

УДК 616.348-006.6-033.2-089.168

© Г.И. Воробьев, А.П. Жученко, И.Д. Калганов, А.Ф. Филон, 2007

Г.И. Воробьев, А.П. Жученко, И.Д. Калганов, А.Ф. Филон
**ЦИТОРЕДУКТИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ОБОДОЧНОЙ
КИШКИ С КАНЦЕРОМАТОЗОМ БРЮШИНЫ**

ФГУ «Государственный научный центр колопроктологии Росмедтехнологий»

(дир. – акад. РАМН Г.И. Воробьев), г. Москва

Канцероматоз брюшины при раке ободочной кишки является наиболее неблагоприятной распространенной формой заболевания с крайне плохим прогнозом. Выполнение циторедуктивных операций в сочетании с внутрибрюшной химиотерапией и последующей системной химиотерапией позволяет увеличить продолжительность жизни больных и значительно улучшить ее качество. Единственными факторами, влияющими на прогноз, являются величина перитонеального ракового индекса и вовлечение париетальной или висцеральной брюшины. Другие факторы на течение и исход заболевания значительного влияния не оказали. Применение циторедуктивных операций в сочетании с внутрибрюшной химиотерапией при раке ободочной кишки с канцероматозом брюшины имеет онкологическое обоснование и является методом выбора у данной категории больных.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, канцероматоз брюшины, оперативное лечение, прогноз заболевания, качество жизни

G. I. Vorobyev, A.P. Zhuchenko, I.D. Kalganov, A.F. Filon
**CYTOREDUCTIVE OPERATIONS IN PATIENTS WITH COLON CANCER
COMPLICATED BY CANCEROMATOSIS OF THE PERITONEUM**

State Scientific Centre for Coloproctology, Moscow

Canceromatosis of the peritoneum in colon cancer is the most common unfavourable disease with very poor prognosis. Cytoreductive surgeries combined with intraperitoneum chemotherapy and subsequent systemic chemotherapy contribute to increasing patients' life span and improving its quality. The only factors that produce effects on prognosis are the value of peritoneal cancer index and the involvement of the parietal or visceral peritoneum. Other factors do not influence the disease course and outcome. The use of cytoreductive surgeries combined with intraperitoneum chemotherapy in colon cancer with canceromatosis is oncologically grounded. It is the method of option in the present patient group.

Key words: colon cancer, peritoneal canceromatosis, surgical treatment, the diseases prognosis, life quality.

За последнее десятилетие наблюдается неуклонный рост заболеваемости раком ободочной кишки. При этом увеличивается число больных с распространенными формами заболевания, к которым относятся местное распространение опухоли и все случаи отдаленного метастазирования [1, 4, 12].

Из всех форм отдаленного метастазирования: гематогенного, лимфогенного, имплантационного – именно последнее является наиболее неблагоприятным в отношении прогноза и вызывает значительные трудности в определении тактики лечения [2, 10].

Канцероматоз брюшины при раке ободочной кишки рассматривается многими онкологами как терминальная стадия заболевания и одна из форм генерализации опухолевого процесса.

По обобщенным данным канцероматоз обнаруживается у 10% больных во время хирургических вмешательств по поводу рака ободочной кишки [4, 8]. Литературные источники последних 20 лет свидетельствуют о том, что продолжительность жизни больных с

канцероматозом брюшины при раке ободочной кишки составляет в среднем 6,5 месяца. За последние несколько лет наблюдается некоторое улучшение отдаленных результатов, данные о которых приводят онкологи Национального центра рака США [7, 9]. Основным фактором, который повлиял на это, является внедрение в клиническую практику циторедуктивных операций в сочетании с интра- и послеоперационной внутрибрюшной химиотерапией. Под термином «циторедуктивные операции» подразумевают хирургические вмешательства, направленные на максимальное возможное уменьшение массы опухолевой ткани, создающие тем самым наиболее благоприятный фон для последующей противоопухолевой терапии [3, 6, 11].

В настоящее время большинство онкологов применяют классификацию распространенности канцероматоза в брюшной полости 1999 года (A. Gomes Portilla), которая основана на определении перитонеального ракового индекса (peritoneal cancer index – PCI) [5]. Расчет проводится по 2 показателям:

размер опухолевых очагов и вовлечение анатомических областей брюшной полости. Распространенность диссеминации оценивается по 13 областям брюшной полости, масса опухоли – по шкале размера очагов (LS – lesion size). Перитонеальный раковый индекс (PCI) – это сумма показателей по шкале LS в 13 областях брюшной полости. Показатель диссеминации колеблется от 0 до 39 и рассчитывается по формуле:

$$PCI = LS (0, 1, 2, 3) \times N (1 - 13), \text{ где}$$

LS – размер опухолевых очагов; N – число анатомических областей.

