

Колоректальный рак с синхронными метастазами в легких: клинические характеристики, лечение, прогноз

А.О. Расулов, М.М. Давыдов, В.А. Алиев, С.С. Гордеев, А.К. Аллаhverдиев, Б.Б. Ахмедов, А.В. Налбандян

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Вячеслав Афандиевич Алиев afandi@inbox.ru

Цель исследования — оценить влияние фактора выполнения циторедуктивных операций у больных колоректальным раком с синхронными метастазами в легкие на результаты лечения.

Материалы и методы. В ретроспективном исследовании анализировали результаты терапии больных колоректальным раком с синхронными метастазами в легкие, проходивших лечение в период с 2000 по 2012 г. Изучали следующие параметры: влияние циторедуктивных операций на выживаемость пациентов с колоректальным раком с метастазами в легкие, клиническую характеристику группы пациентов с изолированным метастатическим поражением легких, ее отличия от группы больных с внелегочными метастазами, возможности проведения полных циторедуктивных операций у пациентов с различной распространенностью метастатического процесса, число больных с осложнениями первичной опухоли.

Результаты. В исследование вошли данные 112 пациентов с колоректальным раком с синхронными метастазами в легкие. Из них у 38 (33,9 %) было изолированное поражение легких, а у 74 (66,1 %) оно сочеталось с наличием внелегочных метастазов. У 16 из 38 больных изолированные метастазы в легкие были расценены как резектабельные и были выполнены полные циторедуктивные операции. Медиана наблюдения в исследуемой группе составила 15,2 мес. Однолетняя общая выживаемость — 63 %, 2-летняя — 45 %. Наблюдали тенденцию к более высокой 2-летней общей выживаемости у больных с изолированными метастазами в легкие по сравнению с множественными (2-летняя общая выживаемость 63,0 и 37,5 % соответственно; $p = 0,055$), достоверно более высокая 2-летняя общая выживаемость — при удалении первичной опухоли по сравнению с пациентами, которым не были выполнены циторедуктивные операции (21,0 и 52,5 % соответственно; $p = 0,004$). В группе больных, которым было выполнено полное циторедуктивное лечение, 2-летняя общая выживаемость составила 72,5 %.

Выводы. Прогноз больных колоректальным раком с синхронными метастазами в легкие лучше в группе с изолированным поражением легких и при удалении первичной опухоли. Полное циторедуктивное хирургическое лечение может обеспечить долгосрочную выживаемость у данной категории пациентов.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы в легкие, хирургическое лечение, общая выживаемость

DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-1-8-13

Colorectal cancer with synchronous lung metastases: clinical characteristics, treatment, prognosis

A.O. Rasulov, M.M. Davydov, V.A. Aliev, S.S. Gordeev, A.K. Allakhverdiev, B.B. Akhmedov, A.V. Nalbandyan

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Objective: to evaluate the impact of cytoreductive surgery on treatment results in patients with colorectal cancer and synchronous lung metastases.

Materials and methods. This retrospective investigation analyzed the results of therapy in patients with colorectal cancer and synchronous lung metastases who had been treated in the period 2000 to 2012. The investigators studied the following indicators: the impact of cytoreductive surgery on the survival of patients with this condition, the clinical characteristics of a group of patients with isolated lung involvement, the dissimilarity of this group from a group of patients with extrapulmonary metastases, the possibility of performing complete cytoreductive surgery in patients with varying degrees of a metastatic process, and the number of patients with complications in primary tumor.

Results. The investigations included the data of 112 patients with colorectal cancer and synchronous lung metastases. Out of them, 38 (33.9 %) patients had isolated lung involvement and the latter was associated with extrapulmonary metastases in 74 (64.1 %). In 16 of the 38 patients, isolated lung metastases were regarded as resectable and complete cytoreductive surgeries were performed. The median follow-up in the examined group was 15.2 months. One- and two-year overall survival rates were 63 and 45 %, respectively. The patients with isolated lung metastases were observed to have higher 2-year overall survival rates than those with multiple metastases (63.0 and 37.5 %, respectively; $p = 0.055$) and there were significantly higher 2-year overall survival rates in patients after removal of primary tumors than in those who had not undergone cytoreductive surgery (21.0 and 52.5 %, respectively; $p = 0.004$). Two-year overall survival rates were 72.5 % in the complete cytoreductive treatment group.

