

Опыт сочетания полного парентерального питания с противоопухолевым лечением у больного с метастатическим колоректальным раком

А.А. Попов, И.Л. Черниковский, О.Л. Фахрутдинова, Е.В. Ткаченко

ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»

Контакты: Александр Александрович Попов uzi@mail.ru

Патологическая направленность обмена веществ является серьезной проблемой у больных метастатическим колоректальным раком (КРР), имеющих канцероматоз брюшины. В условиях прогрессирующего опухолевого процесса у больных с поражением брюшины нередко развивается синдром гиперметаболизма-катаболизма. Это приводит к развитию синдрома кахексии-анорексии, значительно усложняющего проведение лечебных мероприятий. Применение искусственного питания позволяет расширить объем проводимой противоопухолевой терапии. Коллективом авторов представлен случай успешного применения искусственного питания в сочетании с активной противоопухолевой терапией у больного метастатическим КРР с канцероматозом брюшины.

Ключевые слова: колоректальный рак, канцероматоз брюшины, синдром гиперметаболизма-катаболизма, синдром кахексии-анорексии, искусственное питание, нутритивная терапия

Concomitant parenteral nutrition and systemic cytotoxic therapy in a metastatic colorectal cancer patient

A.A. Popov, I.L. Chernikovsky, O.L. Fakhrutdinova, E.V. Tkachenko

Saint Petersburg Clinical Scientific-and-Practical (Cancer) Center
for Specialized Medical Care Types

Pathologic nutrients metabolism presents a severe problem in metastatic colorectal cancer patients, especially those with canceromatosis. A hypermetabolism-catabolism syndrome frequently develops in in patients with progressing canceromatosis. This leads to cachexia anorexia syndrome, which significantly impedes available treatment options. Artificial nutrition allows to improve available treatment in such patients. We present a successful case of concomitant parenteral nutrition and systemic cytotoxic therapy in metastatic colorectal cancer patient with peritoneal canceromatosis.

Key words: colorectal cancer, peritoneum methastasis, hypermethabolism-cathabolism syndrome, cachexia-anorexia syndrome, artificial nutrition, nutritive therapy

Одной из наиболее актуальных проблем онкологии является колоректальный рак (КРР) из-за высокой заболеваемости и смертности в России и других странах. В структуре общей заболеваемости злокачественными новообразованиями населения России КРР занимает 3-е место (в 2009 г. — 2-е [1]), немногим уступая злокачественным новообразованиям кожи (13,3 %) и раку легких (11,6 %), опережая рак молочной железы (10,9 %) и составляя 11,4 %. Смертность от КРР в Санкт-Петербурге в 2007 г. в структуре онкологических заболеваний составила 19 % [2, 3].

Высокая заболеваемость КРР, высокая смертность от этой патологии и недостаточная эффективность современной противоопухолевой терапии определяет необходимость поиска путей возможного улучшения результатов лечения.

Метастатический КРР — заболевание, для которого характерна диссеминация имплантационным путем, как самостоятельно, так и во время проведения радикальных и циторедуктивных оперативных вмешательств [4]. Канцероматоз брюшины — один из факто-

ров неблагоприятного прогноза. Он встречается у 7 % пациентов после радикальных операций, примерно в 4–19 % наблюдений у пациентов после паллиативных операций и вплоть до 44 % у пациентов с рецидивами КРР [3, 4]. Неудовлетворительные результаты системных и локальных методов противоопухолевого лечения у пациентов с канцероматозом брюшины до недавнего времени не позволяли считать таких больных курабельными и расценивались как признаки терминального прогрессирования процесса [5, 6].

Как известно, в условиях прогрессирующего опухолевого процесса и в отсутствии сопроводительной симптоматической терапии, направленной на коррекцию дисметаболических расстройств, у больных с поражением брюшины нередко развивается синдром гиперметаболизма-катаболизма.

