

© Коллектив авторов, 2011
УДК 616.345/.351-006.6-033.2:616.24-006.6-089.87

А.В. Решетов¹, С.М. Лазарев¹, Р.В. Орлова², П.К. Яблонский³, Ф.М. Маркин⁴

ЦИТОРЕДУКТИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ВНУТРИЛЕГОЧНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

¹ Кафедра хирургических болезней с курсом малоинвазивной хирургии, эндоскопии и лазерных медицинских технологий (зав. — проф. С.М. Лазарев) ГОУВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова Росздрава», ² кафедра онкологии с курсом радиологии СПбМАПО (зав. — О.Г. Хурцилава),

³ медицинский факультет Санкт-Петербургского государственного университета (зав. — проф. П.К. Яблонский),

⁴ Городская больница № 17 (главврач — В.П. Козлов), Санкт-Петербург

Ключевые слова: колоректальный рак, внутрилегочные метастазы, циторедуктивная операция.

Введение. На сегодняшний день статистические данные свидетельствуют о том, что в России колоректальный рак (КРР) занимает одну из ведущих позиций. За последние 5 лет рак толстой и прямой кишки переместился в структуре онкологической заболеваемости населения Российской Федерации с 6-го на 4-е место [1]. В структуре смертности от злокачественных новообразований колоректальный рак занимает 3-е место, составляя 10,8% у мужчин и 15,6% — у женщин [2]. Такие высокие показатели смертности связаны с тем, что, как показывают результаты наблюдения, даже радикально оперированные пациенты не менее чем в 50% случаев погибают в дальнейшем от удаленных метастазов [3]. Поэтому лечение диссеминированных форм этого заболевания представляет значительный интерес для современной клинической онкологии. Одним из важных вопросов в контексте решения этой проблемы является вопрос лечения внутрилегочных метастазов, которые встречаются у этой категории больных с частотой, достигающей 10% случаев [10, 12]. Хирургическое лечение в данной группе пациентов применяется уже достаточно давно, и многие авторы сообщают о благоприятных удаленных результатах [4, 11]. Однако достижения онкологии последних лет привели к созданию лекарственных препаратов, которые позволяют значительно улучшить результаты лечения без паллиативных вмешательств [1, 15, 17]. Кроме того, хирургическому лечению подвергаются довольно ограниченная часть больных с внутрилегочными метастазами, в то время как системная терапия применяется по более широким

показаниям, что не может не влиять на конечные результаты лечения. Это приводит к закономерной постановке вопроса: «А действительно ли хирургическое лечение приводит к продлению жизни данных пациентов?». Исследования последних лет показали, что если около ½ больных с диссеминированными формами КРР погибают в ближайшие 6–7 мес, то вторая ½ живут даже без системного противоопухолевого лечения достаточно продолжительное время. Все вышеперечисленное заставляет задуматься о целесообразности использования хирургических методов лечения у данной категории больных. Свидетельством актуальности этого вопроса было обсуждение его на крупнейших форумах торакальных хирургов и решения вопроса о целесообразности проведения сравнительных исследований различных методов лечения внутрилегочных метастазов [6]. В связи с этим мы поставили целью нашего исследования изучить результаты хирургического лечения внутрилегочных метастазов колоректального рака и сравнить их с результатами других методов лечения.

Материал и методы. В исследование включены 112 пациентов с внутрилегочными метастазами КРР, находившихся на лечении в период с 1990 по 2006 г. Все больные ранее были радикально оперированы по поводу КРР. Условиями включения в исследование было отсутствие местного рецидива и удаленных метастазов внелегочной локализации. Сроки наблюдения за больными составили в среднем 34,5 мес (от 4 до 74). Для оценки сроков жизни в различных группах больных использовались медиана выживаемости (M) и средняя выживаемость с ее стандартной ошибкой. Графическая демонстрация осуществлена с помощью кривых Каплана—Майера. Кроме определения вышеуказанных показателей, проводили многофакторный анализ выживания (функций продолжительности жизни) в зависимости от различных факторов, что осуществлялось методами регрессионного ана-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных с внутрилегочными метастазами КРР, включенных в исследование