Conclusion. The prognosis in the patients with colorectal cancer and synchronous lung metastases was better than that in those with isolated lung involvement and in those whose primary tumor had been removed. Complete cytoreductive surgical treatment can provide long-term survival in this category of patients.

Key words: colorectal cancer, lung metastases, surgical treatment

Введение

Еще 20 лет назад не существовало даже понятия о 5-летней выживаемости больных диссеминированным колоректальным раком. Прогноз пациентов, даже при наличии у них только единичных метастатических очагов, считался исходно неблагоприятным, что часто служило поводом для отказа от специализированного лечения, а медиана продолжительности жизни не превышала 12,5 мес [1]. На сегодняшний день, по данным метаанализа результатов лечения 20 745 пациентов, можно с уверенностью констатировать, что медиана продолжительности жизни больных олигометастатическим колоректальным раком достигает 3,6 года, а 5-летняя общая выживаемость (ОВ) — 38 % [2]. Что же послужило причиной столь значительного прогресса в этой области медицины? Использование современных таргетной и химиотерапии позволило повысить продолжительность жизни у данной группы пациентов практически вдвое — с 12,5 мес [1] до 22–25 мес [3, 4]; но только благодаря применению агрессивных хирургических подходов оказалось возможным добиться беспрецедентных показателей медианы выживаемости в 43,2 мес и 5-летней ОВ в 38 % случаев, пусть и у ограниченной группы больных с резектабельными метастазами в печень [2]. При этом если прогресс в области лекарственного лечения был связан с развитием науки и фармакологии, то прогресс в хирургическом лечении метастатического колоректального рака определялся только сменой взглядов на прогноз заболевания, в то время как технически первая успешная резекция печени была выполнена еще в 1888 г. [5]. Более того, возможность хирургического лечения становится основной целью лекарственной терапии даже при исходно неоперабельном заболевании [6].

Удаление резектабельных метастазов колоректального рака в печень постепенно вошло в стандарты лечения во всем мире. Ситуация с изолированным метастатическим поражением других органов остается более сложной. Изолированные метастазы в легкие встречаются примерно у 6 % больных раком ободочной кишки и у 12 % больных раком прямой кишки [7]. Впервые удаление метастазов колоректального рака в легкие было выполнено А. Blalock еще в 1944 г. [8]. И хотя их хирургическое удаление уже вошло в медицинские стандарты в ряде стран [9, 10], в рекомендациях Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute of Health and Clinical Excellence, NICE) говорится о неопределенной роли хирургии в лечении пациентов с изолированными метастазами в легкие [11], так как до сих пор не было проведено ни одного качественного многоцентрового исследования [12]. Аргументы о том, что преимущество в выживаемости, демонстрируемое отдельными клиниками, может обуславливаться в первую очередь не успехом хирургического лечения, а селекцией пациентов для таких процедур [13], до сих пор приводятся рядом специалистов.

Отсутствие большого количества публикаций придает актуальность хирургическому лечению больных с метастазами колоректального рака в легкие. В данном исследовании обобщен опыт хирургов-онкологов РОНЦ им. Н.Н. Блохина за 12-летний период.

Материалы и методы

Материалом для данного исследования послужили результаты лечения больных диссеминированным колоректальным раком в РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Ретроспективно анализировали истории болезни пациентов, страдавших колоректальным раком с метастазами в легкие, которые проходили лечение в отделении онкопроктологии с 2000 по 2012 г. В исследование включали пациентов как с изолированным поражением легких, так и с внелегочными метастазами. Из анализа исключали пациентов с метакронными метастазами в легкие, а также с первично-множественными злокачественными новообразованиями (кроме больных с множественными опухолями, локализующимися в толстой кишке).

Изучали следующие параметры: влияние циторедуктивных операций на выживаемость больных колоректальным раком с метастазами в легкие, клиническую характеристику группы пациентов с изолированным метастатическим поражением легких, ее отличия от пациентов с внелегочными метастазами, возможности проведения полных циторедуктивных операций у больных с различной распространенностью метастатического процесса, число пациентов с осложнениями первичной опухоли.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Statistica Software (Statsoft, Tulsa, OK), версия 7.1. ОВ считали со дня первой госпитализации до даты последнего наблюдения или смерти. Выбывших из-под наблюдения пациентов оценивали по дате их последнего визита. Время до прогрессирования определяли от даты начала лечения до даты прогрессирования/смерти больного либо даты последнего контакта с пациентом. Выживаемость анализировали с помощью непараметрических критериев Каплана–Майера и сравнивали по log-rank-тесту. Для сравнения качественных признаков использовали χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2×2 или точный критерий Фишера при малых выборках. Для сравнения различий критериев с нормальным распределением использовали тест Стьюдента, в других случаях — критерий Манна–Уитни. Во всех случаях применяли 95 % доверительный интервал и двусторонний p .