Целью проведенного исследования являлись оптимизация лечебной тактики у больных раком ободочной кишки с канцероматозом брюшины, оценка эффективности и онкологической целесообразности циторедуктивных операций в сочетании с внутрибрюшной химиотерапией.

Материалы и методы

В Государственном научном центре колопроктологии (ГНЦК) в период с 1991 по 2006 годы были оперированы 1675 больных раком ободочной кишки. Канцероматоз брюшины, как изолированное метастатическое поражение, был выявлен у 124 (7,4%) больных раком ободочной кишки, находившихся на лечении в ГНЦК в этот период.

Диагностика канцероматоза, особенно при начальных стадиях, является сложной задачей. Только у 32 (25,8%) больных диагноз канцероматоза был установлен до операции, когда имелся асцит и/или определяемые конгломераты метастатических узлов в различных областях брюшной полости. У остальных 92 (74,2%) пациентов канцероматоз брюшины был выявлен только во время оперативного вмешательства.

Симптоматические операции были выполнены у 46 (37,1%) больных с массивным поражением висцеральной и париетальной брюшины, значение PCI у которых составило 20 и более баллов.

Для оценки эффективности циторедуктивных операций были разработаны критерии, в соответствии с которыми больные включались в проспективное исследование. Этими критериями являлись:

1. Гистологически верифицированный рак ободочной кишки.
2. Отсутствие отдаленных метастазов других локализаций.
3. Гистологически верифицированные имплантационные метастазы.
4. У всех пациентов выполнены резекции ободочной кишки.

5. Техническая возможность удаления имплантационных метастазов.

6. Отсутствие показаний к проведению внутрибрюшной и системной химиотерапий.

Клинический материал проспективного исследования составили 78 (62,9%) пациентов. В основную группу вошли 47 больных, которым были выполнены циторедуктивные операции с полным объемом циторедукции – удалялся участок ободочной кишки с опухолью, производились перитонэктомия и оментэктомия. Всем им была проведена интраоперационная внутрибрюшная химиотерапия и с 2-го по 5-й дни – послеоперационная внутрибрюшная химиотерапия (продолжительный вариант). Контрольную группу составил 31 больной, которому были произведены паллиативные резекции ободочной кишки.

Больные основной и контрольной групп были сопоставимы по полу, возрасту, локализации первичной опухоли. Наиболее часто злокачественные новообразования располагались в сигмовидной кишке (табл. 1).

Гистологическая структура первичных опухолей в обеих группах была идентичной. Следует отметить высокий удельный вес (более 25%) слизеобразующих форм злокачественных новообразований (слизистая аденокарцинома и перстневидно-клеточный рак) (табл. 2). При этом частота метастатического поражения регионарных лимфатических узлов в основной и контрольной группах была практически одинаковой (19 (40,4%) в основной группе и 13 (41,9%) в контрольной группе).

Одним из основных факторов сравнительной оценки основной и контрольной групп была сопоставимость по величине перитонеального ракового индекса (PCI) (табл. 3).

Объем резекции ободочной кишки в основной и контрольной группах был практически идентичным. Правосторонняя гемиколэктомия выполнялась у 13 больных основной и у 10 пациентов контрольной группы; левосторонняя гемиколэктомия – у 10 больных основной и у 4 пациентов контрольной группы; резекции сигмовидной кишки – у 24 больных основной и у 17 пациентов контрольной группы.

Объем перитонэктомии у больных основной группы определялся в зависимости от локализации и площади распространения имплантационных метастазов на брюшине. Левая латеральная перитонэктомия была выполнена у 9 пациентов, правая латеральная перитонэктомия – у 8 больных, тазовая перитонэк-

томия – к 14 пациентов, удаление имплантационных метастазов с висцеральной брюшины – в 3 наблюдениях, сочетание различных типов перитонэктомии было произведено у 13 пациентов.

