

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МУЛЬТИОРГАННЫХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

А.Ю. Парфенов

ГБУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа

Парфенов Андрей Юрьевич,

врач-онколог отделения онкопроктологии

Республиканского клинического

онкологического диспансера,

кандидат медицинских наук,

450054, Россия, Респ. Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября, д. 73/1,

тел. 8 (347) 237-36-71,

e-mail: parfenov.md@gmail.com

Статья посвящена изучению отдаленных результатов мультиорганной операции при местнораспространенном раке толстой кишки. Прослежены результаты хирургического лечения 25 больных местно-распространенным колоректальным раком, оперированных с учетом ранее разработанной теории опухолевой пенетрации. Подтверждена состоятельность предложенной теории опухолевой пенетрации. При сравнении результатов лечения групп пациентов, страдающих локализованной формой рака толстой кишки и местно-распространенной, получены статистически сопоставимые результаты.

Ключевые слова: мультиорганная операция, колоректальный рак, опухолевая пенетрация.

LONG-TERM RESULTS OF MULTIORGAN PROCEDURES IN TREATMENT OF COLORECTAL CANCER

A.Yu. Parfenov

Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia

This article is devoted to studying the long-term results of multiorgan procedures in treatment of colorectal cancer. We reviewed our experience with 25 patients who underwent surgical treatment about locally advanced colorectal cancer considering previously developed theory of tumor penetration. The reliability of this theory was confirmed. In comparison of two groups of patients with local and locally advanced colorectal cancer the results are similar.

Keywords: multiorgan procedures, colorectal cancer, tumor penetration.

Актуальность исследования

Несмотря на проводимые мероприятия по совершенствованию ранней диагностики колоректального рака (КРР), число больных с местнораспространенными формами рака остается на стабильно высоком уровне [5]. Сегодня в мире нет однозначного мнения в отношении мультиорганной операции. В литературе достаточно публикаций, в которых отражаются различные аспекты мультиорганной операции – показания, риск, особенности техники операций, осложнения и пр. Причем, если для моноорганной операции при раке разработаны стандарты объемов операций, то для МОО их практически нет. Традиционно считается, что при МР КРР на органе первого порядка (ПП) выполняется стандартная операция, как при локализованной форме рака. Операция на

органе второго порядка (ВП) или третьего порядка (ТП) при КРР, чаще носит органосохраняющий характер или органосохраняющий по не принципиальным показаниям. Стандартом мультиорганной операции является моноблочный характер операции, без разъединения органов ПП и ВП. Если разъединение межорганной связей осуществляется без труда, то в этих случаях говорят о не истинном прорастании, что определяет объем операции – отказ от МОО либо уменьшение объема МОО. Опыт лечения больных с МР КРР свидетельствует о том, что большинство МОО носит циторедуктивный характер, поэтому у части пациентов в ближайшие годы возникает местный рецидив, и возможности дальнейшего лечения часто становятся бесперспективными. В данном исследовании ставилась задача доказать целесообраз-

ность выполнения мультиорганных операций при условии проведения лечения с учетом известных особенностей опухолевой пенетрации на смежные органы и ткани [1,2].

Цель исследования

Обоснование хирургического объема и клинической целесообразности проведения мультиорганных операций при местнораспространенном колоректальном раке.

Материалы и методы

На базе Башкирского республиканского клинического онкологического диспансера в 2005-2011

годах проведено клиническое исследование и изучение операционного материала после мультиорганных операций 50 больным при МР КРР. В ходе исследования получены следующие данные.

Инвазия первичной опухоли в орган ВП независимо от анатомических и функциональных аспектов имеет характерные особенности. Во-первых, было отмечено несоответствие периметра опухолевой инвазии на макро- и микроскопическом уровнях. При макроскопически не массивной инвазии на микроскопическом уровне отмечается объемное поражение даже вдали от макроскопически видимого участка прорастания первичной опухоли (рис. 1).

