

## ОБОСНОВАНИЕ ОБЪЕМА МУЛЬТИОРГАННЫХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

Ш.Х. Ганцев, Ш.М. Хуснутдинов, А.Ю. Парфенов

Академия наук Республики Башкортостан  
ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет

Ганцев Шамиль Ханафиевич,  
зав. кафедрой хирургии и онкологии с курсами онкологии  
и патологической анатомии ИПО БГМУ,  
директор клиники онкологии, член-кор. АН РБ,  
заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор,  
450075, Россия, Республика Башкортостан,  
г. Уфа, пр. Октября, 73/1,  
тел. 8 (347) 248-40-58,  
e-mail: prfg@mail.ru

Статья посвящена обоснованию объема мультиорганных операций при раке толстой кишки. Оперировано 50 больных колоректальным раком, у которых опухоль распространялась на смежные органы. Установлено, что процесс местной опухолевой трансформации при раке толстой кишки на смежные органы происходит в несколько этапов и имеет свои особенности в зависимости от анатомического строения органов и тканей. При раке толстой кишки с вовлечением полых органов операцией выбора на смежном органе может быть стандартная или расширенная операция. Поражение полых органов при раке толстой кишки носит инфильтративный характер с минимальным вовлечением слизистой оболочки или практически без ее вовлечения. При раке толстой кишки с вовлечением паренхиматозных органов и мягких тканей вторичные поражения носят ограниченный характер, что позволяет в качестве альтернативы рассматривать органосохраняющие хирургические вмешательства.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, местнораспространенный рак, опухолевая пенетрация.

## REASONING OF MULTI-ORGANIC SURGERY AMOUNT IN COLORECTAL CANCER

Sh.Kh. Gantsev, Sh.M. Khusnutdinov, A.Y. Parfenov

Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan,  
Bashkir State Medical University

The article is devoted to the reasoning of multi-organic surgery amount in colon cancer. 50 colorectal cancer carriers with tumors spreading to annexa were operated. The operating results prove that there are several steps in the process of local tumor spreading to annexa in colon cancer. This process has its peculiarities depending on organs' and cells' anatomic organization. The annexa operation of choice in colon cancer with genital organs involvement can be standard or extensive. The genital organs lesion in colon cancer is of an inflammatory character with minimal mucous coat involvement, or even without its involvement. Secondary affections in colon cancer with parenchymal organs and soft tissues involvement are of a limited character which lets to consider conservative surgery in the alternative.

**The key words:** colorectal cancer, locally advanced cancer, tumor penetration.

### Актуальность исследования

Несмотря на проводимые мероприятия по совершенствованию ранней диагностики колоректального рака (КРР), число больных с запущенными стадиями рака остается на стабильно высоком уровне [7]. Это значит, что часть больных с местно-

распространенным (МР) раком не может быть подвергнута лечению, другая часть может быть излечена за счет масштабных мультиорганных операций (МОО), имеющих высокую степень риска. В литературе достаточно публикаций, в которых отражаются различные аспекты мультиорганных (комбиниро-

ванных) операций – показания, риск, особенности техники операций, осложнения [1-4,8]. Причем, если для моноорганных операций при раке разработаны стандарты объемов хирургических вмешательств, то для МОО их практически нет. Это связано с высокой степенью индивидуализации и особенностью связи первичной опухоли толстой кишки с окружающими органами и тканями. Одинаковых случаев распространенности рака, как правило, не наблюдается, хотя обобщенная систематизация возможна. Например, рак толстой кишки и женские гениталии; рак толстой кишки и мочевого пузыря и т.д. Подобная систематизация позволяет планировать количественный объем МОО, не затрагивая качественные характеристики патологического процесса. Качественные характеристики опухолевой трансформации на смежные органы складываются из данных макро- и микроскопических исследований области контакта «органа первого порядка» (толстая кишка) с органами второго, третьего и др. порядков. Традиционно считается [4], что при МР КРР на органе первого порядка (ПП) выполняется стандартная операция как при локализованной форме рака. Операция на органе второго порядка (ВП) или третьего порядка (ТП) при КРР чаще носит органосохраняющий характер или органоуносящий по непринципиальным показаниям. Стандартом мультиорганной операции является моноблочный характер операции без разъединения органов ПП и ВП. Если разъединение межорганых связей осуществляется без труда, то в этих случаях говорят о ложном прорастании (пенетрации), и это определяет объем операции – отказ от МОО либо уменьшение объема МОО. Опыт лечения больных с МР КРР свидетельствует о том, что большинство МОО носит циторедуктивный характер, поэтому у части пациентов в ближайшие годы (1-2 года) возникает рецидив, и возможности дальнейшего лечения становятся бесперспективными. Обобщая изложенное, можно констатировать, что при МР КРР имеется ряд нерешенных вопросов. Часть из них имеет теоретический характер, другая часть - чисто практический. На наш взгляд, актуальными представляются следующие вопросы: как происходит опухолевая трансформация с органа ПП на орган ВП, и какой объем оперативного пособия можно считать оптимальным при МОО на органах и тканях другого порядка.

