

## Нестандартные подходы к лечению больных метастатическим раком прямой кишки

В.А. Алиев, Д.В. Подлужный, М.Ю. Федянин, Д.В. Кузьмичев, А.О. Агрощенко, Г.В. Лазарев  
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Вячеслав Афандиевич Алиев afandi@inbox.ru

*Представлено редкое наблюдение комплексного, многоэтапного лечения диссеминированного больного. В наблюдении показана целесообразность выполнения циторедуктивных операций у больных метастатическим раком прямой кишки даже с первично-распространенной опухолью. Это не только избавляет их от тяжелых осложнений опухоли и обеспечивает возможность проведения системной химиотерапии, но и улучшает качество жизни больных, продлевая жизнь данной тяжелой категории больных.*

**Ключевые слова:** метастатический рак прямой кишки, циторедуктивные операции, полихимиотерапия, неoadъювантное лечение, R0-резекции.

### Non-standard approaches to metastatic rectal cancer treatment

V.A. Aliyev, D.V. Podluzhny, M.Y. Fedyanin, D.V. Kuzmichev, A.O. Atroshchenko, G.V. Lazarev  
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*A rare clinical case of combined multicomponental staged treatment of disseminated rectal cancer is presented. The rationale for cytoreductive surgery in metastatic locally advanced rectal cancer is demonstrated. This does not only save these patients from developing serious complications from primary tumor and enable systemic chemotherapy, but also improves quality of life and survival.*

**Key words:** metastatic rectal cancer, cytoreductive surgery, chemotherapy, neoadjuvant treatment, R0-resections

Несмотря на то что в большинстве случаев рак ободочной и прямой кишки имеет многочисленные симптомы, все же до 80 % больных поступают в клинику с III и IV стадией заболевания, а у каждого 3-го больного из числа оперированных диагностируют отдаленные метастазы, преимущественно в печень (до 70 %). Более половины пациентов с данным заболеванием поступают в экстренные, скорпомощные больницы с клиникой осложненного течения опухолевого процесса (кишечная непроходимость, кровотечение из опухоли). Еще в конце прошлого века хирургические вмешательства носили симптоматическую направленность, и, как правило, сопровождалась (60–80 %) формированием разгрузочных колостом или обходных межкишечных анастомозов [1, 2].

В последние годы значительно изменилось отношение к больным с метастатическим колоректальным раком (КРР), однако подходы к лечению российской и западной школ принципиально отличаются друг от друга. В Европе и США хирурги-онкологи стараются сократить количество оперативных вмешательств у данной группы пациентов, мотивируя это малой эффективностью нерадикального хирургического лечения, которое значительно откладывает сроки начала проведения химиотерапии (ХТ), являющейся, по их мнению, единственным методом, позволяющим достоверно увеличить продолжительность жизни у этой группы больных [3, 4, 5].

В России поводом к повышенному интересу к лечению данного заболевания является, с одной стороны, совершенствование хирургической техники, уменьшение послеоперационных осложнений и летальности, успехи реаниматологии и анестезиологии, появление мощных антибактериальных препаратов, а с другой стороны — достижения ХТ (появление новых препаратов и схем лечения). Все это в комплексе позволяет расширить показания к оперативным вмешательствам при диссеминированных формах рака прямой кишки (РПК). В 2007 г. проведенные исследования в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН показали, что удаление первичного очага в 3,9 раза (статистически достоверно,  $p < 0,05$ ) увеличивает показатели 2-летней выживаемости по сравнению с симптоматическими операциями (формирование разгрузочных колостом и обходных анастомозов). Проведение послеоперационной ХТ после циторедуктивных операций позволяет улучшить 2-летние результаты (до  $52,7 \pm 13,4\%$ ), и получить 5-летнюю выживаемость у  $17,9 \pm 8,0\%$  пациентов. Медиана выживаемости составила у этой группы 23,4 мес при  $p < 0,05$  [1].

Необходимо отметить тот факт, что при хирургическом лечении РПК (без отдаленных метастазов) частота возникновения локорегионарных рецидивов в первые 2–3 года после операции остается высокой, а при поражении регионарных лимфатических узлов, по данным различных авторов, колеблется от 10 до 35 %. Метаста-

