

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ю. А. Барсуков, В. А. Алиев, В. Л. Черкес, А. В. Николаев,
В. С. Ананьев, Д. В. Кузьмичев

ЦИТОРЕДУКТИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

В исследовании показана целесообразность выполнения циторедуктивных операций у больных колоректальным раком с множественным поражением обеих долей печени. Такие операции не только улучшают качество жизни больных, избавляя их от тяжелых осложнений опухоли, но и обеспечивают возможность проведения химиотерапии. При выполнении симптоматических операций (колостомии и обходные анастомозы) отдаленные результаты лечения этих больных независимо от дополнительного лечения не улучшаются. Анализ результатов нашего исследования позволил выявить эффективность химиотерапевтического лечения с использованием комбинации двух препаратов и более после удаления первичного очага, что позволяет значительно продлить жизнь этих больных (2-летняя выживаемость составила 52,7%, медиана продолжительности жизни — 23,4 мес). Непосредственные результаты хирургического лечения сопоставимы с результатами радикальных операций.

Ключевые слова: циторедуктивные операции, диссеминированный колоректальный рак, общая выживаемость.

Ежегодно в России регистрируется 23 000 впервые заболевших раком ободочной кишки и 18 800 больных раком прямой кишки, а умирают соответственно 17 000 и 14 600 [3; 6; 12]. Чаще всего (80% случаев) колоректальный рак метастазирует в печень и реже в другие органы (легкие, яичники, кости и головной мозг) [1; 5; 7—10].

В последние годы существенно пересмотрены принципы лечения пациентов диссеминированным колоректальным раком. Это обусловлено, с одной стороны, совершенствованием хирургической техники, успехами анестезиологии и реанимации, появлением мощных антибактериальных препаратов, а с другой, достижениями химиотерапии и появлением новых препаратов и схем лечения. В связи с этим возрос интерес и изменилось отношение к циторедуктивным операциями [1; 5; 10; 11; 13].

Понятие «циторедуктивная хирургия» изначально использовалось в онкогинекологии, когда после удаления первичных опухолей яичников и химиотерапии удавалось достичь значительного увеличения выживаемости [2]. Причиной повышенного интереса к выполнению операций такого рода при колоректальном раке явилась

возможность с их помощью улучшить не только качество жизни больных, но и отдаленные результаты [4; 6; 9].

Общая 5-летняя выживаемость при комбинированном лечении диссеминированного колоректального рака, включающем хирургическое удаление очагов в печени колеблется от 20 до 50% (табл. 1.) [10; 11].

Прослежена судьба 236 больных колоректальным раком с отдаленными метастазами, находившихся на лечении в проктологическом отделении ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина с 1998 по 2006 г. У 177 (75%) больных метастазами была поражена только печень, у 59 (25%) — и другие органы. Из 236 больных у 95 (40,3%) опухоль локализовалась в прямой кишке, у 141 (59,7%) — в ободочной кишке. У 227 пациентов опухолевая инвазия выходила за пределы кишечной стенки, т. е. соответствовала стадиям T3 и T4, и только у 3 (1,3%) была в пределах кишечной стенки (T2). Частота поражения регионарных лимфатических узлов коррелирует с глубиной интрамуральной инвазии: при стадии T4 метастазы в них обнаружены у 58 (68,2%) больных, а при стадии T2 поражение регионарных лимфатических узлов не выявлено.

Паллиативные вмешательства подразделяют на циторедуктивные (удаляют первичную опухоль) и симптоматические (предусматривают формирование обходного анастомоза или противоестественного заднего прохода).

Таблица 1

Общая выживаемость после комбинированного лечения метастатического колоректального рака по данным разных авторов

Авторы, годы	n	Пятилетняя выживаемость, %
Scheele J., 1990	207	31
Docì R., 1991	100	30
Nordlinger B., 1992	1818	26
Schlee J., 1995	434	33
Wanebo H. J., 1996	74	24
Hardy B., 1998	100	55
Cady B., 1998	244	> 30
Вишнеvский В. А., 1999	87	41,7
Патютко Ю. И., 2000	125	17,2
Александров В. Б., 2001	35	31,4

Из 236 больных диссеминированным колоректальным раком симптоматические операции выполнены 48 (20%), циторедуктивные — 188 (79,7%): 78 (56,3%) мужчинам и 110 (58,5%) женщинам в возрасте от 40 до 75 лет. У 6 из них диагностированы первично-множественные опухоли, и в связи с этим стадию по системе TNM не определяли. Данные о характере вмешательств и глубине инвазии кишечной стенки приведены в табл. 2. Циторедуктивные операции удалось выполнить у всех пациентов с опухолями T2, у 95% с опухолями T3 и лишь у 51,7% больных с опухолями T4 ($p < 0,05$).

