

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЛОКОРЕГИОНАРНЫМ РЕЦИДИВОМ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

А.В. Бутенко¹, А.А. Соколов², С.А. Привезенцев², В.М. Ахметшина²

*МНИОИ им. П.А. Герцена, г. Москва¹,
Московская городская онкологическая больница № 62²
143423, Московская обл., Красногорский район, п/о Степановское,
п. Истра, стр. 27, e-mail: venera2008-33@mail.ru²*

Одной из основных причин неудовлетворительных результатов лечения рака ободочной кишки являются его рецидивы. По данным зарубежной литературы, их частота после первичной радикальной резекции достигает 20–30 %. Подходы к лечению пациентов при локорегионарном рецидиве (ЛРР) рака ободочной кишки широко обсуждаются в литературе. В исследовании проведен ретроспективный анализ данных МГОБ № 62 за период с 2004 по 2008 г. Были прослежены 265 пациентов с I–III стадиями первичного рака ободочной кишки. В группе пациентов с ЛРР, которым выполнены радикальные операции, медиана ОСВ была достигнута через 34,3 мес. Медиана ОСВ у больных с ЛРР, которым выполнена паллиативная операция, достигнута через 21,8 мес после диагностики рецидива. Медиана ОСВ у больных, прошедших химиотерапию, достигнута через 12,0 мес. Установлено, что выживаемость пациентов с локорегионарным рецидивом увеличивается после проведения радикального хирургического лечения, с химиотерапией или без нее.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, локорегионарный рецидив, хирургическое лечение, опухоль-специфическая выживаемость.

LONG-TERM TREATMENT RESULTS IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED COLON CANCER

A. V. Butenko¹, A. A. Sokolov², S. A. Privezentsev², V. M. Akhmetshina²

Moscow P. A. Gertsen Research Institute of Oncology, Moscow¹

Moscow Municipal Cancer Hospital № 622

Istra settlement, Krasnogorsky region, 143423, Moscow oblast, e-mail: venera2008-33@mail.ru²

The rate of colon cancer recurrence after primary radical resection is reported to be 20–30%. Treatment approaches for patients with locally recurrent colon cancer are widely discussed in the literature. The retrospective analysis included 265 patients with stage I–III primary colon cancer treated at the Moscow Cancer Center from 2004 to 2008. In patients with locally recurrent colon cancer who underwent radical surgery, the median survival time was 34.3 months. In patients who underwent palliative surgery, the median survival time was 21.8 months and in patients who received chemotherapy, the median survival time was 12.0 months. The overall survival rate in patients with local recurrence of colon cancer was found to be increased after radical surgery with or without chemotherapy.

Key words: colon cancer, local recurrence, surgical treatment, tumor-specific-survival.

Колоректальный рак (КРР) стал одним из самых распространенных злокачественных новообразований, в первые десятилетия наступившего тысячелетия КРР возникает у каждого 16–17-го жителя планеты. Согласно прогнозам, к 2020 г. число заболевших может достигать 2 млн человек в год [6]. В структуре онкологической заболеваемости в России за 2010 г. рак ободочной кишки (РОК) находился на 5-м месте. С 2000 по 2010 г. заболеваемость увеличилась на 20,32 %. В структуре общей смертности РОК в 2010 г. занял 3-е место, составляя 7,4 % [3].

В связи с тем, что более 90 % больных раком ободочной кишки при первичном лечении подверга-

ются операции, а для многих из них хирургическое лечение остается единственным методом лечения, рак ободочной кишки называют «хирургической» патологией. Между тем применение адьювантных методов в некоторых случаях позволяет улучшить отдаленные результаты лечения больных с этой формой патологии [1].

