

Комплексное лечение больных раком прямой кишки с синхронными отдаленными метастазами

В.А. Алиев, Ю.А. Барсуков, З.З. Мамедли, В.В. Макарова, Д.В. Кузьмичев, А.В. Николаев,
И.Ш. Тагаев, Н.А. Доброва, Р.И. Тамразов, Х.Э. Джумабаев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Вячеслав Афандиевич Алиев afandi@inbox.ru

Цель исследования — изучить непосредственные и отдаленные результаты хирургического, комбинированного и комплексного лечения больных метастатическим раком прямой кишки.

Материалы и методы. Данная работа основана на ретроспективном анализе проспективно собранной базы данных результатов лечения больных раком прямой кишки, которым проводилось хирургическое, комбинированное (операция и химиотерапия) и комплексное (химиолучевая терапия, операция и химиотерапия) лечение в проктологическом отделении ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 1999 г. по июнь 2015 г. Исследуемые параметры включали общую выживаемость, частоту послеоперационных осложнений, частоту послеоперационной летальности, частоту осложнений химиолучевой терапии.

Результаты. Всего в исследуемые 3 группы вошло 366 пациентов. Общая 2-летняя выживаемость в 3-й группе (комплексное лечение) составила 83 % по сравнению с 40 % в 1-й и 2-й группах, медиана выживаемости — 43 мес по сравнению с 18 мес во 2-й группе и 14 мес в 1-й группе, частота послеоперационных осложнений — 19 % в 1-й группе, 13,4 % — во 2-й, 15,1 % — в 3-й. Послеоперационная летальность (1,1 %) зафиксирована только в 3-й группе.

Выводы. Комплексный подход лечения позволяет значительно увеличить показатели общей выживаемости больных метастатическим раком прямой кишки без повышения риска послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: колоректальный рак, хирургическое лечение, комбинированное лечение, комплексное лечение

Для цитирования: Алиев В.А., Барсуков Ю.А., Мамедли З.З. и др. Комплексное лечение больных раком прямой кишки с синхронными отдаленными метастазами. Онкологическая колопроктология 2018;8(4):47–59.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-4-47-59

Comprehensive treatment of rectal cancer patients with synchronous distant metastases

V.A. Aliev, Yu.A. Barsukov, Z.Z. Mamedli, V.V. Makarova, D.V. Kuzmichev, A.V. Nikolaev,
I.Sh. Tataev, N.A. Dobrova, R.I. Tamrazov, Kh.E. Dzhumabaev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective: to analyze short-term and long-term outcomes of surgical, combination, and comprehensive treatment in patients with metastatic rectal cancer.

Materials and methods. We performed a retrospective analysis of prospectively collected data on the outcomes of rectal cancer patients receiving surgical, combination (surgery + chemotherapy), or comprehensive (chemoradiotherapy + surgery + chemotherapy) treatment in the Department of Proctology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, between 1999 and 2015. We assessed overall survival, frequency of postoperative complications, postoperative death rates and frequency of complications associated with chemoradiotherapy.

Results. The study included 366 patients that were divided into 3 groups according to the treatment strategy. The 2-year survival rate was 83 % in group 3 (comprehensive treatment) vs 40 % in groups 1 and 2. Median survival was 43 months in group 3 compared to 18 and 14 months in groups 2 and 1 respectively. The number of postoperative complications was 19 %, 13.4 %, and 15.1 % in groups 1, 2 and 3 respectively. There was one postoperative death (1.1 %) in group 3.

Conclusion. Comprehensive treatment significantly improves overall survival of rectal cancer patients without increasing the risk of postoperative complications.

Key words: colorectal cancer, surgery, combination treatment, comprehensive treatment

For citation: Aliev V.A., Barsukov Yu.A., Mamedli Z.Z. et al. Comprehensive treatment of rectal cancer patients with synchronous distant metastases. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2018;8(4):47–59.

Введение

Развитие методов комбинированного и комплексного лечения больных диссеминированным раком прямой кишки (РПК) привело к значительному улучшению отдаленных результатов лечения в данной группе пациентов. Использование предоперационной лучевой терапии входит в стандарты лечения локализованного и местно-распространенного РПК. Роль данного метода у пациентов с метастатической формой заболевания остается дискуссионной.

Первый шаг по использованию химиотерапии для лечения РПК сделали С. Heidelberger и соавт. (1957), применившие 5-фторурацил [1]. В 2013 г. Р. Соогау и соавт. показали высокую эффективность сочетания интенсивной химиотерапии и радикальной лучевой терапии при метастатическом РПК [2]. Т.Н. van Dijk и соавт. (2010) впервые опубликовали результаты радикальных хирургических вмешательств у больных РПК с синхронными отдаленными метастазами, выполненных после комбинации курса лучевой терапии с лекарственной терапией, с высокими показателями выполнения R0-резекций; 2-летняя общая выживаемость составляла 80 %, токсичность была приемлема, а связанные с лечением смертельные случаи не встречались [3]. J. Suarez и соавт. (2010) сообщили об использовании длительного облучения первичной опухоли до суммарной очаговой дозы 50 Гр в течение 4 нед с одновременным применением двухнедельной предоперационной химиотерапии (по схеме XELOX) при РПК с синхронными отдаленными метастазами. М. Michael и соавт. (2012) показали, что химиолучевая терапия эффективна при РПК с резектабельными отдаленными метастазами.

Таким образом, по данным литературы, выбор тактики лечения больных РПК с синхронными отдаленными метастазами зависит от локализации и степени местного распространения первичной опухоли, количества отдаленных метастазов в пораженном органе, наличия внепеченочных метастазов. Опубликованные исследования носят преимущественно ретроспективный характер и основаны на анализе результатов лечения небольших групп пациентов, что делает актуальной дальнейшую работу в данном направлении.

Цель данного исследования — изучить непосредственные и отдаленные результаты хирургического, комбинированного и комплексного видов лечения больных метастатическим РПК и сформулировать современную стратегию лечения с наиболее благоприятным прогнозом данной онкологической патологии на основании опыта 1 клиники.

Материалы и методы

Данная работа основана на ретроспективном сравнительном анализе проспективно собранной базы данных результатов лечения больных РПК, которым

проводилось хирургическое, комплексное и комбинированное лечение в проктологическом отделении ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» («НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина») Минздрава России в период с 1999 г. по июнь 2015 г. У всех этих пациентов при первичном обращении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» был диагностирован РПК с синхронными метастазами в отдаленные органы. В исследование включали больных в возрасте от 18 до 70 лет с локализованным РПК с синхронными отдаленными метастазами (стадии T2–3NxM1) и морфологической верификацией, больных с потенциально курабельными синхронными метастазами в печень (кроме центральной локализации, ворот печени и вблизи крупных сосудов), больных, имеющих потенциально резектабельные синхронные метастазы в легкие (кроме центральной локализации, бифуркации трахеи и вблизи крупных сосудов), больных с метастазами в яичники, с поражением метастазами не более 2 органов либо с локальным канцероматозом брюшины (в малом тазу) без наличия проявлений болезни в других органах. Обязательными условиями были отсутствие предшествующей химио-, иммуно-, лучевой или гормональной терапии и нормальные гематологические показатели до начала исследования. Из исследования исключали больных, имевших отдаленные метастазы в головной мозг, кости, забрюшинные лимфатические узлы либо поражение более 2 органов, больных с сочетанием канцероматоза брюшины с другими отдаленными проявлениями болезни. Также критериями исключения являлись общее состояние больного по шкале ECOG-ВОЗ более 2 баллов, по шкале Карновского — менее 70 %, наличие в анамнезе других онкологических и аутоиммунных заболеваний и активных системных инфекций, выраженной патологии сердечно-сосудистой системы, неврологических и психиатрических нарушений, декомпенсированного сахарного диабета, хронической диареи или синдрома мальабсорбции, положительного теста на вирус иммунодефицита человека, гепатиты В и С, сифилис, нарушения функции печени и почек, гематологической функции.

