

## Результаты хирургического лечения больных IV стадией рака толстой кишки старших возрастных групп и пути их улучшения

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Проведена оценка эффективности циторедуктивных операций у больных гериатрического профиля, страдающих раком толстой кишки IV стадии. Осуществлен сравнительный анализ результатов хирургического лечения метастатического рака толстой кишки у пациентов различных возрастных групп. Изучены молекулярно-биологические свойства аденокарциномы толстой кишки у больных метастатическим колоректальным раком. Определена клиническая значимость таких иммуногистохимических маркеров, как индекс пролиферативной активности стволовых раковых клеток (ALDH+Ki-67+) и рецептор к хемокинам CXCR4, для прогнозирования отдаленных результатов хирургического лечения больных раком толстой кишки IV стадии. Установлено, что показатели выживаемости больных пожилого и старческого возраста не уступают таковым у пациентов моложе 60 лет. Сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения свидетельствует об эффективности циторедуктивных вмешательств у больных пожилого и старческого возраста, страдающих раком толстой кишки IV стадии. Установлено, что уровень экспрессии рецептора к хемокинам CXCR4 и пролиферативная активность стволовых раковых клеток коррелируют с продолжительностью жизни пациентов после циторедуктивных вмешательств и могут быть использованы для уточнения показаний к их выполнению.

**Ключевые слова:** циторедуктивная хирургия, аденокарцинома толстой кишки, метастатический рак, пациенты пожилого и старческого возраста, молекулярно-биологические свойства опухоли, иммуногистохимическая диагностика, прогностическая значимость.

**Введение.** В настоящее время рак толстой кишки (РТК) занимает лидирующие позиции как по заболеваемости, так и по уровню смертности населения планеты среди всех онкологических заболеваний. Ежегодно регистрируются более полутора миллионов новых случаев РТК и около 800000 летальных исходов от этой патологии [8]. Основной преградой на пути к улучшению результатов лечения больных раком толстой кишки остается поздняя диагностика заболевания, которая приводит к доминированию его распространенных форм. Так, почти в половине случаев первичный диагноз РТК устанавливается уже при наличии отдаленных метастазов [1, 10].

Основной мишенью гематогенной диссеминации при аденокарциномах толстой кишки является печень, вторичное поражение которой наблюдается у 80–90% больных IV стадией колоректального рака, при этом резектабельность метастазов не превышает 15–20% [2, 9].

В последние годы существенно возрос интерес к применению циторедуктивных вмешательств у пациентов, страдающих РТК IV стадии. В настоящее время рядом исследований доказана онкологическая эффективность одномоментных комбинированных операций, в ходе которых удаляются как первичная опухоль, так и отдаленные метастазы, то есть обеспечивается полная макроскопическая циторедукция [2, 10]. Кроме того, данные, полученные F. Ferrand et al.

[9], свидетельствуют о целесообразности выполнения паллиативных вмешательств, которые направлены исключительно на удаление новообразования толстой кишки при нерезектабельных вторичных очагах (неполная циторедукция). Реализация данной хирургической тактики, по их мнению, позволяет не только избежать жизнеугрожающих осложнений со стороны первичной опухоли, но и обеспечивает прирост продолжительности жизни пациентов за счет снижения пула неопластических клеток, деблокирования противоопухолевого иммунитета, а также увеличения чувствительности резидуального новообразования к химиотерапии.

Несмотря на, казалось бы, очевидный положительный потенциал циторедуктивных операций, их применение у больных РТК остается весьма ограниченным. Одним из главных препятствий к более широкому внедрению данной хирургической тактики является отсутствие четких критериев отбора пациентов. В этой связи нельзя не отметить, что подавляющее большинство больных РТК представлено лицами пожилого и старческого возраста, доля которых достигает 70% [4, 5]. Выраженная полиморбидность в совокупности с низкими функциональными резервами их организма закономерно формируют скептическое отношение к реализации программ хирургического лечения у данного контингента пациентов, особенно при IV стадии опухолевого процесса. Вместе с тем очевидно, что, с

точки зрения функциональной операбельности, пациенты гериатрического профиля являют собой весьма разнородную группу больных. Не подлежит сомнению и разная степень агрессивности опухоли даже при диссеминированном неопластическом процессе, что подтверждается значительным разбросом показателей выживаемости пациентов с одинаковой стадией заболевания после применения идентичных программ лечения [3, 7]. Таким образом, поиск новых критериев отбора пациентов к выполнению циторедуктивных вмешательств является одной из наиболее актуальных проблем в рамках оказания помощи больным РТК IV стадии.

