
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ÓÄÈ: 616.345+616.351]-006.6-033.2: 616.36-006

ОБЪЕМ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЦИТОРЕДУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С СИНХРОННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ

Т.П. Почуев, Б.А. Бердов, А.М. Исмаилов

ГУ «Медицинский радиологический научный центр РАМН», г. Обнинск

В клинике МРНЦ РАМН в период с 1977 по 2003 г. и Калужском онкологическом диспансере с 1994 по 2003 г. было пролечено 364 больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печень. Произведен анализ результатов лечения и их зависимости от объема поражения печеночной паренхимы. Циторедуктивные операции при метастазах в печень в пределах ее объема от 25 % и до 50 % увеличивают продолжительность жизни больных до 21,0 и 17,0 мес соответственно. Метастатическое поражение лимфатических узлов при опухолевом замещении печеночного объема до 25 % ухудшает прогноз, но не исключает возможность выполнения циторедуктивного оперативного вмешательства. Поражение печеночной паренхимы, превышающее 50 % объема органа, делает нецелесообразным выполнение циторедуктивных операций.

Ключевые слова: колоректальный рак, циторедуктивные операции.

THE EXTENT OF LIVER INVOLVEMENT AND RESULTS OF CYTOREDUCTIVE SURGERIES IN COLORECTAL CANCER PATIENTS WITH SIMULTANEOUS LIVER METASTASES

T.P. Pochuev, B.A. Berdov, A.M. Ismailov

Medical Radiology Research Center, RAMS, Obninsk

A total of 364 patients with colorectal cancer and simultaneous liver metastases were treated at the Medical Radiology Research Center from 1977 to 2003 and at Kaluga Oncology Clinic from 1994 to 2003. The analysis of treatment results and their dependence on the extent of hepatic parenchyma involvement was carried out. Cytorredictive surgeries for liver involvement up to 25 % and 50 % resulted in increase in life span of the patients respectively up to 21,0 and 17,0 months. Metastases into lymph nodes with liver involvement to 25 % made the prognosis worse but excluded no feasibility of performing cytorredictive surgery. Cytorredictive surgery was not advisable if the hepatic parenchyma involvement was more than 50 %.

Key words: colorectal cancer, cytorredictive surgery.

Вопрос о целесообразности выполнения циторедуктивных операций у больных колоректальным раком с метастазами в печень обсуждается давно, однако до сих пор ответ на него существует лишь в общем виде. Целый ряд причин, в частности большое число осложнений заболевания, несущих непосредственную угрозу для жизни больного, создание благоприятных условий для более полной манифестации эф-

фектов лекарственной терапии, делают выполнение этих оперативных вмешательств крайне необходимыми [1–5]. Однако радикальная операция на первичной опухоли у больных с метастатическим поражением печени может быть названа циторедуктивной только в том случае, если у больного существует возможность выполнения одномоментного или отсроченного оперативного удаления метастазов или со-

временной лекарственной терапии. Показания к последней в значительной степени определяются объемом метастатического поражения печени. Во всех остальных случаях оперативные вмешательства можно назвать паллиативными или спасительными. Настоящее исследование посвящено обоснованию показаний к лекарственной терапии в зависимости от объема поражения печени, после радикальных или условно-радикальных операций на первичной опухоли.

Материал и методы

В своей работе мы попытались оценить значимость этого показателя. С этой целью были проанализированы результаты лечения 364 больных с опухолями толстой и прямой кишок с синхронными метастазами в печень, лечившихся в клинике МРНЦ РАМН в период с 1977 по 2003 г. и Калужском онкодиспансере с 1994 по 2003 г.

Мужчин и женщин было примерно равное количество: 51,4 % и 48,6 % соответственно. Возраст больных колебался от 24 до 84 лет, в среднем – 59,6 года. Абсолютное большинство больных находилось в возрастном интервале 50–70 лет – 71,5 %.