Мы разделили всех вошедших в наше исследование пациентов на 3 группы. В каждой группе больным выполнены паллиативные вмешательства, включающие циторедуктивные операции в объеме удаления первичного очага, полные циторедуктивные операции в объеме R0-резекций и симптоматические операции.

Первую группу (хирургическое лечение) составили больные РПК, которым выполнялись паллиативные хирургические вмешательства. Данная группа больных набрана ретроспективно до 2004 г., всем пациентам до и после операции не проводилась лекарственная терапия. Во 2-ю группу (комбинированное лечение) вошли больные РПК, которым выполнялись

паллиативные хирургические вмешательства различного объема с последующей лекарственной терапией. Третью группу (комплексное лечение) составили больные РПК, которым на 1-м этапе проводили предоперационную химиолучевую терапию, а в последующем – циторедуктивные вмешательства различного объема с послеоперационной лекарственной терапией. Эта группа больных набрана путем анализа проспективно собранной базы данных пациентов, получавших лечение с 2009 по 2014 г.

В группу комплексного лечения вошли больные РПК с синхронными отдаленными метастазами, у которых был разработан и применен новый вариант лечения, основанный на одновременном применении неoadъювантной химиолучевой терапии с последующим выполнением оперативного вмешательства и нескольких курсов адъювантной химиотерапии. Идеология данного варианта комплексного лечения заключалась в обеспечении локального контроля заболевания за счет химиолучевого компонента. В эту группу были включены больные метастатическим РПК сT3N0 или сT1–3N1–2 стадий без поражения циркулярного края резекции по данным магнитно-резонансной томографии. В качестве неoadъювантной терапии использовали курс дистанционной трехмерной конформной (3D–CRT) лучевой терапии по короткой программе: разовая очаговая доза на первичную опухоль и зону регионарного метастазирования – 5 Гр в течение 5 дней до суммарной очаговой дозы 25 Гр (40 изоГр). Лучевую терапию применяли на фоне радиомодулирующих агентов: сверхвысокочастотной гипертермии и композитной смеси с метронидазолом *per rectum*.

Локальную сверхвысокочастотную гипертермию выполняли после проведения 2 сеансов лучевой терапии (суммарная очаговая доза – 10 Гр) в 3, 4 и 5-й дни облучения на аппарате «Яхта-4» в режиме сверхвысокочастотных волн 460 МГц при температуре 42,5–43,0 °С в течение 60 мин непосредственно после сеанса лучевой терапии, всего 3 сеанса. Метронидазол в составе композитной смеси в концентрации 10 мг/м² вводили внутримектально во 2-й и 4-й дни с экспозицией 5 ч. В течение курса лечения проводили 3-кратную локальную сверхвысокочастотную гипертермию. Данная методика лечения защищена патентом РФ № 2453 345 «Способ лечения рака прямой кишки с синхронными отдаленными метастазами». Вместе с лучевой терапией использовали режим полихимиотерапии по схеме FOLFOX6 с 1-го дня облучения (рис. 1).

Полихимиотерапия по схеме FOLFOX6: оксалиплатин 100 мг/м² поверхности тела, лейковорин 400 мг/м², 5-фторурацил 400 мг/м² болюсно, 5-фторурацил 2400 мг/м² 46-часовая инфузия (при помощи инфузомата).

После проведения химиолучевой терапии в дальнейшем проводилось от 2 до 3 курсов консолидирующей

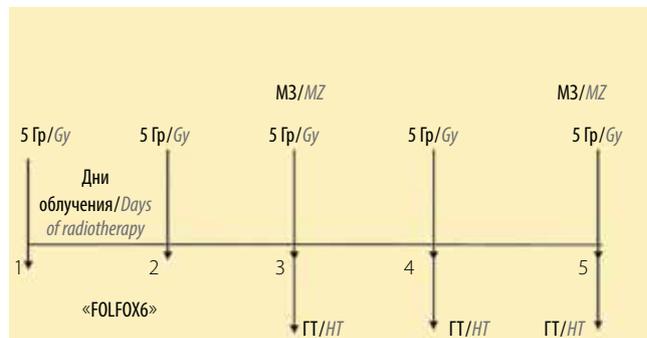


Рис. 1. Методика термохимиолучевой терапии. МЗ – метронидазол, ГТ – гипертермия

Fig. 1. Algorithm of thermochemoradiotherapy. MZ – metronidazole, HT – hyperthermia

щей полихимиотерапии также по схеме FOLFOX6 с интервалом 14 дней. При стабилизации и положительном эффекте выполнялись хирургические вмешательства различного объема как на прямой кишке, так и на отдаленных метастазах. При выполнении R0-резекций адъювантная полихимиотерапия проводилась в течение 6 мес. При прогрессировании опухолевого процесса пациенты получали 2-ю линию химиотерапии, а хирургическое лечение выполнялось только по витальным показаниям.

В контрольной группе комбинированного лечения на 1-м этапе выполнялась циторедуктивная операция в объеме удаления первичного очага, а в последующем – полихимиотерапия по схеме FOLFOX6.

Основными оцениваемыми параметрами были 2-летняя общая выживаемость и 2-летняя безрецидивная выживаемость.

Дополнительно изучались частота побочных эффектов комбинированного лечения по шкале NCI–CTC, частота и виды послеоперационных осложнений, случаи послеоперационной летальности, частота возникновения случаев и виды токсичности при комплексном лечении, степени лечебного патоморфоза.

Общую выживаемость рассчитывали от даты поступления больного в хирургический стационар до даты его смерти или последнего наблюдения, безрецидивную выживаемость – от даты поступления больного в хирургический стационар до даты прогрессирования или последнего наблюдения пациента без признаков прогрессирования заболевания, или даты смерти. Анализ выживаемости проводили методом Каплана–Мейера, *log-rank*-тест использовали для сравнения кривых выживаемости.

Для определения вероятности развития определенных событий в различных исследуемых группах использовали в таблицах 2×2 вычисление отношения шансов. Для критериев с нормальным распределением применяли тест Стьюдента, в остальных случаях – критерий Манна–Уитни. Во всех случаях использовали 95 % доверительный интервал. Качественные

признаки сравнивали с использованием χ^2 -теста с поправкой Йетса на непрерывность или точного критерия Фишера при малых выборках. Также использовали таблицы сопряжения 2×2. Статистический анализ данных проводили с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты

Непосредственные результаты. В табл. 1 представлено распределение больных по видам лечения в зависимости от локализации первичной опухоли и характера хирургического вмешательства.

