

На правах рукописи

ХОМЯКОВ
Владимир Михайлович

**ЦИТОРЕДУКТИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ
МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ**

14.00.14. - Онкология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

МОСКВА- 2007

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Работа выполнена в ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А.Герцена» Росздрава (директор - академик РАМН, профессор В.И. Чиссов)

Актуальность темы.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор **Вашакмадзе Леван Арчилович**

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор **Царьков Петр Владимирович**

Доктор медицинских наук, профессор **Чжао Алексей Владимирович**

Ведущее учреждение:

ФГУ «Государственный научный центр колопроктологии» Росздрава

Защита диссертации состоится » мая 2007 года на заседании диссертационного совета Д 208.047.01 при ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А.Герцена» Росздрава по адресу: 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д.2.

С диссертацией можно ознакомиться в ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А.Герцена» Росздрава (125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д.2).

Автореферат разослан «/&» С?у 2007 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
Доктор медицинских наук, профессор

Седых Сергей Анатольевич

Колоректальный рак занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости в России и в мире. Несмотря на совершенствование ранней диагностики, уже на этапе постановки диагноза у 20% больных выявляют отдаленные метастазы, еще у 25-30% их обнаруживают при последующем динамическом наблюдении (55). Результаты лечения больных с метастатическим колоректальным раком остаются малоудовлетворительными, 5-тилетний рубеж переживают менее 10% (80).

Наиболее распространенным вариантом противоопухолевого лечения больных колоректальным раком с отдаленными метастазами является системная химиотерапия. Суммируя результаты многочисленных клинических испытаний с включением новых препаратов, использованием самых эффективных режимов и последовательной сменой всех линий химиотерапии, медиана выживаемости больных с метастатическим колоректальным раком не превышает 21 месяца (36, 41, 57, 71, 131, 134). В целом неудовлетворительные результаты консервативного противоопухолевого лечения диктуют необходимость поиска других путей улучшения результатов лечения метастатического колоректального рака.

Одним из таких путей является хирургическое удаление метастатических очагов. Операции подобного рода по своей сути можно отнести к циторедуктивным.

Анализ мировой литературы демонстрирует возрастающий интерес к проблеме агрессивного хирургического лечения больных колоректальным раком с отдаленными метастазами. Накоплен значительный опыт хирургического лечения больных с солитарным и единичными метастазами в печени и легких, показывающий возможность получить 5-тилетнюю выживаемость у 30-50% оперированных больных (6, 22, 34, 49, 53, 59, 70, 75, 98, 101, 108, 124, 130, 136, 140). Тем не менее, единый подход к циторедуктивному лечению метастатического колоректального рака не сформирован. Большинство исследований посвящены проблемам лечения метастазов отдельных локализаций, преимущественно в печени и

легких. Остается нерешенным вопрос о целесообразности циторедуктивных операций у наиболее сложной группы больных с множественной локализацией отдаленных метастазов.

Цель исследования:

Целью исследования является улучшение отдаленных результатов лечения больных колоректальным раком с отдаленными метастазами в результате применения циторедуктивных операций.

Задачи исследования:

1. Разработать методики циторедуктивных операций при метастатическом колоректальном раке, изучить непосредственные результаты, наметить пути профилактики и лечения осложнений.
2. На основании анализа отдаленных результатов оценить эффективность циторедуктивных операций при различной локализации отдаленных метастазов, определить факторы прогноза.
3. Разработать показания к полиорганым циторедуктивным операциям при различной локализации отдаленных метастазов колоректального рака.
4. Выявить пути рецидивирования после циторедуктивных операций и определить показания к повторным операциям.

Научная новизна исследования.

На репрезентативном клиническом материале впервые показана целесообразность циторедуктивных операций у больных метастатическим колоректальным раком с поражением разных органов. Определены показания и противопоказания к циторедуктивным операциям, факторы прогноза и пути рецидивирования отдаленных метастазов. Показана возможность повторных операций. Разработанная методология циторедуктивной хирургии при метастатическом колоректальном раке позволяет добиться 5-тилетней выживаемости этого сложного контингента больных.

Практическая значимость.

На основании полученных результатов доказана целесообразность циторедуктивных операций у больных колоректальным раком с отдаленными метастазами, позволяющих добиться 5-тилетней выживаемости. Разработаны показания и противопоказания к циторедуктивным операциям при колоректальном раке с учетом локализации метастазов и факторов прогноза. Предложены пути снижения частоты послеоперационных осложнений и летальности в зависимости от локализации метастазов, объема и тяжести оперативных вмешательств.

