

О.А. Власов, С.И. Ткачев, В.В. Пророков

Колоректальный рак и особенности его метастазирования

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, Москва

В статье проведен анализ частоты выявления регионарных метастазов у больных операбельным раком ободочной и прямой кишки, а также частоты и закономерностей возникновения отдаленных метастазов в зависимости от наличия или отсутствия регионарных метастазов, локализации опухоли и метода лечения заболевания. Установлено, что частота возникновения отдаленных метастазов при раке прямой и ободочной кишки зависит, главным образом, от наличия или отсутствия метастазов в регионарных лимфатических узлах. Некоторое влияние на снижение частоты отдаленного метастазирования оказывает усиление предоперационного лучевого воздействия с помощью радиомодификаторов, а на увеличение – интервал между моментом окончания лучевого этапа лечения и моментом выполнения операции. При раке прямой кишки локализация отдаленных метастазов зависит от уровня локализации опухоли. При раке ободочной кишки основная часть (81,6%) отдаленных метастазов локализовалась в печени, остальные 18,4% – внепеченочные, представлены диссеминацией по брюшине, метастазами в яичник и забрюшинные лимфатические узлы. Среди больных раком ободочной кишки после проведения комбинированного лечения не выявлено случаев опухолевой диссеминации по брюшной полости и возникновения лимфогенных метастазов.

Ключевые слова: рак прямой кишки, рак ободочной кишки, колоректальный рак, комбинированное лечение, отдаленные метастазы

Актуальность темы

В лечении колоректального рака за последние десятилетия достигнут значительный прогресс, что связано с широким использованием методов комбинированного лечения, позволяющих осуществлять эффективный локальный контроль [1, 2, 7, 8, 9]. Однако степень увеличения показателей общей и безрецидивной выживаемости, по-прежнему, не удовлетворяет онкологов [4, 10]. Основной причиной этого является возникновение метастазов в отдаленные

сроки после выполнения радикальных операций [3, 6]. С практической точки зрения для понимания направления дальнейшего поиска путей улучшения результатов лечения определенным интерес представляет изучение закономерностей возникновения отдаленных метастазов в зависимости от стадии и первичной локализации опухолевого процесса, а также от использованного метода лечения колоректального рака.

Материал и методы

Нами проанализированы результаты лечения 1182 больных операбельным раком прямой кишки (аденокарцинома различной степени дифференцировки), перенесших радикальные оперативные вмешательства в РОНЦ им. Н.Н.Блохина с 1989 по 2013 г. Эти пациенты были включены в рандомизированное исследование по изучению эффективности комбинированного лечения с использованием предоперационной крупнофракционной лучевой терапии с ежедневным облучением РОД 5 Гр до СОД 25 Гр. При этом ряд пациентов, преимущественно с метастазами в регионарных лимфатических узлах, а также без таковых, но при наличии сомнений в радикальности выполненных операций (дистальная граница резекции менее 1 см от опухоли), подвергались адьювантной (послеоперационной) лучевой терапии СОД 60 Гр после одного хирургического лечения (группа пациентов с послеоперационной лучевой терапией) или СОД 30 Гр после ранее проведенного предоперационного облучения СОД 25 Гр (группа пациентов, получивших сочетанное пред- и послеоперационное облучение). Для отдельной группы пациентов с прогностически неблагоприятной ниже- и среднеампулярной локализацией опухоли действие предоперационного облучения СОД 25 Гр было усилено использованием радиомодификатора – локальной СВЧ-гипертермии (группа термордиотерапии). Также в исследование были включены пациенты с наличием операбельного рака прямой кишки, у которых применялась предоперационная лучевая терапия РОД 5 Гр СОД 25 Гр на фоне использования сочетания двух или трех радиомодификаторов – локальной СВЧ-гипертермии (преимущественно при опухолях дистальных локализаций), электронакцепторного соединения метронидазола (в виде композитной смеси для непосредственного внутривидеоподведения к опухоли) и перорального приема препарата капецитабин в дозе 1,5-2,0 г/м² в сутки в течение 5 или 14 дней на фоне курса лучевой терапии и сразу после его завершения – группа пациентов с применением полирадиомодификации (ПРМ). Последние пациенты были объединены в одну группу ПРМ, поскольку нами не было выявлено статистически значимых различий в показателях безрецидивной выживаемости в зависимости от количества используемых радиомодификаторов, дозы капецитабина и длительности его применения. Контрольную группу составили пациенты, которым выполнялось только хирургическое лечение в стандартном радикальном объеме. Объем