В группу хирургического лечения вошло 147 (40,2 %) больных метастатическим РПК, в группу комбинированного лечения – 130 (35,5 %), в группу комплексного лечения – 89 (24,3 %).

У больных метастатическим РПК после выполнения циторедуктивных и симптоматических операций выбор метода лечения достоверно различался ($p < 0,05$). При локализации первичной опухоли в прямой кишке чаще встречались осложнения после циторедуктивных операций, что составило 15,9 % по сравнению с 12,5 % после симптоматических операций. Статистических достоверных различий между группами нет ($p > 0,05$).

В табл. 2 представлены данные по частоте послеоперационных осложнений у больных с локализацией опухоли в прямой кишке в зависимости от вида операции и метода лечения.

Как видно из представленных данных, осложнения после операций при локализации опухоли в прямой кишке отмечены у 55 (15 %) больных. При локализации первичной опухоли в прямой кишке достоверных различий между группой комплексного лечения и другими группами не выявлено ($p = 0,71758$) как при циторедуктивных, так и при симптоматических операциях.

В табл. 3 представлены наиболее часто встречающиеся послеоперационные осложнения на всю группу метастатического РПК.

Как видно из таблицы, среди ранних гнойно-воспалительных послеоперационных осложнений наиболее частым является нагноение послеоперационной раны, среди негнойных – несостоятельность швов анастомоза, из урологических – атония мочевого пузыря.

В табл. 4 представлены данные о частоте послеоперационных осложнений у больных РПК в зависимости от объема оперативного вмешательства.

Чаще (42,3 %) встречались осложнения после выполнения брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. Анализ данных таблицы свидетельствует о том, что достоверных различий по частоте послеоперационных осложнений не выявлено как среди всех видов паллиативных операций, так при сравнении осложнений после выполнения брюшно-анальных резекций и брюшно-промежностных экстирпаций прямой кишки.

Таблица 1. Распределение больных метастатическим раком прямой кишки по виду лечения с учетом выполненного паллиативного вмешательства, $n = 366$

Table 1. Distribution of patients with metastatic rectal cancer according to the treatment strategy and use of palliative surgery, $n = 366$

Вид оперативного вмешательства Type of surgery	Группа 1 (хирургическое лечение), $n = 147$ Group 1 (surgery), $n = 147$	Группа 2 (комбинированное лечение), $n = 130$ Group 2 (combination treatment), $n = 130$	Группа 3 (комплексное лечение), $n = 89$ Group 3 (comprehensive treatment), $n = 89$	Всего, n Total, n
Циторедуктивные операции, n (%) Cytoreductive surgery, n (%)	121 (82,3)	119 (91,6)	86 (96,6)	326
Симптоматические операции, n (%) Symptomatic surgery, n (%)	26 (17,6)	11 (8,4)	3 (3,3)	40

Таблица 2. Частота послеоперационных осложнений после паллиативных операций у больных раком прямой кишки, $n = 366$

Table 2. Frequency of postoperative complications after palliative surgery in patients with rectal cancer, $n = 366$

Послеоперационные осложнения Postoperative complications	Группа 1 (хирургическое лечение), $n = 121$ Group 1 (surgery), $n = 121$	Группа 2 (комбинированное лечение), $n = 119$ Group 2 (combination treatment), $n = 119$	Группа 3 (комплексное лечение), $n = 86$ Group 3 (comprehensive treatment), $n = 86$	Симптоматические операции, $n = 26$ Symptomatic surgery, $n = 26$
Есть, n (%) Yes, n (%)	23 (19,0)	16 (13,4)	13 (15,1)	3 (11,5)
Нет, n No, n	98	103	73	23

Таблица 3. Частота послеоперационных осложнений на всю группу больных метастатическим раком прямой кишки

Table 3. Frequency of postoperative complications in all patients with metastatic rectal cancer

Послеоперационные осложнения Postoperative complications	Количество осложнений, n (%) Number of complications, n (%)
Гнойно-воспалительные осложнения: Purulent complications:	
нагноение послеоперационной раны surgical wound suppuration	5 (1,3)
абсцесс в брюшной полости или в малом тазу abdominal or pelvic abscess	4 (1,1)
флегмона таза pelvic phlegmon	3 (0,8)
сепсис sepsis	3 (0,8)
Негнойные осложнения: Non-purulent complications:	
несостоятельность швов анастомоза anastomosis leakage	14 (3,8)
эвентрация eventration	3 (0,8)
парез paresis	2 (0,5)
кишечная непроходимость intestinal obstruction	2 (0,5)
кровотечение из желудка gastric bleeding	2 (0,5)
Урологические осложнения: Urological complications:	
атония мочевого пузыря bladder atony	7 (1,9)
пиелонефрит pyelonephritis	3 (0,8)
тампонада мочевого пузыря bladder tamponade	3 (0,8)

Таблица 4. Частота послеоперационных осложнений у больных метастатическим раком прямой кишки

Table 4. Frequency of postoperative complications in patients with metastatic rectal cancer

Вид операции Type of surgery	Послеоперационные осложнения Postoperative complications	
	есть, n (%) yes, n (%)	нет, n no, n
Чрезбрюшная резекция прямой кишки Transabdominal rectal resections	14 (26,1)	102
Брюшно-анальная резекция прямой кишки Abdominoanal rectal resection	9 (17,3)	48
Операция Гартмана Hartmann's procedure	7 (13,5)	49
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки Abdominoperineal rectal extirpation	22 (42,3)	71
Трансанальная резекция Transanal resection	0	1

Послеоперационная летальность. Вторым не менее важным параметром непосредственных результатов хирургического лечения является показатель послеоперационной летальности. В нашем исследовании всего умерло 2 (0,6 %) пациентов из 366 проопериро-

ванных больных РПК с синхронными отдаленными метастазами. Причиной летальных исходов была острая почечно-печеночная недостаточность.

В табл. 5 представлена послеоперационная летальность при метастатическом РПК в зависимости от вида лечения.

Таблица 5. Послеоперационная летальность при метастатическом раке прямой кишки

Table 5. Postoperative death rates in patients with metastatic rectal cancer

Послеоперационная летальность Postoperative deaths	Группа 1 (хирургическое лечение), n = 121 Group 1 (surgery), n = 121	Группа 2 (комбинированное лечение), n = 119 Group 2 (combination treatment), n = 119	Группа 3 (комплексное лечение), n = 86 Group 3 (comprehensive treatment), n = 86
Есть, n (%) Yes, n (%)	0	0	1 (1,1)
Нет, n No, n	121	119	85

Таблица 6. Наиболее часто встречающиеся виды токсичности у больных метастатическим раком прямой кишки при комплексном лечении

Table 6. Most common types of toxicity in patients with metastatic rectal cancer receiving comprehensive treatment

Вид токсичности Type of toxicity	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Диарея Diarrhea	15 (17,4)
Проктит Proctitis	3 (3,4)
Лейкоцитопения Leuko/neutropenia	5 (5,8)
Рвота Vomiting	5 (5,8)
Токсичность не отмечена No toxicity	58 (67,4)

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что частота осложнений при выполнении паллиативных операций по поводу диссеминированного колоректального рака находится на приемлемом уровне.

Переносимость нового (комплексного) метода лечения. В нашем исследовании наиболее часто отмечались явления диареи, лейкоцитопении и гепатологической токсичности.