После окончания основного этапа хирургического вмешательства все отделы брюшной полости дренировались 5-6 силиконовыми дренажами. Для интраоперационной химиотерапии использовался диализат митомицина С (12 мг/м^2 на 700 мл/м^2 1,5% глюкозы) при экспозиции 2 часа и температуре 41°C . Ранняя послеоперационная химиотерапия проводилась диализатом 5-фторурацила (500 мг/м^2 на 700 мл/м^2 1,5% глюкозы) при температуре 38°C , экспозиция 23 часа.

Непосредственные результаты

Течение послеоперационного периода в основной группе пациентов было обусловлено особенностями циторедуктивных оперативных вмешательств, а также проведением внутрибрюшной интра- и послеоперационной химиотерапий.

Послеоперационные осложнения возникли у 3 (6,3%) больных после выполнения циторедуктивных вмешательств: нагноение раны – в 1 наблюдении, абсцесс в малом тазу – у 1 пациента, нижнедолевая пневмония справа – у 1 больного. После паллиативной резекции ободочной кишки у 1 пациентки сформировался воспалительный инфильтрат в левой подвздошной области (лечение консервативное с положительным эффектом). У 1 больного было отмечено нагноение лапаротомной раны. В основной и контрольной группах больных летальных исходов не было.

Таким образом, частота хирургических осложнений при выполнении циторедуктивных операций и паллиативных резекций у больных с канцероматозом брюшины не отличалась и практически не превышала аналогичные показатели при радикальных операциях.

После выполнения циторедуктивных операций у 22 (46,8%) пациентов возник ряд специфических побочных эффектов, связанных с проведением внутрибрюшной интратерапии и ранней послеоперационной внутрибрюшной терапии. У 15 (31,9%) больных в послеоперационном периоде отмечался длительный (до 5-6 дней) выраженный парез желудочно-кишечного тракта, плохо купирующийся стандартными методиками лечения. У 2 (4,3%) больных были отмечены токсические реакции. При введении диализата 5-фторурацила в брюшную полость на 2-5-е сутки у 5 (10,6%) пациентов отмечались интен-

сивные боли в животе. У всех пациентов проводимое консервативное лечение имело положительный эффект.

После выписки из стационара всем больным проводилась системная химиотерапия в режиме Мейо (5-фторурацил + лейковорин), первый курс которой у больных как основной, так и контрольной группы начинался через месяц после операции.

Отдаленные результаты

Оценка эффективности циторедуктивных операций проводилась с учетом следующих показателей:

Количество рецидивов заболевания.

Длительность безрецидивного периода.

Качество жизни.

Выживаемость.

Средняя продолжительность жизни.

У больных основной группы рецидивы заболевания были диагностированы в 41 (87,2%) наблюдений. В течение года рецидивы были выявлены у 17 (41,5%) пациентов, в течение 2 лет – у 21 (51,2%), в течение 3 лет – у 3 (7,3%) больных.

У больных с перитонеальным раковым индексом более 5 рецидивы возникли во всех 30 (100,0%) наблюдениях. При $\text{PCI} \leq 5$ возврат заболевания отмечен у 11 (64,7%) из 17 пациентов.

Длительность безрецидивного периода у больных, которым были выполнены циторедуктивные операции в сочетании с внутрибрюшной химиотерапией, составила $9,5 \pm 1,5$ месяца. Данный показатель у 11 пациентов с $\text{PCI} \leq 5$ составил $14,5 \pm 2,5$ месяца; у 30 больных с $\text{PCI} > 5$ длительность безрецидивного периода была $7,0 \pm 1,5$ месяца ($P = 0,03$).

Качество жизни пациентов оценивалось по шкале WHO ECOG и признавалось хорошим при значениях 0 - 1 балл.

В течение первого года качество жизни было расценено как хорошее у 30 (63,8%) больных основной группы, и у 7 (22,6%) больных контрольной группы. В течение 2 лет качество жизни было хорошим у 12 (25,5%) пациентов основной группы, в течение 3 лет – у 5 (10,6%) больных.

Качество жизни было достоверно выше у тех пациентов, которым были произведены циторедуктивные вмешательства при $\text{PCI} \leq 5$.

Показатели выживаемости и средней продолжительности жизни у пациентов после выполнения циторедуктивных операций или паллиативных резекций имели статистически достоверные различия.

5-летняя выживаемость после циторедуктивных операций составила $10,2 \pm 5,8\%$, а

3-летняя – $17,9 \pm 6,8\%$. Средняя продолжительность жизни была $22,0 \pm 5,0$ месяца. После паллиативных резекций она была $9,0 \pm 3,0$ месяцев ($P = 0,0001$), а одногодичная выживаемость – $35,5 \pm 4,5\%$ (рис. 1).