Таблица 1. Распределение больных раком прямой кишки в зависимости от стадии опухолевого процесса и вида лечения

Вид лечения	Кол-во пациентов в группе	Стадия		
		I ст. T2N0M0	II ст. T3N0M0	III ст. T2-3N1-2M0
Хирургическое лечение	438	118 26,9+2,1%	209 47,7+2,4%	111 25,3+2,1%
Предопер. лучевая терапия СОД 25 Грей (ПДО 25 Гр)	265	56 21,1+2,5%	116 43,8+3,1%	93 35,1+2,9%
Послеопер. лучевая терапия СОД до 60 Грей (ПОО 60 Гр)	47	2 4,3+2,9%	11 23,4+6,2%	34 72,3+6,5%
Сочетанное пред- и послеоперационное облучение (ПДО+ПОО)	58	3 5,2+2,9%	11 19,0+5,2%	44 75,9+5,6%
Предоперационная терморрадиотерапия (ПДО+СВЧ)	129	25 19,4+3,5%	69 53,5+4,4%	35 27,1+3,9%
Полирадиомодификация (ПРМ)	245	38 15,5+2,3%	110 44,9+3,2%	97 39,6+3,1%
Всего	1182	242 20,5+1,2%	526 44,5+1,5%	414 35,0+1,4%

оперативных вмешательств во всех группах пациентов определялся локализацией и степенью местного распространения опухоли.

Данные о распределении больных раком прямой кишки в зависимости от стадии опухолевого процесса и варианта лечения представлены в табл. 1.

Кроме того, нами был проведен анализ отдаленных результатов лечения 366 больных раком ободочной кишки стадий T3N0M0 (II ст.) и T2-3N1M0 (III ст.). Хирургическую группу составили 298 пациентов, которым были выполнены операции в стандартном объеме. Объем оперативных вмешательств определялся локализацией опухоли в ободочной кишке. У 68 пациентов было проведено комбинированное лечение с использованием предоперационной крупнофракционной лучевой терапии СОД до 25 Гр на фоне применения гипоксической газовой смеси (ГГС). Последняя использовалась с целью профилактики лучевых повреждений, не затронутых опухолевым процессом петель кишечника.

Из табл. 2 видно, что метастазы в регионарных лимфатических узлах на момент проведения лечения при раке ободочной кишки выявлялись у 1/4 всех пациентов (24,9+2,3%). При этом по степени местного и регионарного распространения опухолевого процесса исследуемые группы были однородны и сопоставимы.

Результаты и обсуждение

Как видно из данных, представленных в табл. 1, наличие метастатического поражения лимфатических узлов при раке прямой кишки выявлено после операции примерно у 1/3 всех пациентов (35,0+1,4%). Преобладание пациентов с регионарными метастазами (более 70%) среди больных, получивших послеоперационное облучение после одного хирургического лечения или после ранее проведенной предоперационной

лучевой терапии и операции (в сочетанном варианте), связано с тем, что при отборе пациентов для проведения послеоперационной лучевой терапии именно обнаружение метастазов в регионарных лимфатических узлах послужило основным показанием к назначению и проведению послеоперационной лучевой терапии. При отсутствии регионарных метастазов послеоперационное облучение назначалось пациентам в случае сомнения в достаточной радикальности операции (расстояние от границы резекции до опухоли – менее 1 см).