В табл. 6 представлены наиболее часто встречающиеся виды токсичности у больных РПК с синхрон-

ными отдаленными метастазами, которым на 1-м этапе проводили предоперационную химиолучевую терапию (3-я группа).

Изучение лечебного патоморфоза в удаленных опухолях после различных вариантов неoadъювантной терапии при РПК проведено на препаратах 44 больных. Всего в 3-й группе изучено 92 препарата после проведения неoadъювантного лечения у больных РПК (табл. 7).

Наиболее часто (70 % случаев) встречался лечебный патоморфоз II и III степени. Полный лечебный

Таблица 7. Лечебный патоморфоз в опухоли (химиотерапия по схеме FOLFOX + лучевая терапия 25 Гр), n (%)

Table 7. Therapeutic pathomorphosis in tumors (FOLFOX chemotherapy + radiotherapy 25 Gy), n (%)

Степень патоморфоза Grade of therapeutic pathomorphosis	Первичная опухоль (n = 57) Primary tumor (n = 57)	Регионарные лимфатические узлы (n = 18) Regional lymph nodes (n = 18)	Отдаленные метастазы (n = 17) Distant metastases (n = 17)
I	8 (14,0)	1 (2,9)	4 (14,7)
II	24 (42,1)	3 (8,8)	3 (8,8)
III	18 (31,3)	4 (14,7)	2 (5,8)
IV	5 (8,7)	2 (5,8)	3 (8,8)
Патоморфоз не отмечен No therapeutic pathomorphosis	2 (3,5)	8 (23,5)	7 (20,5)

патоморфоз зарегистрирован у 5 больных. Такая же тенденция частоты лечебного патоморфоза отмечена при изучении ее в регионарных лимфатических узлах и отдаленных метастазах.

Отдаленные результаты. Важнейшими показателями, отражающими эффективность лечения, являются его отдаленные результаты. Они изучены у 366 больных метастатическим РПК, которые лечились в ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» в период с 1999 г. по июль 2014 г.

Медиана выживаемости у больных с локализацией опухоли в прямой кишке (метастатический РПК) составила 19 мес.

У 86 больных 3-й группы (комплексного лечения) с локализацией первичной опухоли в прямой кишке после проведения химиолучевого лечения выполнены циторедуктивные операции, во 2-й группе – у 109 больных, в группу чисто хирургического лечения (1-я группа) включено 110 пациентов. Таким образом, всего прослежено 305 больных метастатическим РПК, из них 185 (60,6 %) погибли от основного заболевания, а 120 (39,3 %) продолжают наблюдаться. На рис. 2 представлены сравнительные данные этих 3 групп по показателям общей выживаемости.

Из рис. 2 видно, что показатели общей выживаемости больных РПК с синхронными отдаленными метастазами, которым выполнены циторедуктивные операции, зависят от метода лечения. Наилучшие показатели были получены в 3-й группе больных, при комбинированном лечении (2-я группа) общая выживаемость была достоверно выше, чем при чисто хирургическом лечении (1-я группа). Так, показатели 2- и 4-летней общей выживаемости в 3-й группе (комплексного лечения) составили 75,1 и 45,5 % соответственно, что практически в 2 раза выше по сравнению

со 2-й группой (40,9 и 18,6 % соответственно) и выше по сравнению с 1-й группой (32,1 и 18,0 % соответственно). Различия показателей выживаемости в группе комплексного лечения по сравнению с 2 контрольными группами статистически достоверны ($p = 0,000001$). Медиана выживаемости в 3-й группе составила 43 мес, во 2-й группе – 28 мес, в 1-й группе (только хирургическое лечение) – 20 мес.

Таким образом, нами показано достоверное улучшение отдаленных результатов лечения по показателям общей выживаемости больных с локализацией первичной опухоли в прямой кишке, которым на 1-м этапе проведена химиолучевая терапия.

Результаты лечения после выполнения полных циторедуктивных операций (R0). Одним из самых важных разделов нашей работы является изучение целесообразности удаления и первичной опухоли, и отдаленных метастазов, т.е. выполнения так называемых полных циторедуктивных операций (R0-резекций), основной целью которых является уменьшение опухолевой массы в организме. Количество метастатических узлов в отдаленных органах определяет прогноз заболевания. Как уже говорилось выше, если количество метастатических очагов не превышало 5 (включая солитарные метастазы в печень, легкие, яичники, тонкую кишку, матку), то эту категорию больных мы обозначали как резектабельные (или потенциально резектабельные). Необходимо отметить, что в эту категорию пациентов включены больные с единичным поражением лимфатических узлов по ходу общих подвздошных сосудов (верифицированные морфологически). У большинства (78 %; 238 из 305) пациентов, которым выполнены циторедуктивные операции, резектабельные метастазы были диагностированы в печени. На рис. 3 представлены отдаленные результаты лечения больных, имевших резектабельные отдаленные метастазы, во всех трех группах.

Как видно из рис. 3, при резектабельных отдаленных метастазах после выполнения циторедуктивных операций выживаемость различна и зависит от подхода лечения. Общая выживаемость лучше при комбинированном (2-я группа) и комплексном (3-я группа) методах лечения, и хуже при чисто хирургическом подходе (1-я группа). При сравнении сразу 3 групп различия были статистически недостоверны, при их попарном сравнении – достоверны ($p < 0,05$). Так, показатели 2-летней выживаемости в 3-й группе (комплексного лечения) достоверно в 1,5 раза выше, чем в 1-й группе (хирургического лечения), что составило 76 и 50 % соответственно. Общая 2-летняя выживаемость во 2-й группе (комбинированного лечения) в 1,2 раза выше, чем в 1-й группе (хирургического лечения), что составило 63 и 50 % соответственно. Медиана выживаемости в 3-й группе (комплексного лечения) составила 43 мес, во 2-й группе (комбинированного лечения) – 32,5 мес, в 1-й группе (хирургического лечения) – 20 мес.

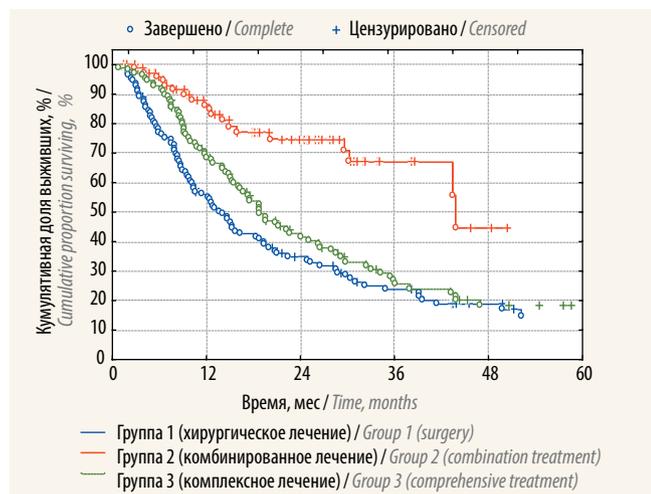


Рис. 2. Общая выживаемость больных метастатическим раком прямой кишки в зависимости от метода лечения

Fig. 2. Overall survival of patients with metastatic rectal cancer depending on the treatment strategy

