

Метод оптимизации лечения рака прямой кишки, осложненного кишечной непроходимостью

А.Е. Калинин

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого
Национальной академии наук Украины, Киев;
Луганский областной клинический онкологический диспансер

Контакты: Алексей Евгеньевич Калинин main2001@inbox.ru

Представлены результаты изучения возможности консервативного разрешения опухолевой толстокишечной непроходимости при раке прямой кишки. Применение методики эндоскопической реканализации просвета кишечника при частичной толстокишечной непроходимости в сочетании с использованием энтеро- и колonosорбции позволяет: 1) быстро устранить симптоматику кишечной недостаточности; 2) осуществить в предоперационном периоде полноценную химиолучевую терапию, направленную на уменьшение размеров и глубины инвазии опухоли, что способствует снижению риска рецидивов и метастазирования опухоли; 3) облегчить проведение первично-восстановительной операции и течение послеоперационного периода; 4) добиться явного улучшения качества жизни больных без ухудшения прогноза основного заболевания.

Ключевые слова: рак прямой кишки, кишечная непроходимость, энтеросорбция, колonosорбция, сорбенты

Method of optimization of treatment of rectal cancer complicated by intestinal obstruction

A.E. Kalinin

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology, and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev;
Lugansk Regional Clinical Oncology Dispensary

Taking into account preliminary results, application of endoscopic recanalization for decompensated partial large intestinal obstruction in combination with entero- and colonosorbition in rectal cancer patients allows: 1) to alleviate symptoms of acute intestinal insufficiency; 2) to carry out complete cycle of chemo- and radiation therapy in the preoperative period, directed to decreasing of risk of cancer recurrences; 3) to facilitate primary-reconstructional operations and the flow of postoperative period; 4) to achieve better quality of life for patients without worsening of the prognosis of basic disease.

Key words: rectal cancer, intestinal obstruction, enterosorbition, colonosorbition, sorbents

Актуальность

Заболеваемость колоректальным раком (КРР) неуклонно растет во всех экономически развитых странах. Высокой остается и смертность при данной локализации рака [1, 2].

Среди непосредственных причин летальности важное место занимает толстокишечная непроходимость (ТКН), которая встречается в 68–70 % случаев [3–6]. Послеоперационная летальность после urgentных операций по поводу КРР, осложненного ТКН, в 2–3 раза выше, чем в случае ее отсутствия. При этом ТКН диктует свои условия оперирования, приводя к отклонению от оптимальной тактики комплексного лечения больного, что в итоге влечет за собой ухудшение ближайших и отдаленных результатов [3, 7].

Обычным способом разрешения ТКН является выведение колостомы выше препятствия, либо, если это возможно, выведение колостомы с одновременным удалением опухоли. В таких случаях больному предстоит еще минимум одно хирургическое вмешательство, направленное на восстановление непрерывности кишечной трубки, притом зачастую больной просто не доживает до завершающего этапа хирурги-

ческой реабилитации [8–10]. Кроме того, операция колостомии является калечащим вмешательством, ухудшающим качество жизни больного [11].

В связи с вышесказанным актуальными являются поиск консервативных и малоинвазивных методов, направленных на скорейшее устранение синдрома кишечной недостаточности, проведение комплексного лечения и выполнение оперативного вмешательства в 1 этап с восстановлением непрерывности желудочно-кишечного тракта.

Методы исследования

В настоящем исследовании проанализированы данные 102 больных в возрасте от 45 до 84 лет, страдающих раком прямой кишки (T3–4N0–1M0), осложненным острой и частичной кишечной непроходимостью. Сформированы 2 группы пациентов (табл. 1, 2). Больным основной группы (47 больных, из них 22 мужчин, 25 женщин): 10 с явлениями острой, 37 — частичной кишечной непроходимости первым этапом, под контролем ректоскопии, выполнялась эндоскопическая реканализация просвета кишки с помощью аппарата диатермокоагуляции, конхотома.

Формировался «туннель» диаметром 1,5–2 см. В случае, если выполнить процедуру реканализации не представлялось возможным из-за отсутствия визуального контроля просвета кишки, в прямую кишку вводился контрастный препарат, затем под контролем рентгеноскопического аппарата или ангиографа за опухоль заводился J-образный проводник диаметром 7–9 Fr, и таким образом выполняли бужирование просвета кишки. Далее по проводнику проводили процедуру реканализации.