Таблица 1

Клинические проявления заболевания

Симптомы заболевания	Количество больных, абс.	% соотношение
Выделения крови и слизи	175	48,1
Запоры	89	24,5
Тенезмы	93	25,5
Вздутие живота	43	11,8
Боль в обл. прямой кишки	91	25,0
Похудание	85	23,4
Слабость	100	27,5
Жидкий стул	34	9,3
Температура	17	4,7
Боли в правом подреберье	30	8,2
Боли в животе	43	11,8

Клинически заболевание чаще всего проявлялось выделениями крови и слизи, а также симптомами непроходимости (табл. 1). Причем у 91,8 % больных метастазы в печени не имели клинической манифестации и диагностировались при инструментальном обследовании или во время операционной ревизии.

Мы изучили распределение больных по временному критерию, начиная от момента возникновения

первых симптомов заболевания до поступления больного в стационар. Подавляющее число больных – 211 (58,0 %) отметило начало проявлений заболевания в период от 1 до 6 мес до госпитализации; в срок от 6 мес до 1 года – 74 (20,3 %); от 1 года до 2 лет – 32 больных (8,8 %); и пятеро пациентов (1,4 %) – более 2 лет до поступления в стационар. У 42 больных (11,5 %) определить начало возникновения первых симптомов заболевания по данным медицинской документации не удалось. Анализируя причины поздней диагностики, можно выделить: бессимптомное течение заболевания 33,5 % (n=122); несвоевременная диагностика 35,4 % (n=129); позднее обращение 17,1 % (n=62); отказ от лечения 2,5 % (n=9). У 42 больных определить причины по данным медицинской документации не удалось.

Для оценки стадии первичной опухоли мы использовали классификацию Международного противоракового союза 1997 г. (табл. 2). У большинство больных с метастазами в печень первичные опухоли имели обширное местное распространение, и только у 17 (4,7 %) опухолевый процесс в толстой кишке соответствовал стадии T₂.

Таблица 2

Распределение больных в соответствии с категорией T

Категория	Абс.	%
T ₂	17	4,7
T ₃	156	42,9
T ₄	188	51,6
T _x	3	0,8
Итого	364	100

В зависимости от вида лечения больные, включенные в исследование, были разделены на 2 группы (табл. 3). Первую группу составили 218 пациентов, у которых первичная опухоль не была удалена, они не оперировались вообще либо им были выполнены диагностические лапаротомии или дренирующие операции. Во вторую группу вошли 146 пациентов, которым произвели удаление первичного очага. Средний возраст больных в первой группе составил 59,7, во второй – 59,4 года. При изучении сопутствующих заболеваний наиболее часто встречающимися были заболевания сердца и сахарный диабет.

Таблица 3

Виды операций у больных колоректальным раком с метастазами в печень

Группы	Виды операций	Абс.	%
I группа (218)	Нет операции	56	25,7
	Лапаротомия	29	13,3
	Дренирующие операции	133	61,0
	Всего	218	100
II группа (146)	Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	43	29,5
	Резекция сигмовидной кишки	19	13,0
	Операция Гартмана	45	30,8
	Правосторонняя гемиколэктомия	13	8,9
	Резекция поперечно-ободочной кишки	5	3,4
	Левосторонняя гемиколэктомия	9	6,2
	Брюшно-анальная резекция прямой кишки	6	4,1
	Передняя резекция прямой кишки	6	4,1
	Всего	146	100

При оперативном лечении 34 больным (21,2 %) второй группы было произведено хирургическое удаление метастазов в печень, однако во всех случаях это были краевые резекции или иссечение метастатических образований в процессе оперативного вмешательства. Лекарственному лечению было подвергнуто 96 больных, в том числе химиотерапию в I группе получили 43, во II – 53 пациента. В основном применялся 5-фторурацил (n=85) в режиме Mayo или монотерапии. Однако 2 и более курсов химиотерапии было проведено только 44 больным. Предполагаемая эффективность лечения, проведенного с нарушением схем и принципов химиотерапии (минимальное количество курсов, мониторинг эффективности, смена линии химиотерапии при прогрессировании), весьма невелика, что позволяет предположить отсутствие ее значимого влияния на выживаемость больных в исследуемых группах.

