

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

И.Г. ГАТАУЛЛИН, И.Р. АГЛУЛЛИН, Р.К. ШАКИРОВ

УДК 616-006.6:616.351

Казанская государственная медицинская академия

Республиканский клинический онкологический центр МЗ РТ, г. Казань

Современные технологии в диагностике и лечении больных раком прямой кишки

Гатауллин Ильгиз Габдуллович

доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и хирургии

420029, г. Казань, ул. Сибирский Тракт, д. 29, тел. 8-903-306-03-59, e-mail: ilgizg@list.ru

Работа основана на анализе 485 случаев рака прямой кишки. Все больные были радикально оперированы. Разработаны клиничко-иммуноморфологические показания к расширенной лимфаденэктомии при раке прямой кишки. Отмечено достоверное улучшение отдаленных результатов лечения при выполнении расширенной лимфаденэктомии. Разработаны новые технические приемы эквисцерации тазовых органов, позволяющие улучшить непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с распространенным опухолевым поражением тазовых органов. Проанализированы результаты синхронных и метастатических операций по поводу метастазов колоректального рака в печень. Использование новых технологий в диагностическом и лечебном процессе способствует увеличению числа резектабельных больных, ранее считавшихся неоперабельными, улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения больных колоректальным раком.

Ключевые слова: колоректальный рак, лимфаденэктомия, эквисцерация тазовых органов, метастазы в печень.

I.G. GATAULLIN, I.R. AGLULLIN, R.K. SHAKIROV

Kazan State Medical Academy

Republican Clinical Cancer Center MH of RT, Kazan

Modern technology in the diagnosis and treatment of patients with colorectal cancer

The work is based on an analysis of 485 cases of colorectal cancer. All patients were radically operated. Developed clinical indications for immunomorphological extended lymphadenectomy for rectal cancer. There was a significant improvement in long-term results of treatment in the performance of an extended lymphadenectomy. New techniques pelvic exenteration for improving the immediate and long-term results of surgical treatment of patients with advanced neoplastic lesions of the pelvic organs were developed. The results of synchronous and metachronous surgery for colorectal cancer metastases to the liver were analyzed. The use of new technologies in the diagnostic and treatment process increases the number of resectable patients previously considered inoperable, improve the immediate and remote results of treatment of patients with colorectal cancer.

Keywords: colorectal cancer, lymphadenectomy, pelvic exenteration, metastasis to the liver.

В последнее десятилетие в странах Европы и Северной Америки на первое место среди злокачественных опухолей пищеварительного тракта вышел колоректальный рак. Он занимает второе место среди причин смертности от всех разно-

видностей рака в США. В России регистрируется как отчетливый рост заболеваемости, так и рост смертности от этого вида злокачественной опухоли: ежегодно заболевают около 50 тыс. человек (3-е место у мужчин после рака легких и желудка и 2-е



место у женщин после рака молочной железы), умирают около 35 тыс. человек [1].

За последние десятилетия произошел значительный скачок в понимании природы злокачественных новообразований, что обусловило определенные успехи в диагностике и лечении онкологических заболеваний. Постановка диагноза злокачественной опухоли в настоящее время требует не только клинико-морфологического анализа, но (при необходимости) результатов дополнительных молекулярно-биологических методов исследования, в том числе иммуногистохимических [2]. Данное условие привело к широкому использованию иммуногистохимических методов к практической диагностической работе.

Неуклонный рост заболеваемости и смертности населения от колоректального рака, высокий процент местнораспространенных и метастатических форм делает актуальным вопрос стратегии и тактики в лечении этой обширной категории больных. В связи с вышеизложенным целью нашего исследования явилось улучшение отдаленных результатов расширенных и комбинированных оперативных вмешательств у больных колоректальным раком.

Проведен анализ 485 случаев рака прямой кишки. Все больные были радикально оперированы. Характер оперативных вмешательств зависел от локализации опухоли, ее расположения, наличия регионарных метастазов, осложнений опухолевого роста, функционального состояния пациентов. В целом при операциях по поводу рака прямой кишки отмечено преобладание сфинктеросохраняющих операций (72,6%) над экстирпацией прямой кишки — (22,1%).