Дополнительно выше уровня препятствия устанавливалась дренажная трубка для проведения колоноскопии взвесьями сорбентов на фоне параллельного назначения энтеросорбентов.

На рис. 1, 2 представлены фотографии опухолей прямой кишки до процедуры восстановления просвета, диаметр просвета составляет 0,5 и 0,2 см соответственно. На рис. 3, 4 — вид опухоли после процедуры реканализации, просвет восстановлен и составляет 2,5 и 2 см.

Энтеросорбцию проводили с использованием гидрогеля метилкремниевой кислоты и углеродного сорбента IV поколения следующим образом: для гидрогеля метилкремниевой кислоты доза препарата составляла 1 столовая ложка 3 раза в день, за 2 ч или через 2 ч после приема пищи и лекарственных препаратов; для углеродного сорбента: по 2 чайные ложки 2 раза в день, с таким же интервалом по отношению к приему пищи и лекарственных препаратов.

После процедуры реканализации и энтеро- и колоносорбции проводили химиолучевое лечение: курс химиолучевой терапии с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр, суммарной очаговой дозой (СОД) 40 Гр, тегафур в дозе 300 мг/м² *per os* дни 1–28-й.

В ходе химиолучевого лечения химиопрепарат принимали во время приема пищи, таким образом, сорбция химиопрепарата сорбентом была минимальна.

Сорбент назначали на следующий день после реканализации, вплоть до оперативного вмешательства.



Рис. 1. Стенозирующая опухоль прямой кишки до процедуры реканализации, диаметр просвета 0,5 см

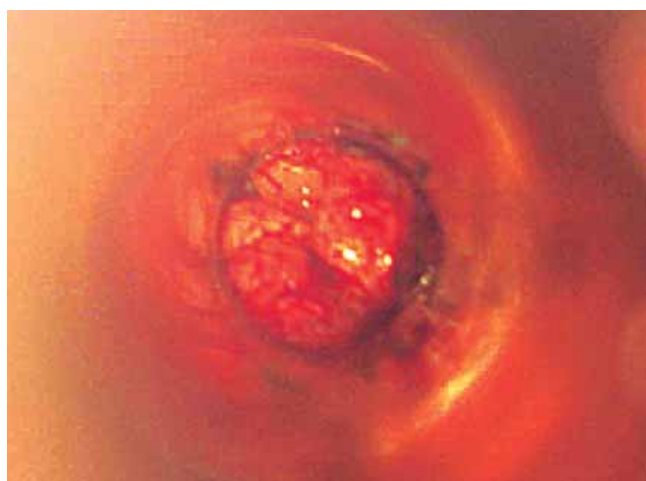


Рис. 2. Стенозирующая опухоль прямой кишки до процедуры реканализации, диаметр просвета 0,2 см

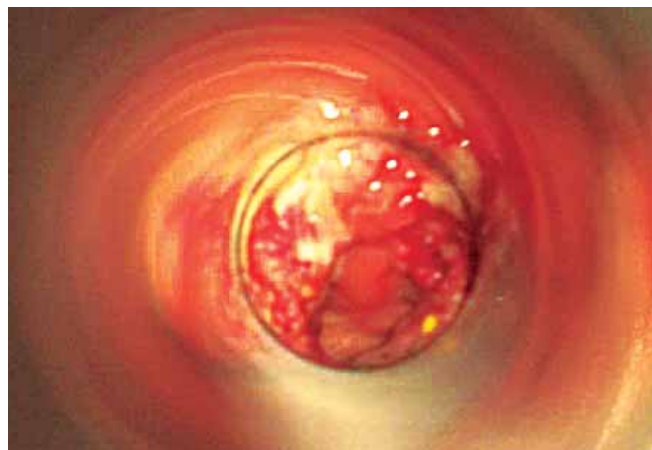


Рис. 3. Опухоль прямой кишки через 1 сутки после процедуры реканализации, диаметр просвета 2,5 см