Реализация результатов исследования.

Результаты настоящего исследования используются при выработке лечебной тактики у больных колоректальным раком, находящихся на обследовании и лечении в МНИОИ им. П.А.Герцена. Практические выводы работы применяются в учебном процессе на кафедре онкологии ФППО ММА им. И.М.Сеченова, а также при проведении выездных сертификационных циклов по онкологии.

Апробация работы.

Апробация работы проведена 15 декабря 2006 года на клинической конференции МНИОИ им. П.А. Герцена. Материалы работы доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции «Современные возможности хирургического, комбинированного и комплексного лечения колоректального рака» (Пермь, 2003г.), VII Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2003г.), заседании Московского онкологического общества (2004г.), V съезде онкологов стран СНГ (Минск, 2004г.), научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии в онкологической практике» (Барнаул, 2005 г.), VI Всероссийском съезде онкологов (Ростов-на-Дону, 2005г.), научно-практической конференции, посвященной 60-летию онкологической службы Орловской области (Орел, 2006 г.), Европейском международном конгрессе (Multidisciplinary Colorectal Cancer Congress, Berlin, 2006 г.).

Публикации.

По материалам диссертации опубликовано 19 работ, в том числе 1 статья в центральной печати и 2 тезиса в зарубежных сборниках. Две статьи приняты в печать в центральные журналы в 2007 году.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста. Состоит из введения, четырех глав и заключения. Список литературы включает 18 отечественных и 146 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 14 рисунками, 12 таблицами и 6 клиническими наблюдениями.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ.

Материалы и методы исследования.

В исследование включены данные о 127 циторедуктивных операциях, выполненных у 107 больных колоректальным раком с отдаленными метастазами. Критерием включения в исследование было частичное или полное удаление отдаленных метастазов колоректального рака.

Мужчин было 45 (42%), женщин - 62 (58%). Возраст больных варьировал от 20 до 78 лет, средний возраст - $55,5 \pm 7,3$ лет. 62,3% больных были моложе 60 лет.

Локализация первичной опухоли была следующей: слепая кишка - у 6 больных (5,6%), восходящая ободочная кишки и печеночный угол - у 10 (9,3%), поперечная ободочная кишка - у 4 (3,8%), селезеночный угол и нисходящая ободочная кишка - у 4 (3,8%), сигмовидная кишка - у 39 (36,4%), прямая кишка - у 42 (39,3), локализация не установлена - у 1. Преобладали (75,7%) опухоли сигмовидной и прямой кишки.

Преимущественной гистологической структурой была аденокарцинома различной степени дифференцировки: высокодифференцированная - 16 (15%), умеренно-дифференцированная - 72 (67,3%), низкодифференцированная - 8 (7,5%), слизистая аденокарцинома - 8 (7,5%). Только у трех больных (2,8%) был перстневидноклеточный, недифференцированный и нейро-эндокринный рак.

Циторедукция выполнялась по поводу метастазов следующих локализаций: печень (50 операций), легкие (46), отдаленные лимфатические узлы (20), брюшина (17), яичники (10), брюшная стенка (8), большой сальник (5), прочие (7). По поводу отдаленных метастазов одной локализации выполнено 94 (74%) операции, удаление метастазов нескольких локализаций произведено в ходе 23 операций (26%).

По поводу синхронно выявленных метастазов (IV стадия) оперированы 47 больных, из них одномоментные комбинированные операции выполнены у 38, а у 7 больных отдаленные метастазы были удалены вторым этапом. В 2 наблюдениях удаление метастазов в легких предшествовало операции по поводу первичной опухоли.

При метакронных метастазах, выявленных на этапе динамического наблюдения, выполнено 79 циторедуктивных операций у 60 больных. Повторно по поводу прогрессирования метастатического процесса оперированы 15 больных, им выполнено 20 операций.

Полная циторедукция (R0) произведена при 104 операциях (82%), неполная (R1/R2) - при 23 (18%). Хирургическое лечение дополнено послеоперационной химиотерапией после 52,8% (67 из 127) операций.

Для анализа отдаленных результатов циторедуктивные операции были подразделены на группы в зависимости от локализации метастазов: при метастазах в печени (50 операций), легких (46), в отдаленных лимфатических узлах (20), при карциноматозе брюшины (17), при метастазах в яичниках (10), в брюшную стенку (8).