Результаты

Нами изучены данные 896 историй болезни пациентов, страдавших метастатическим колоректальным раком, из них у 112 (12,5 %) были диагностированы син-

Характеристика исследуемых групп

Характеристика	Группа		p
	1-я, n (%)	2-я, n (%)	
Число пациентов	38 (100)	74 (100)	
Пол: мужской женский	16 (42,1) 22 (57,9)	32 (43,2) 42 (56,8)	0,9
Возраст, лет: медиана min max	63 50 79	61 31 80	
Морфологическое строение опухоли			
Высокодифференцированная аденокарцинома	1 (2,8)	7 (9,5)	0,676
Умеренно-дифференцированная аденокарцинома	23 (60,5)	45 (60,8)	
Низкодифференцированная аденокарцинома	3 (8,3)	2 (2,7)	
Слизеобразующая аденокарцинома	3 (8,3)	2 (2,7)	
Перстневидноклеточный рак	—	1 (1,4)	
Недифференцированный рак	1 (2,8)	2 (2,7)	
Аденокарцинома без указания степени дифференцировки	7 (18,4)	15 (20,3)	
Локализация первичной опухоли			
Прямая кишка	25 (65,8)	36 (48,7)	0,237
Левые отделы ободочной кишки	8 (21,1)	25 (33,8)	
Правые отделы ободочной кишки	5 (13,2)	12 (16,2)	
Число метастазов в легкие			
Солитарные	4 (10,5)	—	
Единичные (< 5)	12 (31,6)	—	
Множественные (≥ 5)	22 (57,9)	74 (100)	
Первичная опухоль			
Осложнения со стороны первичной опухоли	1 (2,8)	9 (12,2)	0,94
Лечение			
Без операции	2 (5,3)	9 (12,2)	0,245
Удаление первичной опухоли	34 (89,5)	53 (71,6)	0,032
Паллиативное хирургическое лечение	2 (5,3)	12 (16,2)	0,097
Периоперационная химиотерапия	22 (57,9)	46 (62,2)	0,687
Полная циторедукция	16 (42,1)	—	—

хронные метастазы в легкие. Информация об этих 112 больных была использована для дальнейшего анализа.

Лишь у 38 (33,9 %) пациентов отмечали изолированные метастазы в легкие, при этом у 16 (14,3 %) метастазы были солитарными или единичными, у 22 (19,6 %) зарегистрировано множественное поражение легких. У 74 (66,1 %) пациентов наряду с поражением

легких отмечали метастатическое поражение печени. У 61 (54,5 %) больного первичная опухоль локализовалась в прямой кишке, у остальных 51 (45,5 %) — в ободочной кишке. Распределение пациентов с колоректальным раком с изолированными метастазами в легкие выглядит следующим образом: при локализации первичной опухоли в прямой кишке метастазы

выявлены у 24 (63,2 %) больных, в ободочной кишке – у 12 (31,6 %), при наличии первично-множественного колоректального рака – у 2 (5,2 %).

Больные были разделены на 2 прогностические группы: в 1-ю ($n = 38$) вошли пациенты с изолированным метастатическим поражением легких; во 2-ю ($n = 74$) – пациенты с внелегочными метастазами. Общие данные об исследуемых группах представлены в таблице.

У пациентов во 2-й группе метастазы в легких были множественными. На первом этапе лечения 87 (77,7 %) больных были прооперированы с удалением первичного опухолевого очага. Пациентам этой группы также достоверно реже выполняли удаление первичной опухоли, что было связано с быстрым прогрессированием опухолевого процесса и тяжелым общим состоянием больных.