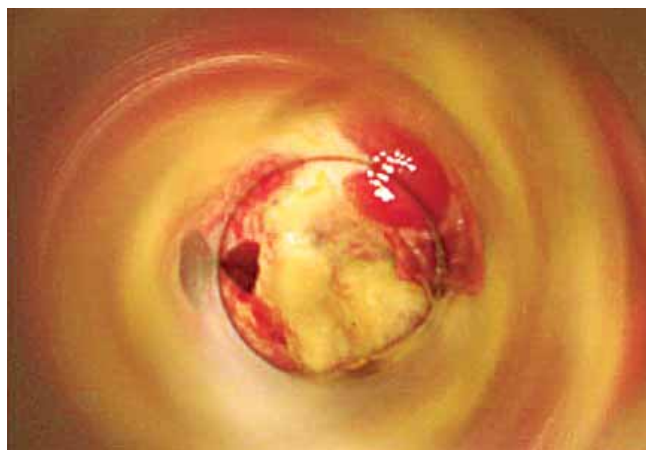


Рис. 4. Опухоль прямой кишки через 1 сутки после процедуры реканализации, диаметр просвета 2 см

Колонсорбцию выполняли дважды в день, ежедневно, путем подачи взвеси: 10 г углеродного сорбента IV поколения или 1,5 столовые ложки гидрогеля метилкремниевой кислоты разводили в 500 мл воды, подогретой до 37,5 °С. Введение осуществляли через зонд, установленный за опухолью. Экспозиция после введения первой дозы составляла не менее 10 мин. В последующем кишка опорожнялась и подавалась новая порция взвеси.

Колоно-, энтеросорбцию проводили в течение 5–7 дней после реканализации [12].

После разгрузки кишечника и устранения основных симптомов эндогенной интоксикации больные получали химиолучевое лечение (курс лучевой терапии в режиме традиционного фракционирования, РОД 2 Гр, СОД 40–60 Гр, совместно с приемом препарата тегафур в дозе 300 мг/м² *per os*, дни 1–28-й) с энтеросорбционной коррекцией проявлений системной токсичности, а через 3–4 нед выполнялось плановое оперативное вмешательство.

В группу исторического контроля (55 пациентов, 30 женщин, 25 мужчин) включены больные, которым в связи с частичной ($n = 43$) или острой ($n = 12$) кишечной непроходимостью первым этапом выполнено оперативное вмешательство, с последующим решением вопроса о проведении химиолучевой терапии.

Таким образом, обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, распространенности опухолевого процесса и степени нарушения кишечного пассажа (табл. 1, 2).

Таблица 1. Распределение больных по стадиям (классификация TNM, 6-е издание)

TNM	Основная группа ($n = 47$)	Контрольная группа ($n = 55$)
IIA стадия T3N0M0	17 (36,2 %)	22 (40 %)
IIB стадия T4N0M0	21 (44,7 %)	23 (41,8 %)
IIIB стадия T3N1M0	5 (10,6 %)	4 (7,2 %)
IIIB стадия T4N1M0	4 (8,5 %)	6 (11 %)

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от степени нарушения кишечного пассажа

Кишечная непроходимость	Основная группа ($n = 47$)	Контрольная группа ($n = 55$)
частичная	37 (78,7 %)	43 (78,2 %)
острая	10 (21,3 %)	12 (21,8 %)

Оценка эффективности лечения в исследуемых группах проводилась по следующим параметрам: уровню молекул средней молекулярной массы, лейкоцитарному индексу интоксикации (ЛИИ), уровню

окислительной модификации белка, числу первично-восстановительных операций, выживаемости.

Статистический анализ материала 2 групп был проведен с использованием программного обеспечения StatPlus2009, а также программы Биостатистика (Томск). Для сравнения параметров между группами применялись тест χ -квадрат или точный тест Фишера для категориальных значений. Использовались таблицы сопряженности 2×2 , двусторонний p . Для анализа выживаемости использовался метод Kaplan–Meier, log-rank test. Для оценки токсичности использовалась шкала NCI-CTC v.3.0.

Результаты

Установлено, что в результате успешной эндоскопической реканализации у всех 47 больных основной группы отмечалась полная декомпрессия кишечника, а использование энтеро- и колонсорбции дало возможность начать химиолучевую терапию уже с 5–7 суток после процедуры.

Судя по данным исследования уровня молекул средней молекулярной массы (рис. 5, 6), ЛИИ (рис. 7, 8), плазменной концентрации креатинина, мочевины и билирубина, активности трансаминаз, у пациентов основной группы отмечена тенденция к более быстрому, чем в контрольной, снижению уровня интоксикации.

