Стратегия лечения колоректального рака

Д.м.н., проф. В.В. ПРОРОКОВ, к.м.н. О.А. ВЛАСОВ

The modern strategy of coloreactel cancer treatment

V.V. PROROKOV, O.A. VLASOV

Хирургическое отделение №3 (онкопроктологии) Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина (дир. — акад. РАН и РАМН М.И. Давыдов) РАМН, Москва

Ключевые слова: колоректальный рак, лечение

Key words: coloreactel cancer, treatment.

Колоректальный рак в России занимает в настоящее время 2—3-е место в структуре онкологических заболеваний и включает рак ободочной кишки, рак прямой кишки, а также рак анального канала (плоскоклеточный или железистый), подходы к лечению которых в силу анатомических и патоморфологических особенностей могут несколько различаться. Так, если при аденоматозном раке (аденокарциноме) различных локализаций основным методом лечения остается хирургический, то при плоскоклеточном анальном раке приоритет отдается консервативному лечению с включением химиолучевой терапии, позволяющей в ряде наблюдений достигнуть стойкой ремиссии, не прибегая к калечащим оперативным вмешательствам. Лишь в небольшом числе наблюдений при лечении плоскоклеточного рака онкологи вынуждены выполнять оперативные вмешательства — при недостаточной эффективности консервативного лечения или при возникновении рецидива заболевания после ранее проведенной консервативной химиолучевой терапии.

Несмотря на успехи использования хирургического метода в лечении рака ободочной и прямой кишок, результаты только хирургического лечения вряд ли можно считать удовлетворительными, что связано со значительным числом возникающих впоследствии локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов [11]. Наибольшего прогресса в лечении колоректальных аденокарционом удалось достигнуть, применяя комбинированные методы лечения, включающие, кроме хирургического вмешательства, различные варианты лучевой и химиотерапии [3, 11, 14, 17, 18]. Наибольшее значение приобрела лучевая терапия как эффективный метод локального контроля за процессом диссеминации клеток опухоли в процессе операции и подавления роста резидуальных комплексов раковых клеток в зоне операционного поля после оперативного вмешательства [12]. Наибольшую эффективность в лечении колоректального рака лучевая терапия показала при комбинированном лечении рака прямой кишки [11, 14]. При этом первоначально изучались режимы предоперационного, послеоперационного, а также сочетанного пред- и послеоперационного применения лучевой терапии в программе комбинированного лечения рака прямой кишки [11, 14, 15, 17, 19].

Проведенные исследования показали, что с точки зрения профилактики локорегионарных рецидивов при лечении первично операбельного рака прямой кишки наиболее эффективно применение короткого крупнофракционного курса предоперационной лучевой терапии с ежедневным облучением разовой очаговой дозой (РОД) 5 Гр в течение 5 дней до суммарной очаговой дозы (СОД) 25 Гр, позволяющее достоверно снизить количество рецидивов с 22,0—23,0% при хирургическом лечении до 9,0—10,0% при комбинированном [11]. При этом больший эффект был отмечен при наличии таких прогностически неблагоприятных факторов, как высокая степень опухолевой инвазии или наличие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, не оказывающего существенного влияния на частоту возникновения отдаленных метастазов.

По нашим данным, применение послеоперационного облучения мелкими фракциями (РОД 2 Гр при ежедневном облучении) по радикальной программе (до СОД 50—60 Гр) при выявлении регионарных метастазов способствовало такому же улучшению результатов лечения, как и проведение предоперационного облучения. Это происходило за счет уменьшения возникновения локорегионарных рецидивов [4]. Однако у трети больных послеоперационное облучение либо невозможно было провести из-за возникших послеоперационных осложнений, либо лечение было прервано на дозах до 30 Гр из-за развившихся осложнений лучевой терапии, что приводило к полному отсутствию эффекта по сравнению с чисто хирургическим лечением.

Применение сочетанного пред- и послеоперационного облучения также не привело к значимому улучшению результатов по сравнению с использованием только пред-

© В.В. Пророков, О.А. Власов, 2013

e-mail: onco@bk.ru

операционной лучевой терапии. По нашему мнению, вероятнее всего, это было связано с нечувствительностью остающихся в пределах операционного поля раковых комплексов к послеоперационному лучевому воздействию вследствие тканевой гипоксии и постлучевого фиброза в тканях после проведения предоперационного облучения. В результате проведенного исследования приоритет в комбинированном лечении рака прямой кишки отдан предоперационной крупнофракционной лучевой терапии. Вместе с тем применение данной методики не приводило к достоверному уменьшению частоты локорегионарных рецидивов по сравнению с этим показателем в хирургической группе при нижнеампулярной локализации опухоли в прямой кишке [11].