#### Цель исследования

Обоснование объема мультиорганых операций при местнораспространенном колоректальном раке на основе морфологического исследования процесса опухолевой трансформации на смежные органы.

#### Материалы и методы

Клиническое исследование проведено на базе Башкирского республиканского клинического онкологического диспансера. Детально изучен операционный материал после мультиорганых (комбинированных) операций 50 больным при МР КРР (2007-2010 годы). Возраст пациентов этой группы

в среднем составил  $57,7 \pm 5,2$  года. Гистологически 95% первичных опухолей были представлены аденокарциномой, 5% - плоскоклеточным раком. Дифференцировка опухолей по критерию G была следующей: G 1- 37%; G 2- 54%; G 3 - 9% соответственно. В структуре органов ВП преобладало поражение мочевого пузыря, матки, брюшной стенки (рис. 1-3). С меньшей частотой встречались случаи прорастания первичной опухоли в другие отделы кишечника и желудок, яичники, заднюю стенку влагалища и предстательную железу (таблицы 1, 2).



**Рис. 1. Клиническое наблюдение (больной И., 43 лет) - прорастание рака слепой кишки [T4] через все слои передней брюшной стенки**



**Рис. 2. Ирригограмма больного Ш., 72 лет. Диагноз: рак печеночного изгиба толстой кишки с прорастанием дна желчного пузыря с формированием внутреннего свища**



Рис. 3. Послеоперационный материал удаленной толстой кишки и резецированной передней брюшной стенки (больной И., 43 лет; рис. 1)

Таблица 1  
Распределение и частота мультиорганых операций при раке прямой кишки

Виды операций на смежных органах	Основные виды операций при раке прямой кишки				Всего	
	брюшно-анальная резекция	брюшно-промежностная экстирпация	передняя резекция	резекция по Гартману	абсолютное число	%
Резекция мочевого пузыря	2		1	2	5	29,4
Ампутация матки с придатками	2		1	1	4	23,5
Резекция предстательной железы	1	2			3	17,6
Резекция тонкой кишки			1	1	2	11,8
Резекция задней стенки влагалища		2			2	11,8
Овариозэктомия			1		1	5,9
<b>Итого</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>17</b>	<b>100</b>

В зависимости от анатомических особенностей, органы ВП были разделены на органы, при поражении которых единственно возможным было оргауноносящее хирургическое пособие - это желчный пузырь, матка, яичник, червеобразный отросток. Вторая группа органов - это органы, при поражении которых возможны стандартные или атипичные резекции. Это мочевой пузырь, другие отделы кишечника, желудок, брюшная стенка, большой сальник. Вторая группа органов ВП представляет наибольший интерес, так как требует теоретического и практического обоснования объемов хирургического вмешательства при вовлечении его в опухолевый процесс.