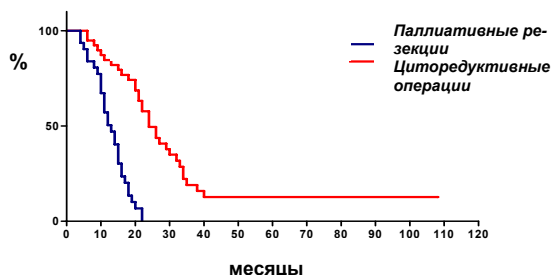


Рис. 1. Выживаемость больных основной и контрольной групп при раке ободочной кишки с канцероматозом брюшины ($P < 0,05$)

При анализе отдаленных результатов лечения больных, которым выполнялись циторедуктивные вмешательства, было проведено изучение прогностической ценности различных факторов на исход заболевания. Пол и возраст, локализация злокачественного новообразования у больных раком ободочной кишки с канцероматозом брюшины не имели прогностической ценности и на отдаленные результаты лечения влияния не оказывали. Также отсутствовали статистически достоверные различия при сравнении средней продолжительности жизни у больных с высоко- и умереннодифференцированными аденокарциномами и у пациентов с низкодифференцированными опухолями (несмотря на лучшие результаты у первых). Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах у больных с канцероматозом брюшины существенно не повлияло на отдаленные результаты лечения (рис. 2).

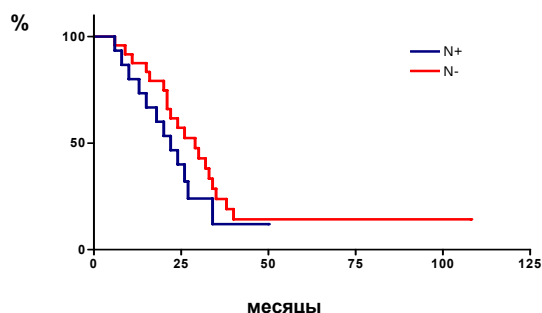


Рис. 2. Выживаемость больных после циторедуктивных операций в зависимости от поражения регионарных лимфатических узлов ($P > 0,05$)

Факторами, оказавшими статистически достоверное влияние на среднюю продолжительность жизни у больных основной группы, были количество метастазов на брюшине (определяемое по величине перитонеального ракового индекса) и преимущественное поражение париетальной или висцеральной брюшины.

При значениях $PCI \leq 5$ наблюдалось значительное увеличение медианы выживаемости по сравнению с пациентами, у которых перитонеальный раковый индекс был более 5.

5-летняя выживаемость после циторедуктивных операций при $PCI \leq 5$ составила $26,7 \pm 10,8\%$, а 3-летняя – $46,7 \pm 8,8\%$. При этом средняя продолжительность жизни (медиана выживаемости) была $30,0 \pm 8,5$ месяца. После циторедуктивных операций при $PCI > 5$ медиана выживаемости составляла $17,5 \pm 7,0$ месяца. Различия между показателями статистически достоверны ($P = 0,0005$) (рис. 3).

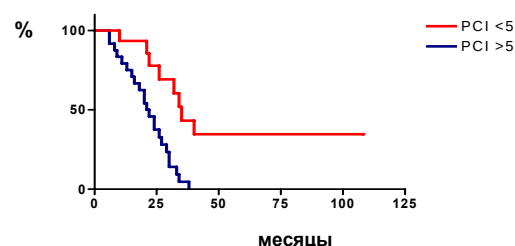


Рис. 3. Выживаемость после циторедуктивных операций в зависимости от величины перитонеального ракового индекса ($P < 0,05$).

Статистически достоверная разница выживаемости отмечается после года наблюдения за больными. У пациентов с перитонеальным раковым индексом более 5 не удалось достигнуть 5-летней и 3-летней выживаемости; однако большинство пациентов данной группы (2/3) живут более года. После выполнения циторедуктивных вмешательств в сочетании с внутрибрюшной химиотерапией из 15 больных с $PCI \leq 5$ более 3 лет прожили 7 пациентов, а более 5 лет – 4 больных.

Поражение висцеральной брюшины значительно ухудшало отдаленные результаты лечения и снижало медиану выживаемости. Средняя продолжительность жизни после циторедуктивных операций с изолированным метастатическим поражением париетальной брюшины составила $27,0 \pm 6,5$ месяца, а при вовлечении висцеральной брюшины – $15,5 \pm 9,5$ месяца. При этом имеются статистически достоверные отличия ($P = 0,006$) (рис. 4).