Одним из возможных направлений в поиске путей повышения эффективности лучевого воздействия на опухоли нижнеампулярной локализации стало увеличение дозы ионизирующего облучения. Однако по ряду причин, главной из которых являлось возможное увеличение послеоперационных осложнений вследствие усиления лучевых повреждений здоровых тканей, от данного способа повышения эффективности канцерицидного воздействия решено было отказаться. Вторым направлением было использование физических или химических радиомодификаторов, повышающих противоопухолевую эффективность лучевой терапии без увеличения дозы облучения. Один из таких агентов — локальная СВЧ-гипертермия, усиливающая лучевые повреждения в гипоксических глубоко расположенных опухолевых клетках [18], ее использование позволило достоверно по сравнению с хирургическим лечением снизить частоту возникновения локорегионарных рецидивов до уровня 4,5—5,5%, а также достоверно уменьшить количество рецидивов при раке нижнеампулярной локализации [1]. Реализованные за последние годы программы комплексного лечения рака прямой кишки с применением предоперационной химиолучевой терапии и одновременным использованием нескольких радиомодулирующих агентов позволили еще более значительно снизить уровень локорегионарных рецидивов, а также достоверно по сравнению с хирургическим лечением уменьшить частоту отдаленных метастазов и достигнуть уровня безрецидивной 5-летней выживаемости, превышающего 85,0% [2, 3].

Таким образом, использование предоперационной лучевой терапии в комбинированном и комплексном лечении рака прямой кишки на сегодняшний день стало общепризнанным стандартом. Объемы оперативных вмешательств при раке прямой кишки стандартны и определяются локализацией опухоли в прямой кишке и степенью ее местного распространения. Так, при значительных размерах опухоли, особенно в сочетании с низкой локализацией, хирурги с целью достижения приемлемой радикальности оперативного вмешательства бывают вынуждены выполнять операцию в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. При такой операции необратимо удаляют сфинктерный замыкательный аппарат прямой кишки, всю параректальную клетчатку в пределах фасциального футляра прямой кишки и значительную часть сигмовидной кишки вместе с брыжейкой. При этом высоко перевязывают и пересекают у места отхождения от нижних брыжеечных сосудов верхние прямокишечные сосуды, а также формируют постоянную одноствольную колостому из остающейся дистальной части сигмовидной кишки.

При локализации опухоли средних размеров в верхнеампулярном отделе прямой кишки (на расстоянии 11 см и более от переходной складки анального канала) технически осуществима операция в объеме чрезбрюшной резекции прямой кишки. При этом дистальная граница резекции стенки кишки должна находиться не ближе 2 см от видимого края опухоли, а околопрямокишечная жировая клетчатка в пределах параректальной фасции должна быть удалена не менее чем на 5 см от дистальной границы опухоли (мезоректумэктомия). Межкишечный анастомоз может быть сформирован как аппаратным швом, так и отдельными узловыми швами (двухрядный узловой шов).

При значительных размерах опухоли и верхнеампулярной локализации возможно увеличение объема операции до брюшно-анальной резекции и даже брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки.

При локализации опухоли в среднеампулярном отделе прямой кишки (на расстоянии от 6 до 10 см от переходной складки анального канала) предпочтительным объемом оперативного вмешательства следует считать брюшно-анальную резекцию прямой кишки с низведением сигмовидной кишки в анальный канал и формированием сигмоанального анастомоза. При этом прямую кишку мобилизуют в пределах фасциального футляра до мышц тазового дна с перевязкой и пересечением верхних прямокишечных сосудов, а ткань брыжейки сигмовидной кишки удаляют до краевого аркадного сосуда, питающего низводимый ее фрагмент. Анальный канал демукозируют путем отхождения острым путем от анального сфинктера, после чего мобилизованный фрагмент прямой кишки с опухолью резецируют, а остающуюся часть сигмовидной кишки низводят в анальный канал, где формируют колоанальный анастомоз.

При значительных размерах опухоли данной локализации возможно и выполнение брюшно-промежностной экстирпации. При нижнеампулярной локализации или при инвазии опухоли в сфинктер анального канала общепринятым объемом операции является брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. Тем не менее следует отметить, что проведение предоперационного термолучевого и термохимиолучевого лечения с облучением 3 раза в неделю РОД 4 Гр до СОД 40 Гр способствует в ряде наблюдений значительному уменьшению размеров опухоли и перифокального воспалительного компонента. В этих ситуациях расширяются показания к выполнению сфинктеросохраняющих операций даже при низкорасположенных опухолях без ущерба для радикальности [1].