Важнейшими показателями эффективности хирургического лечения являются частота осложнений и послеоперационная летальность. Из 188 больных, подвергших-

ся циторедуктивным операциям, различные осложнения в ближайшем послеоперационном периоде возникли у 35 (18,6%). Наиболее частыми из них были гнойные воспалительные процессы в брюшной полости и малом тазу — у 6 (2,5%) больных, нагноение послеоперационной раны — у 3 (1,3%), недостаточность швов анастомоза — у 7 (3%), несостоятельность культи прямой кишки — у 3 (1,3%), перитонит — у 2 (0,8%). В послеоперационном периоде умерли 6 больных, т. е. летальность составила 3,19%. Причиной смерти были острая почечно-печеночная недостаточность (у 4 пациентов), инфаркт миокарда (у 1 больной), тромбоэмболия легочной артерии (у 1 больной).

Таким образом, по частоте послеоперационных осложнений и летальности достоверные различия между циторедуктивными и радикальными операциями не выявлены. Частота осложнений после радикальных операций по поводу колоректального рака составляет, по данным разных авторов, от 12 до 65 % [1]. Мы также не выявили различий по частоте развития осложнений и по летальности при выполнении циторедуктивных операций на прямой и ободочной кишке, хотя у 62 (33%) пациентов, которым были выполнены циторедуктивные операции, имелись осложнения опухолевого процесса: у 41 (21,8%) — явления непроходимости кишечника, у 10 (5,3%) — токсико-анемический синдром и у 8 (4,2%) — выраженное перифокальное воспаление.

Важнейшим показателем эффективности лечения онкологических больных являются отдаленные результаты. Нам удалось проследить судьбу 229 пациентов, из которых 182 выполнены различного объема циторедуктивные операции, а 47 — симптоматические.

Из 105 пациентов, которым выполнено только удаление первичного очага (без химиотерапии), более 5 лет не прожил ни один, 2 прожили более 3 лет, один жив в настоящее время и наблюдается в течение почти 4 лет; 32 пациента живы и наблюдаются в течение почти 3 лет. Медиана продолжительности жизни составила 9,9 мес. Симптоматические операции без дополнительного лечения выполнены 37 больным с множественными метастазами в печень. Из этих больных лишь 2 прожили немно-

Таблица 2

Частота выполнения паллиативных операций и степень инвазии кишечной стенки

Местное распространение опухоли	Циторедуктивные операции		Симптоматические операции		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
T2	3	100	0	0	3	100
T3	135	95,1	7	4,9	142	100
T4	44	51,8	41	48,2	85	100
Всего	182		48		230	

гим больше года, 16 живы и наблюдаются менее одного года. Медиана продолжительности жизни у них составила 5,4 мес (рис. 1).

Двухлетняя выживаемость после циторедуктивных операций составила 18,2%, а после симптоматических — 4,7% (рис. 1, $p < 0,05$). Таким образом, удаление первичного очага при диссеминированном колоректальном раке позволило увеличить 2-летнюю выживаемость в 3,9 раза. Пятилетний срок наблюдения не пережил ни один из пациентов, подвергшихся только хирургическому лечению при выполнении как циторедуктивных, так и симптоматических операций.

Химиотерапия в плане комбинированного лечения проведена лишь 87 (38%) больным диссеминированным колоректальным раком, из них 77 — после циторедуктивных операций (36 из этих больных наблюдаются до 3 лет). Двухлетняя выживаемость этих больных составила 34,2%, медиана продолжительности жизни 18,5 мес. Из 10 больных, которые перенесли симптоматические хирургические вмешательства, дополненные химиотерапией, год прожили 2 (один умер на 14-м, второй — на 20-м месяце наблюдения), 4 пациента наблюдаются до года (медиана продолжительности жизни 7,6 мес).

Данные, представленные на рис. 2, указывают, что после симптоматических операций дополнительное лекарственное лечение не влияет на продолжительность жизни больных, а после циторедуктивных операций достоверно увеличивает общую выживаемость. При этом 3 больных, которым после удаления первичного очага была проведена полихимиотерапия, прожили более 5 лет. Медиана продолжительности жизни пациентов, которым после