Таблица 2. Распределение больных раком ободочной кишки в зависимости от стадии опухолевого процесса и варианта лечения

Вид лечения	Кол-во пациентов в группе	Стадия	
		II ст. T3N0M0	III ст. T2-3N1M0
Хирургическое лечение	298	226 75,8+2,5%	72 24,2+2,5%
Предопер. лучевая терапия СОД до 25 Грей + ГГС	68	49 72,1+5,4%	19 27,9+5,4%
Всего	366	275 75,1+2,3%	91 24,9+2,3%

Возникновение отдаленных метастазов после проведения лечения было отмечено у 187 (15,8%) из 1182 пациентов (диаграмма 1). При этом метастазы в печени (в том числе и в сочетании с метастазами других локализаций) были отмечены у 98 их них (8,3%), а метастазы исключительно внепеченочной локализации – у 89 (7,5%), т.е. приблизительно в равном количестве случаев. В то же время, частота появления отдаленных метастазов непосредственно зависела от наличия метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. Так, если при отсутствии регионарных метастазов количество пациентов, у которых возникли в дальнейшем отдаленные метастазы, не превышало 10% (соответственно 7,9% и 9,7% для I и II стадии рака), то при наличии регионарных метастазов (III стадия рака) отдаленные метастазы возникали практически у каждого 3-го пациента (28,3%). При этом независимо от стадии опухолевого процесса количество пациентов, у которых появились метастазы в печени, и число пациентов с внепеченочными метастазами достоверно не отличались.

Примерное одинаковое количество пациентов с метастазами печеночной и внепеченочной локализации при раке прямой кишки связано с особенностями венозного оттока в прямой кишке. Так, если венозный отток из области верхнеампулярного отдела прямой кишки осуществляется через систему воротной вены, то из нижнеампулярного отдела – через систему нижней полой вены. Венозный отток из среднеампулярного отдела прямой кишки осуществляется по обоим направлениям [5].

Из 187 пациентов, у которых выявлено прогрессирование в виде отдаленного метастазирования, метастазы в печени (в т.ч. и в сочетании

с метастазами других локализаций) возникли у 98 (52,4%), т.е. практически более чем у половины больных. При этом у 20 пациентов (10,7%) из 98 они сочетались с метастазами в легкие, у 5 (2,7%) – с метастазами по брюшине, у 5 (2,7%) – с метастазами в периферические или забрюшинные лимфатические узлы, и у 1 (0,5%) пациента – с метастазами в кости скелета. Всего метастазы в печень сочетались с метастазами иных локализаций у 31 пациента (16,6%). У остальных 89 (47,6%) пациентов из 187 были отмечены исключительно внепеченочные локализации отдаленных метастазов: легкие – 50 (26,74%), легкие в сочетании с иными внепеченочными локализациями – 3 (1,6%), периферические и забрюшинные лимфатические узлы – 20 (10,7%), диссеминация по брюшине и метастазы в головном мозге – по 4 пациента (2,14%), метастазы в кости – 1 (0,53%), прочие локализации – 7 (3,75%).

Общая частота возникновения отдаленных метастазов при раке прямой кишки в целом не носила статистически достоверных отличий при различных вариантах лечения. Однако следует отметить уменьшение частоты возникновения печеночных метастазов после проведения предоперационной терморрадиотерапии (диаграмма 2).

Метастазы в печени в этой группе больных появились только у 4,7% пациентов, что было достоверно ниже ($P < 0,05$), чем после комбинированного лечения с применением одной предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр (10,2%). Вероятнее всего, это объясняется тем, что среди пациентов, получавших предоперационную терморрадиотерапию, преобладали опухоли дистальных локализаций, при которых преобладает внепеченочный венозный отток. С другой стороны, относительно небольшое количество