В лечении рака ободочной кишки общепризнанным стандартом является выполнение хирургического вмешательства, объем которого определяется локализацией опухоли. Так, при раке правой половины ободочной кишки, в том числе дистальной трети поперечной ободочной кишки, следует выполнять операцию в объеме правосторонней гемиколэктомии с обязательной мобилизацией и высоким пересечением средней ободочной и подвздошно-ободочной артерии с целью удаления всех лимфатических узлов, расположенных вдоль этих сосудов вплоть до их устья.

При раке левой половины ободочной кишки, в том числе дистальной трети поперечной ободочной кишки, максимальным объемом оперативного вмешательства является левосторонняя гемиколэктомия с высокой перевязкой нижней брыжеечной артерии и удалением лимфатических узлов, находящихся по ее ходу вплоть до устья.

При локализации опухоли в нижней трети сигмовидной кишки или в ректосигмоидном отделе адекватна операция типа чрезбрюшной резекции прямой кишки.

При раке средней трети поперечной ободочной кишки адекватна субтотальная колэктомия с высокой перевязкой всех сосудов, питающих ободочную кишку, и формированием илеосигмо- или илеоректоанастомоза. Однако при наличии относительных противопоказаний к такому обширному объему оперативного вмешательства (старческий возраст, наличие серьезных сопутствующих заболеваний) в ряде наблюдений приходится ограничиваться выполнением резекции поперечной ободочной кишки с высокой перевязкой и пересечением средней ободочной артерии. При этом следует учитывать, что операция данного объема выполняется вынужденно и является условно радикальной.

Рядом отечественных авторов были получены положительные показатели выживаемости больных раком ободочной кишки, которым в предоперационном периоде применяли лучевую терапию в различных режимах облучения [5, 7, 8]. При этом достигались сублетальные и летальные повреждения опухолевых клеток, большая часть которых расположена в хорошо оксигенированных периферических участках опухоли и в зонах ее роста как в первичном очаге, так и в регионарных метастазах [12]. Однако применение предоперационного облучения при раке ободочной кишки несколько лимитируется попаданием в зоны облучения здоровых участков тонкой кишки. Это послужило основанием применения радиопротекторов, обеспечивающих защиту здоровых окружающих тканей в сочетании с подведением к опухоли большей дозы ионизирующего излучения [13]. К числу таких радиопротекторов можно отнести гипоксические газовые смеси, содержащие 9—10% кислорода. При этом установлено, что использование предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр на фоне гипоксических газовых смесей позволило достоверно увеличить общую кумулятивную выживаемость до 87,5% по сравнению с 55,7% в хирургической группе больных, имевших регионарные метастазы [10]. Такое снижение было достигнуто за счет уменьшения почти в 2,5 раза частоты отдаленных метастазов (до 5,26% по сравнению с 12,5% в контрольной хирургической группе). Что касается общих лучевых реакций, то при использовании гипоксирадиотерапии они отмечались в 2,5 раза реже, чем при обычном предоперационном облучении. По нашим данным, послеоперационных энтеритов не было зарегистрировано ни у одного больного.

Таким образом, предоперационная лучевая терапия рака ободочной кишки, особенно при наличии регионарных метастазов, также может служить дополнительным фактором, обеспечивающим улучшение отдаленных результатов. Помимо этого, прорастание опухолью серозной оболочки ободочной кишки и наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах диктуют необходимость обязательного проведения адъювантной химиотерапии [6].

Особой нозологической формой колоректального рака следует считать плоскоклеточный рак анального канала, который характеризуется крайне неблагоприятным течением и негативными отдаленными результатами при обычном хирургическом лечении. В настоящее время общепризнана нецелесообразность использования чисто хирургического лечения при данной нозологии. Это обстоятельство обусловлено не только высокой злокачественностью плоскоклеточного рака и склонностью к рецидивированию, но и его высокой чувствительностью к лучевой и лекарственной терапии. Применение современной методики терморадиохимиотерапии с ежедневным облучением РОД 2 Гр до СОД 40—44 Гр в сочетании с облучением паховых регионарных зон метастазирования на фоне введения препаратов цисплатина и блеомицина дает возможность у 80% больных достигнуть полной резорбции опухоли, а при последующем проведении второго этапа лучевой терапии методом внутриполостного или дистанционного облучения СОД 20 Гр — стойкой ремиссии.

Эти данные открывают путь к сфинктеросохраняющему лечению, позволяя избежать калечащей операции [9]. Лишь в 20% наблюдений при невозможности достигнуть резорбции опухоли приходится выполнять брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки. Тем не менее и у таких больных предшествующее химиолучевое лечение способствует улучшению отдаленных результатов по сравнению с таковыми при обычном хирургическом лечении. Большинство авторов сходятся во мнении, что выполнение при плоскоклеточном раке анального канала профилактической паховой лимфаденэктомии нецелесообразно, показанием к ней может быть лишь наличие верифицированного метастатического поражения паховых лимфатических узлов [16].