Результаты

Одним из основных показателей эффективности лечения является продолжительность жизни больных. Мы сравнили её в каждой из групп. Был использован статистический пакет SPSS, метод Каплан-Майера. Медиана выживаемости в первой группе составила 7 мес, $y = 0,4$, во второй – 18,0 мес, $y = 1,1$. Данные статистически достоверны, однако, учитывая тот факт, что этот показатель и результаты лекарственной терапии зависят не только от того, была удалена или нет

первичная опухоль, но и от объема метастатического поражения печени, мы поделили больных на ряд подгрупп, используя для этого классификацию L. Gennari (1982), в основу которой был положен относительный объем поражения печеночной паренхимы метастазами, выраженный в процентах (табл. 4). Объем поражения печени оценивался ретроспективно на основании записей в историях болезни, протоколов операций для всех больных, включенных в исследование. В тех случаях, когда оперативное вмешательство не выполнялось, мы опирались на данные инструментальных методов исследования: УЗИ, компьютерной томографии, гепатосцинтиграфии.

Из табл. 4 видно, что I группа представлена в основном больными со значительным поражением печени, которые составляли 67,9 %. Во II группе было больше больных с поражением печеночной паренхимы I ст. по Gennari (H_1) – 94 (64,4 %). Мы рассчитали выживаемость в каждой из подгрупп в зависимости от объема метастатического поражения печени (рис. 1).

Медиана выживаемости у больных с неудаленным первичным очагом объемом поражения, соответствующим H_1 , составила 10,0 мес, $y = 0,9$; у больных II группы – 21,0 мес, $y = 1,3$ (рис. 1А). Различия между группами являются статистически достоверными. При этом ни один из больных первой группы не пережил 2-летний рубеж, тогда как после циторедуктивной операции 1 больной прожил более 5 лет и четверо – 4 года и 10 мес.

Таблица 4

Распределение больных в зависимости от объема поражения печени

Группы	Всего больных	Стадия по L. Gennari (1982)		
		I ст. (< 25 %)	II ст. (25–50 %)	III ст. (> 50 %)
I группа – первичная опухоль не удалена	n = 218	70	66	82
	100 %	32,1 %	30,3 %	37,6 %
II группа – первичная опухоль удалена	n = 146	94	33	19
	100 %	64,4 %	22,6 %	13,0 %

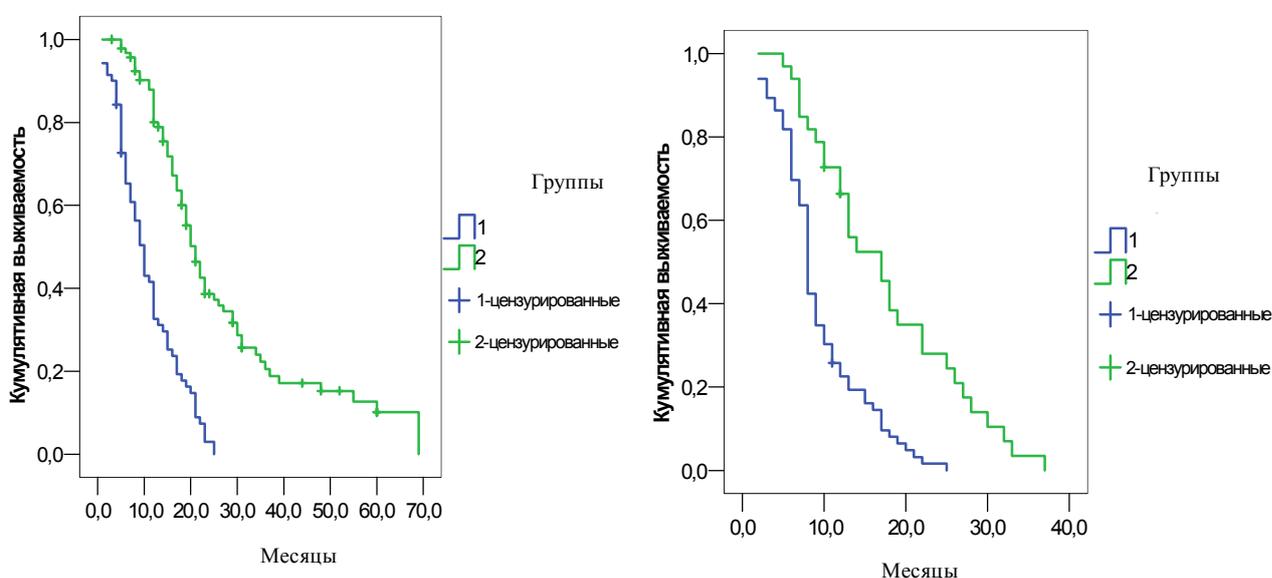
А. Поражение паренхимы печени до 25 % (H_1)Б. Поражение паренхимы печени от 25 % до 50 % (H_2)