Объем операции определялся локализацией, количеством и размером метастатических очагов.

При метастазах в печени выполнили 26 анатомических резекций, 21 неанатомическую и 3 радиочастотных термоабляции. Объемы оперативных вмешательств при метастазах в легких включали 29 сублобарных резекций, 16 лобэктомий и 1 пневмонэктомию. По поводу отдаленных лимфогенных метастазов производили соответствующую лимфаденэктомию (парааортальная, паховая, медиастинальная, ворот печени). Объем операции при карциноматозе брюшины варьировал от иссечения отдельных метастатических узлов до выполнения обширных перитонеумэктоми с резекцией органов, несущих диссеминаты. В 3-х наблюдениях циторедукция была дополнена интраоперационной ФДТ брюшины. Операции при метастазах в яичники включали экстирпацию матки с придатками (5) либо двухстороннюю тубовариоэктомию (5). У 5 больных была произведена резекция большого сальника. Операции при метастазах в брюшную стенку заключались в резекции мягких тканей, дополненной ауто- и аллопластикой у 3-х больных.

Статистическая обработка результатов.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. При описании количественных

данных рассчитывали среднее значение и 95% доверительный интервал. Для описания относительной частоты бинарного признака расчет доверительного интервала (95% ДИ) производили по формуле $P \pm 1,96 \cdot \sqrt{P(1-P)/N+1/2N}$, где P - относительная частота события, N - число наблюдений. Указанную формулу применяли при соблюдении следующих условий: $P \cdot N > 5$; $N \cdot (1-P) > 5$; $0,3 < P < 0,7$. Достоверность различий качественных показателей в группах оценивали с помощью точного критерия Фишера (двухстороннего). Выживаемость оценивали по методу Kaplan-Meier с расчетом доверительного интервала (95% ДИ) по формуле $P \pm 1,96 \cdot \sqrt{P(1-P)/N}$, где P - доля выживших, N - число наблюдений. Достоверность различий показателей выживаемости в группах оценивали с помощью Log-rank-критерия. Моно- и многофакторный анализ проводили с помощью регрессионной модели Кокса. При расчете выживаемости не учитывали больных, умерших в послеоперационном периоде. Продолжительность жизни повторно оперированных больных оценивали от момента первой циторедуктивной операции.

Непосредственные результаты.

Послеоперационные осложнения констатированы у 33 больных (31,1±8,9%), умерло в послеоперационном периоде 5 больных (3,9%).

С целью оценки потенциального риска осложнений циторедуктивные операции нами условно разделены на 3 категории тяжести. К относительно малотравматичным операциям (1 категория) отнесены операции небольшого объема при метакронных метастазах одной локализации. К операциям средней степени тяжести (2 категория) отнесены комбинированные операции при синхронных метастазах, а также множественные резекции печени и легких, забрюшинная лимфаденэктомия, резекция брюшной стенки с пластикой. Операции 3-й категории включали обширные анатомические резекции печени, перитонеумэктомию, пневмонэктомию, мультивисцеральные комбинированные резекции при поражении нескольких органов.

Анализ частоты послеоперационных осложнений в зависимости от категории тяжести циторедуктивных операций подтвердил обоснованность подобной систематизации (табл. 1).

Таблица 1

Частота послеоперационных осложнений и летальность в зависимости от категории тяжести циторедуктивных операций.

Категории тяжести	Число операций	Осложнения (число больных / %)	Умерли
1 категория	39	3 / 7,7%	1
2 категория	54	12 / 22%	1
3 категория	34	18 / 53%	3
ВСЕГО	127	33 / 31,1%	5

После операций 1-ой категории тяжести (39) послеоперационные осложнения констатированы у 3 (7,7%) больных, умер один больной (2,5%). После операций 2-ой категории (54) осложнения отмечены у 12 (22%) больных и явились причиной смерти одного больного (1,8%). В группе наиболее тяжелых операций 3-й категории (34) осложненное течение послеоперационного периода имело место у 18 больных (53%), трое из них умерли (8,8%).

После циторедуктивных операций на брюшной полости частота послеоперационных осложнений была достоверно выше, чем в группе торакальных вмешательств (34,5% и 9,3% соответственно, $p=0,002$), что объясняется преобладанием операций 2-3 категорий тяжести в этой группе (86%).