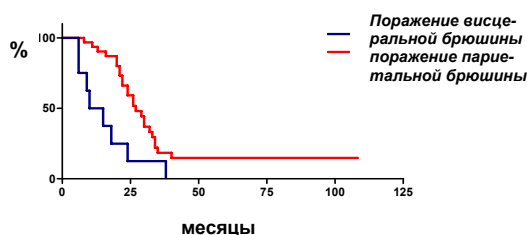


Рис. 4. Выживаемость больных после циторедуктивных операций в зависимости от поражения париетальной или висцеральной брюшины ($P < 0,05$)

Заключение

Канцероматоз брюшины при раке ободочной кишки является наиболее неблагоприятной распространенной формой заболевания с крайне плохим прогнозом. Диагностика канцероматоза, особенно при малых значениях перитонеального ракового индекса, на дооперационном этапе представляет значительные трудности.

Непосредственные результаты выполнения циторедуктивных операций свидетельствуют о том, что не возрастает количество послеоперационных осложнений. Следует отметить, что в послеоперационном периоде отмечаются специфические осложнения, связанные с проведением внутрибрюшной хи-

миотерапии, что, однако, не ведет к увеличению послеоперационной летальности. Выполнение циторедуктивных операций в сочетании с внутрибрюшной химиотерапией и последующей системной химиотерапией позволяет увеличить продолжительность жизни больных и значительно улучшить ее качество. При сравнении средней продолжительности жизни больных раком ободочной кишки с канцероматозом брюшины, которым были выполнены циторедуктивные операции в сочетании с внутрибрюшной химиотерапией, единственными факторами, влияющими на прогноз, являются величина перитонеального ракового индекса и вовлечение париетальной или висцеральной брюшины. Отдаленные результаты были значительно лучше при малых значениях перитонеального ракового индекса и при изолированном поражении париетальной брюшины. Другие факторы на течение и исход заболевания значительного влияния не оказали.

Таким образом, применение циторедуктивных операций в сочетании с внутрибрюшной химиотерапией при раке ободочной кишки с канцероматозом брюшины имеет онкологическое обоснование и является методом выбора у данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Китаев, А.В. Опыт применения гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии при распространенном раке органов брюшной полости / А.В. Китаев, В.П. Петров, Ю.В. Немытин // Вест. Мос. онкол. общества. – 2006. – № 6-8. – С. 5-6.
2. Тарасов, В.П. Возможности хирургии в лечении диссеминированных форм колоректального рака, сопровождающегося канцероматозом брюшины / В.П. Тарасов, М.В. Виноградова // VIII Рос. онкол. конгресс: Тез. докл. – М., 2004. – С. 114-116.
3. Aarts, F. Timing of adjuvant radioimmunotherapy after cytoreductive surgery in experimental peritoneal carcinomatosis of colorectal ____ / F. Aarts, M.J. Koppe // Ann. Surg. Oncol. – 2007. – Vol. 2, № 14. – P. 533-540.
4. Gordon, P.H. Principles and Practice of surgery for the colon rectum and anus / P/H/ Gordon, S. Nivavongs. – 1999.
5. Gomes Portilla, A. Second-look surgery after cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: analysis of prognostic features / A. Gomes Portilla, P.H. Sugarbaker, D. Chang // World. J. Surg. – 1999. – Vol. 23. – P. 23-29.
6. Jacquer, P. Peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal malignancy: natural history and new prospects for management / P. Jacquer, J. Vidal-Jove, B. Zhu // Acta Clin. Belg. – 1994. – P. 191-197.
7. McQuellon, R.P. Quality of life after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (TPHC) for peritoneal carcinomatosis [abstract.] / R.P. McQuellon, B.W. Loggie, R.A. Fleming [et al.] // Am. Soc. Clin. Oncol. – 1997. – Vol. 16. – P. 76.
8. Morson, B.C. Gastrointestinal Pathology / B.C. Morson, I.M. Dawson. – Oxford: Blackwell Scientific, 1972.
9. Pesticau, S. Treatment of primary colon cancer with peritoneal carcinomatosis: comparison of concomitant vs. delayed management / S. Pesticau, P.H. Sugarbaker // Diseases of the colon and rectum. – 2000. – Vol. 43. – P. 1341-1348.
10. Sars, S. Targeted intraabdominal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis / S. Sars, M. Lohr // Universitite of Gottingen, Germany «cancer treatment and reseach». – 2007. – Vol. 134. – P. 469-482.