Показатель окислительной модификации белка в плазме крови у больных основной группы в течение 5–7 дней после процедуры реканализации снизился с $71,2 \pm 2,5$ до $41,5 \pm 1,9$ (норма $27,3 \pm 1,8$ ед. опт. плот. / 1 г белка ($\lambda = 370$ нм)) ($p < 0,05$) (рис. 9).

В ходе химиолучевой терапии у 5 больных была зафиксирована лейкопения I–II степени, у 1 пациента – энтероколит, не потребовавший прекращения лечения.

Через 3–4 нед после химиолучевого лечения всем больным основной группы были выполнены радикальные оперативные вмешательства, 7 (14,8 %) больным

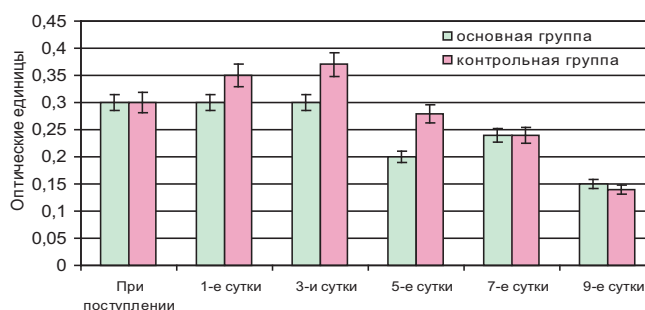


Рис. 5. Уровень веществ средней молекулярной массы при частичной кишечной непроходимости

Примечание (здесь и в рис. 6–9). Больным контрольной группы (ретроспективный анализ) было выполнено срочное оперативное вмешательство.

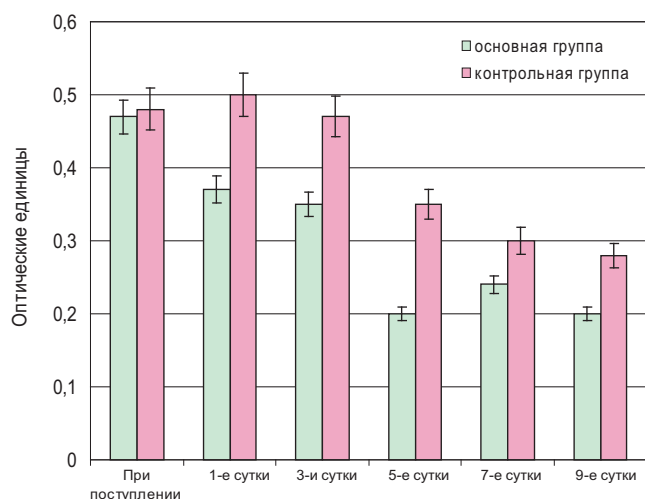


Рис. 6. Уровень веществ средней молекулярной массы при острой кишечной непроходимости опухолевого генеза

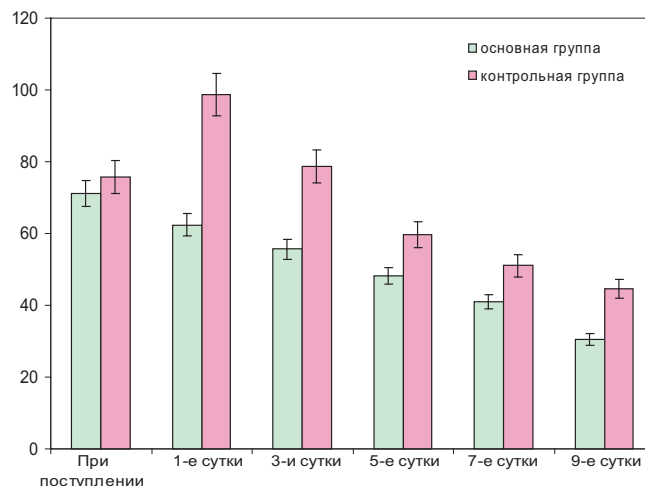


Рис. 9. Уровень окислительной модификации белка при частичной кишечной непроходимости опухолевого генеза