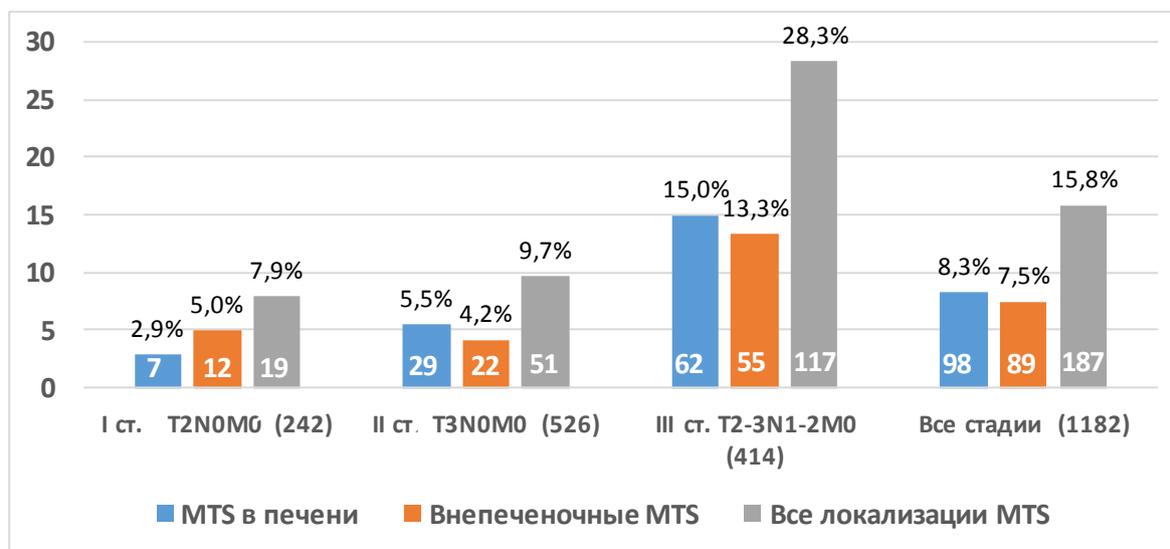


Диаграмма 1. Частота возникновения отдаленных метастазов при раке прямой кишки в зависимости от стадии опухолевого процесса

пациентов, у которых после проведения терморрадиотерапии появились отдаленные метастазы (11,7%), можно объяснить тем обстоятельством, что усиление девитализации опухолевых клеток при использовании в качестве радиомодификатора локальной СВЧ-гипертермии способствует уменьшению интраоперационной диссеминации в процессе мобилизации опухоли и снижению риска отдаленного метастазирования. Более высокий процент больных с отдаленными метастазами в группах с применением одного послеоперационного или сочетанного пред- и послеоперационного облучения связан, главным образом, с преобладанием в этих группах пациентов с регионарным метастатическим поражением лимфатических узлов. А более высокая частота отдаленных метастазов в группе больных, которым была применена полирадиомодификация (15,5%), по сравнению с группой терморрадиотерапии (11,7%, $P > 0,05$) может быть связана с тем, что после проведения ПРМ операция выполнялась не сразу после завершения курса лучевой терапии, а спустя 3-4 недели, что было необходимо для локальной реализации эффекта лечения и достижения максимальной степени лучевых повреждений в опухоли (III и IV степени лечебного патоморфоза). Однако соблюдение этого интервала способствовало более длительной экспозиции опухоли в организме, что могло повысить риск отдаленного метастазирования в дооперационном периоде. Тем не менее, следует отметить, что именно при полирадиомодификации был получен наиболее выраженный локальный эффект: за всё время наблюдения локорегионарный рецидив был выявлен лишь у 1 пациента из 245 (0,4%) при медиане наблюдения 52 мес.

Как было показано выше (табл. 2), наличие регионарных метастазов было отмечено у

каждого четвертого больного раком ободочной кишки ($24,9 \pm 2,3\%$). Отдаленные метастазы после лечения рака ободочной кишки появились у 49 (13,4%) пациентов (диаграмма 3). При этом у больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах, они возникали почти в 2 раза чаще, чем у пациентов без регионарных метастазов – соответственно, 18,7% и 11,6% (различие статистически достоверно, $P < 0,05$).

