата, которые часто сочетаются между собой. Так, например, при повышенном уровне СЕА пятилетняя выживаемость колеблется от 24 % [43] до 0 [36]. Сведения о критическом повышении СЕА различные, наиболее часто указывается значение 5 нг/мл. Вышеперечисленные критерии достаточно расплывчаты, а некоторые из них, например поражение лимфатических узлов и количество метастазов, не всегда можно определить на предоперационном этапе, несмотря на достижения современной лучевой диагностики [41, 45]. С помощью наиболее современного метода — позитронно-эмиссионной томографии, часто не удается верифицировать очаги диаметром менее 1 см, и тогда получаются ложноположительные результаты.

Таким образом, в настоящее время нет достоверных методов прогнозирования послеоперационного течения у пациентов с метастазами колоректального рака. Имеющиеся критерии недостоверные, в целом они указывают на потенциал злокачественности метастатических поражений, вероятность микрометастазов и способность их к дочернему метастазированию. В последнее время предпринимаются попытки определить эти факторы и предсказать течение онкопроцесса. Исследовали активность тимиодилат-синтетазы в удаленных метастазах [46], фактор эндотелиального роста [47]. Так, высокая активность тимиодилат-синтетазы в ткани опухоли соответствовала более злокачественному течению метастатического процесса. Кроме того, это свидетельствовало о возможности ответа на терапию 5-фторурацилом и его производными. Некоторые авторы определяли наличие микрометастазов в микроциркуляторной сети легочной ткани по периферии метастатического узла, наличие отдельных групп опухолевых клеток, что, по их мнению, соответствовало более плохому прогнозу [16]. Но все эти исследования, как правило, проводятся на гистологическом материале после удаления метастазов и крайне затруднительны в предоперационном периоде. Мы не встретили в литературе сведений об использовании данных тестов при планировании оперативного лечения и предоперационной диагностики. Они имеют значение скорее для составления послеоперационного прогноза и программы послеоперационного лечения и наблюдения, позволяя определить режимы послеоперационной медикаментозной терапии и целесообразность повторных операций при рецидивах метастазирования, которые встречаются довольно часто. В литературе есть сведения о целесообразности повторных операций при рецидивах внутрилегочных метастазов колоректального рака, трехлетняя выживаемость после данных вмешательств достигает 44 % [15].

Вышесказанное свидетельствует скорее в пользу активного подхода к лечению метастазов колоректального рака, локализующихся в легочной ткани. Мы также имеем некоторый опыт хирургического лечения данного вида патологии. Проведено ретроспективное наблюдение за 32 пациентами в возрасте от 36 до 78 лет с внутрилегочными метастазами колоректального рака, оперированными за период с января 1997 г. по апрель

2003 г. Солитарные метастазы были диагностированы у 25 пациентов, множественные у 7 (в 4 случаях билатеральные). Оперированы все больные. Анатомические резекции выполнены у 21 (65,3 %) больного, атипичные у 11 (34,7 %). Осложнений и летальных исходов в послеоперационном периоде не было. Во всех случаях в ходе операции ревизовали лимфатический аппарат корня легкого и средостения. Вторичное лимфогенное метастазирование обнаружено в 11 (34 %) случаях. Годичная трехлетняя и пятилетняя выживаемость после операции составила 92,5 и 22 % соответственно. Из проведенного анализа следует, что возраст пациентов, пол, локализация первичной опухоли (толстая или прямая кишка), продолжительность периода между лечением первичной опухоли и появлением метастазов, размеры метастатического узла достоверно не влияют на продолжительность жизни после операции. Достоверно хуже были результаты хирургического лечения в случаях множественных, двусторонних метастазов и при высоком предоперационном уровне СЕА в сыворотке крови (выше 8 нг/мл). У пациентов с высоким уровнем СЕА перед операцией наблюдали ранний рецидив метастатического процесса в послеоперационном периоде и признаки диссеминации опухолевого процесса. Вторичное лимфогенное метастазирование также ухудшало результаты хирургического лечения, однако предоперационная диагностика его представляется более сложной, так как чувствительность и специфичность современных методов диагностики далеки от 100%.

Полученные нами результаты во многом подтверждают данные литературы и свидетельствуют об обоснованности применения хирургических методов лечения при ограниченном поражении легких метастазами колоректального рака. Вместе с тем в данной области существует множество проблем, решить которые предстоит торакальным хирургам совместно с онкологами всех специальностей. Имеющиеся данные свидетельствуют о перспективности этого направления.