Признаки	Метод лечения			
	Циторедуктивная операция (n=71)		Полихимиотерапия (n=41)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Пол:				
мужчины	42	59,2	22	53,7
женщины	29	40,8	19	46,3
Возраст, лет:				
до 40	8	11,3	6	14,6
40–60	33	46,5	25	61,0
более 60 лет	30	42,3	10	25,4
Количество метастазов:				
солитарные	47	66,2	7	17,1
единичные	9	12,7	19	46,3
множественные	15	21,1	15	36,6
Локализация метастазов:				
односторонние	59	83,1	29	71,0
двусторонние	12	16,9	12	29,0
Вторичное лимфогенное метастазирование	25	35,2	11	26,8
Размеры метастатического узла, см:				
до 2	12	16,9	19	46,3
2–4	30	42,3	14	28,3
более 4	19	26,8	10	25,4
Безрецидивный период, мес:				
до 12	16	22,5	12	29,2
12–24	23	32,4	18	44,0
более 24	32	45,1	11	26,8

В случаях билатеральных поражений оперированы 12 больных, 8 из которых подверглись одномоментным операциям, а 4 — последовательным с интервалами между вмешательствами от 4 до 8 нед. Из 8 пациентов, оперированных одномоментно, 6 выполняли множественные атипичные резекции, в 2 случаях лобэктомия с одной стороны дополнялась атипичной резекцией с другой. Последовательно оперировали 2 пациентов, у которых с одной стороны выполняли объем операции, превышающий лобэктомию, а с другой — атипичные резекции. Также последовательно оперировали 2 пациентов, низкие функциональные резервы которых не позволили выполнить эти операции одномоментно.

Во всех случаях проводили ревизию лимфатического аппарата корня легкого и средостения с последующим экспресс-морфологическим исследованием. При его поражении выполнялась лимфодиссекция.

В послеоперационном периоде проводилось стандартное лечение, включающее кратковременную профилактическую антибактериальную терапию, терапию антикоагулянтами, коррекцию водно-электролитных расстройств. В дальнейшем 32 (28,6%) из этих пациентов получали системное противоопухолевое лечение. Химиотерапию на основе 5-фторурацила (схема Mayo) проводили в 14 (12,5%) случаях, в сочетании с оксалиплатином — 8 (7,1%) больным, иринотеканом — 6 (5,4%). 3 (2,7%) пациентов получали в послеоперационном периоде кселоду, 1 — митомицин (0,9%).

У 41 (39,3%) пациента проводили различные виды системной химиотерапии, без применения хирургических методов лечения. 22 (19,6%) пациента лечились с применением схемы Mayo, 10 (8,9%) — по схеме FOLFOX, 6 (5,4%) — FOLFIRI. 3 (2,7%) больных получали химиотерапию по схеме XELOX.

Для сравнительной оценки результатов лечения оперированных и не оперированных пациентов искусственно формировали группы из сходных пар больных, используя U-критерий Манна—Уитни. Таким образом, были выделены

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов с внутрилёгочными метастазами КРР групп сравнения, сформированных с использованием U-критерия Манна—Уитни

Признаки	Метод лечения			
	Полихимиотерапия (n=21)		Циторедуктивная операция (n=21)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Возраст, лет:				
до 40	—	—	2	9,5
от 40 до 60	8	38,0	8	38,0
старше 60	13	62	11	51,5
Пол:				
мужчины	11	52,4	13	61,9
женщины	10	47,6	8	38,1
Безрецидивный период, мес:				
от 0 до 12	9	42,9	11	52,4
от 12 до 24	5	23,8	7	33,3
от 24 и более	7	33,3	3	14,3
Количество метастазов:				
солитарные (n=1)	3	14,3	11	52,4
единичные (n≤3)	10	47,6	3	14,3
множественные (n>3)	8	38,1	7	33,3
Локализация метастазов:				
односторонние	15	71,4	16	76,2
двусторонние	6	28,6	5	23,8
Размеры метастазов, см:				
до 2	9	42,9	5	23,8
от 2 до 4	4	19	6	28,6
более 4	8	38,1	10	47,6
Лучевая терапия	3	14,3	4	19
Вторичное лимфогенное метастазирование	11	52,4	11	52,4