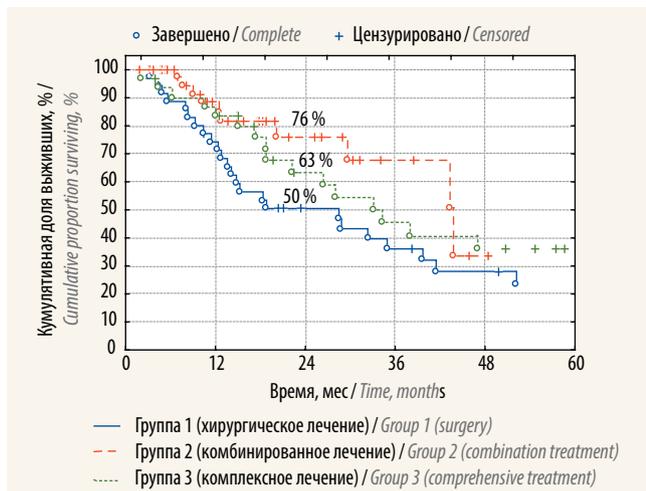


Рис. 3. Общая выживаемость больных с резектабельными отдаленными метастазами после выполнения циторедуктивных операций ($p = 0,05$)
Fig. 3. Overall survival of patients with resectable distant metastases after cytoreductive surgery ($p = 0.05$)

В дальнейшем нами проанализирована роль выполнения полных циторедуктивных операций у больных с резектабельными отдаленными метастазами. К сожалению, не все пациенты подверглись радикальному хирургическому вмешательству. Всего из включенных в исследование больных у 80 выполнены подобные оперативные вмешательства. Мы не учитывали синхронность или метахронность выполнения подобных циторедуктивных операций.

Необходимо отметить, что частота выполнения R0-резекций увеличивалась с эволюцией развития подходов лечения больных колоректальным раком с синхронными отдаленными метастазами. Как видно из табл. 8, большинство пациентов с R0-резекцией было зарегистрировано в 3-й группе (комплексного лечения).

На рис. 4 представлены отдаленные результаты лечения в группах.

Как видно из представленных на рис. 4 данных, полные циторедуктивные операции, или так

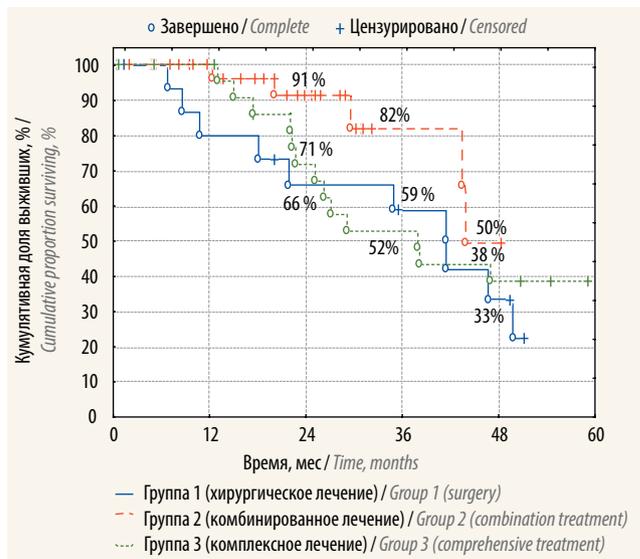


Рис. 4. Общая выживаемость больных после выполнения полных циторедуктивных операций (R0-резекций)

Fig. 4. Overall survival of patients after complete cytoreductive surgeries (R0 resections)

называемые радикальные хирургические вмешательства, увеличивают показатели общей 2-летней выживаемости больных метастатическим колоректальным раком во всех 3 группах. При этом в 3-й группе больных, которым проводилось комплексное лечение, отдаленные результаты лучше, чем в других. При сравнении всех 3 групп различия по критерию общей выживаемости статистически недостоверны ($p = 0,10829$). Мы проанализировали группы между собой попарно; так, общая 2-летняя выживаемость в 3-й группе была выше по сравнению со 2-й группой лечения. Данные статистически недостоверны ($p = 0,0719$), но достоверны по другим методам сравнения (Cox's F-Test $p = 0,004$, Gehan's Wilcoxon Test $p = 0,02926$, Peto & Peto Wilcoxon Test $p = 0,04939$).

Общая 2-летняя выживаемость больных в группе комплексного лечения (3-я группа) составила 91 %,

Таблица 8. Распределение больных в зависимости от характера выполненных операций в объеме R0-резекций

Table 8. Distribution of patients according to the treatment strategy and the type of surgery

Группа пациентов Patient group	Число пациентов, подвергшихся циторедуктивным операциям/R0-резекциям, n (%) Number of patients who underwent cytoreductive surgery/R0 resections, n (%)
Хирургическое лечение Surgery	110/17 (15,5)
Комбинированное лечение Combination treatment	109/26 (23,8)
Комплексное лечение Comprehensive treatment	86/37 (43,1)
Всего Total	305/80 (100)

3-летняя — 82 %, до 4 лет дожили 50 % пациентов. Медиана выживаемости в этой группе составила 43,7 мес.

Во 2-й группе пациентов, получавших послеоперационное лечение, общая 2-летняя выживаемость составила 71 %, 3-летняя — 52 %, до 4 лет дожили 38 % больных. Медиана выживаемости в этой группе составила 34 мес.

Среди больных исторического контроля (1-я группа — хирургическое лечение), где R0-резекции не дополнялись химиотерапией, общая 2-летняя выживаемость составила 66 %, 3-летняя — 59 %, до 4 лет дожили 33 % пациентов. Медиана выживаемости в этой группе составила 41 мес.

Таким образом, на основании проведенного анализа продемонстрировано и обосновано выполнение R0-резекции в группе больных, которым проведено комплексное лечение (3-я группа), позволяющее увеличить показатели общей 2-летней выживаемости с 76 до 91 %.

На рис. 5 представлены отдаленные результаты лечения больных РПК с синхронными единичными метастазами в печень, а на рис. 6 — больных РПК с множественными метастазами в печень, которым выполнены циторедуктивные операции, при сравнении 3 групп (хирургическое, комбинированное и комплексное лечение).

В группе больных с единичными метастазами в печень прослежено 98 пациентов, из которых 48 (48,9 %) умерли от основного заболевания, 50 (51 %) пациентов на момент цензурирования продолжают наблюдаться. Как видно из рис. 5, общая 2-летняя выживаемость в 3-й группе комплексной терапии РПК с единичными метастазами в печени составила

79 %, во 2-й группе (комбинированного лечения) — 62 %, в 1-й группе (хирургического лечения) — 50 %. Среди больных с множественными метастазами в печени отмечена тенденция ($p = 0,08488$) к улучшению отдаленных результатов за счет использования комплексного подхода лечения больных метастатическим РПК.

Учитывая отсутствие достоверности результатов лечения в 3 группах, мы сравнили 2-ю и 3-ю группы между собой. При попарном сравнении этих групп отмечается достоверное улучшение показателей общей 2-летней выживаемости больных метастатическим РПК за счет использования комплексного подхода лечения как в группе с единичными метастазами в печени, так и в группе с множественными. На рис. 7 и 8 представлены отдаленные результаты лечения больных метастатическим РПК с единичными и множественными метастазами в печень при сравнении групп комбинированного и комплексного методов лечения.

