

ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ КАРЦИНОМАТОЗА БРЮШИНЫ У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМИ ФОРМАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Беляев А.М., Захаренко А.А., Кондрацов С.А., Суров Д.А., Бабков О.В., Усманов Ф.Р.

Клиника неотложной онкологии (руководитель – проф. А.М. Беляев)

НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д.3.

Кондрацов Сергей Александрович 8 (911) 233 12 58; e-mail: kondracov@mail.ru

Резюме: В статье приведены результаты ретроспективного анализа историй болезни и проспективного анализа смывов с поверхности брюшины пациентов, которым выполнены радикальные операции по поводу осложненных форм рака толстой кишки. Установлено, что карциноматоз брюшины после экстренных радикальных операций развивается в 24,2 - 28,6% наблюдений, свободные опухолевые клетки при выполнении смывов с поверхности брюшины были выявлены у 28% пациентов. Выполнена оценка риска развития карциноматоза брюшины в зависимости от различных клинических и патоморфологических критериев. Установлено, что опухоль в 40 – 50% случаев локализуется в сигмовидной кишке. Наиболее значимыми факторами, определяющими развитие карциноматоза являются: прорастание опухолью серозной оболочки органа (T4), распространение опухоли на соседние ткани и органы (местнораспространенный рак) и опухоли с низкой степенью дифференцировки (G3).

Ключевые слова: колоректальный рак, карциноматоз брюшины, свободные опухолевые клетки.

EVALUATION THE RISK OF PERITONEAL CARCINOMATOSIS IN PATIENTS WITH COMPLICATED FORMS OF COLORECTAL CANCER

Belayev A.M., Zakharenko A.A., Kondratsov S.A., Surov D.A., Babkov O.V., Usmanov F.R.

Djanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia

Abstract: This paper presents the results of a retrospective analysis of medical histories and prospective analysis of lavages from the surface of the peritoneum of patients who underwent radical operations for complicated forms of colon cancer. Established that peritoneal carcinomatosis after emergency radical operations developed in 24.2 - 28.6% of cases, free tumor cells when performing lavage from the surface of the peritoneum were found in 28% of

patients. The evaluation of the risk of peritoneal carcinomatosis according to various clinical and pathological criteria. It was established that the tumor in 40 - 50% of cases is localized in the sigmoid colon. The most important factors determining the development of carcinomatosis are: germination tumor serosa organ (T4), and in especially the spread of tumors to adjacent tissues and organs and tumors with a low degree of differentiation (G3).

Key words: colorectal cancer, peritoneal carcinomatosis, free tumor cells.

Актуальность.

Колоректальный рак в настоящее время является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей, занимая третье место в мире в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями. При этом отмечается неуклонный рост заболеваемости раком данной локализации [1, 2, 3]. В структуре летальности от злокачественных новообразований колоректальный рак занимает третье место (10,9%) после опухолей легкого и желудка [4, 5, 6].

Несмотря на выраженность клинических признаков и технические возможности диагностики, подавляющее число больных попадают в стационар с осложненными формами заболевания и впервые обращаются не к онкологу, а к общему хирургу [7]. Большинство пациентов с осложненными формами колоректального рака - лица старше 60 лет. Одним из наиболее частых и тяжелых осложнений колоректального рака является острая кишечная непроходимость, частота ее колеблется от 30 до 76,8% [8, 9]. По данным отделения неотложной онкологии НИИ СП им. И.И. Джанелидзе структура осложнений при колоректальном раке выглядит следующим образом: чаще всего встречаются острая кишечная непроходимость (50%), реже опухоль осложняется кровотечением (18%), перифокальным воспалением и/или абсцедированием (11%), перфорацией (5%) [10].

В настоящее время множество исследований посвящено изучению особенностей гематогенного и лимфогенного путей метастазирования при колоректальном раке, в то же время имплантация раковых клеток по брюшине как возможная причина карциноматоза, ее особенности и частота при различных стадиях опухолевого процесса остаются недостаточно изученными [11].

Частота встречаемости карциноматоза брюшины во время впервые выполненного оперативного лечения по поводу рака толстой кишки составляет в среднем 7%. Прогрессирование заболевания в виде карциноматоза брюшины после радикальных

операций встречается у 4-19% пациентов. В случае местного рецидива колоректального рака карциноматоз брюшины выявляют более чем в 44% наблюдений [12]. При этом анализ статистических данных показывает, что пациенты с осложненными формами рака толстой кишки, в том числе и с острой кишечной непроходимостью подвергаются гораздо более высокому риску развития карциноматоза брюшины. Примерно у 55% из этих пациентов будет развиваться карциноматоз брюшины [13].