**Цель исследования.** Оценить эффективность циторедуктивных операций у больных гериатрического профиля, страдающих РТК IV стадии, и уточнить показания к их выполнению.

**Материалы и методы.** С января 2010 по декабрь 2017 г. циторедуктивные операции были выполнены 169 больным РТК IV стадии. Во всех клинических случаях наблюдалось синхронное изолированное метастатическое поражение печени. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от их возраста. В основную группу были включены 87 пациентов пожилого и старческого возраста (средний возраст  $70,6 \pm 3,5$  года), контрольная группа была сформирована из 82 пациентов моложе 60 лет (средний возраст  $52,9 \pm 2,5$  года).

Все больные проходили предоперационное обследование в условиях стационара, основными задачами которого было определение распространенности опухолевого процесса, резектабельности первичной опухоли и ее метастазов, а также оценка функциональной операбельности. Преобладающей локализацией первичной опухоли как в основной, так

и в контрольной группах была прямая и сигмовидная кишка. Морфологическая структура аденокарциномы, частота лимфогенного метастазирования, как и другие клинические характеристики неопластического процесса, не имели статистически достоверной зависимости от возрастного фактора (табл. 1).

Важнейшим элементом диагностической программы была оценка характера метастатического поражения печени, которая проводилась с помощью современных методик лучевой диагностики – магнитно-резонансной и компьютерной томографии. Абсолютными критериями нерезектабельности вторичных очагов считали билобарный характер поражения печени множественными метастазами (более 60% от объема паренхимы) и локализацию опухолевых депозитов в кавальных или портальных воротах с прорастанием в магистральные сосуды. При сравнительной оценке клинито-топографических особенностей метастатического процесса достоверной разницы между исследуемыми группами прослежено не было: чаще всего были диагностированы множественные очаги неопластического роста в обеих долях печени (табл. 2). Как следствие, резектабельность метастазов в печени для основной и контрольной групп составила 27,5 и 25,6% соответственно ( $p > 0,05$ ).

Неблагоприятный коморбидный фон значительно чаще был выявлен у представителей основной группы. Так, сопутствующие заболевания были диагностированы у всех пациентов пожилого и старческого возраста, причем у большинства из них имелось сочетание из нескольких нозологических форм. Данный фактор существенно повлиял и на значение показателей функциональной операбельности, которые у представителей основной группы оказались достоверно хуже, чем в контрольной (рис. 1).

Таблица 1

Клинические показатели опухолевого процесса, абс. (%)

| Показатель                            | Основная группа | Контрольная группа | p>   |
|---------------------------------------|-----------------|--------------------|------|
| Степень дифференцировки: высокая (G1) | 11 (13)         | 9 (11)             | 0,05 |
| умеренная (G2)                        | 63 (72)         | 54 (66)            | 0,05 |
| низкая (G3)                           | 13 (15)         | 19 (23)            | 0,05 |
| Глубина инвазии в стенку кишки: T2    | 9 (10)          | 12 (15)            | 0,05 |
| T3                                    | 31 (36)         | 37 (45)            | 0,05 |
| T4                                    | 47 (54)         | 33 (40)            | 0,05 |
| Наличие регионарных метастазов (N1-2) | 21 (24)         | 22 (28)            | 0,05 |
| Локализация первичной опухоли:        |                 |                    |      |
| слепая кишка                          | 7 (8)           | 4 (5)              | 0,05 |
| восходящая ободочная кишка            | 4 (5)           | 3 (4)              | 0,05 |
| поперечная ободочная кишка            | 10 (11)         | 8 (10)             | 0,05 |
| нисходящая ободочная кишка            | 4 (5)           | 6 (8)              | 0,05 |
| сигмовидная кишка                     | 26 (30)         | 24 (28)            | 0,05 |
| прямая кишка                          | 36 (41)         | 37 (45)            | 0,05 |
| Осложнения первичной опухоли:*        |                 |                    |      |
| нарушение кишечной проходимости       | 46 (53)         | 39 (48)            | 0,05 |
| кровотечение                          | 8 (9)           | 7 (8)              | 0,05 |
| перифокальное воспаление              | 11 (13)         | 6 (7)              | 0,05 |
| опухолевый свищ                       | 2 (2)           | 1 (1)              | 0,05 |