Осложненное течение опухолевого процесса зарегистрировано у 1 пациента в 1-й группе – кишечная непроходимость и у 9 во 2-й – кишечная непроходимость ($n = 8$) и токсико-анемический синдром ($n = 1$). Циторедуктивная операция была выполнена 1 больному в 1-й группе. Во 2-й группе 5 из 9 пациентов с осложнениями первичной опухоли выполнены циторедуктивные операции, а 4 – симптоматические. Полную циторедукцию в объеме удаления первичной опухоли и метастазов удалось выполнить всем 16 больным с солитарными и единичными метастазами в легкие (R0), 8 – торакоскопическим доступом. Всем этим пациентам резекцию легкого выполняли вторым этапом, все получали периоперационную полихимиотерапию. При локализации первичной опухоли в прямой кишке у 38 (74,5 %) пациентов из 51 выполнены сфинктеросохраняющие операции (из них 12 операций Гартмана). Симптоматические вмешательства (обходные анастомозы или колостомы) проведены 14 (12,5 %) больным.

Медиана наблюдения в исследуемых группах составила 15,2 мес; 1-летняя ОВ – 63 %, 2-летняя – 45 % (рис. 1). Из наблюдения выбыли 9 (8 %) пациентов. Продолжают получать лечение 36 (32,1 %) больных.

ОВ в 1-й группе была значительно выше, чем во 2-й, хотя эта разница статистически не достоверна (2-летняя ОВ 63 и 37,5 % соответственно; $p = 0,055$) (рис. 2).

ОВ в группе пациентов с удаленной первичной опухолью была достоверно выше, чем у пациентов, которым не проводили хирургическое лечение либо выполняли только симптоматические операции (2-летняя ОВ 21 % против 52,5 %; $p = 0,004$) (рис. 3).

Преимущество в ОВ при удалении первичной опухоли сохранялось у пациентов с множественными нерезектабельными метастазами (2-летняя ОВ 21 % против 48 %; $p = 0,009$) (рис. 4).

Такая же тенденция сохранялась и в группе пациентов с внелегочными метастазами (2-летняя ОВ 12 % против 47 %; $p = 0,005$) (рис. 5).