тический РПК (мРПК) не имеет единых выбранных стандартов и унифицированной тактики лечения. Это обусловлено одновременно высоким риском как прогрессирования системного заболевания, так и развития местного рецидива в первые 2–3 года. Понятно, что при осложненном течении опухолевого процесса прямой кишки с отдаленными метастазами необходимо начинать лечение с циторедуктивной операции. Однако при местном распространении (T4) и наличии отдаленных метастазов вопрос остается открытым, и мы задумываемся о принципах так называемой «рациональной циторедукции». Может быть, необходимо создать условия для проведения комплексного лечения (сформировать на первом этапе разгрузочные стомы), выбрать тактику лечения на основании показателей современных молекулярно-биологических маркеров или вообще отказаться от лечения данной категории больных. Встречаются лишь единичные работы, где отражены основные аспекты комбинированного лечения с использованием неоадьювантной химиолучевой терапии (ХЛТ) при мРПК. В работе Т.П. Почуева (2008) была предпринята попытка перевести первичную опухоль прямой кишки с отдаленными метастазами в резектабельную форму путем использования лучевой терапии (ЛТ) [6]. На последнем Европейском мультидисциплинарном конгрессе по лечению КРР (European Multidisciplinary Colorectal Cancer Congress, Nice, 2010) были доложены результаты II фазы клинических исследований эффективности неоадьювантной ХЛТ с добавлением таргетных препаратов при РПК с синхронными отдаленными метастазами: одна работа испанских ученых (J. Suarez et al.) [7] с использованием методики длительного облучения (до суммарной очаговой дозы (СОД) 50 Гр) и работа из Голландии (Т.Н. van Dijk et al.) [8], где использовались короткие курсы (5 × 5 Гр) облучения. Основные задачи данных исследований — добиться улучшения локального контроля, достичь высоких показателей лечебного патоморфоза и выполнить максимальную циторедукцию R0.

### Клиническое наблюдение

**Пациентка О.** 48 лет обратилась в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с жалобами на боли внизу живота. В анамнезе за месяц до обращения в нашу клинику, в связи с клиникой острой низкой толстокишечной непроходимости, выполнена лапаротомия по месту жительства, при которой выявлен местно-распространенный опухолевый процесс и множественные метастазы в правой доле печени больной. Пациентке была сформирована сигмостома, после чего отказано в специальном лечении. Больная обследована в РОНЦ, где были использованы все методы диагностики (ректовагинальное исследование, ректроманоскопия, тотальная колоноскопия, ирригоскопия, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, компьютерная томография (КТ) с внутривенным усилением органов брюшной, грудной полости и малого таза, магнитно-

резонансная томография (МРТ) таза, молекулярно-биологические маркеры).

*St. Localis.*: На расстоянии 11–12 см от ануса (по ректоскопу) определялся нижний полюс плотной, малоподвижной опухоли с инфильтрацией левой и задней стенки матки и левых придатков с образованием единого конгломерата, который при бимануальном исследовании пальпировался через брюшную стенку (отмечалась деформация живота), задний свод влагалища укорочен и подтянут, протяженность опухоли по данным ирригоскопии до 11 см, при колоноскопии аппарат не проходит за опухоль. В мочевого пузыря опухоль не прорастает. В левой подвздошной области сформирована двуствольная сигмостома (рис. 1, 2).

По данным КТ с внутривенным усилением в правой доле печени ( $S_{VI}$ ,  $S_{VII}$ ,  $S_{VIII}$ ) диагностированы множественные метастазы размерами от 2,0 до 9,0 см (рис. 3). Проявления болезни в легких, в забрюшинных лимфатических узлах, в левой доле печени не выявлено. Выполнено гистологическое исследование первичного очага, при котором в слизистой кишки обнаружены клетки умеренно дифференцированной аденокарциномы. Для определения прогноза лечения и определения перспектив терапии выполнено иммуногистохимическое исследование, при котором в 12–13 экзоне мутация гена *KRAS* *S* не обнаружена (дикий тип). Под контролем УЗИ больной выполнена пункция метастатических очагов печени, получено цитологическое подтверждение наличия аденокарциномы. Опухолевые маркеры РЭА-1260 нг/мл, СА 19.9–75.4 Ед/мл.

Учитывая данные обследований, молодой возраст, отсутствие клиники осложненного течения заболевания (кровотечение из опухоли, кишечная непроходимость) больной проведен консилиум с участием мультидисциплинарной команды (хирург-проктолог, хирург-гепатолог, лучевой терапевт, химиотерапевт), на котором решено начать лечение с химиотерапии по схеме XELOX. Пациентке имплантирован внутривенный порт в *V* *ena jugularis interna sinistra*, после чего назначено 3 курса системной полихимиотерапии (ПХТ). Первый курс ХТ проведен вместе с ЛТ. Программа неоадьювантной ХЛТ разработана и применяется в клинике проктологии РОНЦ для местно-распространенных опухолей (рис. 4). В поля облучения был включен малый таз и регионарные, включая obturatorные, ЛУ. Использовалась разовая очаговая доза 4 Гр 3 раза в неделю до суммарной очаговой дозы 40 Гр. С целью преодоления резистентности опухолевых клеток после 16 Гр используются радиомодификаторы: локальная СВЧ-гипертермия и электронно-акцепторное соединение метронидазол  $10 \text{ г/м}^2$  в составе комбинированной смеси *per rectum* (патент РФ № 2414936). Во время ЛТ использована системная ХТ по модифицированной схеме mXELOX (используется капецитабин по  $650 \text{ мг/м}^2$  2 раза в сутки дни 1–21-й и оксалиплатин  $50 \text{ мг/м}^2$  дни 3, 10, 17-й). Затем проведено 2 курса ПХТ XELOX в стандартном режиме (оксалиплатин  $130 \text{ мг/м}^2$  день 1-й в/в, капецитабин  $2000 \text{ мг/м}^2$  дни 1–14-й *per os*, интервал 21 день).