Одной из основных причин неудовлетворительных результатов хирургического лечения являются рецидивы рака ободочной кишки. По данным зарубежной литературы, частота рецидива опухоли после первичной радикальной резекции составляет 20–30 %, из них 80 % рецидивов слу-

чаются в первые два года, после первичной резекции опухоли медиана интервала возникновения рецидива составляет 16–22 мес [5]. Очень часто, после того как диагностирован рецидив, больному можно оказать лишь паллиативную помощь, в основном в виде химиотерапии, а оперативное вмешательство обычно ограничивается наложением колостомы, вскрытием и дренированием абсцесса, ликвидацией осложнений со стороны мочевыводящих путей. Повторное радикальное вмешательство возможно лишь в 10–30 % наблюдений, однако оно позволяет увеличить 3-летнюю выживаемость до 78 % [5].

По данным зарубежной литературы, локорегионарный рецидив означает наличие опухоли в зоне первичной операции. В дополнение к локорегионарному рецидиву КРР чаще всего прогрессирует отдаленными метастазами в печень (>30 %) и/или легкие (20–30 %). Помимо метастазов в печени, все внутрибрюшные формы рецидивов КРР некоторые авторы считают локорегионарными рецидивами. По их мнению, наиболее вероятная причина развития местного рецидива состоит в нерадикальном иссечении новообразования и лимфатических узлов, а также в имплантации опухолевых клеток в ложе первоначальной опухоли [10].

Принципы лечения пациентов при выявленном прогрессировании рака ободочной кишки обсуждаются [5, 7, 8, 10, 12]. Результаты оперативного лечения рецидива рака ободочной кишки с отрицательными краями резекции обнадеживают: средняя 5-летняя выживаемость составляет около 25–30 %, медиана выживаемости колеблется в диапазоне от 1 года до 6 лет. У неоперированных пациентов 5-летняя выживаемость составляет менее 5 %, с медианой выживаемости – 7–8 мес [7]. Послеоперационная летальность при хирургическом лечении локорегионарных рецидивов достигает, по данным разных авторов, 1–9 %. Послеоперационные осложнения остаются серьезной проблемой, их частота варьирует в диапазоне от 26 до 100 % [11].

Средняя выживаемость пациентов после паллиативных хирургических вмешательств варьирует в пределах от 8,4 до 19 мес. Пятилетняя выживаемость также оставляет желать лучшего, варьируя в диапазоне 0–6 % [2, 11]. Эти цифры ставят под сомнение эффективность обширных операций с частотой осложнений, равной 83 % и летальностью до 9 % [13].

Становится понятным, что изолированное хирургическое лечение часто недостаточно для этих больных. Необходима агрессивная комбинированная терапия с целью исключения повторного рецидива опухоли. Поэтому особое значение приобретает химиолучевая терапия (ХЛТ) в адьювантном и неoadьювантном режимах. По данным некоторых исследований, комбинированное лечение (хирургическое и химиолучевое) приводит к улучшению клинических результатов, но роль и стратегия применения ХЛТ до сих пор не определены [4, 9, 12].

Только нехирургические методы, такие как лучевая терапия и системная химиотерапия, могут обеспечивать временный положительный эффект. Пятилетняя выживаемость при местных рецидивах рака ободочной кишки в отсутствие специализированной помощи составляет менее 5 %, средняя продолжительность жизни – 7 мес. Применение лучевой терапии в монорежиме или в сочетании с химиотерапией может повысить выживаемость до 12–14 мес, но полная регрессия опухоли практически не наблюдается, причем уменьшение симптоматики наблюдается не более чем у 33 % больных [8].

Цель исследования – изучить отдаленные результаты комплексного специализированного лечения у больных с локорегионарным рецидивом рака ободочной кишки.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ собираемой электронной базы данных МГОб № 62 за период с 2004 по 2008 г. В исследование вошли 265 пациентов с I–III стадиями радикально прооперированного первичного РОК. Сроки наблюдения за больными находились в диапазоне от 0,13 (4 дней) до 267,7 мес, медиана наблюдения составила 43,0 мес.