**Примечание:** \* – у 16 больных основной группы и у 11 больных контрольной группы имелось по 2 осложнения и более.

Показатели метастатического поражения печени, абс. (%)

| Показатель                       | Основная группа | Контрольная группа | p>   |
|----------------------------------|-----------------|--------------------|------|
| Локализация метастазов в печени: |                 |                    |      |
| правая доля                      | 16 (18)         | 12 (15)            | 0,05 |
| левая доля                       | 7 (8)           | 8 (10)             | 0,05 |
| билобарное поражение             | 64 (74)         | 62 (75)            | 0,05 |
| Число метастазов:                |                 |                    |      |
| солитарные                       | 10 (11)         | 8 (10)             | 0,05 |
| единичные                        | 11 (12)         | 9 (11)             | 0,05 |
| множественные                    | 66 (77)         | 65 (79)            | 0,05 |
| Средние размеры метастазов, см   | 3,6±0,7         | 3,8±0,9            | 0,05 |

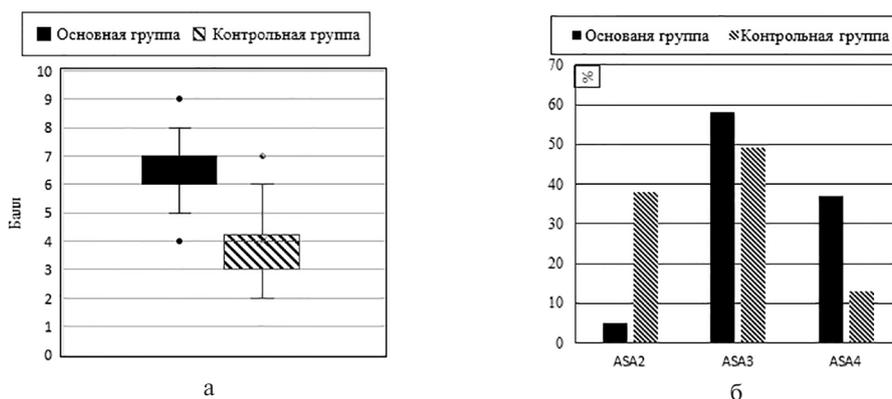


Рис. 1. Функциональная операбельность пациентов: а – индекс коморбидности Charlson; б – распределение больных по шкале ASA

Для оценки влияния иммунофенотипа опухоли на прогноз заболевания проводилось изучение молекулярно-биологических свойств аденокарциномы у 35 пациентов с нерезектабельным метастатическим поражением печени (20 человек из основной группы и 15 из контрольной). На данном операционном материале определялась экспрессия таких иммуногистохимических (ИГХ) маркеров, как индекс общей пролиферативной активности (Ki-67), а также рецептор к хемокинам CXCR4, который характеризует метастатический потенциал опухоли, индуцируя хемотаксис и инвазию ее клеток в органы-мишени [3]. Кроме того, с помощью антител к альдегиддегидрогеназе ALDH1 и методики двойного иммуногистохимического окрашивания оценивалась популяция стволовых раковых клеток и их пролиферативная активность [6]. Полученные данные сопоставлялись с отдаленными результатами лечения, и на основании корреляционного анализа оценивалось влияние отдельных маркеров на показатели выживаемости.