При сравнении этих групп доказано, что общая 2-летняя выживаемость в 3-й группе больных с единичными метастазами в печени в 1,95 раза выше, чем во 2 группе, — 78 и 40 % соответственно (см. рис. 7), и в 2,6 раза выше у больных с множественными метастазами в печень — 78 и 30 % соответственно (см. рис. 8). Данные между группами статистически достоверны по 2 тестам: *log-rank*-тест $p = 0,00179$ и *Cox's F-Test* $p = 0,00014$.

При анализе отдаленных результатов лечения больных РПК с синхронным поражением печени и других органов (M1b) мы также получили достоверное улучшение результатов при использовании

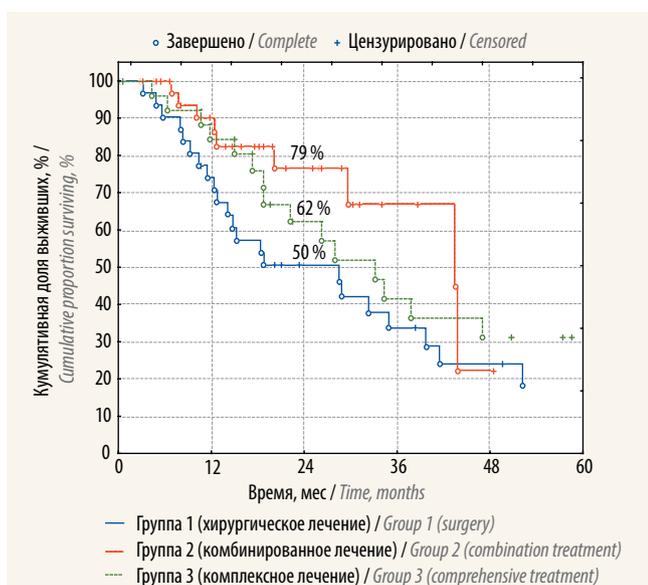


Рис. 5. Общая выживаемость больных метастатическим раком прямой кишки с единичными метастазами в печень

Fig. 5. Overall survival of rectal cancer patients with few liver metastases

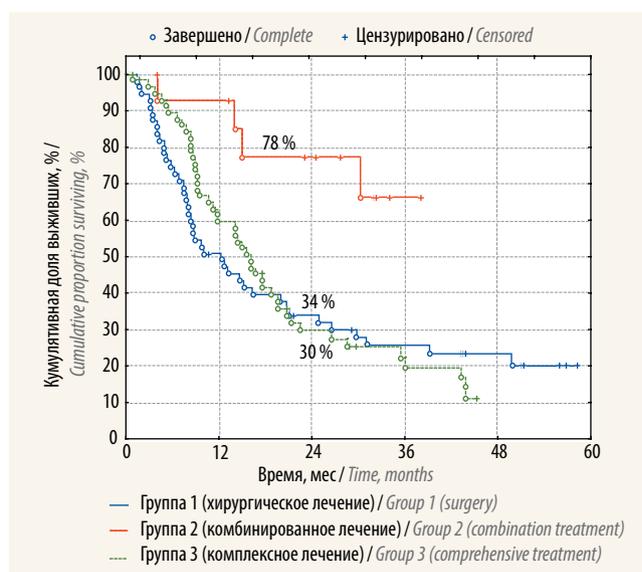


Рис. 6. Общая выживаемость больных метастатическим раком прямой кишки с множественными метастазами в печень

Fig. 6. Overall survival of rectal cancer patients with multiple liver metastases

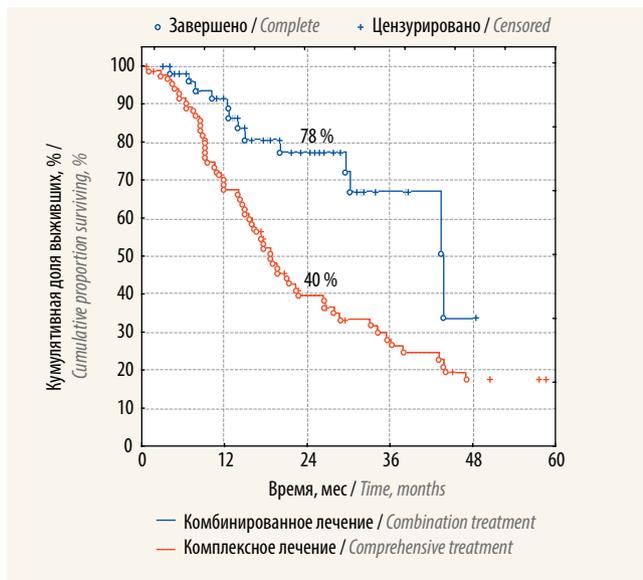


Рис. 7. Общая выживаемость больных метастатическим раком прямой кишки с единичными метастазами в печень в зависимости от подходов лечения (комбинированное или комплексное)

Fig. 7. Overall survival of rectal cancer patients with few liver metastases depending on the treatment strategy (combination or comprehensive treatment)

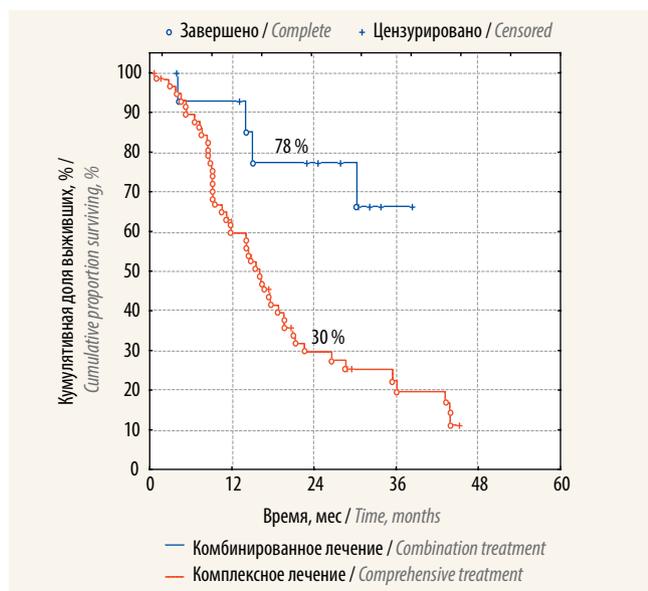


Рис. 8. Общая выживаемость больных метастатическим раком прямой кишки с множественными метастазами в печень в зависимости от подходов лечения (комбинированное или комплексное)

Fig. 8. Overall survival of rectal cancer patients with multiple liver metastases depending on the treatment strategy (combination or comprehensive treatment)

комплексного подхода. Из 213 больных прослежено 193 пациента, из которых 133 (68,9 %) умерли от основного заболевания, 60 (31,1 %) больных на момент цензурирования продолжают наблюдаться. Всем больным выполнены циторедуктивные операции в объеме удаления первичного очага. В 1-ю группу (хирургического лечения) включен 71 пациент, во 2-ю