Из 265 пациентов общий возврат заболевания (местный рецидив, местный рецидив одновременно с отдаленными метастазами и самостоятельная реализация метастазов) выявлен у 67 (25,3 %) больных. Локорегионарный рецидив диагностирован у 36 (13,6 %) человек, локорегионарный рецидив с отдаленными метастазами – у 10 (3,8 %), изолированно отдаленные метастазы – у 21 больного (7,9 %).

Статистическая обработка была выполнена с применением пакета статистических программ IBM SPSS Statistics, версия 2.0 для Windows. Оцен-

ку выживаемости от даты диагностики рецидива проводили по методу Каплана–Мейера, сравнение частот – с помощью точного метода (критерия) Фишера. Сравнение длительности выживания проводили с помощью критерия U Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Основным критерием эффективности лечения в онкологии является продолжительность жизни больных. В этой связи интерес представляют отдаленные результаты лечения больных с локорегионарными рецидивами рака ободочной кишки, в частности опухоль-специфической выживаемости (ОСВ) после радикальной повторной операции по поводу локорегионарного рецидива рака ободочной кишки.

В группе больных с локорегионарным рецидивом рака ободочной кишки ОСВ от даты диагностики рецидива была следующей: одногодичная ОСВ составила $71,9 \pm 7,5$ %, 2-летняя ОСВ – $42,5 \pm 8,4$ %, 3-летняя – $26,2 \pm 7,7$ %, 4-летняя – $22,9 \pm 7,4$ %. Медиана ОСВ была достигнута через 19,7 мес после диагностики локорегионарного рецидива.

Среди 26 пациентов, умерших от рака ко времени завершения исследования, средняя продолжительность жизни от даты диагностики рецидива составила $17,3 \pm 2,2$ (95 % ДИ 12,75–21,7) мес, медиана была достигнута через 14,4 мес, минимальная продолжительность жизни составила 1 мес, максимальная – 44,4 мес (3,7 года). Среди 9 пациентов, которые были живы к моменту завершения исследования, средняя длительность выживания составила $60,6 \pm 9,3$ мес, максимальная зафиксированная длительность выживания – 8,8 года (106 мес), минимальная – 18,3 мес.

Для лечения локорегионарных рецидивов рака ободочной кишки использовались различные комбинации специализированного противоопухолевого лечения (таблица). 19 (52,8%) из 36 пациентов

с локорегионарным рецидивом было проведено радикальное лечение, в 44,4% (16 из 36) случаев – паллиативное. У одного пациента (2,8%) было выполнено симптоматическое лечение. Всего было произведено 29 операций из всей группы больных с ЛРР. Радикальные операции были выполнены в 65,5% (19 из 29) случаев. Восемью пациентам (27,6%) были произведены паллиативные, а двум (6,9%) – симптоматические операции.

При оценке графиков ОСВ у больных, прошедших радикальное и паллиативное лечение рецидива, были получены статистически значимые различия (критерий Кокса–Мантела; $p=0,0005$). Практически половина пациентов с паллиативным лечением рецидива умерла в течение первого года после его диагностики (медиана – 13 мес), остальные – через 3 года после выявления ЛРР. Средняя длительность выживания в группе паллиативного лечения составила $12,9 \pm 2,1$ (95 % ДИ 8,4–17,5) мес, минимальная – 1 мес, максимальная – 33,0 мес от диагностики рецидива. У больных с радикальным характером лечения ЛРР средняя продолжительность выживания составила $40,8 \pm 6,5$ (95 % ДИ 27,2–54,4) мес, минимальная – 10,5 мес, максимальная – 106,0 мес от выявления рецидива. В этой группе медиана была достигнута через 34,3 мес, 3-летняя ОСВ составила $42,1 \pm 11,3$ %. Следует отметить, что в группе радикального лечения на момент завершения исследования оставалось в живых 5 больных, которые пережили 5-летний срок после выявления рецидива, максимальная длительность выживания среди них составила 8,8 года.