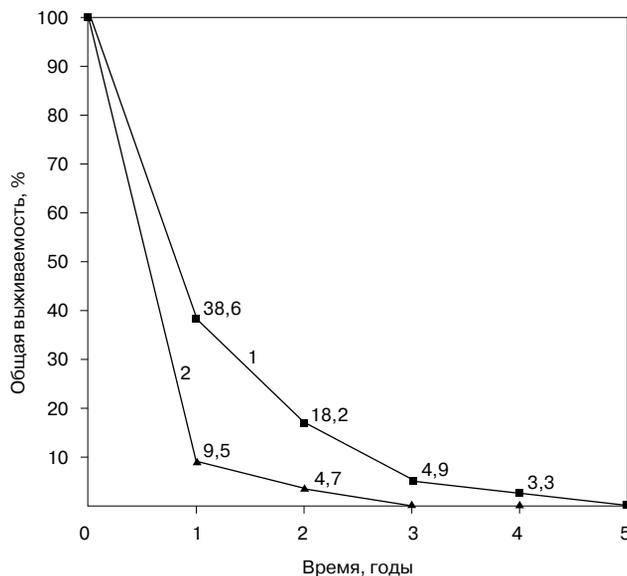


Рисунок 1. Общая выживаемость больных диссеминированным колоректальным раком, которые получили только хирургическое лечение. 1 — циторедуктивные операции; 2 — симптоматические операции.

циторедуктивных операций проведена химиотерапия, возрастает с 9,9 до 18,5 мес по сравнению с таковой после лечения с использованием только хирургического метода (log-rank test 0,00192, $p < 0,05$; табл. 3.).

Мы проанализировали отдаленные результаты лечения 77 больных, из которых 37 после циторедуктивных операций проводилась химиотерапия в монорежиме. Использовали следующие препараты: 5-фторурацил + фолинат кальция, тегафур, капецитабин, иринотекан, ралтитрексед, а также комбинации этих препаратов. В качестве полихимиотерапии 1-й линии применяли следующие схемы: XELOX (капецитабин, оксалиплатин), FOLFIRI (5-фторурацил, фолинат кальция, иринотекан), FOLFOX (5-фторурацил, фолинат кальция, оксалиплатин), CAPIRI (капецитабин, иринотекан). При прогрессировании заболевания применяли полихимиотерапию 2 и 3-й линий. Из 40 пациентов, перенесших циторедуктивные операции с последующей полихимиотерапией, 10 (25%) прожили более 4 лет. Медиана продолжительности жизни у них составила 23,4 мес. Из больных, получивших после циторедуктивной операции монохимиотерапию, живы 9, один из них прожил более 5 лет. Медиана продолжительности жизни составила 10,4 мес (рис. 3).

Как видно из представленных данных, 2-летняя выживаемость больных, у которых удален первичный очаг, после чего проведена полихимиотерапия, в 3 раза выше, чем у больных, получивших только хирургическое лечение (52 и 17% соответственно; log-rank test 4,747878, $p = 0,000001$).

Таким образом, циторедуктивные операции при диссеминированном колоректальном раке не только улуч-

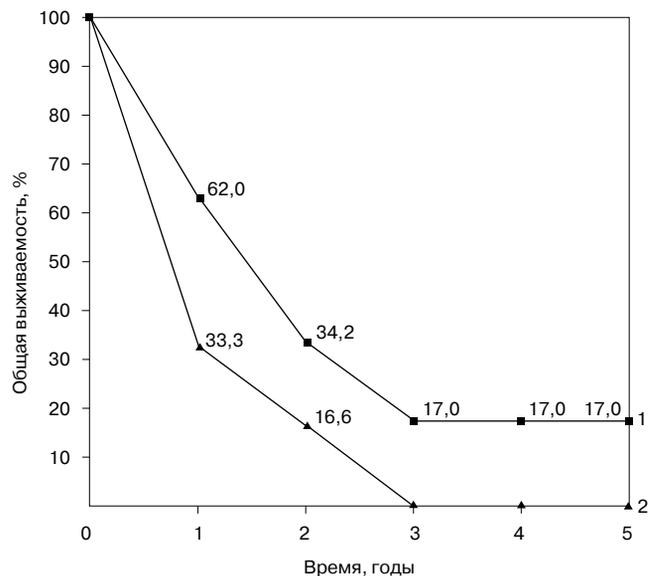


Рисунок 2. Общая выживаемость больных колоректальным раком с отдаленными метастазами в зависимости от вида паллиативной операции и дополнительного лечения. 1 — циторедуктивная операция + химиотерапия; 2 — симптоматическая операция + химиотерапия.