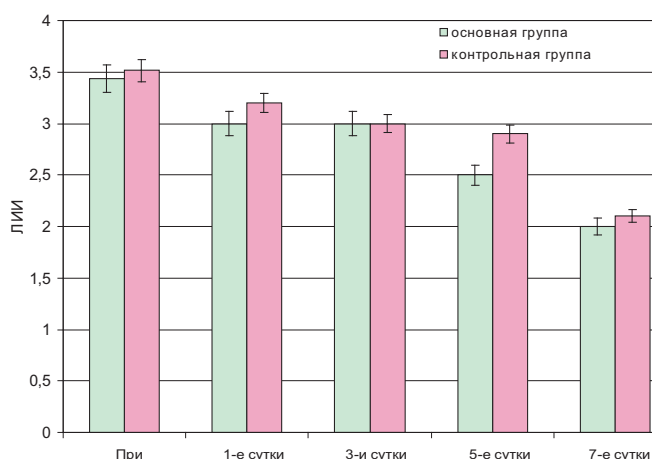


Рис. 7. ЛИИ интоксикации при частичной кишечной непроходимости

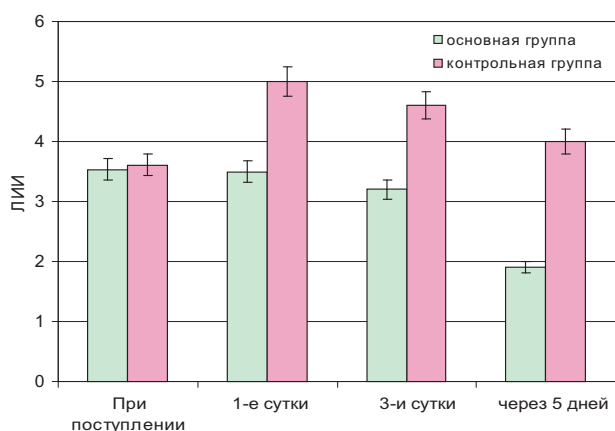


Рис. 8. Уровень ЛИИ при острой кишечной непроходимости

наложена превентивная колостома в связи с интраоперационно выявленным дефектом в анастомозе («водная проба»), 5 (10,6 %) больным, в связи с распространением опухоли на анальный канал, выраженной

сопутствующей патологией, выполнено оперативное вмешательство с выведением постоянной колостомы. Следует отметить, что у 5 больных основной группы опухоль имела первично-нерезектабельный характер после выполнения эндоскопической реканализации просвета и проведения химиолучевого лечения, 4 пациентам были выполнены первично-восстановительные операции (табл. 3).

Таблица 3. Сравнительная характеристика объемов оперативных вмешательств у больных раком прямой кишки, осложненным кишечной непроходимостью

Объем оперативных вмешательств		Основная группа (n = 47)		Контрольная группа (n = 55)	
		Абс.	%	Абс.	%
Первично-восстановительные вмешательства	Без выведения превентивной стомы	35	74,6	10	18,1
	С выведением превентивной стомы	7	14,8	3	5,4
Операции с выведением постоянной стомы		5	10,6	42	76,5

В основной группе (n = 47) у 4 (8,4 %) больных отмечены осложнения оперативного вмешательства: несостоятельность колоректального анастомоза после низкой чрезбрюшной резекции прямой кишки, стриктура анастомоза в позднем послеоперационном периоде, спаечная кишечная непроходимость и внутрибрюшной абсцесс. Послеоперационной летальности не было.

В группе исторического контроля (n = 55) — операция с выведением колостомы выполнена 45 (81,9 %) больным, превентивная стома сформирована 3 (5,4 %) пациентам, постоянная — 42 (76,5 %), частота послеоперационных осложнений составила 14,4 % (8 случаев).

У 2 (3,6 %) больных возникла клиника частичной несостоятельности колоректального анастомоза после низкой чрезбрюшной резекции. Также диагностированы следующие послеоперационные осложнения: некроз низведенной кишки после брюшно-анальной резекции прямой кишки 1,8 % ($n = 1$), кровотечение из вен малого таза после брюшно-анальной резекции прямой кишки 1,8 % ($n = 1$), пролапс колостомы 1,8 % ($n = 1$), ректо-вагинальный свищ 1,8 % ($n = 1$) и госпитальная пневмония 1,8 % ($n = 1$). Один больной умер от острой сердечно-сосудистой недостаточности — (1,8 %) (табл. 4).