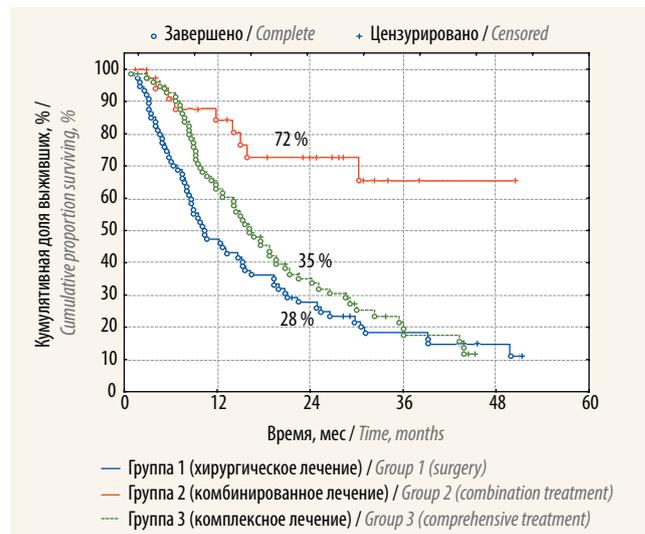


Рис. 9. Общая выживаемость больных раком прямой кишки с M1b-стадией

Fig. 9. Overall survival of patients with stage M1b rectal cancer

группу (комбинированного лечения) – 81, в 3-ю группу (комплексного лечения) – 39. На рис. 9 представлены сравнительные данные отдаленных результатов лечения 3 групп больных.

Как видно из рис. 9, комплексный подход лечения с использованием предоперационной химиолучевой терапии у больных РПК с метастатическим поражением более 1 органа более чем в 2 раза увеличивает показатели общей 2-летней выживаемости по сравнению с остальными группами. Так, общая 2-летняя выживаемость составила в 3-й группе 72 %, во 2-й группе – 35 %, в 1-й группе – 28 %. Медиана выживаемости в 1-й группе (хирургического лечения) составила 10 мес, во 2-й группе (комбинированного лечения) – 16 мес, в 3-й группе (комплексного лечения) медиана не достигнута ($p = 0,0014$).

Нами проанализированы отдаленные результаты лечения по критерию общей выживаемости больных с локализацией первичной опухоли в прямой кишке после проведения химиолучевой терапии (3-я группа) в зависимости от степени лечебного патоморфоза. На рис. 10 представлена общая выживаемость больных с учетом лечебного патоморфоза.

Как видно из рис. 10, общая выживаемость больных РПК после проведения комплексного лечения достоверно не различалась при разных степенях патоморфоза. При лечебном патоморфозе II и III степени общая 2-летняя выживаемость была лучше, чем при патоморфозе I степени и его отсутствии. При лечебном патоморфозе II и III степени общая 2-летняя выживаемость составила 81 и 82 % соответственно, при патоморфозе I степени – 71 %, при отсутствии ответа на лечение 2-летняя выживаемость составила лишь 20 %. Необходимо отметить, что при лечебном патомор-

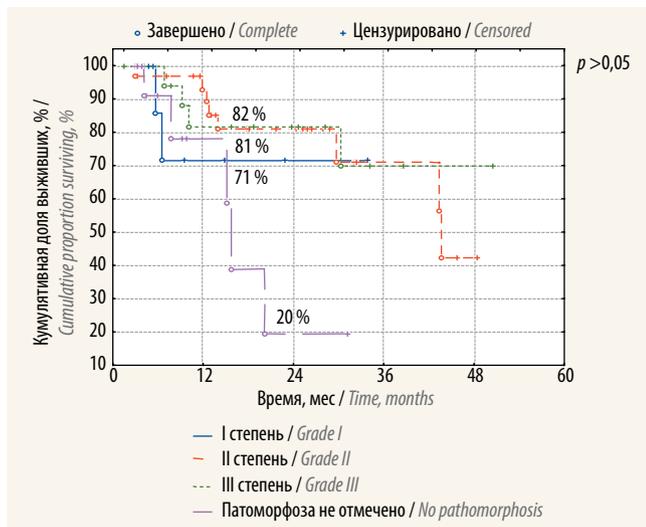


Рис. 10. Общая выживаемость больных раком прямой кишки 3-й группы (комплексного лечения) в зависимости от показателей лечебного патоморфоза

Fig. 10. Overall survival of patients with rectal cancer from group 3 (comprehensive treatment) depending on the grade of therapeutic pathomorphosis

фозе IV степени все 5 больных наблюдаются до 2 лет.

Обсуждение

Несмотря на прогресс в клинической медицине, направленный на улучшение диагностики и лечения злокачественных опухолей, а также внедрение скрининговых методов выявления колоректального рака, заболеваемость РПК в XXI веке растет [6]. Диссеминированный процесс (IV стадия) составляет около 25 % всех случаев РПК [7]. Хотя данная когорта пациентов хорошо представлена в практике онкологического колопроктолога, стандартов и однозначных подходов к их лечению в настоящее время все еще нет [8].

Применение химиолучевой терапии (комплексное лечение) у пациентов с РПК II–III стадий, обеспечивая местный контроль заболевания, достоверно улучшает отдаленные результаты лечения [9].

Для больных РПК с этими стадиями опухолевого процесса также доказано преимущество применения неoadъювантной химиолучевой терапии в сравнении с адъювантным режимом – такой подход уменьшает токсичность лечения и улучшает отдаленные онкологические результаты [10, 11].

Применение современной полихимиотерапии с резекцией метастатически пораженных органов (комбинированный подход) продемонстрировало улучшение как общей, так и безрецидивной выживаемости в сравнении с пациентами, которым применяли лишь 1 метод лечения [12, 13].

Успехи применения неoadъювантной химиолучевой терапии при II–III стадиях РПК и полихимио-

терапии с выполнением циторедуктивных вмешательств при IV стадии привели к формированию гипотезы об улучшении результатов лечения когорты пациентов с IV стадией РПК путем применения комплексного подхода (неoadъювантная химиолучевая терапия и циторедуктивное оперативное вмешательство).

В метаанализе К.С. Lee и соавт. показано, что удаление первичной опухоли после неoadъювантной терапии у пациентов с диссеминированным процессом увеличивает общую выживаемость в сравнении с пациентами, которым опухоль в прямой кишке не удалялась [14]. В нашем исследовании 86 (96,6 %) пациентам была выполнена циторедуктивная операция на прямой кишке, что и отразилось на отдаленных результатах лечения. Четырехлетняя общая выживаемость пациентов в группе комплексного лечения составила 45,5 %, в сравнении с пациентами групп комбинированного (18,6 %) и хирургического лечения (18,0 %). Различия в значениях статистически достоверны.

Важно также отметить, что непосредственные результаты такого подхода не увеличивают частоту послеоперационных осложнений и летальность [15–17]. Частота осложнений в нашем исследовании в группе комплексного лечения составила 15 % против 19 и 13 % в группах сравнения.

Стратегия применения комплексного подхода в терапии диссеминированного РПК наиболее обоснована для пациентов с местно-распространенной опухолью в прямой кишке и олигометастатическим (резектабельным либо условно резектабельным) процессом [18, 19].

В работе R.A.F. Agas и соавт. химиолучевая терапия проведена у 20 пациентов с местно-распространенным РПК и синхронными резектабельными метастазами. Прогрессирование заболевания отмечено лишь у 1 пациента на фоне применения неoadъювантной химиолучевой терапии. Выполнение циторедуктивного оперативного вмешательства в объеме R0 для этой когорты пациентов наиболее вероятно после применения неoadъювантной химиолучевой терапии [20]. В нашем исследовании хирургическое вмешательство в объеме R0 было выполнено 37 (43,1 %) пациентам, что позволило достигнуть показателя общей 2-летней выживаемости в 91 %.