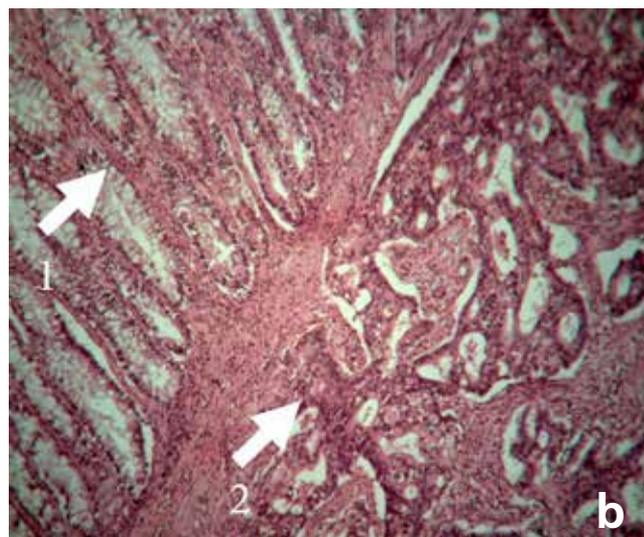
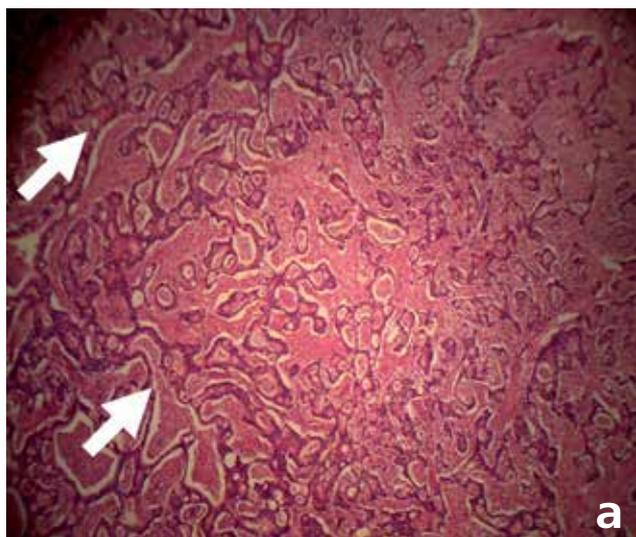


Рис. 1.

а. Мышечный слой маточной трубы. Гистологический срез сделан на уровне неизменной части маточной трубы. Стрелками показаны комплексы аденокарциномы, окраска гематоксилин-эозином, х 60;

б. Тонкая кишка, слизистая и подслизистый слой. Гистологический срез сделан в 3 см от макроскопически видимой границы опухолевой инвазии. Стрелками показан слизистый слой, свободный от опухолевой инвазии и подслизистый слой, тотально выполненный раковыми комплексами [1].

Окраска гематоксилин-эозином, х 150

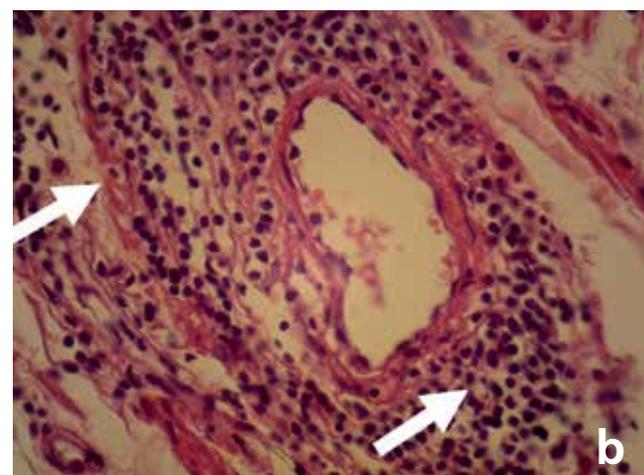
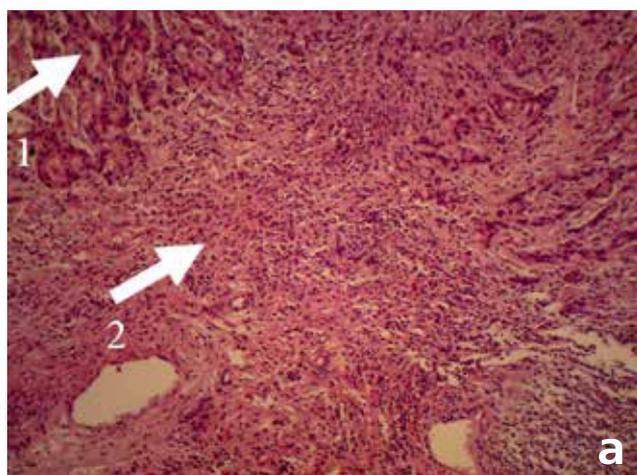


Рис. 2.

а. Мышечный слой маточной трубы. Выраженная лейкоцитарная инфильтрация. Стрелками показаны комплексы аденокарциномы и лейкоцитарный вал [1], отграничивающий клетки рака.

Окраска гематоксилин-эозином, х 60;

б. Маточная труба. Выраженная лейкоцитарная инфильтрация вокруг сосуда крупного калибра, явления васкулита. Стрелками показаны скопления лейкоцитов вокруг сосуда. Окраска гематоксилин-эозином, х 150

Во-вторых, во всех исследуемых случаях опухолевой пенетрации отмечено предшествующая ей воспалительная реакция с элементами экссудативного воспаления. А именно гиперемия сосудов с краевой концентрацией лейкоцитов, полиморфно-ядерная инфильтрация и формирование лимфоидных островков в зонах опухолевой инвазии (рис. 2).