При гистологическом исследовании удаленных опухолей в подавляющем большинстве случаев (95,6%) выявлена аденокарцинома той или иной степени зрелости. При морфологическом изучении удаленных во время операции препаратов отмечено преобладание распространенных форм рака (стадии Т3 и Т4), которые наблюдались, соответственно, у 22,7 и 65,2% больных. Регионарные метастазы обнаружены у 32,7% всех оперированных больных.

В настоящее время состояние лимфатических узлов является одним из наиболее важных прогностических признаков при раке прямой кишки. По разным оценкам частота поражения лимфатических узлов у больных раком прямой кишки составляет от 24,6 до 59%, а пятилетняя выживаемость у больных с регионарными метастазами составляет 42,7%, в то время как при отсутствии метастазов — 70,8%. Учитывая высокую частоту метастазирования рака прямой кишки и прогностическую значимость, с целью повышения радикальности операций было предложено, кроме удаления лимфатических узлов вместе с собственной фасцией прямой кишки, производить расширенную лимфаденэктомию, т.е. удалять лимфатические узлы подвздошных и запирательных групп. Объем операций расширялся в двух направлениях: вверх — путем перевязки и пересечения нижней брыжеечной артерии у места ее отхождения от аорты и в стороны — с удалением подчревных, подвздошных, запирательных и других лимфатических коллекторов.

Хирурги, выполняющие расширенные операции, сравнивая полученные результаты, пришли к выводу, что расширенная лимфаденэктомия при операциях по поводу рака прямой кишки приводит к увеличению 5-летней выживаемости на 5-21% [3].

Выявление метастазов в регионарных и отдаленных лимфатических узлах при раке прямой кишки имеет огромное значение как в тактическом, так и прогностическом плане. Однако возможности дооперационных методов диагностики метастазов колоректального рака в регионарные лимфатические узлы существенно ограничены. Поэтому выявление клинико-морфологических закономерностей регионарного ме-

тастазирования и разработка на их основе показаний к расширенным лимфодиссекциям представляются весьма актуальной проблемой. Для решения этой проблемы проанализированы результаты лечения 316 больных колоректальным раком, которые были разделены на 2 группы. Основную группу составили 148 пациентов, которым в объеме комбинированного лечения было выполнено оперативное вмешательство, дополненное расширенной лимфаденэктомией. Контрольную группу (168 пациентов) составили больные, которым в объеме комбинированного лечения были выполнены стандартные радикальные оперативные вмешательства. С целью выявления факторов, определяющих возникновение метастазов рака прямой кишки, нами изучена частота регионарного метастазирования в зависимости от распространенности опухолевого роста (Т), анатомической формы, ее морфологической характеристики и размеров. Для изучения иммуногистохимических характеристик опухолевой ткани колоректального рака использован широкий набор моноклональных антител, которые позволяют провести подробный анализ основных процессов, характеризующих онкологический процесс. Иммуногистохимические исследования проведены с помощью набора моноклональных (МКАТ) антител к раково-эмбриональному антигену (РЭА), мутантному белку гена р53, маркеру клеточной пролиферации Ki-67, к маркеру неоангиогенеза CD 31, к белку онкогена HER2/neu, гену апоптоза bcl-2, к цитокератину 7.

Как показали наши исследования, наиболее часто метастазируют опухоли, прорастающие все слои стенки кишки (Т₃) — в 27,1%, и врастающие в окружающие ткани (Т₄) — в 70,9% случаев, низкодифференцированная (35%) и умеренно дифференцированная аденокарциномы (35,7%). По мере увеличения площади опухоли увеличивается и частота регионарного метастазирования (с 11,1% — при площади опухоли от 0 до 5 см² до 57,1% — при площади опухоли более 30 см²). У больных с поражением регионарных лимфатических узлов чаще выявляются опухоли с положительной реакцией на цитокератин 7 и HER-2/neu (37 и 28% соответственно) и меньшим числом позитивной экспрессии Bcl-2 (11%) и Ki-67 (67%).