11. Sugarbaker, P.H. Management of peritoneal-surface malignancy: the surgeon's role / P.H. Sugarbaker // Arch. Surg. – 1999. – Vol. 384. – P. 576-587.
12. Sugarbaker, P.H. Laboratory and clinical basis for hyperthermia as a component of intracavitary chemotherapy / P.H. Sugarbaker // Int. J. Hyperthermia. – 2007. – Vol. 8. – P. 23-28.

УДК 618.19.-006.6-033.2:611.42-089

© Ш.Х. Ганцев, М.Г. Галеев, А.А. Галлямов, Р.Ш. Ишмуратова, 2007

Ш.Х. Ганцев, М.Г. Галеев, А.А. Галлямов, Р.Ш. Ишмуратова, СУБЗОНАЛЬНАЯ ЛИМФАТИЧЕСКАЯ ДИССЕКЦИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Клиника онкологии Башкирского государственного медицинского университета
(директор - профессор Ш.Х. Ганцев), г. Уфа*

В статье отражены новые хирургические технологии органосохраняющих операций при раке молочной железы на путях лимфатического оттока. Для выделения сторожевого лимфатического узла и мобилизации путей лимфатического оттока использована технология сонолиподеструкции. Выполнено 10 органосохраняющих операций по новой технологии, из них 3 - с сегментарной лимфатической диссекцией. Ближайшие результаты лечения больных положительные.

Ключевые слова: рак молочной железы, сегментарная лимфатическая диссекция, сонолиподеструкция.

Sh. Kh. Gantsev, M.G. Galeev, A.A. Gallyamov, R.Sh. Ishmuratova SUBZONAL LYMPHATIC DISSECTION DURING SURGERY FOR BREAST CANCER – NEW APPROACHES

New surgical techniques of organ preserving operations for breast cancer on lymphatic outflow ways are presented in the paper. Sonolipodestruction technology is used for determining the guard lymph node and mobilization of lymphatic outflow ways. Ten organ preserving surgeries have been performed using new techniques. Three out of them were segment lymphatic dissections. Satisfactory results have been reported with the use of new techniques. Fig. 6. References – 4 items.

Key words: breast cancer, segment lymphatic dissection, sonolipodestruction.

Отделение маммологии в Башкирском онкологическом диспансере функционирует с 1980 года. За это время пролечено более 21000 больных, из них по поду рака – 16250. В динамике растет число операций. Так, в 1981 г. выполнено 367 операций, в 1996 г. - 700, в 2006 г. - 911 операций. Из числа радикальных операций 18,5% составляют органосохраняющие вмешательства.

В настоящее время основным методом лечения рака молочной железы (РМЖ) является хирургический. При этом необходимо отметить рост числа операций с сохранением значительной части молочной железы, что очень важно с позиции качества жизни пациентов и эстетической реабилитации. В то же время органосохраняющие операции на путях лимфатического оттока практически не выполняются [1]. Как правило, рассматриваются два варианта – тотальная подмышечная или расширенная лимфатическая диссекция регионарного уровня или лимфатическая система остается неприкосновенной.

В настоящем исследовании перед нами стоял вопрос определения возможности органосохраняющей лимфатической диссекции при раке молочной железы. В связи с минимальным количеством информации в специ-

альной литературе сведений о подобных вмешательствах можно полагать, что эта техническая задача отличается новизной [2].

Пользуясь картой регионарного лимфатического аппарата молочной железы, можно констатировать, что метастазы при РМЖ могут распространяться по 4 зонам регионарного лимфообращения [4].

1. Подмышечный регион: I уровень - нижние подмышечные узлы; II – средние подмышечные узлы; III - верхние (апикальные) подмышечные узлы.

2. Подключичный регион.

3. Окологрудный регион.

4. Надключичный регион.

Учитывая, что основной регионарный лимфатический бассейн при РМЖ - это подмышечный и то, что именно этот регион/зона анатомически формируется из трех анатомических уровней, наше исследование выполнено на этой модели лимфообращения.

Субзональная (органосохраняющая) лимфатическая диссекция может выполняться в следующих технических вариантах:

1. Острая «слепая» лимфатическая диссекция (иссечение жировой ткани с лимфатическими узлами определенного уровня).

2. Субзональная «зрячая» лимфатиче-