Третьей характерной особенностью является утрата дифференцировки опухоли в органах ВП (рис. 3). Данный факт свидетельствует об увеличении злокачественности опухоли.

Опухолевая инфильтрация в органах ВП идет по пути наименьшего сопротивления, а именно клетки рака распространяются по наиболее разрыхленной строме, по ходу перивазальных и периневральных пространств (рис. 4).

В органах ВП, как и в органах ПП, отмечены процессы опухолевого неоангиогенеза и нелимфогенеза (рис. 5).

Так же в органах ВП были обнаружены характерные признаки типичные для метастазирования, а именно интравазация, перенос раковых комплексов и экстравазация (рис. 6).

Результатом работы стала теория опухолевой пенетрации. Которая доказывает, что опухолевая пенетрация происходит ввиду непосредственной близости опухоли и определяется прямым переходом опухолевых клеток на смежный орган. Было установлено, что процесс перехода первичной опухоли на смежные органы активен и протекает при участии воспалительной реакции. Без воспалительного компонента невозможен этап прямой опухолевой пенетрации.

Воспалительная реакция формирует условия для прямой опухолевой пенетрации. Сама воспалительная реакция инициируется опухолевой альтерацией. После этапа прямой пенетрации опухоли в орган второго порядка комплексы раковых клеток

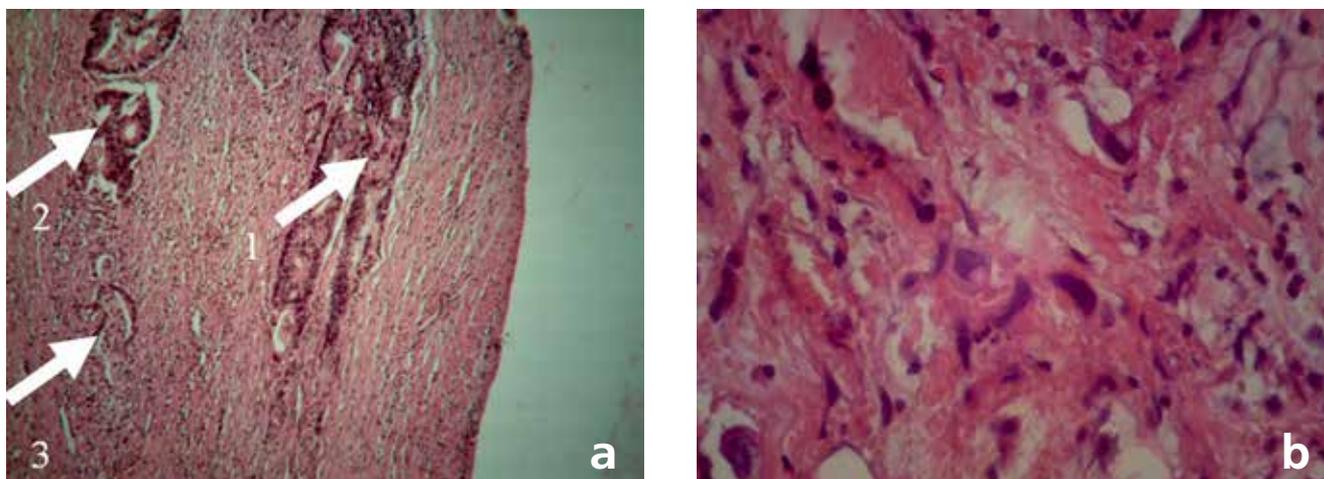


Рис. 3.

- а.** Мышечный слой тонкой кишки. В поле зрения представлены комплексы высокодифференцированной, умереннодифференцированной [1] и низкодифференцированной [2] аденокарциномы (показаны стрелками). Окраска гематоксилин-эозином, х 60;
- б.** Подслизистый слой желчного пузыря. Низкодифференцированная аденокарцинома в органе ВП, в органе ПП опухоль имела высокую степень дифференцировки. Окраска гематоксилин-эозином, х 150