Таблица 2  
Распределение и частота мультиорганых операций при раке ободочной кишки

Виды операций на смежных органах	Основные виды операций при раке ободочной кишки				Всего	
	гемиколэктомия справа	резекция поперечной кишки	гемиколэктомия слева	резекция сигмы	абсолютное число	%
Резекция мочевого пузыря	1			6	7	22,6
Ампутация матки с придатками	1			6	7	22,6
Иссечение передней брюшной стенки		2		3	5	16,1
Резекция тонкой кишки		2	1		3	9,7
Атипичная резекция желудка		3			3	9,7
Спленэктомия			3		3	9,7
Резекция поперечно-ободочной кишки	1			1	2	6,4
Овариозэктомия				1	1	3,2
<b>Итого</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>17</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

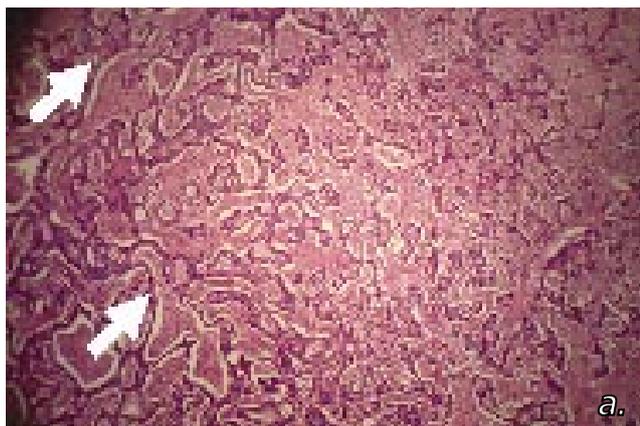
Доказательная база настоящего исследования строилась на анализе объема инвазии (периметр и глубина) первичной опухоли в орган ВП; реакции сосудистого и лимфатического звена в органе ВП; интенсивности иммунной реакции в органе ВП; опухолевого неоангиогенеза и неолимфангиогенеза в органе ВП.

#### Результаты и обсуждение

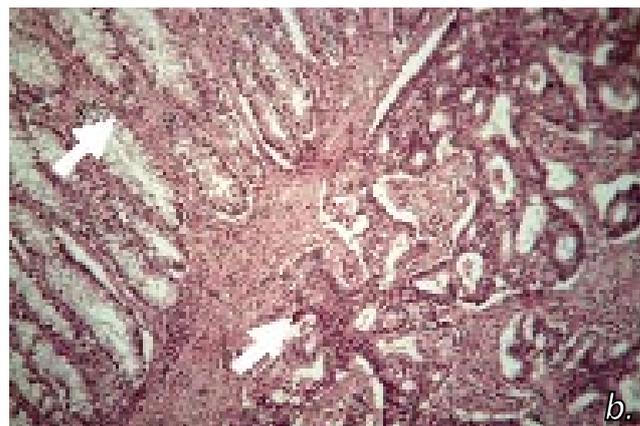
Инвазия первичной опухоли в орган ВП, независимо от анатомических и функциональных аспектов, имеет характерные особенности. Во-первых, нами отмечено несоответствие периметра опухолевой инвазии на макро- и микроскопическом уровнях. При макроскопически немассивной инвазии на микроскопическом уровне отмечается объемное поражение даже вдали от макроскопически видимого участка прорастания первичной опухоли (рис. 4).

Во-вторых, во всех исследуемых случаях опухолевой пенетрации отмечена предшествующая ей воспалительная реакция с элементами экссудативного воспаления, а именно: гиперемия сосудов с краевой концентрацией лейкоцитов, полиморфно-ядерная инфильтрация и формирование лимфоидных островков в зонах опухолевой инвазии (рис. 5).

Третьей характерной особенностью является утрата дифференцировки опухоли в органах ВП (рис. 6). Данный факт свидетельствует об увеличении злокачественности опухоли.



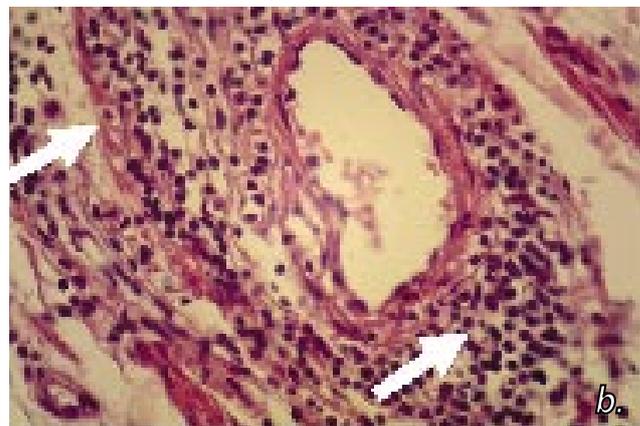
**Рис. 4 а.** Мышечный слой маточной трубы. Гистологический срез сделан на уровне неизмененной части маточной трубы. Стрелками показаны комплексы аденокарциномы, окраска гематоксилин-эозином, х 60