В ходе выполнения работы применялись современные методы статистического анализа: при сравнении межгрупповых параметров для категориальных значений – точный критерий Фишера; для количественных показателей – t-критерий Стьюдента. Для расчета выживаемости использовали метод Каплан – Майера. При категоризованных переменных различия в группах проверялись с помощью критерия  $\chi$ -квадрат для таблиц сопряженности. Статистически значимыми считали результаты, при которых значение  $p < 0,05$ .

Оценка силы и направления связи между количественными показателями осуществлялась с использованием коэффициента корреляции Пирсона.

**Результаты и их обсуждение.** Одномоментные комбинированные вмешательства в объеме R0 (полная циторедукция) были произведены 43 пациентам с резектабельными метастазами печени: 22 – из основной группы и 21 – из контрольной. Паллиативные резекции (R2), включавшие удаление только первичной опухоли, выполнены в 126 случаях: 65 больным гериатрического профиля и 61 пациенту моложе 60 лет. Таким образом, структура хирургических вмешательств в исследуемых группах была сопоставимой, что подтверждает корректность дальнейшего сравнительного анализа результатов лечения (рис. 2).

Наиболее частыми вариантами R0-резекций были экономные атипичные резекции печени в сочетании с правосторонней гемиколэктомией или резекцией сигмовидной кишки. Обширные резекции печени в ходе одномоментных комбинированных вмешательств были выполнены 7 пациентам основной группы и 8 больным контрольной группы (табл. 3). Не было прослежено статистически достоверной разницы между исследуемыми группами и по частоте выполнения паллиативных резекционных вмешательств. Наиболее распространенными вариантами последних были сфинктерсохраняющие операции на прямой кишке (табл. 4).

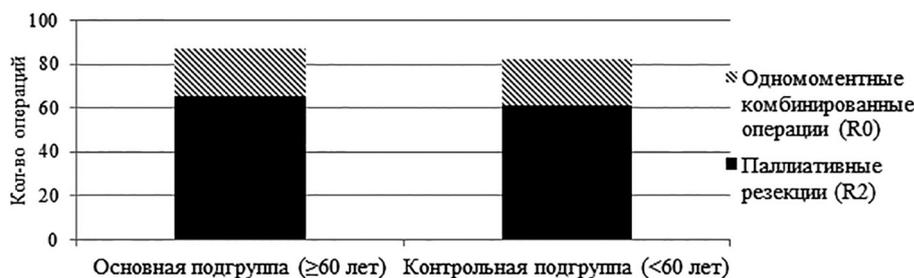


Рис. 2. Структура оперативных вмешательств у больных РТК IV стадии

Таблица 3  
Структура одномоментных комбинированных вмешательств в зависимости от объема резекции печени

| Операция  | Основная группа, n=22 | Контрольная группа, n=21 | p>   |
|---|-----------------------|--------------------------|------|
| Обширная резекция печени:   |                       |                          |      |
| правосторонняя гемигепатэктомия   | 5                     | 6                        | 0,05 |
| правосторонняя трисегментэктомия с удалением сегмента левой доли печени | 1                     | 2                        | 0,05 |
| правосторонняя бисегментэктомия, левосторонняя лобэктомия               | 1                     | –                        | 0,05 |
| Экономная резекция печени:  |                       |                          |      |
| атипичная резекция сегментов правой доли                                | 12                    | 11                       | 0,05 |
| атипичная резекция сегментов левой доли                                 | 3                     | 2                        | 0,05 |