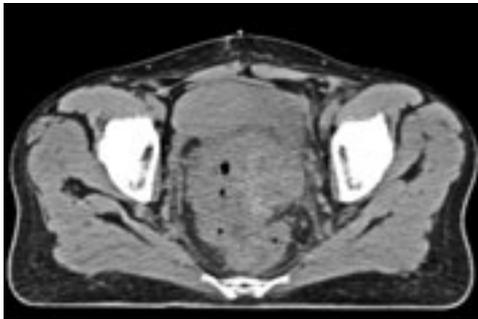


Рис. 1. КТ малого таза пациентки при поступлении

Рис. 2. Ирригография при поступлении

Рис. 3. КТ печени при поступлении

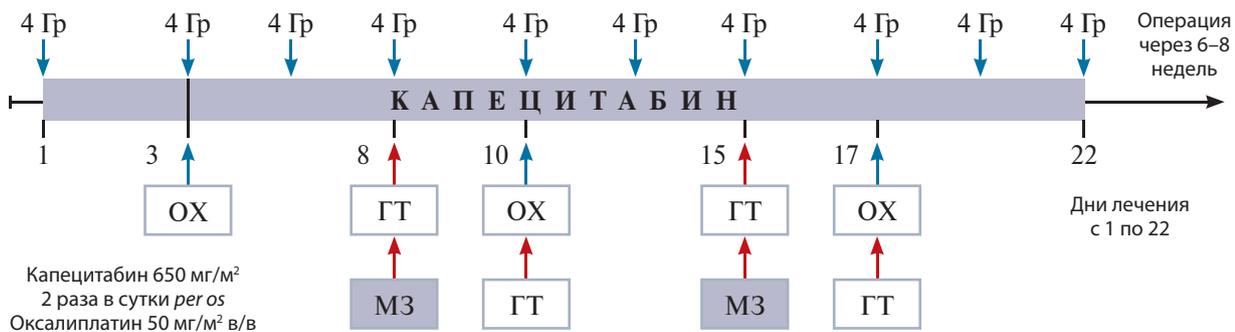


Рис. 4. Схема 1-го этапа ХЛТ (OX — оксалиплатин, GT — гипертензия, МЗ — метронидазол)

После проведения первого этапа лечения проведена оценка эффекта в отношении первичной опухоли и отдаленных метастазов. Протяженность первичной опухоли уменьшилась в размерах с 11,1 до 7,5 см (–30%), при ректовагинальном исследовании опухолевый конгломерат стал мобильным, через переднюю брюшную стенку опухоль не пальпировалась, ректовагинальная перегородка четко дифференцируется. По данным КТ опухолевый конгломерат в малом тазу уменьшился в размерах с 10,5 × 11,6 см до 8,4 × 6,2 см (рис. 5, 6).

По данным контрольной КТ метастазы в правой доле печени ( $S_{Vr}$ ,  $S_{VII}$  и  $S_{VIII}$ ) незначительно увеличились с 8,8 × 9,3 см до 9,5 × 11,5 см (+20%) и слились в один узел. Новых очагов и других проявлений болезни не выяв-

лено (рис. 7). Увеличились опухолевые маркеры РЭА с 1260,0 до 6200,0 нг/мл; СА 19,9 с 75,24 до 189,0 Ед/мл.