Признаки	Циторедуктивная операция (n=34)		Циторедуктивная операция+ПХТ (n=29)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Возраст, лет:				
до 40	—	—	1	3,4
от 40 до 60	15	44,1	15	51,7
старше 60	19	55,9	13	44,8
Пол:				
мужчины	23	67,6	16	55,2
женщины	11	32,4	13	44,8
Безрецидивный период, мес:				
от 0 до 12	10	29,4	8	27,6
от 12 до 24	11	32,4	12	41,4
от 24 и более	13	38,2	9	31
Количество метастазов:				
солитарные (n=1)	24	70,6	17	58,6
единичные (n≤3)	3	8,8	5	17,2
множественные (n>3)	7	20,6	7	24,1
Локализация метастазов:				
односторонние	29	85,3	24	82,8
двусторонние	5	14,7	5	17,2
Размеры метастазов, см:				
до 2	8	23,5	7	24,1
от 2 до 4	17	50	16	55,2
более 4	9	26,5	6	20,7
Лучевая терапия	4	11,8	7	24,1
Вторичное лимфогенное метастазирование	9	26,5	11	38

Таблица 3

Клиническая характеристика пациентов, оперированных в объеме полной циторедукции, и оперированных пациентов, в последующем получивших системную полихимиотерапию, сформированных с использованием U-критерия Манна—Уитни

2 группы по 21 пациенту в каждой с отсутствием значимых различий по основным прогностическим факторам ($p=0,05$ и более), что позволило провести корректное сравнение результатов лечения (табл. 2).

Среди оперированных пациентов проводили анализ влияния паллиативной химиотерапии на результаты лечения. С этой целью также при помощи U-критерия Манна—Уитни сформировали 2 группы: 34 пациента, получивших только хирургическое лечение, и 29 пациентов, которые в дополнение к хирургическому лечению получили системную химиотерапию (табл. 3).

Результаты и обсуждение. Всех оперированных пациентов выписали в сроки от 7 до 15 дней после операции, среднее пребывание в стационаре составило 12 дней. У 12 (16,9%) больных развились послеоперационные осложнения. В 3 случаях развилась пневмония оперированного легкого, легочно-сердечная недостаточность, потребовавшая длительного лечения в условиях реанимационного отделения — в 4 случаях. Нарушения сердечного ритма, потребовавшие медикаментозного лечения, имели место у 4 больных. В 6 случаях послеоперационное течение осложнилось замедленным расправлением легкого, у 2 пациентов выполняли реторакотомию в связи с внутриплевральным кровотечением. Ни в одном из случаев имевшие место послеоперационные осложнения не явились препятствием для проводимой впоследствии полихимиотерапии или лучевого лечения, если таковые проводились.

В группе оперированных больных были определены следующие показатели выживаемости: средняя продолжительность жизни составила 49 мес, при медиане выживаемости — 29 мес. Эти данные могут свидетельствовать о преимуществах хирургического лечения, так как, по последним данным, медиана выживаемости при системной терапии колеблется от 20 до 22 мес [6, 15, 17].

Динамические показатели выживаемости оперированных больных графически представлены на рис. 1.

По нашим данным, 1-годичная выживаемость составила 97% с закономерным снижением показателей 5-летней выживаемости до 25%. Также отметили и 10-летнюю выживаемость, которая составила 17%. Подобные данные получены M.Inoue и соавт. [7] и Y.Saito и соавт. [13], сообщавшими о 5-летней выживаемости в 45,3 и 58,6%. В публикациях последних лет сообщают о медиане выживаемости от 23,8 до 43,5 мес [14].