На основании собственных исследований нами разработаны показания к расширенной лимфодиссекции при раке прямой кишки. Основным из них является наличие морфологически подтвержденных во время операции регионарных метастазов в любом их коллекторов метастазирования. При отсутствии видимых увеличенных лимфатических узлов считаем целесообразным дополнять радикальную операцию расширенной лимфаденэктомией в следующих случаях:

1. при локализации опухоли в средне- и нижеампулярных отделах прямой кишки;
2. при опухолях, прорастающих все слои или выходящих за пределы стенки кишки (Т₃, Т₄);
3. при эндофитном типе роста опухоли;
4. при низкодифференцированных и муцинозных аденокарциномах;
5. при площади опухоли свыше 5 см²;
6. при иммуноморфологическом фенотипе опухоли, характеризующимся положительной реакцией на цитокератин-7 и HER-2/neu, а также низкой экспрессией bcl-2 и ki-67.

Информация о данных показателях может быть получена как на дооперационном этапе, так и во время операции с использованием клинических, лучевых, эндоскопических, морфологических и иммуноморфологических методов исследования.

Нами проанализирована трехлетняя выживаемость больных обеих групп в зависимости от наличия или отсутствия метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. Отмечалось достоверное улучшение отдаленных результа-

тов лечения при выполнении расширенной лимфаденэктомии в группе больных с опухолями $T_{1-4}N_0M_0$. Так, трехлетняя выживаемость больных основной группы составила $76,9 \pm 3,8\%$, а в контрольной группе — $65,4 \pm 4,3\%$ ($p < 0.05$).

Самой неблагоприятной в прогностическом плане является группа пациентов с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов. Произведена оценка отдаленных результатов лечения у группы больных со стадией опухолевого процесса $T_{1-4}N_{1-2}M_0$. Трехлетняя выживаемость больных основной группы составила $55,6 \pm 9,3$, а в контрольной группе — $33,3 \pm 8,1$ ($p < 0.05$). Важно отметить, что приведенные результаты являются высокодостоверными ($p = 0.0004$) и обладает достоверной корреляцией ($r = 0.672$ при $p = 0.0001$).

Таким образом, нами впервые разработаны клинко-иммуноморфологические показания к расширенной лимфаденэктомии при раке прямой кишки. При наличии установленных показаний рекомендуем выполнять расширенную лимфодиссекцию у больных раком прямой кишки для улучшения отдаленных результатов лечения.

Важной проблемой в онкопроктологии является местнораспространенный рак прямой кишки, который диагностируется у 40-50% больных. Из них радикальному хирургическому лечению подвергается лишь каждый третий пациент. Основной причиной отказа в хирургическом лечении этих больных является распространение опухолевого процесса на окружающие ткани. Методом выбора при местнораспространенном раке прямой кишки является комбинированная операция с удалением единым блоком первичной опухоли со смежными органами. В случаях, когда пораженные опухолью тазовые органы образуют единый опухолевый конгломерат, и невозможно обеспечить необходимую радикальность только резекцией части пораженных органов, единственно возможным и онкологически обоснованным радикальным вмешательством является эвисцерация тазовых органов.

Эвисцерация тазовых органов при местнораспространенном раке позволяет повысить резектабельность и уменьшить число рецидивов, поскольку объем оперативного вмешательства становится адекватным степени распространения опухолевого процесса.

Эвисцерация таза в классическом варианте предполагает полное удаление органов малого таза с формированием колоректостомы на брюшной стенке. Отношение многих онкологов к эвисцерации таза до настоящего времени остается сдержанным. Основной причиной негативного отношения хирургов к удалению тазовых органов являются технические сложности вмешательства, высокая послеоперационная летальность и трудности реабилитации радикально оперированных больных.

Представляется актуальной разработка новых технических приемов эвисцерации тазовых органов, позволяющих улучшить непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с распространенным опухолевым поражением тазовых органов.

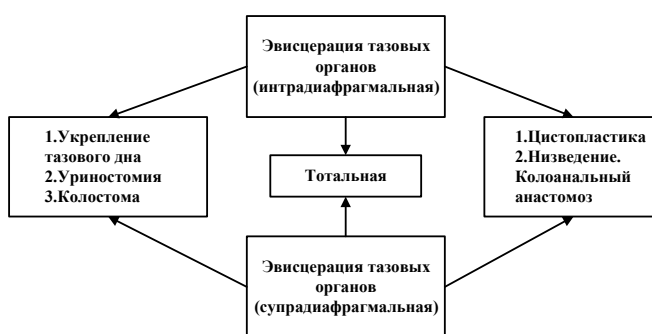
Наши исследования основаны на опыте хирургического лечения 52 больных с местнораспространенными формами рака тазовых органов, перенесших эвисцерацию тазовых органов с одномоментным восстановлением непрерывности мочевого пузыря и кишечника в отделении абдоминальной онкологии Республиканского клинического онкологического центра МЗ РТ.