Таблица 4  
Структура паллиативных резекционных вмешательств

| Операция   | Основная группа, n=65 | Контрольная группа, n=61 | p>   |
|--|-----------------------|--------------------------|------|
| Передняя резекция прямой кишки   | 15                    | 16                       | 0,05 |
| Брюшно-промежностная экстирпация                                       | 7                     | 6                        | 0,05 |
| Брюшно-анальная резекция   | 2                     | 2                        | 0,05 |
| Резекция сигмовидной кишки   | 10                    | 13                       | 0,05 |
| Операция типа Гартмана   | 3                     | 1                        | 0,05 |
| Правосторонняя гемиколэктомия  | 8                     | 4                        | 0,05 |
| Левосторонняя гемиколэктомия   | 4                     | 6                        | 0,05 |
| Резекция поперечной ободочной кишки                                    | 7                     | 6                        | 0,05 |
| Резекция сигмовидной кишки с аднексэктомией                            | 2                     | 1                        | 0,05 |
| Задняя супралеаторная экзентерация таза                                | 2                     | 3                        | 0,05 |
| Комбинированная резекция сигмовидной кишки с резекцией тонкой кишки    | 4                     | 3                        | 0,05 |
| Комбинированная резекция сигмовидной кишки с резекцией мочевого пузыря | 1                     | 0                        | 0,05 |

Осложнения после выполнения вмешательств в объеме R0 были зафиксированы у 9 больных основной группы и у 8 пациентов контрольной группы, что составило 41 и 38% от общего числа больных, которым были произведены одномоментные комбинированные вмешательства ( $p>0,05$ ). Развитие осложнений после паллиативных резекций было отмечено у 19 больных пожилого и старческого возраста и у 16 больных моложе 60 лет, что составило 29 и 26% от общего числа пациентов, которым хирургическое пособие было произведено в объеме R2 ( $p>0,05$ ). При сравнительном анализе их структуры по шкале Clavien-Dindo достоверные различия были выявлены только в отношении осложнений 2-й степени, которые чаще развивались у больных гериатрического профиля (рис. 3). В по-

слеоперационном периоде был зафиксирован один летальный исход: у пациентки старческого возраста с высокими показателями индекса коморбидности (9 баллов по шкале Charlson). Его причиной стало острое нарушение мозгового кровообращения, развившееся на 9-е сутки после паллиативной правосторонней гемиколэктомии.

Средняя продолжительность жизни больных после выполнения вмешательств в объеме R0 в основной и контрольной группах достигла 33 и 35 месяцев соответственно. Аналогичный показатель после паллиативных резекций составил 22 и 19 месяцев соответственно. При сравнительном анализе выживаемости больных за трёхлетний период достоверных различий между возрастными группами не прослежено (рис. 4).