Сравнительный анализ показателей выживаемости в псевдорандомизированных группах больных с внутрилегочными метастазами КРР показал преимущества хирургического лечения. Средняя продолжительность жизни была выше у пациентов, которым выполнена циторедуктивная операция: она составила $(25,4 \pm 5,3)$ мес, при меди-

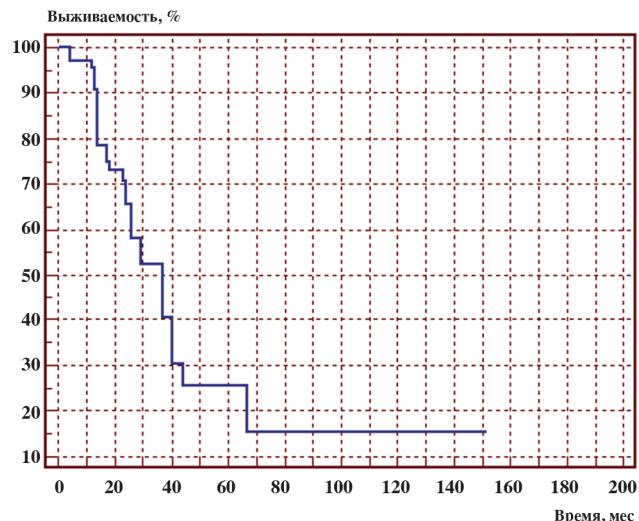


Рис. 1. Динамические показатели выживаемости пациентов с внутрилегочными метастазами КРР, оперированных в объеме полной циторедукции по Каплану—Мейеру.

ане выживаемости 24 мес. В группе пациентов, получавших симптоматическую полихимиотерапию (ПХТ), эти показатели были соответственно $(15,9 \pm 3,1)$ мес и 10 мес. Динамические показатели выживаемости данных больных графически представлены на рис. 2, на котором видно, что годичная выживаемость составила 60% в группе получавших симптоматическую ПХТ и 96% — при полной циторедукции.

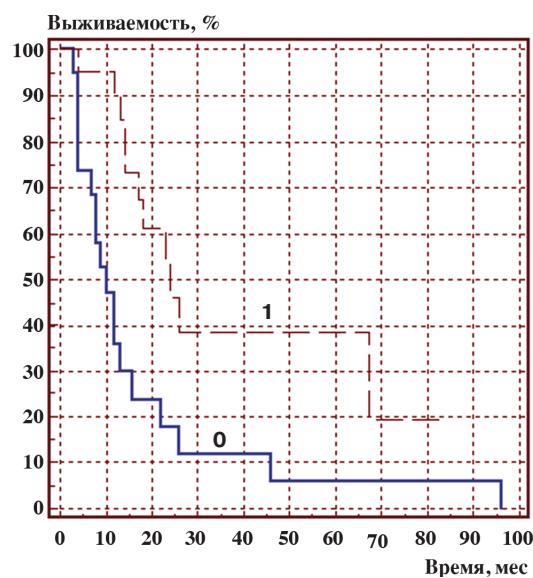


Рис. 2. Кривая зависимости показателей выживаемости от вида проведенного лечения у больных с внутрилегочными метастазами КРР по Каплану—Мейеру.

0 — больные, получавшие ПХТ; 1 — больные, которым выполнены циторедуктивные операции.