Это существенно ограничивает возможности современных методов лечения и может быть непосредственной причиной опасных для жизни пациента осложнений. Недостаточность питания у онкологических пациентов составляет 80 %, у 20 % она является непо-

средственной причиной смерти. При потере массы тела всего лишь около 30 % от исходной возможна смерть больного [7]. Кроме того, истощенные пациенты плохо отвечают на химиотерапевтическое лечение, тяжело переносят оперативные вмешательства и лучевую терапию [8]. Развивающиеся на фоне прогрессирующего онкологического процесса клинически значимые метаболические нарушения приводят к потере массы тела вплоть до развития синдрома кахексии-анорексии (снижение массы тела, астения, системная воспалительная реакция) [9]. Именно синдром кахексии-анорексии в значительной степени определяет исход лечебного процесса и ограничивает возможность применить специфическую противоопухолевую терапию.

Недооцененный в настоящее время синдром кахексии-анорексии сопровождается активной продукцией опухолевой тканью цитокинов и факторов катаболизма [10]. Паранеопластические процессы являются пусковым механизмом для увеличения выброса цитокинов — фактора некроза опухоли-альфа, провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6), интерферона-гамма. В результате развивается системный воспалительный процесс, который, приобретая хронический характер, приводит к развитию вторичной иммуносупрессии [11]. Одними из значимых факторов катаболизма, продуцируемых опухолью, являются: белок-мобилизирующий фактор, усиливающий распад белка, и липид-мобилизирующий фактор, стимулирующий липолиз [12]. В результате действия этих факторов в сочетании с остальными цитокинами не только ускорен распад белков и липидов, но и подавлен их синтез. При значимой потере белков может развиваться отечный синдром, который проявляется безбелковыми отеками лица и конечностей и отеком слизистой кишечника, что неизменно приводит к нарушению всасывания питательных веществ и атрофии слизистой кишки.

Продукция опухолью тканевых деструкторов, чрезмерная продукция иммунокомпетентными клетками провоспалительных цитокинов, кахектинов, тотальная или парциальная анорексия, нарушенное пищеварение, а также неустраняемая боль, психологические факторы, агрессивная химио- и лучевая терапия предопределяют дисфункцию трофической цепи и метаболическую дезорганизацию. Это приводит к катаболической направленности обмена.

Одним из важных моментов в лечении онкологических больных является стабилизация трофического статуса при помощи нутритивной терапии.

Задачи нутритивной поддержки при системном противоопухолевом лечении можно разделить на 3 этапа: до проведения, во время и после проведения химиотерапии (ХТ). Целью 1-го этапа является восполнение имеющихся нутриентных дефицитов, повышение иммунной реактивности организма, увеличение функциональных резервов. Это дает возможность

провести ХТ в полном объеме. Во время проведения ХТ принимаются меры для предупреждения синдрома кишечной недостаточности, обеспечиваются структурная целостность и полифункциональная деятельность желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также контроль за кишечным микробиоцинозом и минимизация риска энтерогенно обусловленной инфекции. После проведения специфического лечения необходимо адекватное обеспечение нутритивных потребностей пациента и поддержка анаболической направленности обмена, что дает возможность сократить сроки реабилитации и улучшить качество жизни.

Таким образом, проведение нутритивной терапии служит неотъемлемой частью комплексного лечения и реабилитации пациентов онкологического профиля.

Мы приводим ниже клинический случай лечения больного, имеющего диссеминированную форму рака ободочной кишки с поражением брюшины, осложненным нарушением эвакуаторно-выделительной функции ЖКТ.