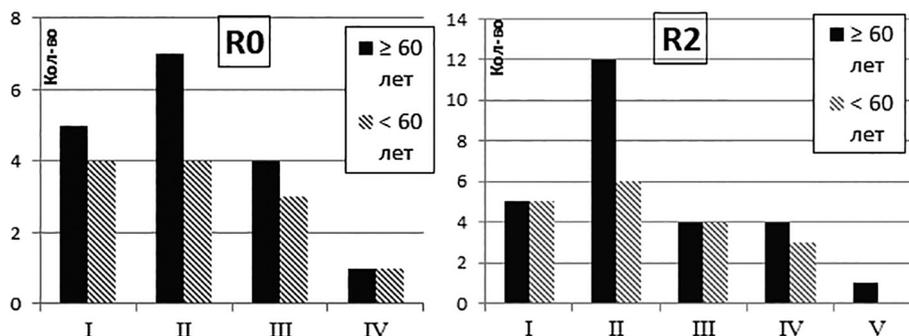


Рис. 3. Структура послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo

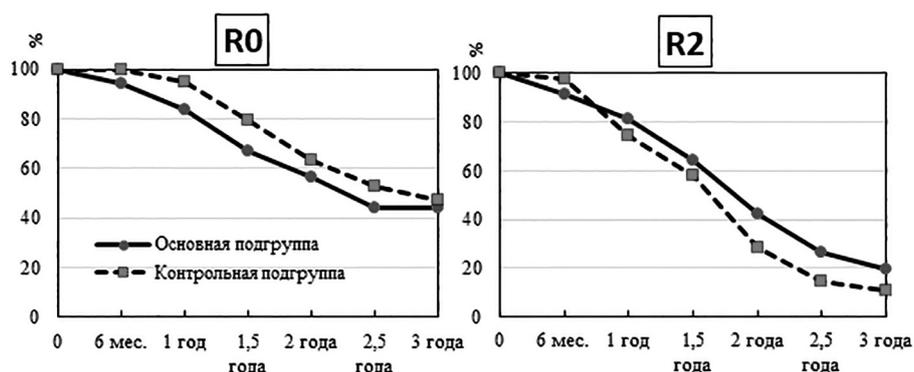


Рис. 4. Общая выживаемость больных за трёхлетний период

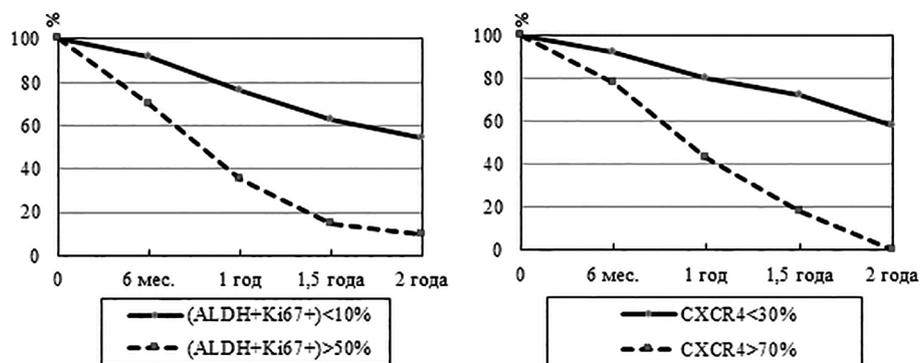


Рис. 5. Выживаемость больных в зависимости от уровня экспрессии рецептора к хемокинам

При изучении молекулярно-биологических свойств аденокарциномы и оценке их влияния на отдаленные результаты лечения были установлены следующие закономерности: высокая пролиферативная активность стволовых раковых клеток (ALDH1+Ki67+>50%) наряду с высокой экспрессией рецептора к хемокинам CXCR4 коррелировали с быстрым прогрессированием заболевания после хирургического лечения. Медиана выживаемости у больных с таким иммунофенотипом аденокарциномы составила менее 9 месяцев, в то время как у пациентов с низким уровнем экспрессии соответствующих маркеров аналогичный показатель превысил 24 месяца (рис. 5).

Таким образом, онкологическая эффективность циторедуктивных вмешательств у больных РТК IV стадии

в первую очередь определяется полнотой удаления очагов опухолевого роста. Так, выполнение резекций в объеме R0 позволило достичь трёхлетней выживаемости почти у половины больных, что коррелирует с данными крупных рандомизированных исследований [1, 2]. Отдаленные результаты после паллиативных резекций были закономерно хуже. Вместе с тем, по данным F. Ferrand et al. [9], J.D. Rivard et al. [10], средняя продолжительность жизни пациентов с нерезектабельными метастазами колоректального рака (КРР) в печени без хирургического лечения составляет всего лишь 6–8 месяцев даже при условии проведения полихимиотерапии. В нашем исследовании медиана выживаемости в этой группе больных достигла 20 месяцев, что подтверждает обоснованность выбранной хирургической тактики.

Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения свидетельствует об эффективности циторедуктивных вмешательств у пациентов гериатрического профиля. Вместе с тем нельзя игнорировать отягощенность сопутствующей патологией, которая, по мнению R.A. Audisio, D. Paramichael [5], является ключевым фактором увеличения операционно-анестезиологических рисков у данного контингента больных. Согласно полученным нами данным, именно неблагоприятный коморбидный фон привел к более высокому уровню развития послеоперационных осложнений у пациентов старше 60 лет. В то же время комплексный подход к оценке их общесоматического статуса и своевременная коррекция фоновых заболеваний позволили нивелировать влияние возрастного фактора на частоту развития тяжелых осложнений (III, IV класс по шкале Clavien-Dindo).

Уточнение показаний к циторедуктивным операциям у больных IV стадией КРП является одной из важнейших задач для формирования обоснованного системного подхода к их применению. Результаты настоящего исследования демонстрируют, что использование иммуногистохимической (ИГХ) диагностики является перспективным направлением в ее решении. Корреляция уровня экспрессии таких ИГХ-маркеров, как индекс пролиферативной активности стволовых раковых клеток (ALDH+Ki-67+) и рецептор к хемокинам CXCR4, с показателями выживаемости больных служит подтверждением их прогностической значимости.