Учитывая полученные данные, проведен повторный консилиум мультидисциплинарной группы, на котором назначена 2-я линия ХТ. Проведено 3 курса FOLFIRI, после чего зарегистрирована стабилизация опухолевого процесса. На этом этапе решено выполнить циторедуктивную операцию. Таким образом, через 14 недель лечения выполнена одномоментная операция с соблюдением всех онкологических принципов (R0-резекция). Выполнена правосторонняя гемигепатэктомия, экстирпация матки с придатками и чрезбрюшная резекция прямой кишки (единым блоком) с формированием анастомоза при помощи отечественного аппарата АКА-2 с оставлением

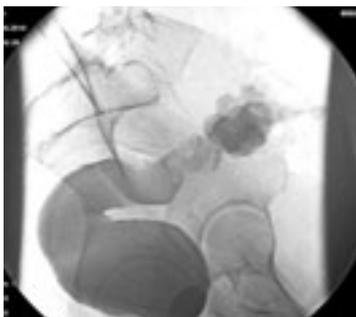


Рис. 5. Ирригография после 1-го этапа лечения

Рис. 6. КТ малого таза после 1-го этапа лечения

Рис. 7. КТ печени после первого этапа лечения



Рис. 8. Вид операционной раны после выполнения гемигепатэктомии



Рис. 10. Макропрепарат удаленной единым блоком опухоли



Рис. 9. Вид операционной раны после удаления первичной опухоли



Рис. 11. Макропрепарат удаленной доли печени

превентивной сигмостомы (рис. 8, 9). Хирургическое вмешательство длилось 3 ч 30 мин, кровопотеря составила 800 мл, в послеоперационном периоде осложнений не отмечалось.

Гистологическое заключение удаленного препарата № 10/3887:

**В стенке прямой кишки** определяется инфильтративно-язвенная опухоль 6 × 7 × 6 см, представленная разрастаниями аденокарциномы с признаками лечебного патоморфоза II степени, опухоль подрастает к стенке цервикального канала, шейке матки, маточной трубе. В краях резекции опухолевого роста не выявлено.

**В ткани печени** на расстоянии 3 см от края резекции опухолевый узел размерами 20 × 9 × 8 см представлен метастазом аденокарциномы с признаками лечебного патоморфоза III степени (на 90% метастаз представлен некротической тканью). Метастаз прорастает капсулу Глиссона (рис. 10–12).

После хирургического этапа больной проведено 6 курсов адъювантной ПХТ по схеме FOLFIRI, затем выполнено восстановление непрерывности толстой кишки. В настоящий момент пациентка жива без признаков прогрессирования по данным на октябрь 2011 г. (18 мес



Рис. 12. Макропрепарат удаленной первичной опухоли со вскрытым просветом кишки

от выявления метастатической болезни). Контроль болезни осуществляется по КТ с внутривенным усилением и показаниям опухолевых маркеров (РЭА 0,8 нг/мл; СА 19.9 44,1 Ед/мл от 20.09.11).

**Заключение**

Метастатический РПК — это, на наш взгляд, отдельная нозология диссеминированных форм КРР, требующая своих лечебных подходов. Это обусловлено высоким риском как системного прогрессирования, так и развития местных рецидивов в первые 2–3 года, особенно у больных с резектабельными отдаленными метастазами.

Использование комплексных программ расширяет показания к выполнению R0-резекций, что позволит продлить жизнь больным и выполнять сфинктеросохраняющие операции, улучшая качество их жизни. Это позволяет с оптимизмом смотреть на перспективы дальнейшего улучшения результатов лечения этого тяжелого контингента больных и тем самым обеспечить высокий уровень социальной и трудовой реабилитации пациентов.

**Л И Т Е Р А Т У Р А**

1. Барсуков Ю.А., Алиев В.А. и др. Циторедуктивные операции при метастатическом колоректальном раке. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2007;3:15–7.
2. Кныш В.И. Рак прямой и ободочной кишки. М.: Медицина, 1997; с. 5, 259–63.
3. Tebbutt N.C., Norman A.R., Cunningham D. et al. Intestinal complications after chemotherapy for patients with unresected primary colorectal cancer and synchronous metastases. *Ann Surg Oncol* 2003; 52 (4):568–73.
4. Muratore A., Zorzi D., Bouzari H. et al. Asymptomatic colorectal cancer with unresectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy? *Ann Surg Oncol* 2007; 14(2):766–70.
5. Scheer M.G.W., Sloots C. E. J., van der Wilt G.J., Ruers T.J.M. Management of patients with asymptomatic colorectal cancer and synchronous irresectable metastases. *Ann of Oncol* 2008;19. Advance Access published July 28.
6. Бердов Ю. А., Почуев Т.П. и др. Роль лучевой терапии в лечении первичной опухоли у больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печень. Мат. V съезда онкологов и радиологов СНГ, Ташкент; 2008; с. 503.
7. Suarez J. et al. Chemotherapy vs chemoradiotherapy as neoadjuvant treatment for metastatic rectal cancer: a study of local control. *J Ann Oncol* 2010;21: suppl 1, post 85, p. 46.
8. Van Dijk T.H. et al. Short-course radiation therapy, neoadjuvant bevacizumab, capecitabine and oxaliplatin, and radical resection of primary tumour and metastases in primary stage IV rectal cancer. *J Ann Oncol* 2010;21: suppl 1:post 98, p. 51.