## Summary

*Yablonsky P.K., Reshetov A.V., Markin F.M. Surgical treatment of metastatic lung tumor from colorectal cancer.*

Recent information about surgical treatment pulmonary metastases from colorectal cancer is presented in this review. Patients selection, main prognostic factors and survival are considered. Presented our experience surgery of lung metastases from colorectal cancer is presented.

## Литература

1. Мoiseenko В.М., Урманчеева А.Ф., Хансон К.П. Лекции по фундаментальной и клинической онкологии. СПб., 2004. 703 с.
2. Zink S., Kayser G., Gabius H., Kayser K. Survival, disease-free interval, and associated tumor features in patients with colon\rectal carcinomas and their resected intrapulmonary metastases // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2001. Vol. 19. P. 908–913.
3. Turk P.S., Wanebo H.J. Results of surgical treatment of non-hepatic recurrence of colorectal carcinoma // Cancer. 1993. Vol. 71. P. 4267–4277.
4. Wilking N., Petrelli N.J., Herrera L. et al. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal adenocarcinoma// Dis. Colon Rectum. 1985. Vol. 28. P. 562–564.
5. McAfee M., Allen M., Trastec V. et al. Colorectal lung metastases: Result of surgical excision // Ann. Thorac. Surg. 1992. Vol. 53. P. 780–786.
6. McCormack P., Ginsberg R. Current management of colorectal metastases to lung // Chest Surg. Clin. North. Am. 1996. Vol. 8. P. 119–126.
7. Baron O., Hamy A., Michaud J., Paineau J. Surgical treatment of pulmonary metastases of colorectal cancer. Prognostic survival factors // Prese. Med. 1998. Vol. 16. P. 885–888.
8. Baron O., Amini M., Dumeau D. et al. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma. Five-year survival and main prognostic factors // Eur. J.