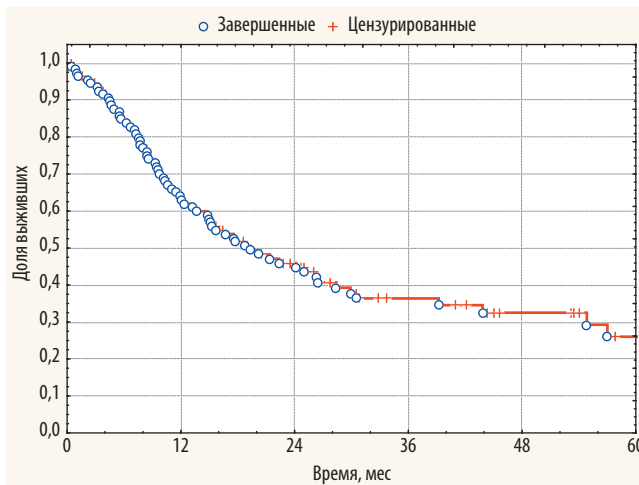


Рис. 1. ОВ в исследуемых группах

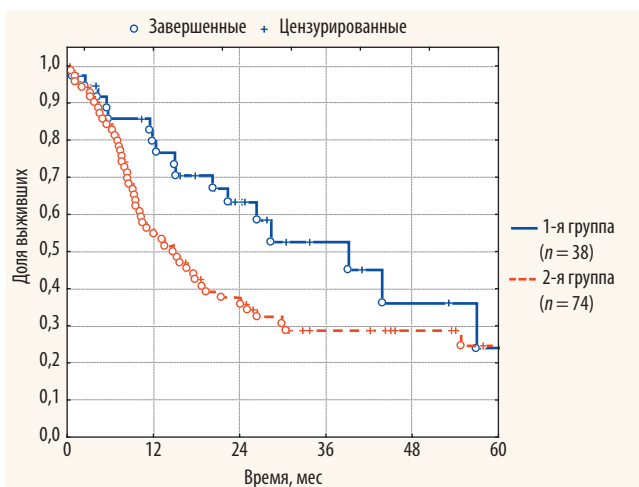


Рис. 2. ОВ в зависимости от локализации метастазов

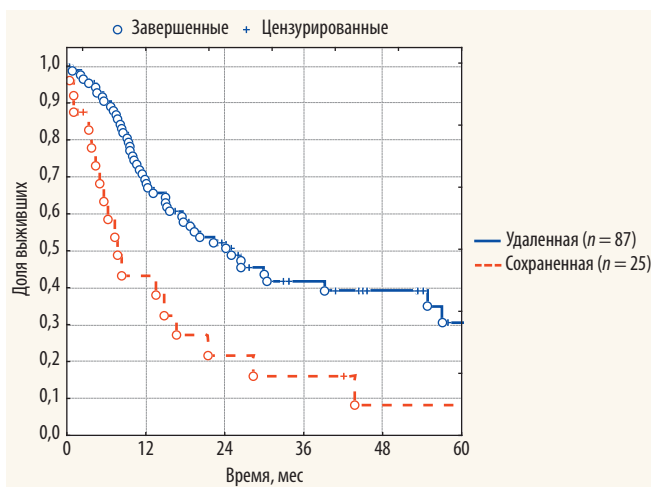


Рис. 3. ОВ в зависимости от удаления/сохранения первичной опухоли

Среди пациентов с изолированными метастазами в легкие отмечается тенденция к более высокой ОВ при условии выполнения полной циторедукции

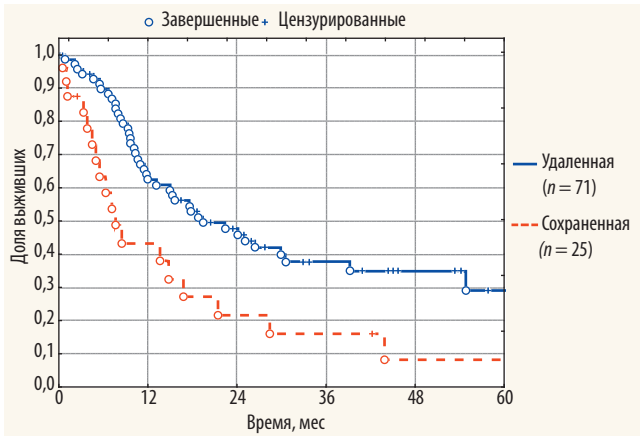


Рис. 4. ОВ в группе пациентов с нерезектабельными метастазами в зависимости от удаления/сохранения первичной опухоли

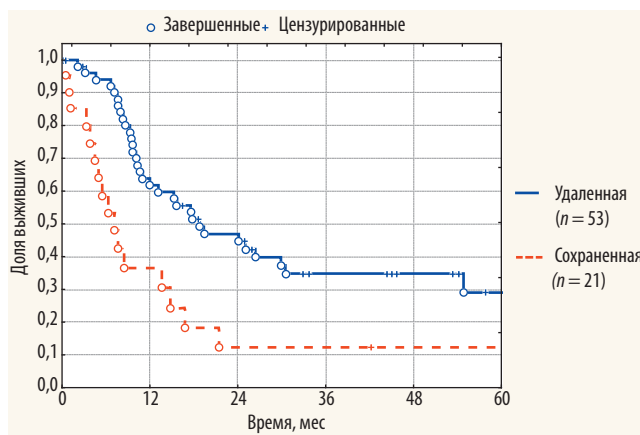


Рис. 5. ОВ во 2-й группе пациентов в зависимости от удаления/сохранения первичной опухоли

(2-летняя ОВ 56 % против 72,5 %; $p = 0,123$); однако из-за небольшого размера группы эта разница не достигла статистической достоверности (рис. 6). В группе пациентов с полной циторедукцией 3-летняя актуарияльная ОВ составила 60 %.

Среди 68 больных, которые получали химиотерапевтическое лечение, циторедуктивная операция была выполнена 52 (76,5 %), что сопоставимо с группой пациентов, не получавших химиотерапию, – 35 (79,5 %) из 44 ($p = 0,818$).

Преимущество в ОВ при выполнении циторедуктивных операций сохранялось в группе пациентов, получавших химиотерапевтическое лечение (2-летняя ОВ 18 % против 62 %; $p = 0,0075$) (рис. 7).