**Рис. 4 б.** Тонкая кишка, слизистая и подслизистый слой. Гистологический срез сделан в 3 см от макроскопически видимой границы опухолевой инвазии. Стрелками показан слизистый слой, свободный от опухолевой инвазии [1] и подслизистый слой, тотально выполненный раковыми комплексами [2]. Окраска гематоксилин-эозином, х 150



**Рис. 5 а.** Мышечный слой маточной трубы. Выраженная лейкоцитарная инфильтрация. Стрелками показаны комплексы аденокарциномы [1] и лейкоцитарный вал [2], отграничивающий клетки рака. Окраска гематоксилин-эозином, х 60



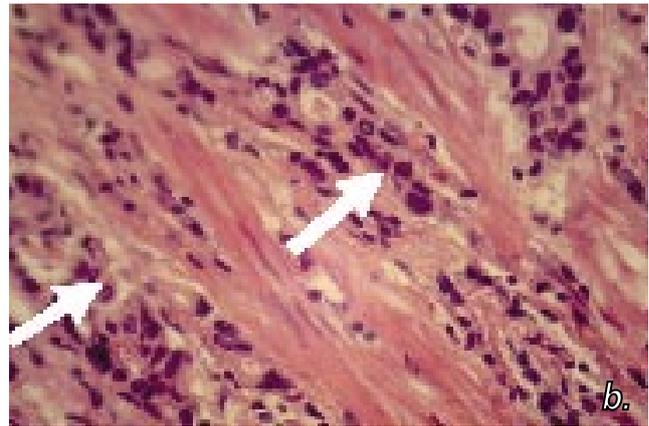
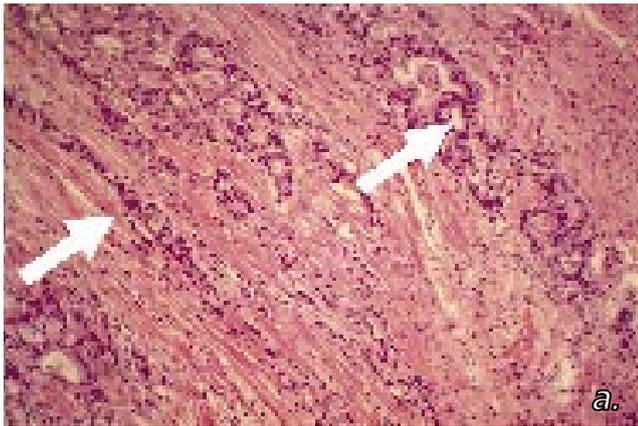
**Рис. 5 б.** Маточная труба. Выраженная лейкоцитарная инфильтрация вокруг сосуда крупного калибра, явления васкулита. Стрелками показаны скопления лейкоцитов вокруг сосуда. Окраска гематоксилин-эозином, х 150



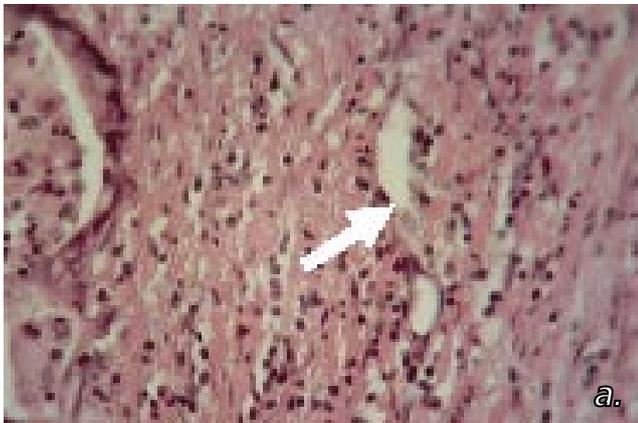
**Рис. 6 а.** Мышечный слой тонкой кишки. В поле зрения представлены комплексы высокодифференцированной [1], умереннодифференцированной [2] и низкодифференцированной [3] аденокарцином (показаны стрелками). Окраска гематоксилин-эозином, х 60