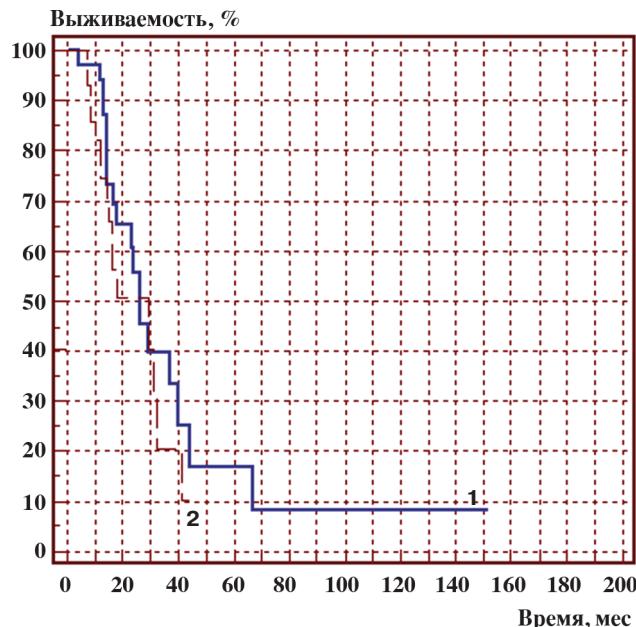


Рис. 3. Кривая зависимости показателей выживаемости от вида проведенного лечения у больных с внутрилегочными метастазами КРР по Каплану-Майеру.

1 — циторедуктивная операция; 2 — циторедуктивная операция+паллиативная химиотерапия.

Пятилетний временной интервал во 2-й группе больных составил 38%, что достоверно выше ($p=0,003$), чем в 1-й группе, — 8%. Хотя в доступной литературе мы не нашли аналогичных исследований, представленные в литературе данные косвенно указывают на достоверность полученного результата. Так, если при активном лечении данной категории пациентов с использованием хирургических методов многочисленные авторы сообщают о 5-летней выживаемости, достигающей 30%, 56% и медиане выживаемости 23–46 мес [8, 16], то при использовании даже самых современных цитостатиков сообщают о более скромных результатах [15, 17].

Сравнительный анализ показателей выживаемости у оперированных больных с внутрилегочными метастазами КРР показал, что они достоверно не отличаются в зависимости от того, получали впоследствии пациенты паллиативную химиотерапию или нет — Logrank test: $p=0,29$ ($p>0,05$). Результаты представлены на рис. 3.

Отсутствие различий возможно связано с небольшим количеством пациентов в выборке или тем, что в нашем исследовании не всем пациентам, а только 14 проводили химиотерапию с использованием современных цитостатиков (оксалиплатин или иринотекан). Тем не менее, проведенные исследования достоверно свидетельствуют, что при возможности выполнить полную циторедукцию хирургический метод должен быть ведущим у пациентов с внутрилегочными метастазами КРР.

Далее проводили статистически обоснованный многофакторный регрессионный анализ для определения факторов, наиболее влияющих на выживаемость больных, подвергнутых циторедуктивному хирургическому лечению. Результаты представлены в табл. 4.

Выявлено, что прогностическое значение имело лишь наличие вторичного лимфогенного метастазирования ($p=0,0024$) и количество метастазов ($p=0,0175$). Остальные признаки оказались достоверно не влияли результаты лечения. Адекватность вычисленной регрессионной модели Кокса по функции χ^2 была достоверна ($p=0,0032$). Учитывая полученные данные, провели одновариантный анализ выживаемости оперированных больных в зависимости от вторичного лимфогенного метастазирования и количества метастазов, результаты представлены на рис. 4, 5.

Из рис. 4 видно, что медиана выживаемости у больных с вторичным лимфогенным метастазированием составляет 17 мес, тогда как при его отсутствии — 44 мес. Различие в результатах лечения в зависимости от количества метастазов было

Таблица 4

Многофакторный анализ (регрессионная модель Кокса) больных с внутрилегочными метастазами КРР, подвергшихся полной циторедуктивной операции

Фактор	Коэффициент регрессии (b)	Стандартная ошибка (SE)	Значимость (p)	Коэффициент риска (Exp b)	Доверительный интервал, %	
					-95	+95
Пол, м/ж	-0,7428	0,6249	0,2346	0,4758	0,1407	1,6092
Возраст, лет	-0,0792	0,5433	0,8841	0,9239	0,3203	2,6651
Безрецидивный период, лет	-0,0783	0,2966	0,7919	0,9247	0,5186	1,6489
Количество метастазов	-1,6951	0,7137	0,0175	0,1836	0,0456	1,7156
Вторичное лимфогенное метастазирование	1,9926	0,6564	0,0024	7,3345	2,0393	26,3787
Размер метастаза, мм	-0,1067	0,6666	0,8728	0,8988	0,2450	3,2975