Таблица 3

Медиана выживаемости больных раком толстой кишки в зависимости от метода лечения и вида операции, мес

Метод лечения	Циторедуктивные операции	Симптоматические операции
Комбинированный (операция + химиотерапия)	18,5	7,6
Хирургический	9,9	5,4

шают качество жизни больных, избавляя их от тягостных симптомов, связанных с первичной опухолью, но и обеспечивают возможность проведения химиотерапии, которая позволила существенно продлить жизнь этих больных (в отдельных наблюдениях более 5 лет).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ананьев В. С., Голдобенко Г. В., Черкес В. Л. и др. Рак ободочной кишки. — М.: Медицина, 1997. — С. 101—103.
2. Бохман Я. В., Лившиц М. А., Винокуров В. Л. Новые подходы к лечению гинекологического рака. — С.-Пб.: Гиппократ, 1993. — С. 18.
3. Гарин А. М. Рак толстой кишки. — М., 1998. — С. 7.
4. Земсков В. С., Радзиховский А. П., Панченко С. Н. Хирургия печени. Киев. — 1985. — С. 8—9.
5. Ибрагимов С. С. Хирургическое и комбинированное лечение метастатического рака печени: Автореф. дис... д-ра. мед. наук. — М., 1990.
6. Кныш В. И. Рак прямой и ободочной кишки. — М.: Медицина, 1997. — С. 5, 259—263.
7. Комов Д. В., Роцин Е. М. Метастатическое поражение печени при раке желудка, ободочной и прямой кишки // Клин. мед. — 1983. — № 7. — С. 9.
8. Мерабишвили В. М. Онкологическая служба Санкт-Петербурга в 2001 г. Ежегодник популяционного регистра. — С.-Пб.: Гиппократ, 2002. — С. 17.
9. Одарюк Т. С., Севостьянов С. И., Смесопа Р. В. Метастатические опухоли яичников у больных раком прямой кишки // Вестн. хир. — 1981. — № 2. — С. 14.
10. Патютко Ю. И., Сагайдак И. В. Стратегия лечения метастазов колоректального рака в печень // Матер. II съезда онкологов

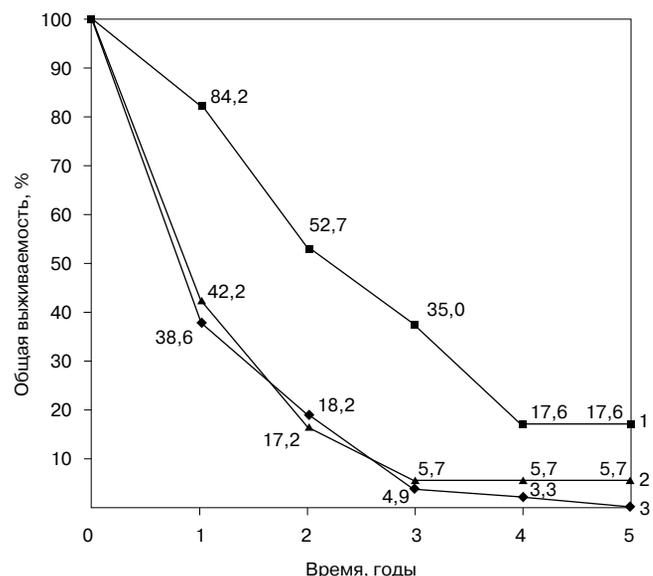


Рисунок 3. Общая выживаемость больных диссеминированным колоректальным раком после циторедуктивной операции в зависимости от режимов химиотерапии. 1 — полихимиотерапия; 2 — монохимиотерапия; 3 — в отсутствие химиотерапии.

стран СНГ, г. Киев, 23—26 мая 2000 г. — С. 29.

11. Патютко Ю. И., Черкес В. Л., Ананьев В. С. и др. Лечение распространенных форм колоректального рака / Рак ободочной и прямой кишки. — М.: Медицина, 2001. — С. 49—52; 259—267.

12. Трапезников Н. Н., Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1996 г. — М., 1997. — С. 41.

13. Эльмурадов А. Паллиативные резекции и экстирпации при раке ободочной и прямой кишки: Дис... канд. мед. наук. — М., 1988. — С. 98—109.

Поступила 24.04.2007

*Yu. A. Barsukov, V. A. Aliyev, V. L. Cherkes,
A. V. Nikolayev, V. S. Ananyev, D. V. Kuzmichev*
**CYTOREDUCTIVE SURGERY IN PATIENTS
WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER**
*Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow*

Cytoreductive surgery is shown beneficial in colorectal cancer patients with multiple involvement of both liver lobes. The surgery both improves patient quality of life by preventing severe tumor complications and provides conditions for chemotherapy. Symptomatic procedures (colostomy and bypass), even with supplementary treatment, fail to improve follow-up results. Our study demonstrated that chemotherapy with two or more drugs after removal of the primary tumor was effective and improved patient survival (two-year survival 52.7%, median survival 23.4 months). Immediate results of surgery were compatibles with those of curative procedures.

Key words: cytoreductive surgery, metastatic colorectal cancer, overall survival.