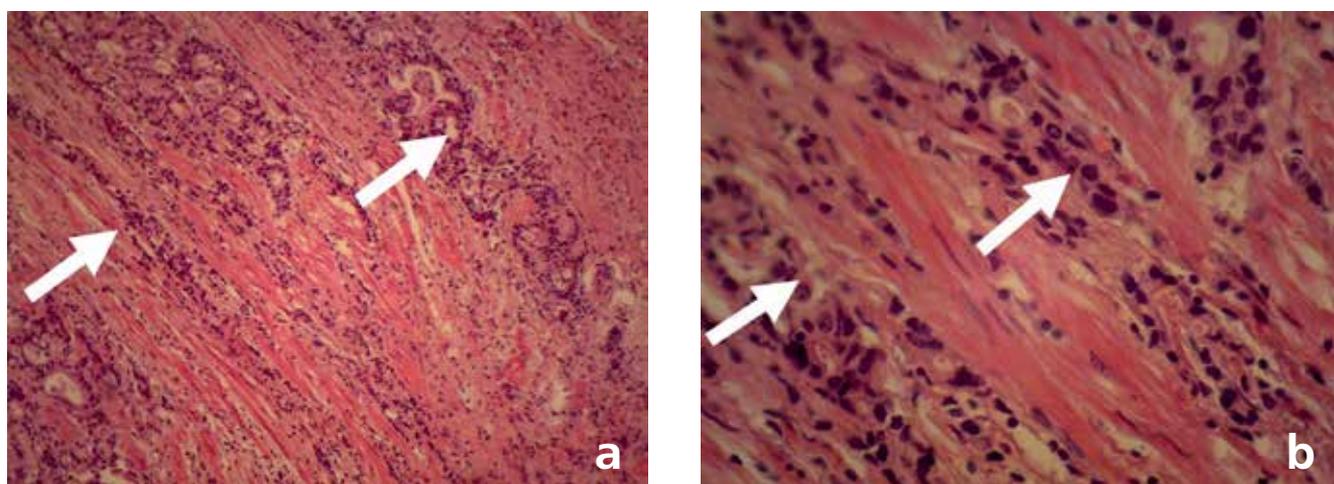


Рис. 4. а, б. Мышечный слой маточной трубы. Распространение раковых клеток по наименее плотным структурам стромы. Стрелками показаны раковые клетки, располагающиеся между мышечными волокнами. Окраска гематоксилин-эозином, х 60 и х 150

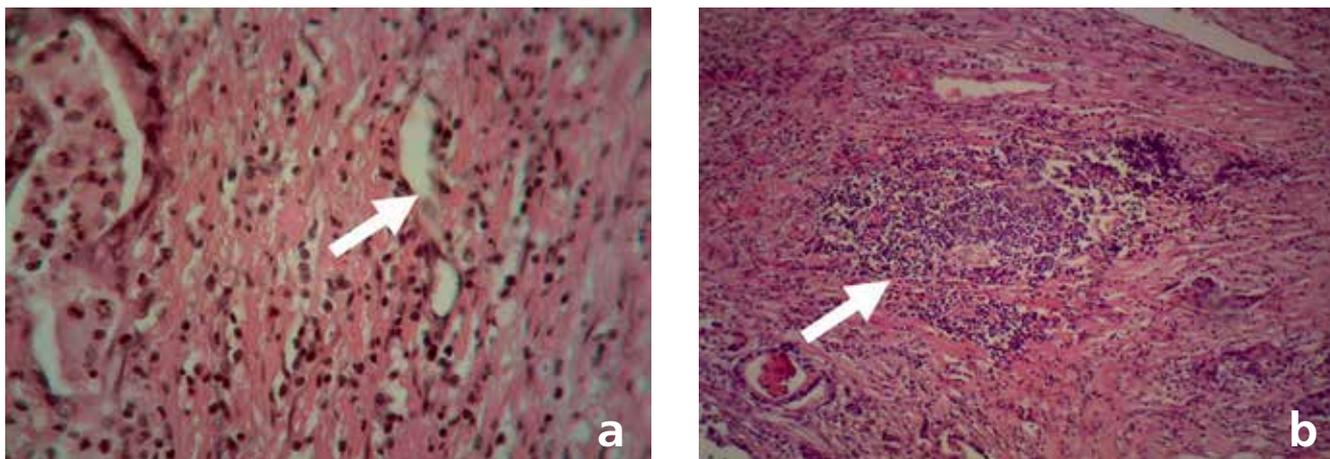


Рис. 5.