Дальнейшие исследования необходимы для выявления предикторов чувствительности и эффективности комплексного лечения больных РПК с отдаленными метастазами [21].

Выводы

Обобщая вышесказанное, можно констатировать, что выполнение циторедуктивных операций оправдано во всех исследуемых группах. Мы продемонстрировали эффективность комплексного подхода лечения

(3-я группа) с использованием предоперационной химиолучевой терапии при метастатическом РПК с последующей циторедуктивной операцией даже у пациентов с множественным метастатическим поражением печени и поражением более 2 отдаленных органов (стадия M1b) по сравнению с другими группами. Комплексный подход лечения позволяет значительно увеличить показатели общей выживаемости больных метастатическим РПК как при глубине инвазии первичной опухоли T3, так и при T4. При глубине инвазии первичной опухоли, соответствующей T3, общая 2-летняя выживаемость в 3-й группе (комплексного лечения) составила 83 % по сравнению с 40 % в 1-й и 2-й группах. Медиана выживаемости в 3-й группе лечения составила 43 мес по сравнению с 18 мес во 2-й группе и 14 мес в 1-й группе ($p < 0,05$).

При глубине инвазии T4 в группе больных после неoadьювантной терапии медиана выживаемости не достигнута.

Полученные результаты связаны с разработкой новой стратегии лечения больных диссеминированным РПК при бессимптомной первичной опухоли с использованием предоперационной химиолучевой терапии (патент РФ № 2453 345 «Способ лечения рака прямой кишки с синхронными отдаленными метастазами»). Такой подход к лечению позволяет увеличить показатели общей выживаемости больных, особенно после выполнения полных циторедуктивных операций в объеме R0-резекций. Мы считаем рациональным и обоснованным выполнение подобного рода операций только в условиях комплексного подхода к лечению.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Heidelberg C., Chaudhuri N.K., Dagneberg D. et al. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumor-inhibitory compounds. *Nature* 1957;179(4561):663–6. PMID: 13418758.
- Cooray P., McKendrick J., Wong S.W. et al. Synchronised chemoradiation and systemic chemotherapy for patients presenting with simultaneously primary and metastatic rectal cancer. *Eur J Cancer* 2013;49(2):S506.
- Van Dijk T.H., Tamas K., Beukema J.C. et al. Evaluation of short-course radiotherapy followed by neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin and subsequent radical surgical treatment in primary stage IV rectal cancer. *Ann Oncol* 2013;24(7):1762–9. PMID: 23524865. DOI: 10.1093/annonc/mdt124.
- Лавникова Г.А. Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое использование. *Вестник АМН СССР* 1976;6:13–9. [Lavnikova G.A. Some mechanisms of radiation pathomorphosis of human tumors and their practical use. *Bulletin of the USSR Academy of medical Sciences* 1976;6:13–9. (In Russ.)].
- Dworak O., Keilholz L., Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 1997;12(1):19–23. PMID: 9112145.
- Siegel R., Desantis C., Jemal A. Colorectal cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2014;64(2):104–17. PMID: 24639052. DOI: 10.3322/caac.21220.
- McMillan D.C., McArdle C.S. Epidemiology of colorectal liver metastases. *Surg Oncol* 2007;16(1):3–5. PMID: 17493802. DOI: 10.1016/j.suronc.2007.04.008.
- Julien L.A., Thorson A.G. Current neoadjuvant strategies in rectal cancer. *J Surg Oncol* 2010;101(4):321–6. PMID: 20187066. DOI: 10.1002/jso.21480.
- Folkesson J., Birgisson H., Pahlman L. et al. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5644–50. PMID: 16110023. DOI: 10.1200/JCO.2005.08.144.
- Sauer R., Liersch T., Merkel S. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012;30(16):1926–33. PMID: 22529255. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.1836.
- Ngan S.Y., Burmeister B., Fisher R.J. et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012;30(31):3827–33. PMID: 23008301. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.9597.
- Wang Z.M., Chen Y.Y., Chen F.F. et al. Perioperative chemotherapy for patients with resectable colorectal hepatic metastasis: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(9):1197–203. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.05.020.
- Ciliberto D., Prati U., Roveda L. et al. Role of systemic chemotherapy in the management of resected or resectable colorectal Oncol Rep 2012;27(6):1849–56. PMID: 22446591. DOI: 10.3892/or.2012.1740.
- Lee K.C., Ou Y.C., Hu W.H. et al. Meta-analysis of outcomes of patients with stage IV colorectal cancer managed with chemotherapy/radiochemotherapy with and without primary tumor resection. *Onco Targets Ther* 2016;9:7059–69. PMID: 27895498. DOI: 10.2147/OTT.S112965.
- Snijders H.S., Wouters M.W., van Leersum N.J. et al. Meta-analysis of the risk for anastomotic leakage, the postoperative mortality caused by leakage in relation to the overall postoperative mortality. *Eur J Surg Oncol* 2012;38(11):1013–9. PMID: 22954525. DOI: 10.1016/j.ejso.2012.07.111.
- Scheer M.G., Sloots C.E., van der Wilt G.J., Ruers T.J. Management of patients with asymptomatic colorectal cancer and synchronous irresectable metastases. *Ann Oncol* 2008;19(11):1829–35. PMID: 18662955. DOI: 10.1093/annonc/mdn398.
- Ng S.C., Stupart D., Bartolo D., Watters D. Anastomotic leaks in stage IV colorectal cancer. *ANZ J Surg* 2018;88(9):E649–53. PMID: 29895100. DOI: 10.1111/ans.14494.
- Viganò L., Karoui M., Ferrero A. et al. Locally advanced mid/low rectal cancer with synchronous liver metastases. *World J Surg* 2011;35(12):2788–95. PMID: 21947493. DOI: 10.1007/s00268-011-1272-7.
- Manceau G., Brouquet A., Bachet J.B. et al. Response of liver metastases to preoperative radiochemotherapy in patients with locally advanced rectal cancer and resectable synchronous liver metastases. *Surgery* 2013;154(3):528–35. PMID: 23601902. DOI: 10.1016/j.surg.2013.02.010.
- Agas R.A.F., Co L.B.A., Jacinto J.C.K.M. et al. Neoadjuvant radiotherapy versus no radiotherapy for stage iv rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Cancer* 2018;49(4):389–401. PMID: 30043227. DOI: 10.1007/s12029-018-0141-0.

21. Забелин М.В., Гордеев С.С., Петров Л.О. и др. Роль антиангиогенных препаратов в лечении больных метастатическим колоректальным раком.

Онкологическая колопроктология 2018;(1):11–9. [Zabelin M.V., Gordeev S.S., Petrov L.O. et al. The role of antiangiogenic drugs in the treatment of meta-

static colorectal cancer patients. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2018;(1):11–9. (In Russ.).]

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ORCID авторов/ORCID of authors

3.3. Мамедли/Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 15.10.2018. **Принята к публикации:** 19.11.2018.

Article received: 15.10.2018. **Accepted for publication:** 19.11.2018.