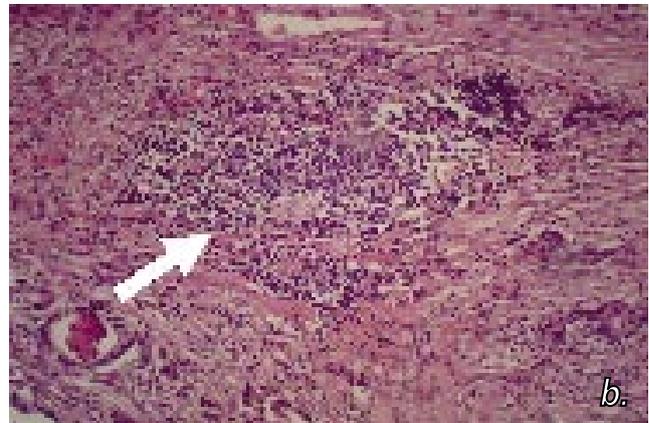
**Рис. 6 б.** Подслизистый слой желчного пузыря. Низкодифференцированная аденокарцинома в органе ВП, в органе ПП опухоль имела высокую степень дифференцировки. Окраска гематоксилин-эозином, х 150



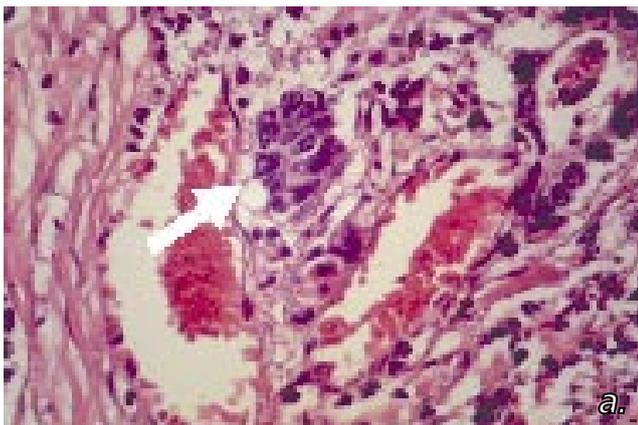
**Рис. 7 а, в.** Мышечный слой маточной трубы. Распространение раковых клеток по наименее плотным структурам стромы. Стрелками показаны раковые клетки, располагающиеся между мышечными волокнами. Окраска гематоксилин-эозином, х 60 и х 150



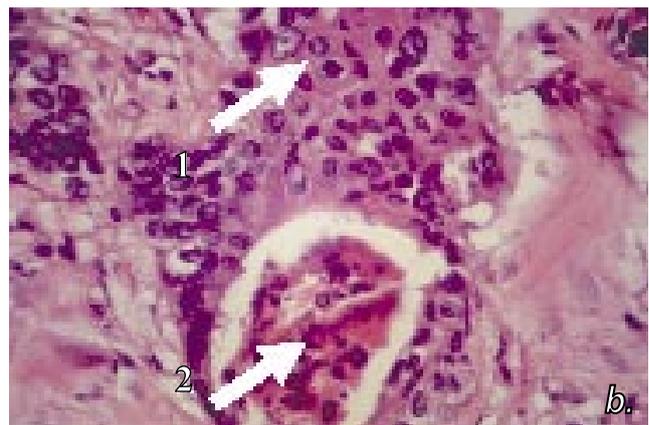
**Рис. 8 а.** Мышечный слой тонкой кишки. Стрелкой показан новообразованный незрелый сосуд. Окраска гематоксилин-эозином, х 150



**Рис. 8 в.** Мышечный слой желчного пузыря. Стрелкой показано массивное скопление лейкоцитов. Окраска гематоксилин-эозином, х 60