- а.** Мышечный слой тонкой кишки. Стрелкой показан новообразованный, незрелый сосуд. Окраска гематоксилин-эозином, х 150;
- б.** Мышечный слой желчного пузыря. Стрелкой показано массивное скопление лейкоцитов. Окраска гематоксилин-эозином, х 60

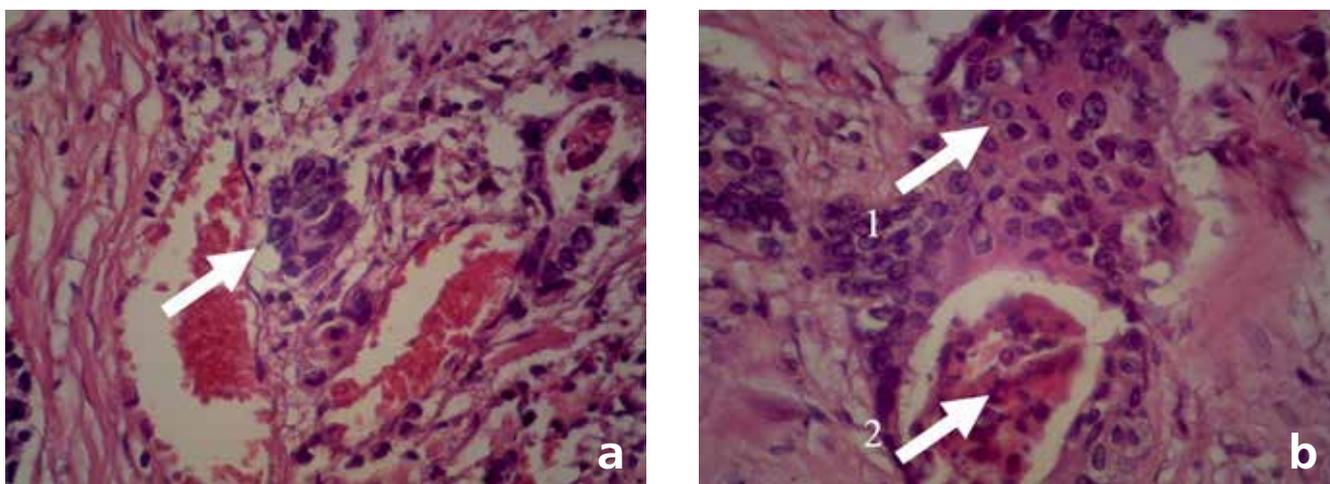


Рис. 6.

- а.** Подслизистый слой тонкой кишки. Кровеносный капилляр с разрушенной стенкой (показано стрелкой), через дефект стенки в сосуд проникают клетки аденокарциномы – этап интравазации. Окраска гематоксилин-эозином, х 150;
- в.** Подслизистый слой тонкой кишки. Кровеносный капилляр с флотирующим раковым комплексом – этап сосудистой миграции (показан стрелкой 1) и фиксированные раковые комплексы с выходом за пределы сосуда – этап экстравазации (показан стрелкой 2). Окраска гематоксилин-эозином, х 150.

распространяются по внеклеточному матриксу органа. В этом процессе также участвует воспалительная реакция, так как, создавая градиент давлений, определяет вектор миграции опухолевых клеток и создает условия, для продвижения клеток, разряжая межклеточное вещество путем выработки протеаз клетками иммунного ответа. Клетки рака распространяются по пути наименьшего сопротивления по ходу сосудов и нервов, по наиболее разряженному матриксу. В исследовании крайне редко отмечено прорастание опухоли в базальную мембрану органа второго порядка. Однако подслизистый слой органа второго порядка практически в 90% случаях имел тотальное поражение, причем поражение по площади превышало поражение серозного слоя органа второго порядка, что связано, по-видимому,

с наибольшей разреженностью слоя и с большим количеством сосудов и нервов. Сами клетки рака и воспалительная реакция активируют неоангиогенез и нелимфогенез. Морфологически получено подтверждение каскадного метастазирования из органов второго порядка, а именно интравазация, перенос клеток и экстравазация раковых клеток. Тем самым подтверждена возможность вторичного лимфогенного и гематогенного метастазирования из органов второго порядка. Схематично это можно представить следующим образом (рис. 7).

Таким образом, при МР КРП с вовлечением полых органов и полной реализации этапов пенетрации рака толстой кишки операцией выбора на органе ВП должна выполняться стандартная операция с соблюдением принципов радикализма, так как поражение

смежных органов КРР носит инфильтративный характер. При МР КРР с вовлечением паренхиматозных органов и мягких тканей вторичные поражения носят ограниченный характер, что позволяет в качестве альтернативы рассматривать органосохраняющие хирургические вмешательства [3,4].