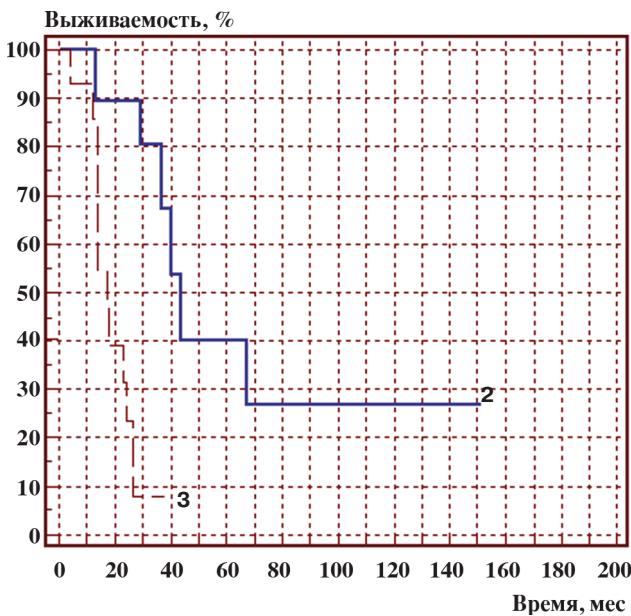


Рис. 4. Кривая зависимости показателей выживаемости от наличия вторичного лимфогенного метастазирования у оперированных больных с внутрилегочными метастазами КРР по Каплану–Мейеру.
2 – нет; 3 – есть.

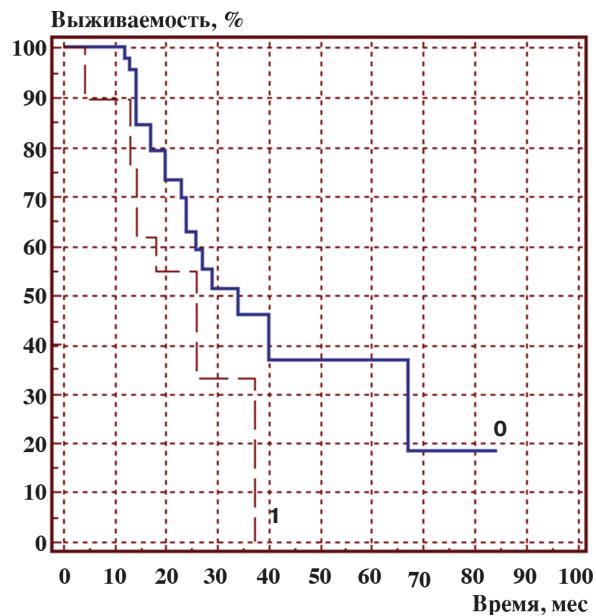


Рис. 5. Кривые зависимости показателей выживаемости от количества метастазов в лёгких у оперированных больных с КРР по Каплану–Мейеру.

0 – множественные метастазы; 1 – единичные метастазы.

незначительным ($p=0,0141$), хотя обратная пропорциональная зависимость между количеством метастазов и выживаемостью прослеживается. Выживаемость при солитарных метастазах была несколько лучше ($M=35$), чем у пациентов с множественными метастазами ($M=26$) (см. рис. 5). О вторичном лимфогенном метастазировании и количестве метастазов, как о негативном прогностическом факторе, сообщают большинство исследователей [10, 14]. В отличие от полученных данных в большинстве исследований указывают также на влияние длительности БП на результаты лечения.

Таким образом, проведенные исследования показывают, что активная хирургическая тактика при лечении пациентов с внутрилегочными метастазами КРР является обоснованной. При планировании операции следует обращать внимание на возможность вторичного лимфогенного метастазирования и количество метастазов.

Выводы. 1. Циторедуктивные операции по удалению внутрилегочных метастазов у больных с КРР являются эффективным методом лечения данной категории пациентов, позволяя увеличить медиану выживаемости более чем в 2 раза по сравнению с аналогичным показателем в группе больных, подвергнутых паллиативной химиотерапии.