Среди оперированных больных мужчин — 22; женщин — 30. Возраст оперированных колебался от 26 до 69 лет. Показаниями к эвисцерации тазовых органов явились: первичный или рецидивирующий местнораспространенный рак прямой кишки, первичный или рецидивирующий местнораспространенный рак

шейки матки, местнораспространенный рак мочевого пузыря, внеорганный саркома малого таза.

Варианты эвисцерации тазовых органов приведены на рис. 1. Реконструктивно-восстановительный этап после эвисцерации тазовых органов предполагает восстановление непрерывности мочевого пузыря и кишечника. Восстановление непрерывности кишечника осуществляется низведением левой половины ободочной кишки в анальный канал.

Рисунок 1.
Варианты эвисцерации тазовых органов



Известно большое количество методов альтернативной деуретеризации мочевого пузыря. Наиболее актуальными и перспективными, на наш взгляд, являются способы цистопластики, направленные на восстановление естественного мочеиспускания по уретре изолированным сегментом подвздошной кишки и илеоцекальным сегментом ободочной кишки.

Анализ непосредственных результатов и структуры послеоперационных осложнений после эвисцерации тазовых органов с одномоментной цистопластикой и низведением левой половины ободочной кишки показывает, что наиболее часто встречаются гнойно-воспалительные осложнения. Осложнения после операции отмечены у 19 больных (36,5%), из них умерли 8 больных, что составляет 15,3%. Отдаленные результаты изучены у 42 больных. Показатель двухлетней выживаемости составил $76,8 \pm 1,7\%$, трехлетней — $64,1 \pm 1,5\%$, пятилетней выживаемости — $49,5 \pm 1,54\%$. Средняя продолжительность жизни составила $42,5 \pm 1,5$ месяца.

Таким образом, разработанная в нашей клинике операция эвисцерации тазовых органов с одномоментным реконструктивным вмешательством позволяет добиться оптимальных в реабилитационном отношении результатов и значительно улучшает качество жизни радикально оперированных больных. Широкое внедрение в клиническую практику эвисцерации тазовых органов открыло принципиально новые возможности в лечении этой группы прогностически неблагоприятных и ранее считавшихся неоперабельными больных.

Выполнению радикальных операций при колоректальном раке препятствует имеющиеся у больных метастазы в печень, которые встречаются в 20-30% случаев [4]. Наиболее часто метастазы в печень возникают при локализации опухоли в прямой и сигмовидной кишке. Предоперационная диагностика метастазов в печень включает комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ), спиральную компьютерную томографию (СКТ) и в ряде случаев ангиографию. В трудных для дифференциальной диагностики наблюдениях выполняли биопсию очаговых образований печени под контролем УЗИ.

Нами были проанализированы 60 больных колоректальным раком, которым провели синхронные и метастатические операции



по поводу метастазов колоректального рака в печень. В зависимости от локализации метастатической опухоли унилобарные метастазы были в 95% (57 наблюдений), биллобарные метастазы — 5% (3 наблюдения). Локализация метастазов в правой доле в 73% (44 наблюдения), в левой доле — 22% (13 наблюдений), в обеих долях — 5% (3 наблюдения).

Все больные были подвергнуты оперативному вмешательству в зависимости от локализации первичной опухоли и от локализации, количества и размеров метастатических очагов в печени. Некоторым пациентам хирургическое вмешательство на кишке и печени было выполнено синхронно (одномоментно), что составило 47% (28 наблюдений). Другим пациентам хирургическое вмешательство на печени было выполнено через некоторое время ввиду выявления метастатических очагов в печени, что составило 53% (32 наблюдения).

Атипичная резекция печени была выполнена в 60% (36) случаев, из них 19 больным операция произведена синхронно с операцией на кишке, 17 больным выполнена через некоторое время после операции на кишке вследствие выявления метастаза в печени. Правосторонняя гемигепатэктомия — в 26% (16) случаев, из них 4 больным выполнена синхронная операция, 12 больным — метакронная операция; левосторонняя гемигепатэктомия выполнена в 7% (4) случаев, из них 2 больным произведена синхронная операция, 2 больным — метакронная операция. Метастазэктомия выполнена в 7% (4) случаев, из них 3 больным выполнена синхронная операция, 1 больному метакронная операция.