В настоящее исследование было включено 50 пациентов, страдающих колоректальным раком. Пациенты были разделены на две статистически сопоставимые группы. В исследуемую группу вошли 25 больных местно-распространенным колоректальным раком, в контрольную - 25 пациентов

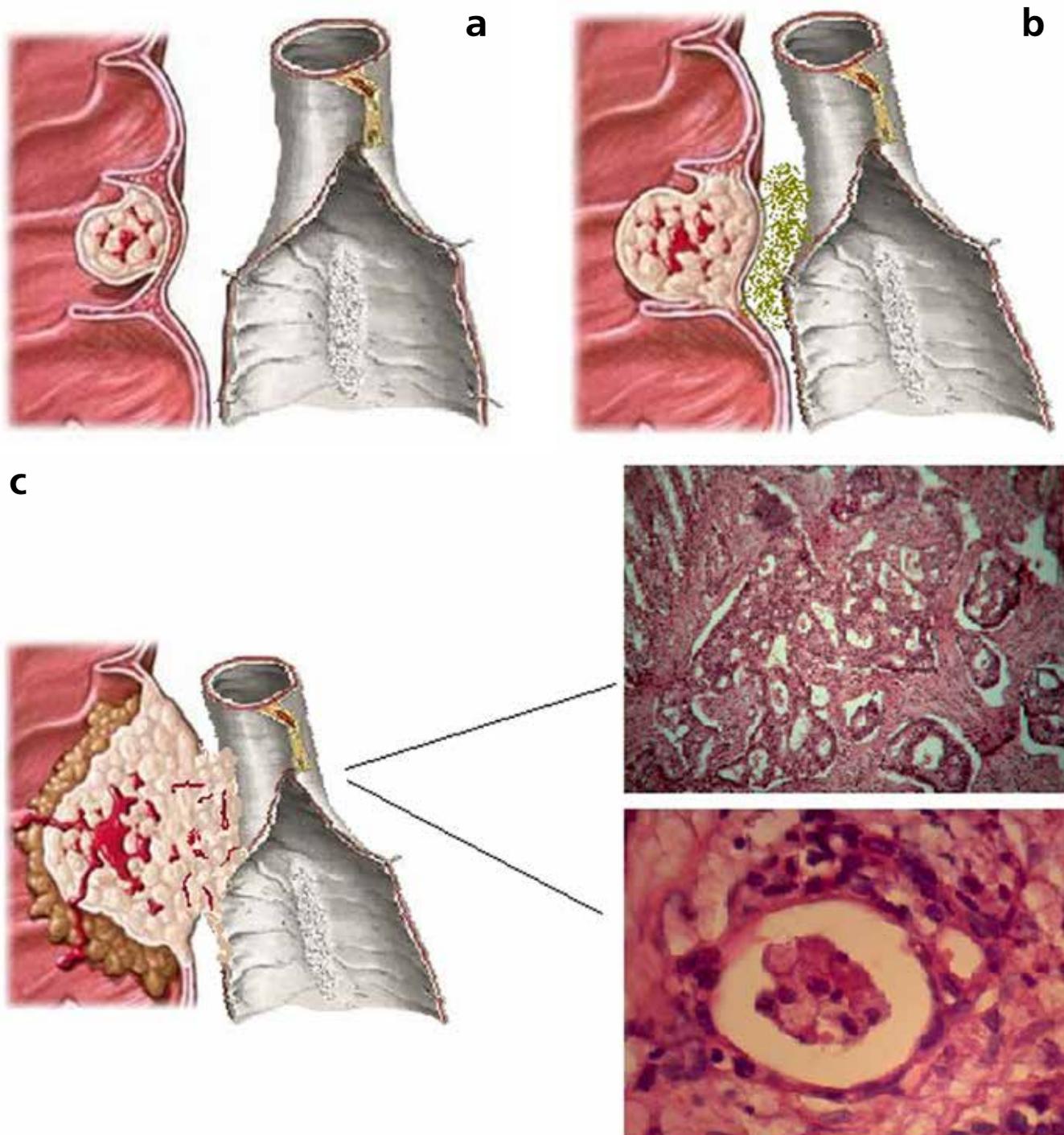


Рис. 7. Модель опухолевой пенетрации на смежные органы и ткани.

- a** – опухоль толстой кишки без инвазии серозного слоя и прилежащая интактная петля тонкой кишки;
b – индукция воспалительной реакции в органе ВП, способствующая адгезии прилежащей кишки и активации прямой пенетрации;
c – этап прямой пенетрации в орган второго порядка через разрушенную строму органа второго порядка, ангиогенез в органе второго порядка с дальнейшей сосудистой диссеминацией. Отдельно продемонстрированы: тотальное поражение подслизистого слоя органа второго порядка (с1) и капилляр с раковым комплексом (с2)

с локализованной формой рака толстой кишки. Средний возраст пациентов составлял 47,7 лет. Все пациенты, включенные в исследование, по факту хирургического лечения, не имели регионарных метастазов. Наличие которых расценивалось как критерий исключения из исследования. Так же к критериям исключения были отнесены исходная кахексия, интраоперационная перфорация опухоли и развитие гнойных осложнений в раннем послеоперационном периоде. Все пациенты перенесли хирургическое лечение согласно стандартам и с учетом ранее разработанной теории опухолевой пенетрации. Рассматривались отдаленные результаты лечения пациентов обеих групп, с учетом безрецидивного течения заболевания. Исследование, учитывая малую группу набора, носило простой сравнительный анализ.