Обсуждение

Синхронные метастазы колоректального рака в легкие — относительно редкая клиническая ситуация. В нашем отделении они были зарегистрированы только у 12,5 % пациентов, при этом только у 4,2 % они были изолированными. Эти показатели согласуются с данными, опубликованными в литературе [14, 15]. Частота выполнения полных циторедуктивных опера-

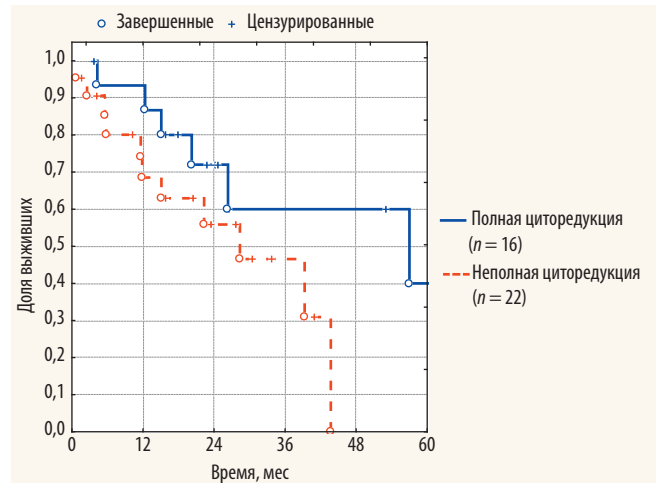


Рис. 6. ОВ в 1-й группе в зависимости от выполнения полной циторедукции

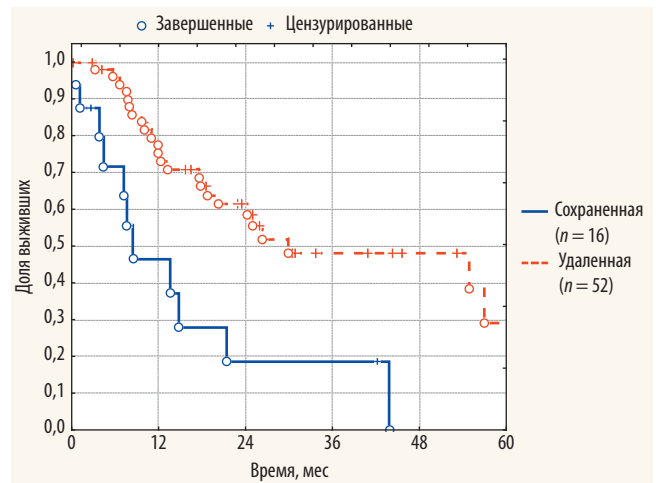


Рис. 7. ОВ в группе пациентов, получавших химиотерапевтическое лечение

ций у больных с синхронными метастазами в легкие варьирует от 4,1 до 28 % [15, 16]. На этот показатель могут оказывать влияние целый ряд как объективных, так и субъективных факторов, связанных с особенностями организации медицинской помощи и стратегии онкологического лечения в отдельной клинике. В нашем исследовании доля таких больных составила 14,3 %, что коррелирует с усредненными данными в доступной литературе. По данным E. Mitry и соавт., доля пациентов, у которых выявляется рак прямой кишки с синхронным поражением легких, почти в 3 раза выше, чем больных с раком ободочной кишки (отношение рисков 2,80 (1,65–4,76)). Первичная опухоль располагалась в прямой кишке почти у 2/3 больных с изолированными метастазами в легких и менее чем у половины пациентов с внелегочными метастазами, а частота метастазирования из правых отделов ободочной кишки в легкие не превышала 16,2 % [15].

Осложнения со стороны первичной опухоли в нашей группе пациентов отмечались редко, что обуслов-

лено, с одной стороны, отсутствием больных, госпитализированных по экстренным показаниям, с другой – меньшей распространенностью опухолевого процесса у пациентов с изолированными метастазами в легкие. Так, осложнения развились только у 2,8 % больных в 1-й группе по сравнению с 12,2 % во 2-й. Тем не менее удаление первичной опухоли чаще выполняли пациентам с изолированным поражением легких (89,5 % против 71,6 %), и оно было связано с достоверно более высокой ОВ ($p = 0,004$). Преимущество в ОВ при удалении первичной опухоли сохранялось в группах пациентов с множественными метастазами, внелегочными метастазами и у получавших комбинированное лечение. Целесообразность удаления первичной опухоли у больных диссеминированным колоректальным раком является одним из широко обсуждаемых в литературе вопросов [17]. Несмотря на то, что мы наблюдали достоверно более высокую ОВ в группе больных, получивших хирургическое лечение, на это могли оказать влияние целый ряд дополнительных факторов: не учитывали характер и длительность химиотерапевтического лечения, причины отказа от химиотерапии, отсутствовала детальная информация об объеме метастатического поражения у ряда пациентов.