По данным различных авторов частота выявления свободных опухолевых клеток (перитонеальная диссеминация) во время радикальной операции при впервые выявленном колоректальном раке широко варьирует и составляет от 3% до 28%, что объясняется различными методами обнаружения атипичных клеток [12]. По данным Fujii S. et al., 2009., которые выполняли смывы с поверхности брюшины до резекционного этапа операции группе из 298 пациентов, оперированных по поводу не осложненного колоректального рака, частота выявления свободных опухолевых клеток составляет 6% [14]. При этом риск перитонеальной диссеминации напрямую зависит от степени прорастания опухоли стенки органа (T2 – 1,5%; T3 – 2,8%; T4 – 6,5%; местнораспространенные опухоли – 16,7%), от степени дифференцировки опухоли (G1-2 – 3,7%; G3-4 – 8,3%) и от степени поражения регионарных лимфатических узлов (N0 – 1,9%; N1 – 5,3%; N2 – 7,4%; метастазы опухоли в лимфатических узлах по ходу магистральных брыжеечных сосудов – 9,1%; метастазы опухоли в парааортальных лимфатических узлах – 14,3%) [14].

Цель и задачи исследования.

Цель исследования – оценить риск развития карциноматоза брюшины при осложненном раке толстой кишки в зависимости от различных клинических и патоморфологических критериев.

Исходя из этой цели, были сформулированы следующие задачи исследования:

- провести ретроспективный анализ историй болезни пациентов, которым были выполнены операции по поводу осложненных форм рака толстой кишки в 2007 – 2008 годах;
- провести проспективный анализ результатов смывов из брюшной полости у пациентов, оперированных по поводу осложненного колоректального рака в 2009 – 2010 годах;
- выявить факторы риска развития карциноматоза брюшины у пациентов прооперированных по поводу рака толстой кишки, при наличии осложнений.

Материалы и методы.

Исследование выполнено на базе клиники неотложной онкологии НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, патологоанатомического отделения ГУ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе и патологоморфологического отделения 122 Клинической больницы Санкт-Петербурга им. Л.Г. Соколова в период с декабря 2009 года по февраль 2011 года.

Проведен ретроспективный анализ 136 историй болезни пациентов, прооперированных в НИИ СП им. И.И. Джанелидзе по поводу осложненных форм колоректального рака в 2007 и 2008 годах. Определена частота развития метакронного карциноматоза брюшины и асцита. Оценена 3-х и 2-х летняя выживаемость пациентов (общая выживаемость, выживаемость с метакронным карциноматозом брюшины, выживаемость больных с развившимся после операции асцитом). Установлена частота развития карциноматоза брюшины в зависимости от различных клинко-патоморфологических критериев.

Также были изучены смывы с поверхности брюшины у 53 радикально прооперированных больных по поводу осложненных форм колоректального рака с целью определения частоты выявления в брюшной полости свободных опухолевых клеток в зависимости от стадии заболевания.

Результаты и их обсуждение.

В ретроспективный анализ включено 136 историй болезни пациентов. Всем пациентам были выполнены радикальные операции по экстренным показаниям в период с 2007 по 2008гг. Средний возраст пациентов на период операции составил 64,5 года (от 43 до 86 лет). Все истории болезни были разделены нами на две группы: прооперированные в 2007 году (70 больных) и прооперированные в 2008 году (66 больных).

При анализе историй болезни за 2007 год получены следующие результаты. Проанализировано 70 историй болезни. Карциноматоз брюшины развился у 20 (28,6%) больных, из них у 6 больных развился асцит (30%). Общая 3х летняя выживаемость составила 42,9%. Выживаемость с метакронным карциноматозом брюшины составила 0%. Выживаемость с асцитом составила 0%. Пациенты с развившимся карциноматозом брюшины имели следующие клинко – патоморфологические характеристики. Женщин было 16 (80%), мужчин 4 (20%). Опухоль локализовалась в слепой кишке в 20% наблюдений, в восходящей ободочной кишке в 10%, в области печеночного изгиба в 10%, в нисходящей ободочной кишке в 10%, в сигмовидной кишке в 40%, в ректосигмоидном

отделе в 10% наблюдений. Имели место следующие осложнения рака толстой кишки: нарушение кишечной проходимости имели место у всех 20 больных (острая кишечная непроходимость – 8 наблюдений, формирующаяся кишечная непроходимость – 12 наблюдений). Кроме того параканкротный инфильтрат имелся у 2 больных, параканкротный абсцесс – у 2 больных, перфорация опухоли – у 2 больных. Распространенный перитонит во время операции имел место у 4 пациентов. Результаты зависимости развития карциноматоза брюшины от степени прорастания опухолью стенки кишки (T), наличия регионарных метастазов (N) и степени дифференцировки опухоли (G) представлены в таблице 1.