В группе абдоминальных операций основными «хирургическими» осложнениями были плеврит (5), внутрибрюшной абсцесс (4), урологические осложнения (4), гипербилирубинемия (3). Среди «нехирургических» осложнений преобладали тромбозы вен нижних конечностей (3) и сердечно-сосудистые осложнения (аритмия, инфаркт миокарда).

Следует отметить, что только в половине наблюдений (14 из 29) развитие хирургических осложнений после операции на брюшной полости можно связать с фактом циторедуктивной операции, т.е. с удалением отдаленных метастазов. Например, специфическими осложнениями резекций печени были правосторонний плеврит, желчный свищ, гипербилирубинемия.

В группе больных, оперированных на брюшной полости, умерло 3 (3,6%, 3 из 83). Двое из них перенесли одномоментные комбинированные операции, включающие гемигепатэктомию и удаление первичной опухоли.

В группе больных, перенесших резекцию легких по поводу метастазов колоректального рака, послеоперационные осложнения констатированы после 4 из 43 операций (9,3%) и явились причиной смерти 2 больных (4,6%).

На протяжении исследования наблюдалось достоверное снижение летальности с 12,5% (в 1990-2000 гг.) до 1,5%, (в 2000-2005 гг.) несмотря на постоянное увеличение объемов и тяжести выполняемых вмешательств, что свидетельствует об успешной терапии возникающих осложнений у большинства больных.

Отдаленные результаты.

Отдаленные результаты прослежены у 98 (96%) из 102 больных (без учета послеоперационной летальности). Сроки наблюдения варьировали от 6 до 216 мес. (медиана - 51 мес). Общая 1, 3 и 5-летняя выживаемость, рассчитанная по методу Kaplan-Meier для всех больных, составила $91,1 \pm 5,4\%$, $48,9 \pm 6,9\%$ и $34,3 \pm 5,5\%$ соответственно (рис. 1). Медиана выживаемости - 34,4 мес.

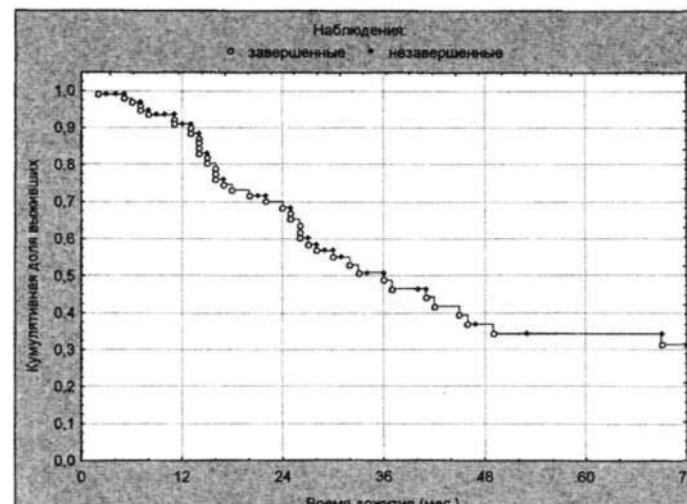


Рисунок 1. Кривая дожития больных колоректальным раком после циторедуктивных операций

Поскольку 9-ти больным до лечения в МНИОИ произведено удаление отдаленных метастазов в других медицинских учреждениях

с продолжительностью безрецидивного периода от 3 до 36 мес, отдельно рассчитана 1, 3 и 5-тилетняя выживаемость с учетом первой циторедукции, которая составила $91,3 \pm 4,8\%$, $51,4 \pm 7,1\%$ и $36,3 \pm 5,7\%$ соответственно. Медиана выживаемости 36,7 мес.

Нами не выявлено существенных различий в выживаемости после циторедуктивных операций у больных с IV стадией заболевания и у больных с метакронно выявленными метастазами [$p=0,95$, log rank], а также при сравнении выживаемости больных с синхронными или выявленными до 2 лет метастазами и больных с поздним (свыше 2 лет) появлением отдаленных метастазов [$p=0,52$, log rank].

Полнота циторедукции является независимым прогностическим фактором [$p=0,022$, Cox]. Так, после R0 операций (79 прослеженных больных) 3-х и 5-тилетняя выживаемость составила $55,1 \pm 8,1$ и $37,8 \pm 6,6\%$ соответственно и была достоверно выше [$p<0,01$], чем после неполной циторедукции R1/R2 (рис.2). При неполной циторедукции медиана выживаемости составила 16 мес, при этом только один больной пережил 3-хлетний рубеж.