Результаты и обсуждение

Проведено сравнение годовой летальности пациентов обеих групп, без учета причины смерти.

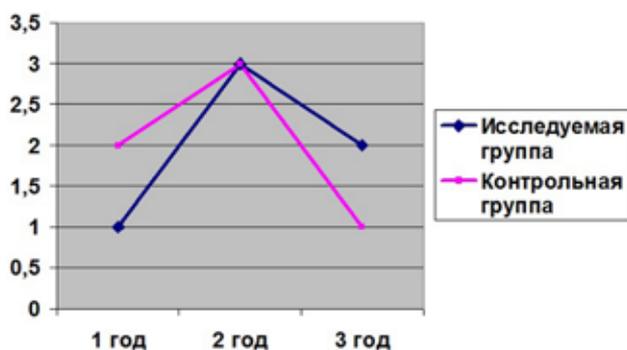


Рис. 8. Годовая летальность в исследуемой и контрольной группах пациентов, абс

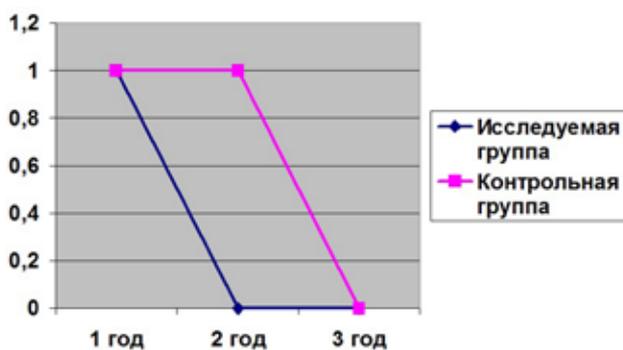


Рис. 9. Годовая летальность в исследуемой и контрольной группах пациентов, причина смерти — прогрессирующее основное заболевание, абс

Как видно из диаграммы, результаты в обеих группах статистически сопоставимы. Перекрест уровня летальности отмечен на второй год после операции. В данной диаграмме показана летальность без учета причины смерти. При детальном изучении причин летальных исходов, выяснено, что от прогрессирования основного заболевания скончалось за весь исследуемый период лишь 3 пациента (один из исследуемой группы, двое из контрольной).

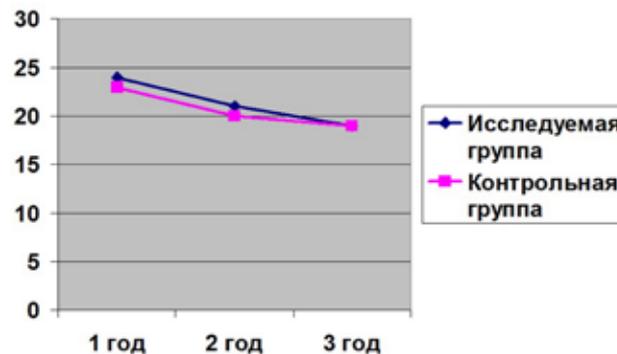


Рис. 10. Продолжительность жизни в исследуемой и контрольной группах, абс

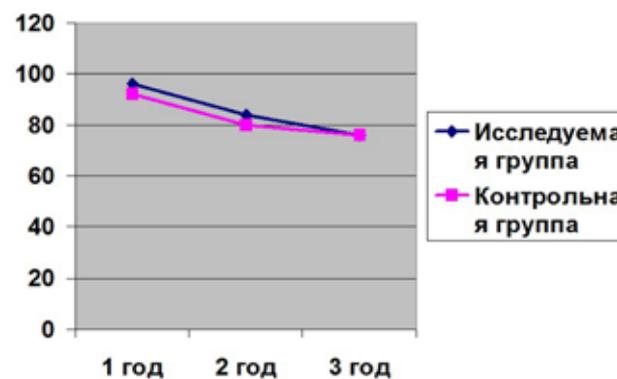


Рис. 11. Продолжительность жизни в исследуемой и контрольной группах, %

На диаграммах представлена продолжительность жизни пациентов обеих групп, без учета причины смерти в абсолютных и относительных показателях.