Таблица 1

Оценка риска развития карциноматоза брюшины от индексов T, N, G через три года после радикальной операции по поводу осложненного колоректального рака

T			N			G		
	абс.	%		абс.	%		абс.	%
	число			число			число	
T1	0	0	N0	2	10	G1	4	20
T2	0	0	N1	6	30	G2	6	30
T3	4	20	N2	4	20	G3	10	50
T4	16	80	Nx	8	40	G4	0	0

(индекс Nx выставлялся пациентам в историях болезни которых в гистологическом заключении не описывалось поражение лимфатических узлов)

При анализе историй болезни за 2008 год выявлены следующие результаты. Проанализировано 66 историй болезни. Карциноматоз брюшины развился у 16 (24,2%) больных, из них у 4 пациентов развился асцит (25%). Общая 2х летняя выживаемость составила 54,5%. Выживаемость с метастатическим карциноматозом брюшины составила 37,5%. Выживаемость с асцитом составила 0%. Пациенты с развившимся карциноматозом брюшины имели следующие клиническо – патоморфологические характеристики. Женщин было 14 (87,5%), мужчин 2 (12,5%). Опухоль локализовалась в слепой кишке в 12,5% наблюдений, в поперечной ободочной кишке в 12,5%, в области селезеночного изгиба в 12,5%, в нисходящей ободочной кишке в 12,5%, в сигмовидной кишке в 50% наблюдений. Имели место следующие осложнения рака толстой кишки: нарушение кишечной проходимости имели место у всех 16 больных (острая кишечная непроходимость – 8 наблюдений, формирующаяся кишечная непроходимость – 8 наблюдений). Кроме того у 2 пациентов имел место параканкротный абсцесс. При оценке зависимости от степени

прорастания опухолью стенки кишки (T), наличия регионарных метастазов (N) и степени дифференцировки опухоли (G) больные распределены следующим образом (таблица 2):

Таблица 2

Оценка риска развития карциноматоза брюшины от индексов T, N, G через два года после радикальной операции по поводу осложненного колоректального рака

T			N			G		
	абс. число	%		абс. число	%		абс. число	%
T1	0	0	N0	8	50	G1	2	12,5
T2	0	0	N1	2	12,5	G2	6	37,5
T3	2	12,5	N2	6	37,5	G3	8	50
T4	14	87,5	Nx	0	0	G4	0	0

Так же проведен проспективный анализ результатов смывов с поверхности брюшины у больных, которым выполнены радикальные оперативные вмешательства по поводу осложненных форм рака толстой кишки. Исследование было проведено на 53 пациентах. Смыв с поверхности брюшины выполняли сразу после резекции опухоли и формирования межкишечных анастомозов. С целью обнаружения свободных опухолевых клеток использовали иммуноцитохимический метод, который повышает чувствительность с 62% до 93% и специфичность с 95% до 97% по сравнению с традиционным цитологическим методом [15].

По результатам иммуноцитохимического исследования смывов с поверхности брюшины, проведенного 53 пациентам у 15 (28%) пациентов выявлены свободные опухолевые клетки (Cy+). Характеристика принявших в исследовании больных и полученные результаты смывов с брюшины приведены в таблице 3.

Таблица 3

Характеристика больных и результаты смывов с поверхности брюшины

Пол	Общее кол-во больных	% общий	Кол-во больных (Cy+)	% (Cy+)	Кол-во больных (Cy-)	% (Cy-)
М	19	35,9	6	11,3	13	24,6
Ж	34	64,1	9	16,7	25	47,4
Всего	53	100	15	28	38	72

(Cy+) – обнаружены свободные опухолевые клетки; (Cy-) – не обнаружены свободные опухолевые клетки.

Проведен анализ зависимости наличия свободных опухолевых клеток в брюшной полости от степени прорастания опухолью стенки кишки (T), наличия регионарных

метастазов (N) и степени дифференцировки опухоли (G), результаты приведены в таблице 4.

Таблица 4

Зависимость (Cy+) результатов иммуноцитохимического исследования от индексов T, N, G при выполнении перитонеального лаважа после радикальных операций по поводу осложненных форм рака толстой кишки

T			N			G		
	абс. число	%		абс. число	%		абс. число	%
T2	0	0	N0	3	20	G1	2	13,3
T3	2	13,3	N1	7	46,7	G2	5	33,3
T4	5	33,3	N2	5	33,3	G3	8	53,4
T4 (м/р)	8	53,4	Nx	0	0	G4	0	0

T4 (м/р) – имеет место прорастание опухоли в соседние ткани и органы.

Выводы.

1. По данным ретроспективного анализа частота развития карциноматоза брюшины после экстренных радикальных операций по поводу осложненных форм рака толстой кишки составляет: через 3 года после операции – 28,6%; через 2 года после операции – 24,2%. Асцит развивается в 25 – 30% наблюдений. Данный показатель является более высоким по сравнению с частотой развития перитонеальных метастазов после плановых радикальных операций – от 4 до 19% по данным современной литературы.