Рис. 1. Выживаемость больных в зависимости от объема метастатического поражения печеночной паренхимы

При поражении паренхимы печени от 25 до 50 % результаты были хуже, медиана выживаемости в первой группе составила 8,0 мес, $u = 0,3$; во второй – 17,0 мес, $u = 2,6$. Результаты также были статистически достоверны (рис. 1Б).

При поражении печени 50 % и более различия в продолжительности жизни между группами становятся все менее заметными. Медиана выживаемости в первой группе составила 5,0 мес, $u = 0,4$; во второй – 8,0 мес, $u = 1,3$, статистически значимых различий между группами нет. Немаловажное значение в этом имеет большой диапазон метастати-

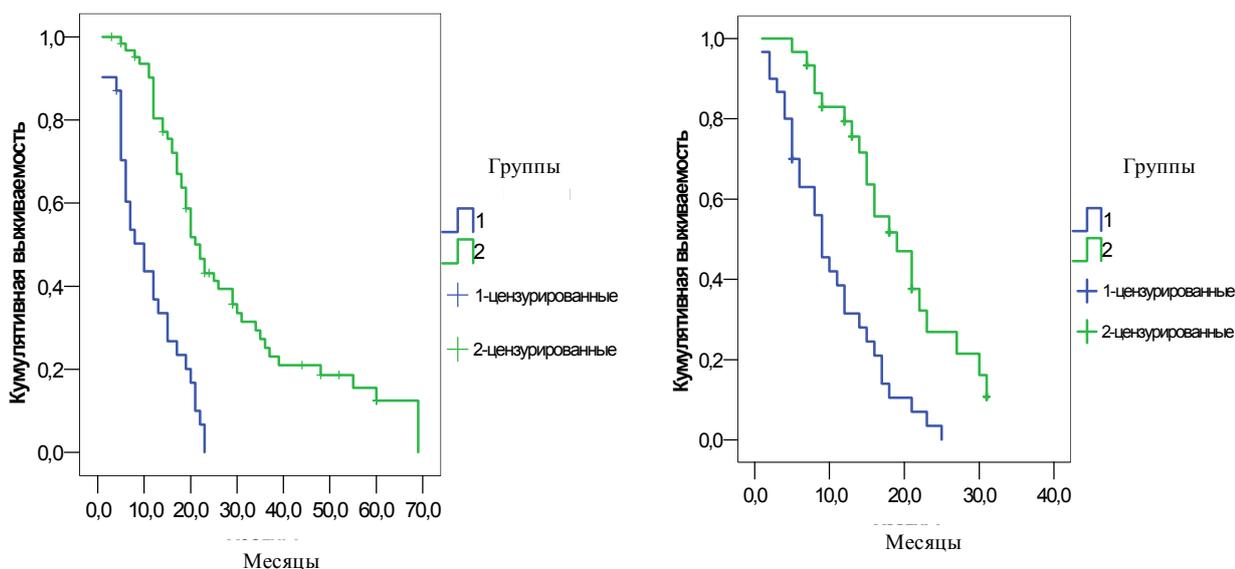
ческого поражения печени для стадии H_3 . Естественно, что больные с метастазами, занимающими более 75 % паренхимы печени, не подверглись циторедуктивным операциям по причине явной их нецелесообразности.