#### Выводы

1. Сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов свидетельствует об эффективности циторедуктивных вмешательств у больных пожилого и старческого возраста, страдающих РТК IV стадии.

2. Экспрессия рецептора к хемокинам CXCR4 и пролиферативная активность стволовых раковых

клеток коррелируют с отдаленными результатами хирургического лечения больных РТК IV стадии и могут быть использованы для уточнения показаний к циторедуктивным операциям.

#### Литература

1. Афанасьев, С.Г. Циторедуктивные операции (нужно ли удалять первичную опухоль? Где предел разумной циторедукции?) / С.Г. Афанасьев, А.Ю. Добродеев // *Практ. онкология*. – 2014. – Т. 15, № 2. – С. 93–95.
2. Патютко, Ю.И. Диагностика и лечение метастазов колоректального рака в печени / Ю.И. Патютко, А.В. Пылев // *Росс. мед. журнал*. – 2009. – № 22. – С. 1505.
3. Раскин, Г.А. Клинико-морфологическая оценка прогностических и предиктивных факторов при аденокарциноме толстой кишки: дис. ... д-ра мед. наук / Г.А. Раскин. – СПб., 2015. – 238 с.
4. Сазонов, А.А. Гериатрические аспекты в онкоколопроктологии / А.А. Сазонов, Н.А. Майстренко // *Успехи геронтологии*. – 2016. – Т. 29, № 2. – С. 269–274.
5. Audisio, R.A. Treatment of colorectal cancer in older patients / R.A. Audisio, D. Papamichael // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol. 9, № 12. – P. 716–725.
6. Boman, B.M. Human colon cancer stem cells: a new paradigm in gastrointestinal oncology / B.M. Boman, E. Huang // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 2828–2838.
7. Brabletz, T. Variable  $\beta$ -catenin expression in colorectal cancers indicates tumor progression driven by the tumor environment / T. Brabletz [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. – 2012. – Vol. 98. – P. 10356–10361.
8. Bray, F. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray [et al.] // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2018. – Vol. 68. – № 6. – С. 394–424.
9. Ferrand, F. Impact of primary tumor resection on survival of patients with colorectal cancer and synchronous metastases treated by chemotherapy / F. Ferrand [et al.] // *Eur. J. Cancer*. – 2013. – Vol. 49, № 1. – P. 90–97.
10. Rivard, J.D. Cytoreduction and heated intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer: are we excluding patients who may benefit? / J.D. Rivard [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 2014. – Vol. 109, № 2. – P. 104–109.

A.A. Sazonov

#### Results of surgical treatment of patients with stage IV colon cancer of older age groups and ways to improve them

**Abstract.** The effectiveness of cytoreductive operations in geriatric patients with stage IV colon cancer was assessed. A comparative analysis of the results of surgical treatment of metastatic colon cancer in patients of various age groups was carried out. The molecular biological properties of colon adenocarcinoma in patients with metastatic colorectal cancer were studied. The clinical significance of immunohistochemical markers as the proliferative index of stem cancer cells (ALDH+Ki-67+) and the chemokine receptor CXCR4 was determined for predicting the long-term results of surgical treatment of patients with stage IV colon cancer has been determined. It was found that the survival rates of elderly and senile patients are not inferior to those in patients under 60 years of age. A comparative analysis of the immediate and long-term results of treatment indicates the effectiveness of cytoreductive interventions in elderly and senile patients suffering from stage IV colon cancer. It was found that the expression level of the receptor for CXCR4 chemokines and the proliferative activity of stem cancer cells correlate with the life expectancy of patients after cytoreductive interventions and can be used to clarify the indications for their implementation.

**Key words:** cytoreductive surgery, colon adenocarcinoma, metastatic cancer, elderly and senile patients, molecular biological properties of the tumor, immunohistochemical diagnosis, prognostic significance.

Контактный телефон: +7911-122-40-71, e-mail: vmeda-nio@mil.ru