Таким образом, понятие «колоректальный рак» представляет собой широкий спектр нозологических форм, и лечение каждой из них имеет свои особенности. Несмотря на то что хирургический метод и по сей день остается ведущим в лечении колоректального рака различных форм и локализаций, результаты только этого метода лечения вряд ли можно считать удовлетворительными. Современные подходы диктуют необходимость широкого использования методов комбинированного и комплексного лечения с применением лучевой терапии, радиомодулирующих агентов и противоопухолевых препаратов. В известной мере совершенствование хирургических методик в лечении колоректального рака достигло возможного предела, поэтому только использование всего комплекса современных мер противоопухолевого воздействия позволяет надеяться на дальнейший прогресс в улучшении отдаленных результатов в борьбе с этим заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Кныш В.И. и др.* Предоперационная термолучевая терапия в комбинированном лечении рака нижнеампулярного отдела прямой кишки. Тез. докл. научн. конф. «Современные технологии в клинической медицине». СПб, 8—10 октября 2003; 183—184.
2. *Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Олтаржевская Н.Д. и др.* Полирадиомодификация в комбинированном лечении рака прямой кишки: обоснование и результаты лечения. Вопр онкол 2010; 1: 56: 66—69.
3. *Барсуков Ю.А.* Комплексное лечение больных раком прямой кишки с использованием полирадиомодификации и системного

цитотоксического компонента в схемах неоадъювантной лучевой терапии. Онкол колопроктол 2011; 1: 5—10.

4. *Власов О.А., Барсуков Ю.А., Ткачев С.И. и др.* Комбинированное лечение больных раком прямой кишки с регионарными метастазами (T2-3N1-2M0). Онкол колопроктол 2011; 3: 41—45.
5. *Воробьев Г.И., Жученко А.П., Паньшин Г.А. и др.* Непосредственные результаты комбинированного лечения рака ободочной кишки с использованием интенсивных методик предоперационной лучевой терапии. Хирургия 1991; 4: 48—53.
6. *Гарин А.М., Базин И.С.* Справочное руководство по лекарственной терапии солидных опухолей. М: МАКС Пресс 2010; 368.
7. *Голдобенко Г.В., Бердов Б.А., Кныш В.И. и др.* Некоторые аспекты предоперационной лучевой терапии больных раком прямой и ободочной кишок. Мед радиол 1983; 6: 20—25.
8. *Евтушенко О.И., Дзюбко Н.Я., Кухта В.Л.* Повышение эффективности комбинированного лечения больных злокачественными образованиями ободочной кишки с предоперационным интенсивным гамма-облучением. Тез. докл III съезда онкологов УССР. Киев 1985; 700—701.
9. *Кныш В.И., Тимофеев Ю.М.* Злокачественные опухоли анального канала. М: Онкологический научный центр им. акад. Блохина 1997; 304.
10. *Пророков В.В., Голдобенко Г.В., Николаев А.В. и др.* Отдаленные результаты хирургического лечения больных раком ободочной кишки с предоперационной гипоксирадиотерапией. Вопр онкол 2011; 1: 57: 99—101.
11. Рак ободочной и прямой кишки. Под ред. В.И. Кныша. М: Медицина 1997; 304.
12. *Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А., Календо Г.С. и др.* Биологические основы лучевой терапии опухолей. М: Медицина 1976; 272.
13. *Ярмоненко С.П.* Теоретический анализ и практические перспективы гипоксирадиотерапии. Тез. докл. X Всесоюзн. съезда рентгенологов и радиологов. Ереван 1977; 52.
14. *Babini L., Minaci G., Emiliani E.* The role of radiotherapy in the management of rectum and rectosigmoid adenocarcinoma. Libri oncol 1984; 13: 125—128.
15. *Dwight R., Higgins G., Roswit B. et al.* Preoperative radiation and surgery for cancer of the sigmoid colon and rectum. Amer J Surg 1972; 123: 1: 93—103.
16. *Frost D.B., Richards P.C., Montague E.D. et al.* Epidermoid cancer of the anorectum. Cancer 1984; 53: 6: 1285—1293.
17. *Hoskins R.B., Gunderson L.L., Desorets D.E. et al.* Adjuvant postoperative radiotherapy in carcinoma of the rectum and rectosygmoid. Cancer (Philad.) 1985; 55: 61—71.
18. *Leeper D., Henle K.* Hyperthermia effects of different temperatures on normal and tumor cells. In: International Symposium on Cancer Therapy by Hyperthermia and Radiation. Washington 1975; 47—60.
19. *Mohiuddin M., Kramer S., Marks G. et al.* Combined- and postoperative radiation for carcinoma of the rectum. Int Radiat Oncol Biol Phis 1982; 8: 133—136.

Поступила 14.11.12