При этом следует отметить, что метастазы в печени могли сочетаться с другими внепеченочными гематогенными метастазами, а все метастазы исключительно внепеченочной локализации либо располагались в пределах брюшной полости, либо носили лимфогенный характер. Так, при II стадии (5 случаев метастазирования) они были обусловлены либо внутрибрюшной диссеминацией (поражение брюшины – 2 и метастаз в яичник – 1), либо представляли собой метастазы в лимфатические узлы забрюшинной клетчатки (2 случая из 5). При III стадии все 4 случая внепеченочного метастазирования были представлены метастазами в забрюшинные лимфатические узлы. В то же время метастазы в печень в 1 из 40 случаев сочетались с метастазами в легкие (при II ст.) и в 1 случае – с лимфогенными метастазами в забрюшинные лимфатические узлы (при III ст.). Все внепеченочные метастазы были не гематогенными и возникли у 9 из 366 пациентов (2,5%), что было достоверно реже, чем возникали печеночные гематогенные метастазы – у 40 из 366 пациентов (10,9%), $P < 0,05$. Таким образом, из 49 больных раком ободочной кишки с возникшими отдаленными метастазами у 40 (81,6%) они находились в печени и имели гематогенную природу, а 9 больных (18,4%) имели метастазы внепеченочной локализации – 3 случая метастазирования вследствие диссеминации по органам брюшной полости (брюшина, яич-

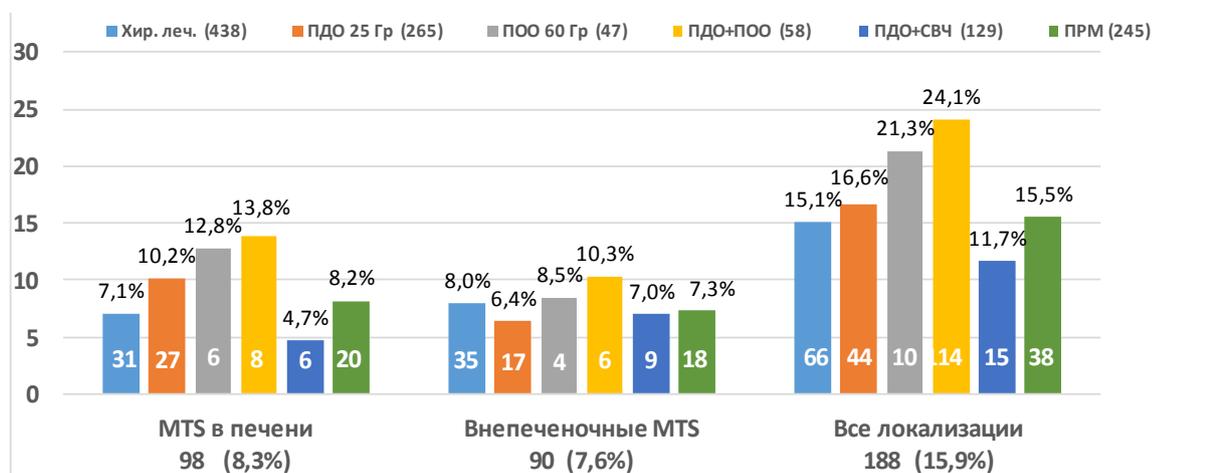


Диаграмма 2. Частота возникновения отдаленных метастазов при раке прямой кишки в зависимости от варианта лечения

ник) и 6 случаев метастазирования в забрюшинные лимфатические узлы.

Это связано с особенностями венозного оттока из ободочной кишки, который целиком осуществляется через систему воротной вены и, следовательно, через печень [5]. Также не было выявлено достоверных различий в частоте возникновения отдаленных метастазов рака ободочной кишки в зависимости от варианта проведенного лечения: метастазы были выявлены в дальнейшем у 40 из 298 пациентов хирургической группы (13,4%) и у 9 из 68 пациентов, получавших комбинированное лечение (13,2%). Однако обращает на себя внимание тот факт, что в группе комбинированного лечения не отмечено ни одного случая внепеченочного метастазирования вследствие диссеминации по органам брюшной полости или возникновения лимфогенных метастазов. Это можно объяснить уменьшением внутрибрюшной опухолевой диссеминации в процессе мобилизации опухоли вследствие девитализации клеток в поверхностных слоях опухоли, а также блокированием лимфогенного метастазирования после проведения предоперационной лучевой терапии. С этим же механизмом может быть связано достоверное увеличение показателей кумулятивной выживаемости после комбинированного лечения у больных раком ободочной кишки с регионарными метастазами [6], а также уменьшение частоты возникновения локорегионарных рецидивов рака прямой кишки в условиях комбинированного лечения [3].