Больной М., 24 года, офисный работник, не курит, алкоголь не употребляет, парентеральный анамнез неотягощен, не женат. Из анамнеза: болен с ноября 2010 г., когда появились боли в левой половине живота, неустойчивый стул. Госпитализирован в экстренном порядке в СПб ГУЗ «Городская больница №30», после дообследования переведен в хирургическое отделение больницы №16. Оперирован в экстренном порядке по поводу перфорации опухоли селезеночного угла толстой кишки, осложненной разлитым каловым перитонитом: 19.11.2010 выполнена обструктивная левосторонняя гемиколэктомия, санация и дренирование брюшной полости. Послеоперационный период без особенностей. Гистологическое заключение №47985-4800 от 11.2010: низкодифференцированная аденокарцинома, прорастающая до серозного слоя, лимфатические узлы (ЛУ) без опухолевого роста. Иммуногистохимическое исследование 539/11: Ki-67 — 30%, экспрессия p53 — 10%. Молекулярно-генетическое исследование: мутации гена KRAS не выявлено.

С апреля 2011 г. больной стал отмечать появление постоянной рвоты независимо от приема пищи. Через несколько недель после начала рвоты госпитализирован в хирургическое отделение клиники факультетской хирургии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова с признаками кишечной непроходимости. В стационаре, после дообследования, по данным рентгенографии органов брюшной полости выявлено нарушение пассажа бария по кишечнику с сохранением минимального пассажа бария по толстой кишке. При изучении медицинских выписок обращают на себя внимание: отсутствие горизонтальных уровней на рентгенограммах органов брюшной полости, высокий уровень СА 19-9 (478 Ед/мл), уровень раково-эмбрионального антигена (РЭА) в крови 9,7 нг/мл. По данным рентгенографии легких — инфильтративных и очаговых образований не обнаружено. По данным ульт-

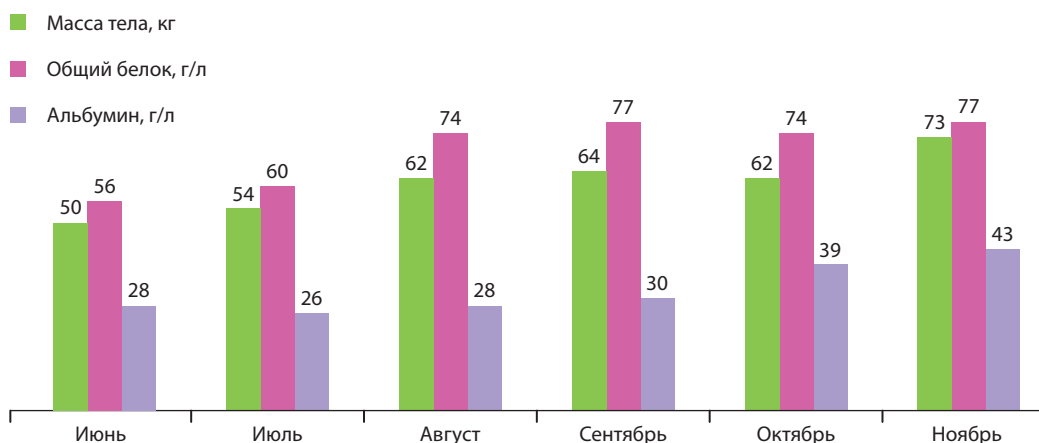


Рис. 1. Динамика основных показателей трофологического статуса за период июнь — ноябрь 2011 г.

травматического исследования органов брюшной полости и малого таза — печень не увеличена, без специфических образований, забрюшинные ЛУ не увеличены, асцита нет, на границе долей — кальцифицированное анэхогенное образование. В малом тазу патологических образований не выявлено.

С целью лечения острой кишечной непроходимости 19.05.2011 выполнена экplorативная лапаротомия и выявлено наличие тотального канцероматоза брюшины. Выполнена биопсия образований брюшины, гистологическое исследование показало аденокарциному. Послеоперационный период осложнился лихорадкой III степени, проводилась антибактериальная терапия без выраженного эффекта. По просьбе родственников выписан из стационара 25.05.2011 в состоянии средней тяжести с клиническими признаками нарушения проходимости по ЖКТ. С 6 июня начат 1-й цикл полихимиотерапии (ПХТ) по схеме FOLFOX4 в одной из клиник Израиля. Цикл перенес удовлетворительно. Вернулся в Россию для продолжения лечения.