**Рис. 9 а.** Подслизистый слой тонкой кишки. Кровеносный капилляр с разрушенной стенкой (показано стрелкой), через дефект стенки в сосуд проникают клетки аденокарциномы - этап интравасации. Окраска гематоксилин-эозином, х 150



**Рис. 9 в.** Подслизистый слой тонкой кишки. Кровеносный капилляр с флотирующим раковым комплексом - этап сосудистой миграции (показан стрелкой 1) и фиксированные раковые комплексы с выходом за пределы сосуда - этап экстравазации (показан стрелкой 2). Окраска гематоксилин-эозином, х 150

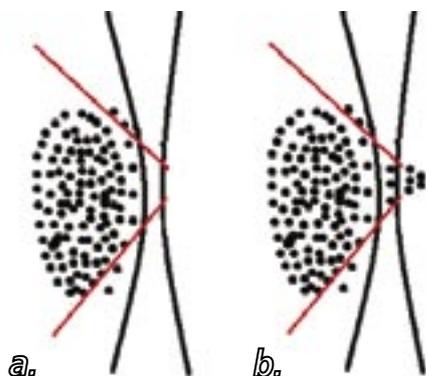
Опухолевая инфильтрация в органах ВП идет по пути наименьшего сопротивления, а именно клетки рака распространяются по наиболее разреженной строме, по ходу перивазальных и периневральных пространств (рис. 7).

В органах ВП, как и в органах ПП, нами отмечены процессы опухолевого неоангиогенеза и нелимфоангиогенеза (рис. 8).

Также в органах ВП нами были обнаружены характерные признаки, типичные для метастазирования, а именно интравазация, перенос раковых комплексов и экстравазация (рис. 9).

Анализ современной научной литературы свидетельствует, что определенных факторов, инициирующих опухолевую пенетрацию на смежный/ые органы, нет. Соответственно, она происходит самостоятельно и без особых причин в силу непосредственного прилегания опухоли к соседнему органу путем прямой пенетрации. Во-вторых, в некоторых научных работах отмечена стадийность данного процесса и участие в нем элементов альтернативного воспаления. В-третьих, потенцирующие прорастание факторы определены как низкая дифференцировка опухоли и анатомические особенности локализации опухоли – ограничение физического объема для роста опухоли.

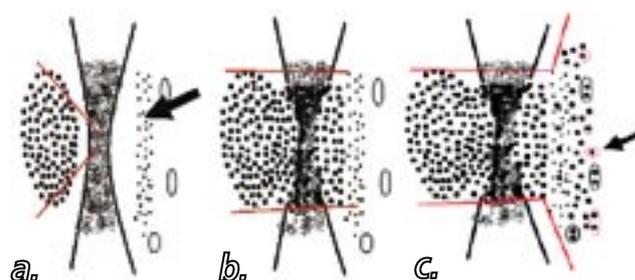
Процесс опухолевой пенетрации первичной опухоли схематично можно представить следующим образом (рис. 10).



**Рис. 10. Схема прямой опухолевой пенетрации в смежные органы и ткани – по данным литературы [7] (а – распространение опухолевых комплексов в органе ПП, б – распространение опухолевых комплексов в орган ВП). Красным цветом обозначен вектор распространения опухоли на орган ВП**

Суммируя данные литературы и результаты наших исследований, можно полагать, что опухолевая пенетрация происходит ввиду непосредственной близости опухоли и определяется прямым переходом опухолевых клеток на смежный орган. Нами установлено, что процесс перехода первичной опухоли на смежные органы протекает через воспалительную реакцию. Без этого компонента невозможен этап прямой опухолевой пенетрации. Воспалительная реакция формирует условия для прямой опухолевой пенетрации. Сама воспали-