2. Паллиативная химиотерапия не оказывает статистически достоверно значимого влияния на выживаемость больных, которым удалены внутрилегочные метастазы КРР в объеме полной циторедукции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2006 г. // Вестн. РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН.–2008.–Т. 19, № 2 (прил. 1).–С. 52–90.
- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2006 г. // Там же.–С. 91–119.
- Моисеенко В.М., Урманчеева А.Ф., Хансон К.П.. Лекции по фундаментальной и клинической онкологии.–СПб.: Изд-во Н-Л, 2004.–703 с.
- Трякин А.А. Лекарственное лечение метастатического колоректального рака // Практ. онкол.–2005.–№ 2.–С. 112–118.
- Baron O., Amini M., Duvean D. et al. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma. Five-year survival and main prognostic factors // Eur. J. Cardiothorac. Surg.–1996.–Vol. 10.–P. 347–351.
- Hurwitz H., Feirenbaer L., Novotny W. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer // New Engl. J. Med.–2004.–Vol. 350.–P. 2335–2342.
- Inoue M., Onta M., Iuchi K. et al. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma // Ann. Thorac. Surg. 2004.–Vol. 78, № 1.–P. 238–244.
- McAfee M., Allen M., Trastec V. et al. Colorectal lung metastases: Result of surgical excision // Ann. Thorac. Surg.–1992.–Vol. 53.–P. 780–786.

9. McCormack P., Ginsberg R. Current management of colorectal metastases to lung // Chest Surg. Clin. North Am.—1996.—Vol. 8.—P. 119–126.
10. Pfanschmidt J., Klode J., Muley T. et al. Nodal involvement at the time of pulmonary metastasectomy: experiences in 245 patients // Ann. Thorac. Surg.—2006.—Vol. 81.—P. 448–454.
11. Pop D., Venissac N., Leo D. Surgical treatment of pulmonary metastases of colorectal cancer. Do the indication evolved // Br. J. Surg.—2004.—Vol. 129.—P. 589–595.
12. Rena O., Casadio C., Viano F. et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: factors influencing prognosis. Twenty-year experience // Eur. J. Cardiothorac. Surg.—2002.—Vol. 21.—P. 906–912.
13. Saito Y., Omiya H., Kohno K. et al. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.—2002.—Vol. 124, № 5.—P. 1007–1013.
14. Shah S.A., Haddad R., Al Sukhni W. et al. Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma // J. Am. Coll. Surg.—2006.—Vol. 202, № 3.—P. 468–475.
15. Turk P.S., Wanebo H.J. Results of surgical treatment of non-hepatic recurrence of colorectal carcinoma // Cancer.—1993.—Vol. 71.—P. 4267–4277.
16. Zink S., Kayser G., Gabius H. et al. Survival, disease-free interval, and associated tumor features in patients with colon/rectal carcinoma and their resected intra-pulmonary metastases // Eur. J. Cardiothorac. Surg.—2001.—Vol. 19.—P. 908–913.
17. Wilking N., Petrelli N.J., Herrera L. et al. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal adenocarcinoma // Dis. Colon Rectum.—1985.—Vol. 28.—P. 562–564.

Поступила в редакцию 02.02.2011 г.

A.V.Reshetov, S.M.Lazarev, R.V.Orlova, P.K.Yablonsky, F.M.Markin

CYTOREDUCTIVE OPERATIONS IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH INTRAPULMONARY METASTASES OF COLORECTAL CARCINOMA

An analysis of results of treatment of 112 patients with metastases of intrapulmonary colorectal carcinoma (CRC) for the period from 1990 to 2006 has shown that cytoreductive operations for excision of the metastases are an effective method of treatment of this category of patients which allows a two times increased survival median as compared with analogous index in the group of patients exposed to palliative chemotherapy. Palliative chemotherapy fails to have statistically significant influence to survival of patients who have ablated intrapulmonary CRC metastases in the volume of complete cytoreduction.