Помимо объема метастатического поражения паренхимы печени, результаты лечения больных в значительной мере зависят от поражения опухолевым процессом регионарного лимфатического аппарата. Мы изучили влияние этого фактора (наличие или отсутствие метастазов в лимфатических узлах) на продолжительность жизни больных в каждой из подгрупп (табл. 5).

Таблица 5

Распределение больных в зависимости от метастатического поражения печени и лимфатических узлов

Группы	Состояние лимфоузлов	Стадия метастатического поражения печени по L. Gennari (1982)		
		N ₁ (< 25 %)	N ₂ (25–50 %)	N ₃ (> 50 %)
I группа – первичная опухоль не удалена	Лимфоузлы не поражены	31	11	19
	Лимфоузлы поражены	30	33	35
	Лимфоузлы не определены	9	22	28
II группа – первичная опухоль удалена	Лимфоузлы не поражены	64	17	5
	Лимфоузлы поражены	30	16	14



А. Поражение паренхимы печени N₁ в сочетании с N₀

Б. Поражение паренхимы печени N₁ в сочетании с N₁

Рис. 2. Выживаемость больных при поражении печени N₁ в зависимости от состояния регионарных лимфатических узлов

У больных с поражением паренхимы печени менее 25 % метастазы в лимфатические узлы отсутствовали у 31 больного первой и у 64 больных второй группы. Медиана выживаемости в этом случае составила 10,0 мес, $y = 2,2$ (5,8–14,2) и 22,0 мес, $y = 1,7$ (18,7–25,3) соответственно (рис. 2А). Различия статистически достоверны.

При наличии метастазов в лимфатических узлах

результаты лечения были несколько хуже (рис. 2Б), однако и в этом случае при выполнении циторедуктивной операции пациенты второй группы ($n=30$) имели преимущество по выживаемости над первой группой ($n=30$). Медиана выживаемости в I группе составила – 9,0 мес, $y = 1,3$ (6,4–11,6); во II группе – 19,0 мес, $y = 2,8$ (13,6–24,4). Сравнение продолжительности жизни по этому показателю для пациентов с

поражением паренхимы печени H_2 и H_3 не проводилось в связи с тем, что их количество было недостаточно для проведения статистического анализа.

Таким образом, оценка клинического состояния, лабораторных показателей, данных ультразвукового и компьютерно-томографического исследования у больных раком толстой кишки с метастатическим поражением печени позволяет у значительной части пациентов еще на этапе дооперационной диагностики сформулировать показания к циторедуктивным операциям. Оперативные вмешательства этого типа при поражении печеночной паренхимы в объеме от 25 % до 50 % увеличивают продолжительность жизни больных до 21,0 и 17,0 мес соответственно. Метастатическое поражение лимфатических узлов при поражении печени, соответствующей H_1 , ухудшает прогноз, но не исключает выполнение циторедуктивной операции. Увеличение поражения печеночной паренхимы до 50 % и более делает целесообразность выполнения циторедуктивных операций сомнительной. В этом

случае показания к оперативному вмешательству переходят в разряд «спасительных» и определяются наличием осложнений опухолевого процесса, непосредственно угрожающих жизни больного, – нарастающая кишечная непроходимость, распад опухоли, кровотечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарь Г.В., Звездин В.П., Ладур А.И. // Хирургия. 1990. № 4. С. 58–61.
2. Воробьев Г.И., Одарюк Т.С., Шельгин Ю.А. и др. // Колопроктология. 2002. № 2. С. 2–5.
3. Гринев М.В., Абдусаматов Ф.Х. Оправдана ли циторедуктивная хирургия в лечении колоректального рака IV стадии? // Вопросы онкологии. 2000. Т. 46, № 1. С. 107–111.
4. Куликов Е.П., Бубликов И.Д. Результаты лечения больных распространенным раком толстой кишки // Российский онкологический журнал. 2001. № 6. С. 8–10.
5. Симонов Н.Н. Хирургическое лечение рака прямой кишки при наличии отдаленных метастазов. Циторедуктивные, паллиативные, симптоматические операции // Практическая онкология. 2002. Т. 3, № 2. С. 130–135.

Поступила 24.07.06