17.06.2011 больной был госпитализирован в ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» для синдромальной терапии и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения. При поступлении: жалобы на выраженную жажду, постоянная рвота в течение суток 3–4 раза, обильным желудочным содержимым, съеденной пищей. Состояние средней тяжести, по шкале ECOG — 3 балла. Кожные покровы бледные, сухие, тургор снижен. Язык обложен светлым налетом, сухой. Артериальное давление 110/85 мм рт. ст. Пульс 119 в минуту. Живот не вздут, симметричный, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Перитонеальные симптомы отрицательные. Стома функционирует, отделяемое скудное, жидкое. Диурез снижен до 500 мл/сут. Масса тела 50 кг, индекс массы тела 16,3 кг/м². Клинические и биохимические анализы при поступлении: отмечается анемия до 116 г/л, гипопропротеинемия до 55 г/л, гипокалиемия до 2,3 ммоль/л,

гипонатриемия до 123 ммоль/л, гипокреатинемия до 55 мкмоль/л, уровень РЭА 9,7 нг/л, СА 19-9 — 478 Ед/л.

В отделении начата синдромальная терапия, коррекция водно-электролитного баланса (5% глюкоза, дисоль, ацесоль, раствор Рингера) и объема циркулирующей крови (гелофузин, стабизол), патогенетическая терапия (октреотид, лосек, орнитин, церукал, цитофлавин). Установлен порт венозного доступа и начато полное парентеральное питание (нутрифлекс, церневит, аддамель, дипептивен). Отмечался выраженный положительный ответ на лечение: состояние и самочувствие постепенно улучшалось, нормализовался водно-электролитный баланс, восстановился адекватный диурез. На 6-е сутки пребывания в стационаре, с 21.06.2011, продолжена ПХТ по схеме FOLFOX4 с редукцией дозы на 25%. Проведен 2-й цикл ПХТ, больной перенес ее удовлетворительно. Выписан в состоянии средней тяжести. Перед выпиской мать пациента обучена проведению парентерального питания.

Планируемый объем алиментации по программе полного парентерального питания достигнут через 10 дней после начала нутритивной терапии, которая продолжалась в течение 6 недель. На фоне противоопухолевого лечения достигнут эффект восстановления эвакуаторной функции ЖКТ, что позволило пациенту самостоятельно принимать пищу в необходимом объеме. Больной снят с полного парентерального питания после 4-го цикла ПХТ по схеме FOLFOX4 и выписан в удовлетворительном состоянии. Продолжена лекарственная противоопухолевая терапия.

С июня по ноябрь 2011 г. проведено 10 циклов ПХТ. После 3, 6 и 10-го цикла, при контрольных обследованиях, данных за прогрессирование процесса не выявлено. Достигнуты удовлетворительные клиничко-лабораторные показатели (РЭА — 2,8 нг/л, СА 19-9 — 26,5 Ед/мл, общий белок — 78 г/л, лейкоциты — $9,8 \times 10^9$ /л. Гемоглобин — 133 г/л, лимфоциты — $2,27 \times 10^9$ /л). Лечение завершено 15.11.2011 и пациент отпущен под динамическое наблюдение.

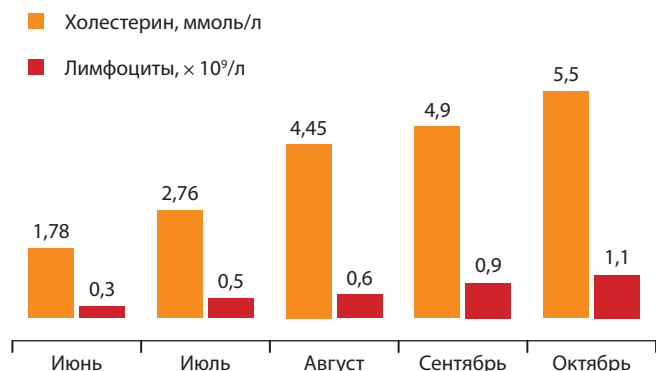


Рис. 2. Динамика дополнительных показателей трофологического статуса за период июнь — ноябрь 2011 г.