Таблица 4. Частота послеоперационных осложнений после проведенного лечения

Осложнения операций	Основная группа ($n = 47$)		Контрольная группа ($n = 55$)	
	Абс.	%	Абс.	%
Несостоятельность швов колоректального, колоанального анастомоза	1	2,1	2	3,6
Стриктура анастомоза	1	2,1	—	—
Спаечная кишечная непроходимость	1	2,1	—	—
Некроз низведенной кишки	—	—	1	1,8
Кровотечение из вен малого таза	—	—	1	1,8
Пролапс колостомы	—	—	1	1,8
Ректо-вагинальный свищ	—	—	1	1,8
Внутрибрюшной абсцесс	1	2,1	—	—
Госпитальная пневмония	—	—	1	1,8
Летальный исход	—	—	1	1,8
Всего осложнений	4	8,4	8	14,4

Отмеченная разница в частоте развития осложнений не была статистически достоверна, что можно связать со сравнительно небольшими размерами сравниваемых групп ($p = 0,377$).

При медиане наблюдения 12 мес отмечена тенденция к повышению безрецидивной 2-летней выживаемости больных основной группы по сравнению с контрольной (табл. 5).

Таблица 5. Выживаемость больных основной и контрольной групп

Группы больных	Общая 1-летняя выживаемость	Общая 2-летняя выживаемость
Основная группа ($n = 47$)	95,6 % (45 больных)	87,2 % (41 больной)
Группа контроля ($n = 55$)	94,6 % (52 больных)	80 % (44 больных)

Обсуждение

На современном этапе развития хирургии, когда не только накоплен огромный опыт лечения и диагностики ТКН, но и имеется большой прогресс в изучении ее патогенеза, — все больше хирургов, как в России, так и за рубежом, признают необходимость проведения на высоте острой ТКН декомпрессии толстой кишки с помощью малоинвазивных технологий [13].

Ряд авторов показывает возможность декомпрессии кишечника эндоскопическим методом, методами лазерной и электрокоагуляции, фотодеструкции, без ухудшения отдаленной выживаемости [14–16].

B.P. Saunders при КРР выполнял эндоскопическую реканализацию и стентирование на высоте кишечной непроходимости. Автор считает, что данный метод позволяет подготовить пациента для радикальной одноэтапной операции, избегая временной (или постоянной) колостомы, без ухудшения прогноза. Основным недостаток — высокая стоимость стента [16].

В многоцентровое рандомизированное исследование, проведенное в Нидерландах (ISRCTN46462267), были включены 98 больных с опухолью левых отделов толстого кишечника (от селезеночного угла до верхне-ампулярного отдела прямой кишки) и явлениями кишечной непроходимости. У 47 из них были установлены стенты и в последующем выполнена плановая операция, а 51 — выполнено urgentное оперативное вмешательство. При анализе результатов не было выявлено различий по частоте осложнений и смертности между 2 группами пациентов. Количество стомированных больных было значительно ниже в группе стентирования (23 : 38). В ходе лечения были диагностированы следующие осложнения: абсцесс брюшной полости: 3 случая в группе стентирования, 4 в группе с неотложными операциями; перфорация опухоли: 6 : 0; несостоятельность швов анастомоза 5 : 1; пневмония: 3 : 1; раневая инфекция: 1 : 3. В результате проведенного исследования установлено, что стентирование может быть альтернативой urgentной операции, однако не имеет значительных преимуществ перед последней [17].

A.L. Knight et al. сравнивали 2 группы пациентов: больным 1-й группы ($n = 15$) в предоперационном периоде установлены саморасширяющиеся стенты, пациентам 2-й ($n = 88$) выполнены плановые операции. Тридцатидневная летальность составила 6,7 % в группе стентирования и 5,7 % в группе планово оперированных больных. Пятилетняя выживаемость: 60 и 58 % соответственно, тем самым показано, что стентирование не ухудшает прогноз заболевания [18].

A.M. Беляев и соавт. использовали метод реканализации просвета для декомпрессии кишечника в предоперационном периоде. Процедуру осуществляли с использованием электрода, крючка для лапароскопических операций, щипцов для горячей биопсии и петли для полипэктомии. С помощью этого инструментария опухолевый канал расширяли до 1 см.

Успешной процедура была в 2/3 случаев. У половины больных выполнены первично-восстановительные операции, случаев несостоятельности анастомоза не было выявлено. Данная методика позволила снизить летальность до 5 %, а частоту послеоперационных осложнений до 10 % по сравнению с больными, которым были произведены urgentные оперативные вмешательства [19].

Полученные результаты исследования сопоставимы с данными других наблюдений, посвященных стентированию и реканализации просвета, что указывает на возможность использования метода эндоскопической реканализации просвета для разрешения кишечной непроходимости, опухолевого генеза.