2. Трех- и двухлетняя выживаемость при осложненных формах колоректального рака составляет 42,9% и 54,5% соответственно. Трех- и двухлетняя выживаемость с карциноматозом брюшины составляет 0% и 37,5% соответственно. Выживаемость с асцитом составила 0%.

3. По нашим данным частота обнаружения свободных опухолевых клеток во время экстренных операций при осложненном колоректальном раке составляет 28%, что является более высоким показателем по сравнению с плановыми операциями – 6%.

4. По результатам проведенного ретроспективного и проспективного анализа установлена статистически значимая зависимость ($p < 0,05$) между частотой развития карциноматоза брюшины и стадией местного распространения опухоли T4 и T4 (м/р) – до 87,5% наблюдений, т.е. при прорастании опухоли серозного слоя опухоли и, особенно, при врастании опухоли в соседние ткани и органы, что подтверждает теорию

имплантационного пути метастазирования опухоли по брюшине. Так же выявлена корреляция между развитием карциноматоза брюшины и степенью дифференцировки опухоли. Наиболее часто перитонеальные метастазы развиваются при G3 – до 50% наблюдений ($p < 0,05$). Зависимость между развитием карциноматоза брюшины и наличием регионарных метастазов (N) оказалась статистически не значима ($p > 0,05$). Карциноматоз брюшины развивался у больных с различной степенью поражения регионарных лимфатических узлов (N0 – N2) примерно с одинаковой частотой.

Литература.

1. Белов С.Г., Бардюк А.Я. Тактика лечения больных повышенного операционного риска при опухолях толстой кишки, осложненных непроходимостью // Материалы 19 съезда хирургов Украины. – Харьков, 2000. – С. 117-118.
2. Яицкий Н.А., Нечай И.А. Современные проблемы лечения рака прямой кишки // Вест. хирургии. – 2002. – Т.161, №1. – С. 115-119.
3. Borie F., Tretarre B., Marchigano E. et al. Management and prognosis of colon cancer inpatients with intestinal obstructions or peritonitis: A French population-based study // Med. Sci. Monit. – 2005. – Vol. 11, № 6. – P. CR 266 – CR 273.
4. Аксель Е.М., Давыдов М.И., Ушакова Т.И. Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта: основные статистические показатели и тенденции // Современная онкология. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 10-35.
5. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ – М.: Медицина, 2001. – 295с.
6. Хоранов А.Х., Хутиев Ц.С., Капаев Т.Н. и др. Анализ выживаемости и послеоперационной летальности при раке ободочной кишки, осложненном непроходимостью // Материалы I съезда онкологов стран СНГ. Часть 1-я. – М., 1996. – С. 367-368.
7. Сотниченко Б.А., Дмитриев М.О. Осложненный колоректальный рак: не только хирургическая, но и социальная проблема // Pacific Medical Journal. – 2004. - № 4. – P. 39-42.
8. Гайнутдинов Ф.М., Куляпин А.В., Ахметов И.Х. и др. Лечение осложненных форм

- колоректального рака // Междунар. хирург. конгр. «Актуальные проблемы современной хирургии». – М., 2003. – 199с.
9. Петров В.П., Лазарев Г.В., Китаев А.В. и др. Современные подходы к хирургическому лечению колоректального рака // Проблемы колопроктологии. – 2002. – № 18. – С. 285-288.
 10. Гринев М.В., Беляев А.М., Карачун Р.В. Алгоритм лечения осложненных и запущенных форм колоректального рака: Пособие для врачей. – СПб., 2002. – 12с.
 11. Воробьев Г.И., Жученко А.П., Капуллер Л.Л. и др. Особенности внутрибрюшинной диссеминации опухолевых клеток при раке ободочной кишки // Рос. онкол. журнал. – 2005. – № 1. – С. 4-8.
 12. Koppe M.J., Boerman O.C., Wim J.G. et al. Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin. Incidence and Current Treatment Strategies // Ann. Surg. – 2006. – Vol. 243, № 2. – P. 212-222.
 13. Ripley R.T., Davis J.L., Kemp C.D. Prospective randomized trial evaluating mandatory second look surgery with HIPEC and CRS vs. standard of care in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases // [Trials Journal](#). – 2010. – Vol. 11, № 62. – P. 1-8.
 14. Fujii S., Shimada H., Yamagishi S. et al. Evaluation of intraperitoneal lavage cytology before colorectal cancer resection // Int. J. Colorectal Dis. – 2009. – Vol. 24, № 8. – P. 907-914.
 15. Борисова О.В. Современные возможности цитологического метода в исследовании плевральных и перитонеальных экссудатов: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., - 2010. – 19с.