Как видно из представленных результатов отдаленные результаты лечения в обеих группах статистически сопоставимы. Полученные данные согласуются с данными центральных клиник. И свидетельствуют в пользу проведения мультиорганных операций. Однако необходимо сделать важное замечание. В наше исследование заведомо не включались пациенты с тяжелым исходным статусом и наличием сопутствующих заболеваний в декомпенсации. Что весьма характерно для пациентов с местно-распространенным колоректальным раком. Это довольно сложная группа пациентов, поступающих в клиники в достаточно тяжелом состоянии. Данный дизайн исследования был выбран лишь для набора статистически однородных групп пациентов. Естественно, в общей популяции следует ожидать не столь радужных результатов. Но в нашем исследовании ставилась цель проследить безрецидивную выживаемость, это оправдывает подобранные критерии включения. Второй, по-нашему мнению, определяющий момент в получении подобных результатов — учет особенностей опухолевой пенетрации в смежные органы и ткани. В определении объема хирургического пособия мы руководствовались теорией опухолевой пенетрации. При пенетрации опухоли в полые органы применялись массивные резекции и органоуносящие объемы хирургических

пособий. Напротив, при пенетрации опухоли в паренхиматозные ткани использовались более щадящие резекции. Исключение было сделано лишь в отношении селезенки, что не связано с нашими принципами, а лишь с невозможность проведения достойного гемостаза.

Таким образом, суммируя ранее опубликованные материалы и полученные данные, считаем целесообразным дальнейшее расширение показаний к мультиорганным операциям. В подтверждение данному постулату приводим относительно благоприятные отдаленные результаты, малое количество послеоперационных осложнений. Количество интраоперационных осложнений в исследуемой группе значимо больше, что связано в первую очередь с нарушениями нормальной анатомии при массивных опухолевых поражениях. Однако все возникшие осложнения были купированы и не привели к фатальным последствиям. Говоря о расширении показаний к мультиорганным операциям, необходимо сделать два важных замечания. Данные операции должны выполняться только в специализированных клиниках, и при проведении данной группы операций необходимо применение всех современных знаний об особенностях опухолевого роста, в частности, теории опухолевой пенетрации.

Выводы

1. Отдаленные результаты лечения пациентов с местнораспространенным колоректальным раком

статистически сопоставимы с результатами лечения больных с локализованными формами рака толстой кишки.

2. Подтверждена состоятельность теории опухолевой пенетрации.

3. Обосновано расширение показаний к мультиорганным операциям при условии их проведения в специализированных клиниках с учетом современных знаний особенностей опухолевого роста.

Список литературы

1. Ганцев Ш.Х., Хуснутдинов Ш.М., Парфенов А.Ю. Обоснование объема мультиорганной операции при колоректальном раке // Креативная хирургия и онкология. – 2011. - №1. – С. 4.
2. Ганцев Ш.Х., Аюпов Р.Т., Акмалов Ю.М. Нестандартные операции при раке толстой кишки // Медицинский Вестник Башкортостана. - 2007. - №6 (приложение). - С. 43-45.
3. Ганцев Ш.Х. Новое к теории метастазирования рака и подходам к его лечению // Креативная хирургия и онкология. - 2010. - №4. - С. 5-11.
4. Струков А.И., Серов В.В. // Патологическая анатомия. - М.: Литера, 2011. - С. 848.
5. Vieira Rene A.C. et al. Prognostic factors in locally advanced colon cancer treated by extended resection // Rev. Hosp. Clin. – 2004. - Vol. 59. - №6. – P. 361-368.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФТОРАФУРА

Д.Д. Сакаева, Ф.Ф. Муфазалов, А.В. Султанбаев

ГБУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа

Сакаева Дина Дамировна,

зам. главного врача РКОД по лекарственной терапии,

д-р мед. наук,

450054, Россия, Республика Башкортостан,

г. Уфа, Пр. Октября, д. 73/1,

тел. 8 (347) 248-51-50,

e-mail: d_sakaeva@mail.ru

Муфазалов Фагим Фанисович,

зам. главного врача РКОД по радиологии, д-р. мед. наук,

профессор кафедры лучевой терапии и лечевой диагностики БГМУ,

Султанбаев Александр Валерьевич,

врач-онколог (химиотерапевт) РКОД,

канд. мед. наук

Представлены результаты сравнительно-клинического исследования эффективности лучевой терапии в комбинации с фторафуром и цисплатином в сравнении с лучевой терапией и с лучевой терапией в комбинации с фторурацилом и цисплатином у больных раком шейки матки. Результаты предварительных исследований свидетельствуют о том, что лучевая терапия в комбинации с фторафуром и цисплатином влияют на более длительный безрецидивный период. Вопрос о химиолучевом лечении рака шейки матки остается открытым, и результаты исследования указывают на