Как уже было указано, в основной группе пациентов применялись 4 схемы лечения локорегионарных рецидивов (таблица). У больных ($n=7$), получивших химиотерапевтическое лечение рецидива, средняя продолжительность выживания составила $11,0 \pm 1,7$ (95 % ДИ 6,8–15,3) мес, минимальная – 4,1 мес, максимальная – 15,9 мес от даты

Таблица

Методы лечения локорегионарного рецидива (ЛРР) рака ободочной кишки

Метод лечения	Количество больных
Хирургический	10 (27,8 %)
Операция + химиотерапия	16 (44,4 %)
Операция + лучевая терапия	2 (2,6 %)
Химиотерапия	7 (19,4 %)
Симптоматический	1 (2,8 %)
Всего	36 (100 %)

диагностики рецидива. Медиана была достигнута через 12,0 мес после выявления рецидива, через 15,9 мес все пациенты в этой подгруппе умерли.

При хирургическом лечении ЛРР (n=10) средняя продолжительность выживания составила $33,4 \pm 10,7$ (95 % ДИ 9,3–57,5) мес, минимальная – 1,0 мес, максимальная – 106,0 мес от выявления рецидива. Медиана была достигнута через 23,3 мес после диагностики рецидива, 3-летняя выживаемость составила $30 \pm 14,5$ %. Необходимо отметить, что 3 больных пережили 5-летний срок после диагностики рецидива, они живы на момент завершения исследования.

В группе пациентов (n=16), у которых схема лечения рецидива включала операцию и химиотерапевтическое лечение, средняя длительность выживания составила $30,7 \pm 6,0$ (95 % ДИ 17,9–43,5) мес и была статистически значимо выше, чем у больных, получавших ХТ (критерий U Манна–Уитни; $p=0,023$), минимальная – 4,9 мес, максимальная – 89,4 мес от диагностики рецидива. В этой группе медиана была достигнута через 22,2 мес после выявления рецидива. Трехлетняя выживаемость составила $27,5 \pm 11,6$ %. В этой группе также было 3 больных, которые пережили 5-летний рубеж после выявления рецидива и были живы на момент завершения исследования.

Учитывая тот факт, что единственным способом радикального лечения локорегионарного рецидива остается хирургическое вмешательство, мы проанализировали ОСВ больных с локорегионарным рецидивом в зависимости от типа выполненных операций. Однофакторный анализ различий кривых опухоль-специфической выживаемости в зависимости от типа выполненных при лечении операций показал, что они были статистически значимы (χ^2 ; $p=0,032$). При этом попарное сравнение выявило, что ОСВ при радикальных операциях статистически значимо различались и по сравнению с ОСВ в группах паллиативных (критерий Кокса–Мантела; $p=0,032$) и симптоматических операций (критерий Кокса–Мантела; $p<0,001$).

Оба пациента с симптоматическими операциями умерли в течение первого года после диагностики ЛРР, средняя длительность выживания – $7,7 \pm 2,8$ мес. Все пациенты с паллиативными операциями прожили менее 3 лет – медиана ОСВ была достигнута через 21,8 мес после диагностики рецидива, последнее завершённое наблюдение – 33 мес.

Средняя длительность выживания в этой группе, без учета больного, умершего от причин, не связанных с основным заболеванием, составила $16,3 \pm 4,4$ (95 % ДИ 6,6–24,7) мес, минимальная – 1 мес, максимальная – 33 мес после диагностики рецидива.

В группе пациентов с локорегионарными рецидивами, которым были выполнены радикальные операции, медиана ОСВ была достигнута через 34,3 мес, 3-летняя ОСВ составила $42,1 \pm 11,3$ %, 4-летняя – $36,8 \pm 11,1$ %. Максимальное время жизни пациента после радикальной операции по поводу ЛРР составило 106 мес (8,8 года) от даты диагностики рецидива, минимальное – 10,5 мес. Средняя длительность выживания во всей группе $40,8 \pm 6,5$ (95 % ДИ 27,2–54,4) мес, что статистически значимо выше, чем при паллиативных операциях (критерий U Манна–Уитни; $p=0,04$).