На контрольной компьютерной томографии грудной клетки и брюшной полости, выполненной после 3, 6 и 10-го циклов, отсутствуют признаки гематогенной и лимфогенной генерализации патологического процесса. Клинически отмечались выраженная положительная динамика, прекратилась рвота, нормализовались клинико-лабораторные данные, за 6 месяцев масса тела увеличилась с 50 до 75 кг. Через 4 мес больной приступил к своим трудовым обязанностям. При контрольном обследовании через 6 мес после завершения лечения сохраняется стабилизация процесса. При контрольном обследовании через 9 мес зарегистрировано прогрессирование процесса в виде увеличения канцероматоза висцеральной и париетальной брюшины. Пациенту начата ПХТ 2-й линии по схеме FOLFIRI.

Проведен анализ динамики основных показателей трофологического статуса (масса тела, биохимические параметры: общий белок, альбумин, холестерин, клинические параметры: лимфоциты). Динамика отражена в представленных графиках (рис. 1, 2) и отражает восстановление трофологического статуса на фоне проводимого лечения.

Вывод

Пациенты, страдающие метастатической формой КРР с поражением брюшины и нарушением адекватного функционирования ЖКТ, имеют патологическую направленность обмена веществ (синдром гиперметаболизма-катаболизма) за счет следующих причин: 1) недостаточное поступление нутриентов в ЖКТ; 2) неэффективность поступивших нутриентов для покрытия возросших энергетических и пластических потребностей организма в условиях прогрессирующего онкологического процесса.

Применение искусственного питания в сочетании с активной противоопухолевой терапией позволяет корректировать патологические изменения, возникшие на всех этапах трофологической цепи, и является необходимым компонентом в лечении и реабилитации больных, имеющих поражение брюшины и нарушение нутритивного статуса. Адекватное поступление нутриентов и энергии в состоянии нивелировать имеющуюся белково-энергетическую недостаточность, давая шанс для успешного проведения специфического лечения и увеличения выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чисова, В.В. Старинского, Г.В. Петрова. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ и СР РФ, 2011. 260 с. <http://www.oncology.ru/service/statistics/morbidity/2009.pdf>
2. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чисова, В.В. Старинского, Г.В. Петрова. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Росмедтехнологий, 2010. 256 с.
3. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. СПб.: Коста, 2011.
4. Беляев А.М., Захаренко А.А., Кондрацов С.А. и др. Комплексное лечение карциноматоза брюшины при колоректальном раке. Medline.ru 2011;12:185–201.
5. Dworzak F, Ferrari P, Gavazzi C. et al. Effects of cachexia due to cancer on whole body and skeletal muscle protein turnover. Cancer 1998;82(1):42–8.
6. Костюченко А.Л., Костин Э.Д., Курыгин А.А. Энтеральное искусственное питание в интенсивной медицине. СПб.: Специальная литература, 1996.
7. Tisdale MJ. Tumor-host interactions. J Cell Biochem 2004;93(5):871–7.
8. Slaviero K.A., Read J.A., Clarke S.J., Rivory L.P. Baseline nutritional assessment in advanced cancer patients receiving palliative chemotherapy. Nutr Cancer 2003;46:148–57.
9. Мат. III конгресса «Кахексия-2005». Рим, Италия, 2005.
10. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. CA Cancer J Clin 2002; 52(2):72–91.
11. Fearon K.C., Voss A.C., Hustead D.S. et al. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. Am J Clin Nutr 2006; 83(6):1345–50.
12. Gordon J.N., Green S.R., Goggin P.M. Cancer cachexia. QJM 2005;98(11):779–88.