- Cardiothorac. Surg. 1996. Vol. 10. P.347–351. 9. Трякин А.А. Лекарственное лечение метастатического колоректального рака // Практ. онкол. 2005. Т. 6. № 2. С. 112–118. 10. Hurwitz H., Febrenbacher L., Novotny W. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer // New Engl. J. Med. 2004. Vol. 350. P. 2335–2342. 11. Regnard J.F., Levasseur P. Place of surgery in the treatment of lung metastases from colorectal cancer // Ann. Chir. 1995. Vol. 49. P. 121–127. 12. Okomura S., Kondo H., Tsuboi M. et al. Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer: experiences with 159 patients // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1996. Vol. 112. P. 867–874. 13. Girard P., Ducreux M., Baldeyron P. et al. Surgery for lung metastases from colorectal cancer: analysis of prognostic factors // J. Clin. Oncol. 1996. Vol. 14. P. 2047–2053. 14. Inoue M., Kotake Y., Nakagawa K. et al. Surgery for pulmonary metastases from colorectal carcinoma // Ann. Thorac Surg. 2000. Vol. 70. P. 380–382. 15. Inoue M., Ohta M., Iuchi K. et al. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma // Ann. Thorac Surg. 2004. Vol. 78. P. 239–244. 16. Shiono S., Ishii G., Nagai K. et al. Histopathologic prognostic factors in resected colorectal lung metastases // Ann. Thorac. Surg. 2005. Vol. 79. P. 278–282. 17. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ECMO). М., 2004. 112 с. 18. Самсонов В.А. Опухоли и опухолеподобные поражения легких. Нетрозваводск, 1995. 254 с. 19. Swensen S., Brown L., Colby T. Lung nodule enhancement at CT, prospective finding // Radiology. 1996. Vol. 201. P. 447–449. 20. Трахтенберг А.Х., Чуссов В.И. Клиническая онкопульмонология. М., 2000. С. 543–556. 21. Pastorino U., Buyse M., Friedal F. et al. The International Registry of lung Metastases for Long-term results of lung metastasectomy: Prognostic analyses based on 5206 cases // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1997. Vol. 113. P. 37–45. 22. Toloza E., Harpole L., McCrory D. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer. A review of the current evidence// Chest. 2003. Vol. 123. P. 137–146. 23. Dietlein M., Weber K., Gandjour A. Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of potentially operable non-small cell lung cancer: priority for PET based strategy after nodal-negative CT results // Eur. J. Nucl. Med. 2000. Vol. 27. P. 1598–1609. 24. Sachs S., Bilfinger T. The impact of positron emission tomography on clinical decision making in university-based multidisciplinary lung cancer practice // Chest. 2005. Vol. 128. P. 698–703. 25. Wong W., Lin J., Lin T. Carcinoembryonic antigen in monitoring response to systemic chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer // Int. J. Colorectal. Dis. 2001. Vol. 16. P. 96–101. 26. Watanabe I., Aria I., Ono M. et al. Prognostic factors in resection of pulmonary metastases from colorectal cancer // Br. J. Surg. 2003. Vol. 90. P. 1436–1440. 27. Younes R., Haddad F., Ferreira F., Gross J. Surgical removal of pulmonary metastasis: prospective study in 182 patients // Rev. Assoc. Med. Bras. 1998. Vol. 44. P. 218–225. 28. Koodziejki L., Goralczyk J., Dyczek S. et al. The role of surgery in lung metastases // Eur. J. Surg. Oncol. 1999. Vol. 25. P. 410–417. 29. Saito Y., Omiya H., Kohno K. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: a prognostic assessment // J. Thorac Cardiovasc. Surg. 2002. Vol. 126. P. 732–739. 30. Brulatti M., Tonielli E., Del Prete P. et al. The surgery of pulmonary metastases: The surgical indication and technical aspects of lung resection for metastases // Minevra Chir. 1994. Vol. 49. P. 413–422. 31. Pastorino U., Valente M., Gasparini M. et al. Median sternotomy and multiple lung resections for metastatic sarcomas // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 1990. Vol. 4. P. 477–481. 32. Сигал Е.Н., Халидуллин Р.Г. Торакоскопическая хирургия: Эндоскопическая хирургия / Под ред. И.В. Федорова и др. М., 1998. С. 219–245. 33. Dowling R., Landreneau R., Miller D. Video-assisted thoracoscopic surgery for resection of lung metastases // Chest. 1998. Vol. 113. P. 2S–5S. 34. Cahan W.G., Castro E.B., Hajdu I.S. Therapeutic pulmonary resection of colonic carcinoma metastatic to lung // Dis. Colon Rectum. 1974. Vol. 71. P. 302–309. 35. Паршиин В.Д. Результаты хирургического лечения больных с внутрилегочными метастазами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1990. 19 с. 36. Rena O., Casadio C., Viano F. et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: factors influencing prognosis. Twenty-year experience // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2002. Vol. 21. P. 906–912. 37. Spaggiari L., Grunenwald D., Girard P. et al. Pneumonectomy for lung metastases: indication, risks, and outcome // Ann. Thorac. Surg. 1998. Vol. 66. P. 1930–1933. 38. Geoghegan J., Scheele J. Treatment of colorectal liver metastases // Br. J. Surg. 1999. Vol. 86. P. 158–169. 39. Lehnert T., Knaebel H., Duck M. et al. Sequential hepatic and pulmonary resection for metastatic colorectal cancer // Br. J. Surg. 1999. Vol. 86. P. 241–243. 40. Robinson B., Rice T., Strong S. Is resection of pulmonary and hepatic

metastases warranted in patients with colorectal cancer? // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1999. Vol. 117. P. 66–76. **41.** Pop D., Venissac N., Leo D. Surgical treatment of pulmonary metastases of colorectal cancer. Do the indication evolved // Chest surgery clin. N. Am. 2004. Vol. 129. P. 589–595. **42.** Pfannschmidt J., Muleg T., Hofman H., Dienemann H. Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients // J.Thorac. Cardiovasc. Surg. 2003. Vol.126. P. 732–739. **43.** Ogawa J. Surgical treatment of pulmonary metastases from digestive organs and management of malignant pleural effusion // Nippon Geka Gakkai Zasshi. 1999. Vol. 100. P. 216–219. **44.** Vogt-Moykopt I., Blzeburck H., Krysa S. et al. Surgery of pulmonary metastases: techniques, results and perspectives // Lung Cancer: Frontiers in Science and Treatment / Ed. G. Motta. Genoa: Grafica L.P. 1994. P. 483–495. **45.** Sakamoto T., Tsubota N., Iwanaga K. et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer // Chest. 2001. Vol. 119. P. 1069–1072. **46.** Corsi D., Ciapprrone M., Zannoni G. et al. Predictive value of thymidylate synthase expression in resected metastases of colorectal cancer // Eur. J. Cancer. 2002. Vol. 38. P. 527–534. **47.** Tamura M., Oda M., Tsunezuka Y. Vascular endothelial growth factor expression in metastatic pulmonary tumor from colorectal carcinoma: utility as a prognostic factor // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2004. Vol. 128. P. 517–522.

Статья поступила в редакцию 28 ноября 2005 г.