Выводы:

1. Метастазы в регионарных лимфатических узлах после выполнения радикаль-

ных операций выявляются примерно у 1/3 больных операбельным раком прямой кишки и у 1/4 больных операбельным раком ободочной кишки.

2. Отдаленные метастазы рака прямой кишки появляются примерно у 1/3 пациентов с регионарным метастатическим поражением, в то время как при отсутствии регионарных метастазов они возникают не более чем у 1/10 пациентов.
3. Как при хирургическом лечении, так и при комбинированном лечении рака прямой кишки с использованием предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр отдаленные метастазы появились у 15-16% пациентов; при этом в соотношении печеночных и внепеченочных метастазов не выявлено статистически значимых различий.
4. Применение предоперационной терморрадиотерапии (лучевой терапии СОД 25 Гр в сочетании с локальной СВЧ-гипертермией) при раке прямой кишки привело к статистически недостоверному снижению количества пациентов, у которых возникли отдаленные метастазы, до 11,6%. Это может быть обусловлено усилением девитализации опухолевых клеток при использовании в качестве радиомодификатора локальной СВЧ-гипертермии, что способствовало уменьшению интраоперационной диссеминации при мобилизации опухоли и некоторому снижению риска отдаленного метастазирования.
5. Применение программы полирадиомодификации при раке прямой кишки вследствие значительных лучевых поврежде-

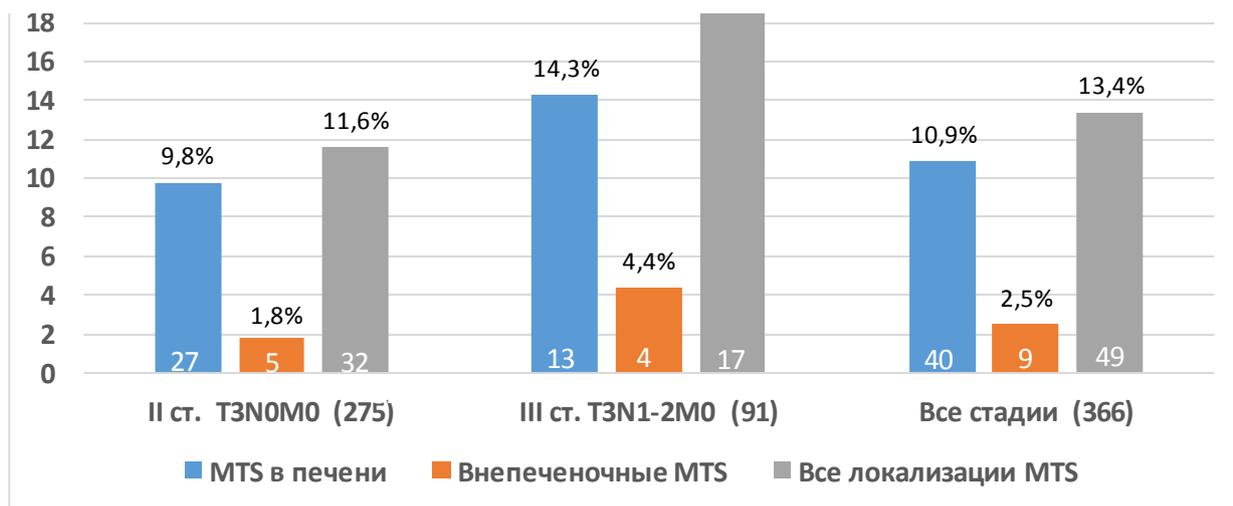


Диаграмма 3. Частота возникновения отдаленных метастазов при раке ободочной кишки в зависимости от стадии опухолевого процесса

ний в опухоли привело к выраженному локальному эффекту: локорегионарный рецидив возник у 1 (0,4%) пациента из 245. Однако более длительный период времени между окончанием лучевой терапии и выполнением операции, необходимый для реализации лучевых повреждений, привел к отсутствию улучшения по частоте возникновения отдаленных метастазов по сравнению с группой хирургического лечения и группой комбинированного лечения с использованием одной предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр. Частота возникновения отдаленных метастазов в этой группе пациентов составила 15,5%.