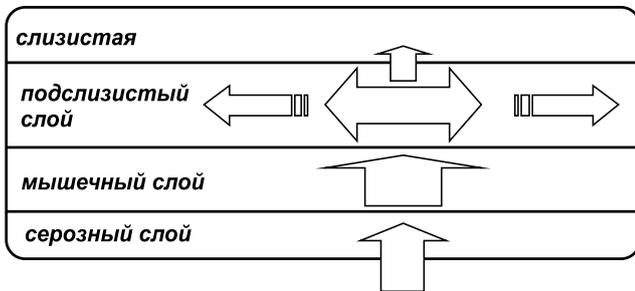
тельная реакция инициируется опухолевой альтерацией. После этапа прямой пенетрации опухоли в орган ВП комплексы раковых клеток распространяются по внеклеточному матриксу органа. В этом процессе также участвует воспалительная реакция, так как, создавая градиент давлений, определяет вектор миграции опухолевых клеток и создает условия для их продвижения, разряжая межклеточное вещество путем выработки протеаз клетками иммунного ответа. Клетки рака распространяются по пути наименьшего сопротивления по ходу сосудов и нервов, по наиболее разреженному матриксу. В нашем исследовании крайне редко отмечено прорастание опухоли в базальную мембрану органа ВП. Однако субсерозный слой органа ВП практически в 90% случаях имел тотальное поражение, причем поражение по площади превышало поражение серозного слоя органа ВП, что связано, по-видимому, с наибольшей разреженностью слоя и с большим количеством сосудов и нервов. Сами клетки рака и воспалительная реакция активируют неоангиогенез и нелимфоангиогенез. Морфологически нами получено подтверждение каскадного метастазирования из органов ВП, а именно интравазация, перенос клеток и экстравазация раковых клеток. Тем самым подтверждена возможность вторичного лимфогенного и гематогенного метастазирования из органов ВП. Схематично это можно представить следующим образом (рис. 11).



**Рис. 11. Модель опухолевой пенетрации на смежные органы и ткани (авторский вариант). а – индукция воспалительной реакции в органе ВП, способствующая прямой пенетрации (стрелкой показана лейкоцитарная инфильтрация); б – этап прямой пенетрации в орган ВП через разрушенную строму органа ВП; в – ангиогенез в органе ВП с дальнейшей сосудистой диссеминацией (стрелкой показаны новообразованные сосуды с раковыми эмболами). Красным цветом обозначен вектор распространения опухоли на орган ВП. Ангиогенез обусловлен воздействием как самой опухоли, так и воспалительной реакцией**

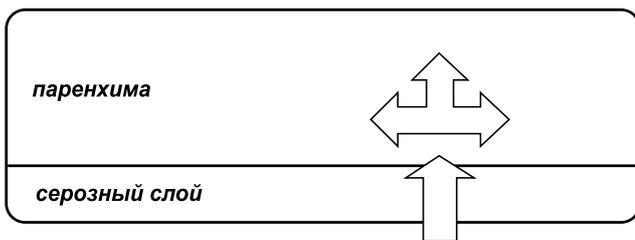
По нашему мнению, опухолевая инвазия в органе ВП распространяется и кумулируется следующим образом. Серозный слой органа ВП при опухолевой пенетрации морфологически выявить практически не представляется возможным ввиду его полного разрушения. В мышечном слое идет нарастание опухолевой инфильтрации, появляются элементы

неоангиогенеза и неолимфангиогенеза. В подслизистом слое опухолевая инфильтрация наиболее выражена, обычно наблюдается тотальное поражение слоя, активируются процессы неоангиогенеза. Слизистая органа ВП (кишечник, мочевого пузыря и т.п.), по нашим данным, поражалась редко. Схематично эти процессы выглядят так (рис. 12).

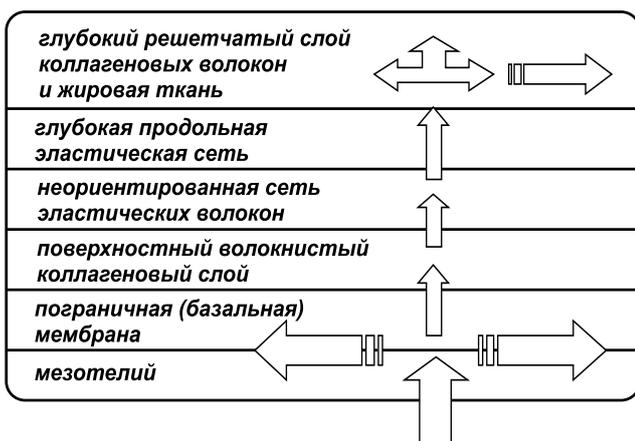


**Рис. 12. Схема послойной опухолевой трансформации в полых органах ВП при МР КРР**

На рис. 13 и 14 также в виде схемы представлена послойная инвазия паренхиматозных (неполых) органов и мягких тканей брюшной стенки при КРР.