Во время оперативного вмешательства осложнений не наблюдалось. Послеоперационный период у 15 пациентов (25%) протекал с осложнениями. При анализе послеоперационных осложнений у 7 больных (47%) отмечалось наличие сером в области резекционной линии печени, у 2 больных (13%) наличие плеврита, у 3 больных (20%) наличие печеночной недостаточности, у 2 больных (13%) наблюдали осложнение в виде плеврита и серомы, 1 больной (7%) оперирован повторно по поводу послеоперационного кровотечения. У 45 больных (75%) в послеоперационном периоде осложнений не наблюдалось. 3 пациента (5%) погибли в послеоперационном периоде от нарастающей печеночной недостаточности. При анализе отдаленных результатов лечения больных колоректальным раком с метастазами в печень общая пятилетняя выживаемость составила 54%.

К значимым прогностическим факторам выживаемости пациентов относятся:

1. Возраст — в возрастной группе старше 60 лет выживаемость выше, чем в младшей возрастной группе.

2. Этапность появления метастазов в печени — после операций по поводу метакронных метастазов в печени выживаемость выше, чем после операций по поводу синхронных метастазов.

3. Морфология и дифференцировка опухоли — самые низкие показатели выживаемости отмечены при низкодифференцированной аденокарциноме.

4. Макроскопическая форма опухоли — при экзофитной форме опухоли выживаемость выше, чем при эндофитной опухоли.

Детальный анализ пятилетней выживаемости в зависимости от количества метастазов и их размеров не выявил достоверных различий в исследуемых группах ($p > 0,05$).

Анализ пятилетней выживаемости в зависимости от проведенной химиотерапии показал, что наибольшая выживаемость отмечается после лечения по схеме FOLFOX — 64%. После проведенной химиотерапии по схеме 5ФУ+LV пятилетняя выживаемость составила 58%. Наименьшая пятилетняя выживаемость наблюдалась у пациентов, которым адъювантная химиотерапия не проводилась — 27%.

Таким образом, широкое внедрение в клиническую практику расширенных и комбинированных оперативных вмешательств, использование новых технологий в диагностическом и лечебном процессе способствует увеличению числа резектабельных больных, ранее считавшихся неоперабельными, улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения больных колоректальным раком.

ЛИТЕРАТУРА

- Аксель Е.М. Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта: основные статистические показатели и тенденции / Е.М. Аксель, М.И. Давыдов, Т.И. Ушакова // Современная онкология. — 2009. — Т. 3, № 4. — С. 1-12.
- Петров С.В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / С.В. Петров, Н.Т. Райхлин // Казань: Титул, 2004. — С. 456.
- Лечение метастазов колоректальной этиологии (с обзором современной литературы) / Г.И. Воробьев, З.С. Завенян, П.В. Царьков, Н.Н. [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. — 2004. — Т. 9, № 1. — С. 95-103.
- Fong Y. Surgical therapy of hepatic colorectal metastasis / Y. Fong, J. Salo // Semin. Oncol. — 1999. — Vol. 26. — P. 514-523.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ДИАБЕТОМ

Айламазян Э. К., Петрищев Н. Н., Мозговая Е. В. оценили эффективность лечения сосудистых осложнений у беременных с инсулинзависимым сахарным диабетом.

Целью исследования являлась оценка эффективности сулодексида в лечении сосудистых осложнений у беременных с инсулинзависимым сахарным диабетом (СД). В результате эксперимента было зафиксировано улучшение клинико-лабораторных показателей и благоприятный исход родов для матери и плода. Показано значительное снижение повышенной агрегационной активности тромбоцитов и снижение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции — фактора Виллебранда и количества циркулирующих эндотелиоцитов при лечении сулодексидом при условии хорошей компенсации диабета и гестозе не тяжелее II степени. В заключении авторы делают вывод, что применение сулодексида в комплексном лечении сосудистых осложнений у беременных с инсулинзависимым СД во II и III триместрах беременности с учетом показаний эффективно и патогенетически обоснованно.

Источник <http://www.medlinks.ru/> / 2012