Ограничение отдаленного метастазирования только в пределах легких также было связано с более высокими отдаленными результатами. Мы отметили выраженную тенденцию к лучшей ОВ в данной группе ($p = 0,055$). Полное циторедуктивное хирургическое лечение – единственный метод, дающий пациентам шанс на долгосрочную выживаемость. Доля таких больных в нашей работе невелика, а актуаральная 3-летняя ОВ составляет 60 % по сравнению с 37–68 % по данным зарубежных публикаций [15, 18–22].

Выводы

Основными недостатками данной работы являются малый размер выборки и ретроспективный характер исследования. Таким образом, пациенты с синхронными изолированными метастазами колоректального рака в легкие представляют особую клиническую группу, характеризующуюся благоприятным прогнозом. Полное циторедуктивное хирургическое лечение может обеспечить долгосрочную выживаемость у этой категории больных. Удаление первичной опухоли связано с более высокими показателями ОВ, однако окончательно определить группу пациентов, получающих наибольший выигрыш от хирургического лечения, возможно только на основании данных проспективных исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Steele G. Jr. Natural History Studies and the Evolution of Regional Treatment Modalities for Patients With Isolated Liver Metastases From Primary Colon and Rectum Carcinoma. *Cancer Control* 1996;3(1):34–41.
2. Kanas G.P., Taylor A., Primrose J.N. et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 2012;4:283–301.
3. Saltz L.B., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26(12):2013–9.
4. Stathopoulos G.P., Batziou C., Trafalis D. et al. Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study. *Oncology* 2010;78(5–6):376–81.
5. Langenbuch C. Ein Fall von Resektion eines linksseitigen Schurlappens der Leber. *Berl Klin Wochenschr* 1888;25:37–9.
6. Kemeny N.E. Treatment of metastatic colon cancer: “the times they are A-changing”. *J Clin Oncol* 2013;31(16):1913–6.
7. Tan K.K., Lopes Gde L. Jr, Sim R. How uncommon are isolated lung metastases in colorectal cancer? A review from database of 754 patients over 4 years. *J Gastrointest Surg* 2009;13(4):642–8.
8. Blalock A. Recent advances in surgery. *New Engl J Med* 1944;231:261–7.
9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: rectal cancer 1.2016. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf 2015.
10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: colon cancer 2.2016. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf 2015.
11. Poston G.J., Tait D., O’Connell S. et al. Diagnosis and management of colorectal cancer: summary of NICE guidance. *BMJ* 2011;343:d6751.
12. Gonzalez M., Gervaz P. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Future Oncol* 2015;11(2 Suppl):31–3.
13. Aberg T., Malmberg K.A., Nilsson B., Nöu E. The effect of metastasectomy: fact or fiction? *Ann Thorac Surg* 1980;30(4):378–84.
14. Penna C., Nordlinger B. Colorectal metastasis (liver and lung). *Surg Clin North Am* 2002;82(5):1075–90.
15. Mitry E., Guiu B., Coscinea S. et al. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. *Gut* 2010;59(10):1383–8.
16. Nozawa H., Sunami E., Nakajima J. et al. Synchronous and metachronous lung metastases in patients with colorectal cancer: A 20-year monocentric experience. *Exp Ther Med* 2012;3(3):449–56.
17. Poultsides G.A., Paty P.B. Reassessing the need for primary tumor surgery in unresectable metastatic colorectal cancer: overview and perspective. *Ther Adv Med Oncol* 2011;3(1):35–42.
18. Yedibela S., Klein P., Feuchter K. et al. Surgical management of pulmonary metastases from colorectal cancer in 153 patients. *Ann Surg Oncol* 2006;13(11):1538–44.
19. Watanabe K., Nagai K., Kobayashi A. et al. Factors influencing survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 2009;96(9):1058–65.
20. Onaitis M.W., Petersen R.P., Haney J.C. et al. Prognostic factors for recurrence after pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *Ann Thorac Surg* 2009;87(6):1684–8.
21. Rama N., Monteiro A., Bernardo J.E. et al. Lung metastases from colorectal cancer: surgical resection and prognostic factors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35(3):444–9.
22. Hattori N., Kanemitsu Y., Komori K. et al. Outcomes after hepatic and pulmonary metastasectomies compared with pulmonary metastasectomy alone in patients with colorectal cancer metastasis to liver and lungs. *World J Surg* 2013;37(6):1315–21.