**Рис. 13. Схема послойной опухолевой трансформации в паренхиматозных органах ВП при МР КРР**



**Рис. 14. Схема послойной опухолевой трансформации в париетальную брюшину при МР КРР**

Прораствание опухоли в париетальную брюшину ввиду структурных особенностей имеет некоторые отличия. Выраженная капиллярная сеть под мезотелием предрасполагает к латеральному распростра-

нению клеток опухоли. Напротив, инвазия вглубь органа в силу высокой плотности ткани затруднительна и встречается редко.

Суммируя наши данные и принимая во внимание более ранние публикации, можно констатировать, что при МР КРР орган ВП вовлекается в опухолевый процесс на более значительном протяжении за счет распространения раковых клеток по подслизистому слою полых органов, а также гематогенным и лимфогенным путем за счет опухолевого неоангиогенеза и неолимфангиогенеза. Эти данные диктуют необходимость расширения объема хирургического вмешательства на органе ВП, доводя его до стандарта как при новообразовании первичного органа.

При МР КРР с трансформацией в паренхиматозные органы и мягкие ткани процесс распространения рака имеет несколько иной характер, что диктует индивидуализацию выбора объема операции на органе ВП, ТП. Диапазон операций может носить как органосохраняющий характер, так и органосохраняющий характер. Причем объем операции на органе ВП может быть меньше, чем на толстой кишке, где расположена опухоль.

Суммируя материалы исследования, мы можем констатировать, что нами были затронуты лишь тактические особенности мультиорганных операций с учетом критерия Т. В тоже время весьма важной с практической точки зрения является оценка состояния лимфатического аппарата (критерий N) органа ПП, ВП и других органов брюшной полости, вовлеченных в опухолевый процесс. Но эта тема другой научной публикации.

### Выводы

1. Процесс местной опухолевой трансформации при КРР на органы ВП происходит в несколько этапов и имеет свои особенности в зависимости от анатомического строения смежных органов и тканей.
2. При МР КРР с вовлечением полых органов и полной реализацией этапов пенетрации рака толстой кишки операцией выбора на органе ВП может быть стандартная операция с соблюдением принципов радикализма. Поражение смежных органов при КРР носит инфильтративный характер с минимальным вовлечением слизистой оболочки или практически без ее вовлечения.
3. При МР КРР с вовлечением паренхиматозных органов и мягких тканей вторичные поражения носят ограниченный характер, что позволяет в качестве альтернативы рассматривать органосохраняющие хирургические вмешательства.

### Список литературы

1. Ганцев К.Ш., Адигамова А.Р. Комбинированные операции при раке толстой кишки // Материалы юбилейной конференции, посвященной 60-летию онкологической службы Тюменской области. – Тюмень, 2005. - С. 47-48.
2. Ганцев Ш.Х. Новое к теории метастазирования рака и подходам к его лечению // Креативная хирургия и онкология. - 2010. - №4. - С. 5-11.

3. Ганцев Ш.Х., Плечев В.В., Ганцев К.Ш. Нестандартные операции в абдоминальной онкологии. Монография. - М.: МИА, 2007. – С. 288.
4. Корытов О.В. Основные прогностические факторы при местнораспространенном раке прямой кишки // Вестник хирургии им. Грекова. - 2008. - Т. 167. - № 3. - С. 46-48.
5. Одарюк Т.С., Воробьев Г.И., Шелыгин Ю.А. Хирургия рака прямой кишки. - М., 2005. – 158 с.
6. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. - М.: Литера, 2011. - С. 848.
7. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году. – М., 2010. – С. 90.
8. Vieira Rene A.C. et al. Prognostic factors in locally advanced colon cancer treated by extended resection// Rev. Hosp. Clin. - 2004. - Vol. 59. - №6. - P. 361-368.