Важно отметить, что всего на момент завершения исследования в группе больных, радикально прооперированных по поводу ЛРР, оставалось в живых 7 пациентов с минимальной длительностью выживания 53,6 мес и максимальной – 106 мес после диагностики рецидива. При этом средняя длительность выживания составила $71,9 \pm 7,2$ (95 % ДИ 54,3–89,5) мес.

Таким образом, хирургическое и комбинированное лечение локорегионарных рецидивов рака ободочной кишки позволяет облегчить или избавить больных от проявлений заболеваний, увеличить продолжительность и улучшить качество жизни. В ряде случаев возможно полное излечение больных. Несмотря на все трудности и осложнения, сопутствующие хирургическому лечению ЛРР, попытки повторного оперативного вмешательства полностью оправданы. В пользу этого положения свидетельствует увеличение продолжительности жизни тех пациентов, которым распространённость рецидива позволила выполнить операцию в радикальном объеме. Отдаленные результаты хирургического лечения обосновывают возможность и необходимость активной, а в ряде случаев и агрессивной хирургической тактики, с выполнением расширенных комбинированных вмешательств при рецидивах рака ободочной кишки, независимо от объема предшествующей операции. Следует отметить, что непосредственные и отдаленные результаты оперативных вмешательств, выполняемых по поводу ЛРР рака ободочной кишки, хуже, чем

при лечении первичного рака, что свидетельствует о необходимости тщательного отбора пациентов для повторной операции по поводу локорегионарных рецидивов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева А.В., Моисеенко А.Б., Гуляев А.В. Современные представления о прогностических факторах колоректального рака // Вопросы онкологии. 2011. Т. 57, № 3. С. 279–285.
2. Дворниченко В.В., Афанасьев С.Г., Шелехов А.В., Москвина Н.А. Лучевая терапия в комбинированном лечении рака прямой кишки (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 1 (31). С. 72–77.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий, 2011. 256 с.
4. Abulafi A.M., Williams N.S. Local recurrence of colorectal cancer: the problem, mechanisms, management and adjuvant therapy // Br. J. Surg. 1994. Vol. 81 (1). P. 7–19.
5. Bowne W.B., Lee B., Wong W.D. et al. Operative salvage for loco-regional recurrent colon cancer after curative resection: an analysis of 100 cases // Dis. Colon Rectum. 2005. Vol. 48 (5). P. 897–909.
6. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // Int. J. Cancer. 2010. Vol. 127 (12). P. 2893–2917.
7. Hellinger M.D., Santiago C.A. Reoperation for recurrent colorectal cancer // Clin. Colon Rectal Surg. 2006. Vol. 19 (4). P. 228–236.
8. Mirnezami A.H., Sagar P.M., Kavanagh D. et al. Clinical algorithms for the surgical management of locally recurrent rectal cancer // Dis. Colon Rectum. 2010. Vol. 53 (9). P. 1248–1257.
9. O'Connell M.J., Campbell M.E., Goldberg R.M. et al. Survival following recurrence in stage II and III colon cancer: findings from the ACCENT data set // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26 (14). P. 2336–2341.
10. Prochotsky A., Okolicany R., Sekac J., Skultety J. Diagnosis and management of local and locoregional recurrence of colorectal carcinoma // Bratisl Lek Listy. 2009. Vol. 110 (9). P. 569–573.
11. Sugarbaker P.H. Revised guidelines for second-look surgery in patients with colon and rectal cancer // Clin. Transl. Oncol. 2010. Vol. 12 (9). P. 621–628.
12. Taylor W.E., Donohue J.H., Gunderson L.L. et al. The Mayo Clinic experience with multimodality treatment of locally advanced or recurrent colon cancer // Ann. Surg. Oncol. 2002. Vol. 9 (2). P. 177–185.
13. Vermaas M., Ferenschild F.T., Verhoef C. et al. Total pelvic exenteration for primary locally advanced and locally recurrent rectal cancer // Eur. J. Surg. Oncol. 2007. Vol. 33 (4). P. 452–458.

Поступила 29.11.12