6. При раке ободочной кишки с регионарными метастазами количество пациентов, у которых появились отдаленные метастазы, было почти в 2 раза выше, чем при отсутствии регионарных метастазов. При этом существенной зависимости общей частоты возникновения отдаленных метастазов от варианта лечения рака ободочной кишки (хирургического или комбинированного) не выявлено. Однако установлено, что большинство отдаленных метастазов (81,6%) возникает вследствие непосредственного гематогенного метастазирования в печень. И лишь незначительная их часть (18,4%) возникает вследствие внутрибрюшной диссеминации (брюшина, яичники) или лимфогенного метастазирования в забрюшинные лимфатические узлы.
7. При раке ободочной кишки в группе комбинированного лечения не выявлено случаев внепеченочного метастазирования вследствие внутрибрюшной диссеминации при мобилизации опухоли и отдаленного лимфогенного метастазирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барсуков Ю.А. Комплексное лечение больных раком прямой кишки с использованием полирадиомодификации и системного цитотоксического компонента в схемах неoadьювантной лучевой терапии // Онкол. колопроктол. – 2011. – № 1. – С. 5 – 10.
2. Бердов Б.А. Лучевая терапия в комбинированном лечении рака прямой кишки // Хирургия. – 1989. – № 5. – С. 39 – 43.
3. 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. – С. 41 – 45.

4. Кныш В.И. Рак прямой и ободочной кишки. – М., 2003. – 250 с.
5. Неттер Ф. Атлас анатомии человека: Уч. пос.-атлас / Под. ред. Н.О. Бартоша; Пер. с англ. А.П. Киясова. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 600 с.: ил.
6. Пророков В.В., Голдобенко Г.В., Николаев А.В. и др. Отдаленные результаты хирургического лечения больных раком ободочной кишки с предоперационной гипоксиррадиотерапией // Вопр. онкол. – 2011. – Т. 57. – № 1. – С. 99 – 101.
7. Babini L., Minaci G., Emiliani E. The role of radiotherapy in the management of rectum and rectosigmoid adenocarcinoma // Libri oncol. – 1984. – Vol. 13. – P. 125-128.
8. Dwight R., Higgins G., Roswit B. et al. Preoperative radiation and surgery for cancer of the sigmoid colon and rectum // Amer. J. Surg. – 1972. – Vol. 123. – P. 93-103.
9. Hoskins R.B., Gunderson L.L., Desorets D.E. et al. Adjuvant postoperative radiotherapy in carcinoma of the rectum and rerctosigmoid // Cancer (Philad.). – 1985. – Vol. 55. – P. 61-71.
10. De Caluwe L., Van Nieuvenhove Y., Ceelen W.P. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer // Cochrane Database Syst. Rev. – 2013. – Vol. 2. – CD006041.

Поступила в редакцию 30.11.2016 г.

O.A. Vlasov, S.I. Tkachev, V.V. Prorokov

Colorectal cancer and features of its metastasis

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center
Moscow

The article analyzes the frequency of regional metastasis detection in patients with operative colorectal cancer as well as the frequency and patterns of the appearance of distant metastases depending on the presence or absence of regional metastases, tumor localization and the method of treatment. It was found that the frequency of distant metastases in colorectal cancer depended mainly on the presence or absence of metastases in the regional lymph nodes. Some influence on the decrease in the frequency of distant metastasis was exacerbated by the preoperative radiation exposure by radiomodifiers and on the increase - the interval between the end of the radiation treatment phase and the moment of surgery. In rectal cancer the localization of distant metastases depended on the level of tumor localization. In colon cancer the major part (81.6%) of distant metastases was located in the liver, the rest 18.4% - extrahepatic and was represented by peritoneum dissemination, metastases in the ovary and retroperitoneal lymph nodes. Among colon cancer patients after the combined treatment there were no cases of tumor dissemination through the abdominal cavity and the appearance of lymphogenous metastases.

Key words: rectal cancer, colon cancer, colorectal cancer, combined treatment, distant metastases