Выводы

Применение у больных раком прямой кишки методики эндоскопической реканализации просве-

та кишечника при острой и частичной ТКН в сочетании с использованием энтеро- и колоносорбции позволяет:

1) быстро устранить симптоматику синдрома кишечной недостаточности;

2) осуществить в предоперационном периоде полноценную химиолучевую терапию, направленную на уменьшение размеров («downsizing») и глубины инвазии («downstaging») опухоли, а также на снижение риска рецидивов и метастазирования опухоли;

3) облегчить проведение первично-восстановительной операции и течение послеоперационного периода;

4) добиться явного улучшения качества жизни больных без ухудшения прогноза основного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Информация по заболеваемости колоректальным раком в мире : [Электронный ресурс] //Международная организации по исследованию рака. URL:<http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp#BOTN>. (Дата обращения: 03.09.2012).
2. Информация по заболеваемости колоректальным раком в мире : [Электронный ресурс] //Украинский Канцер-регистр URL: <http://www.ucr.gs.com.ua/dovidb0/index.htm> . (Дата обращения: 03.09.2012).
3. Барсуков Ю.А., Ковалевский Е.Г. Диагностика и лечение колоректального рака. Врач 2006;13:64–5.
4. Гарин А.М. Рак толстой кишки. М.: Медицина, 1998. 246 с.
5. Дворецкий С.Ю., Беляев А.М. Возможности нестандартных подходов к лечению острой толстокишечной непроходимости. Медицинский академический журнал 2007;7(3) (прил. 10):270–1.
6. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох Е.Л. та ін. Рак в Україні, 2004–2005. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл. нац. канцер-реєстру України. К., 2006. № 7. 96 с.
7. Федоров В.Д. Клиническая оперативная колопроктологии. М., Медицина, 1994. С. 34–39.
8. Алиев С.А. Пути улучшения результатов хирургического лечения непроходимости ободочной кишки опухолевого генеза. Вестн хирургии 1998;157(6):34–9.
9. Пахомова Г.А. Субтотальная колэктомия в лечении обтурационной непроходимости ободочной кишки. Сб. научн. трудов «Проблемы колопроктологии». М.: Видар, 2000. С. 376–380.
10. Корякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы). Клин лаб диагностика 2004;2:3–8.
11. Шалимов С.А, Колесник Е.А., Гриневич Ю.А. Современные направления в лечении колоректального рака. К., 2005. С. 112.
12. Топузов Э.Г., Беляков Н.А., Кокая А.А. и др. Метод устранения эндогенной интоксикации при обтурационной толстокишечной непроходимости. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт 1997;5:114.
13. Алекперов С.Ф., Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е. и др. Современные тенденции в хирургическом лечении обтурационной толстокишечной непроходимости опухолевого генеза. Рос онкол журн 2010;1:54–8.
14. Алиев С.А. Современные тенденции и перспективы в хирургическом лечении опухолевой непроходимости ободочной кишки у больных старших возрастных групп. Рос онкол журн 2005;4:21–9.
15. Кузьмин-Крутецкий М.И., Беляев А.М., Дегтерев Д.Б., Дворецкий С.Ю. Возможности эндоскопии в диагностике и лечении толстокишечной непроходимости опухолевого генеза. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт 2008;3:73–6.
16. Suzuki N., Saunders B.P., Thomas-Gibson S. et al. Colorectal stenting for malignant and benign disease: outcomes on colorectal stenting. Dis Colon Rectum 2004;47:1201–7.
17. Van Hooft J.E., Bemelman W.A., Oldenburg B. et al. Collaborative Dutch Stent-In Study Group. Colonic stenting versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a multicentre randomised trial. Lancet Oncol 2011;12: 344–52.
18. Knight A.L., Trompetas V., Saunders M.P., Anderson H.J. Does stenting of left-sided colorectal cancer as a "bridge to surgery" adversely affect oncological outcomes? A comparison with non-obstructing elective left-sided colonic resections. Int J Colorectal Dis 2012 Nov;27(11):1509–14.
19. Беляев А.М., Захаренко А.А., Дворецкий С.Ю. и др. Тактика лечения больных при острой толстокишечной непроходимости опухолевого генеза с применением эндоскопических методов реканализации. Medline. ru (Онкология) 2011;12:620–30.