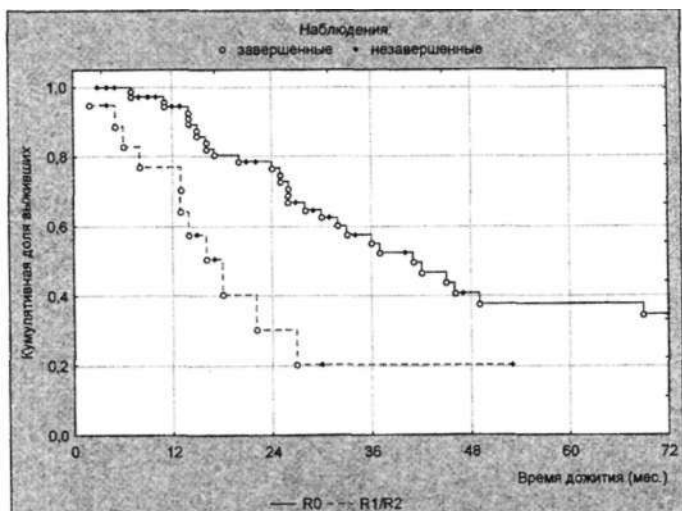


Рисунок 2. Кривые дожития больных колоректальным раком в зависимости от полноты циторедукции.

Нами также установлено, что изолированное метастатическое поражение одного органа является независимым прогностическим

фактором [$p=0,013$, Cox]. Так, 5-тилетняя выживаемость больных, у которых во время циторедуктивной операции имело место поражение одного органа, была достоверно выше чем у больных с локализацией метастазов в нескольких органах ($39,4 \pm 7,1\%$ и $11,2 \pm 4,2\%$ соответственно, рис.3) [$p=0,028$, log-rank]. Медианы выживаемости в группах - 42 мес. и 20,2 мес. соответственно

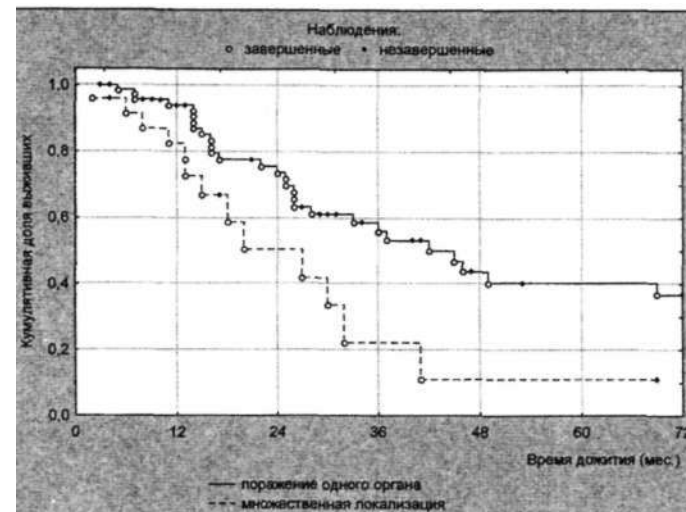


Рисунок 3. Кривые дожития больных колоректальным раком после циторедуктивных операций при поражении одного органа и при множественной локализации метастазов.

При сравнении выживаемости больных после хирургического лечения и больных, которым проводилась послеоперационная химиотерапия, достоверных различий не получено [$p=0,38$, log-rank]. Следует отметить, что доля больных с такими факторами неблагоприятного прогноза как неполная циторедукция (R1/R2) и множественная локализация метастазов в группе с послеоперационной химиотерапией составила 43,3% и была достоверно выше, чем в группе только хирургического лечения - 21,6% [$p<0,05$], а более эффективные современные цитостатики были использованы только в 56,7% наблюдений.

Прогрессирование опухоли отмечено после 70 из 127 циторедуктивных операций ($55 \pm 4,6\%$). Рецидив заболевания в форме

метастазов той же локализации отмечен у 32 из 70 больных (45,7%), у такого же числа больных (32 из 70) констатирована генерализация опухолевого процесса в виде метастазов другой локализации. У 6 больных наряду с отдаленными метастазами диагностирован местный рецидив опухоли (8,3%).

Резектабельный характер «рецидивных» метастазов позволил выполнить 20 повторных операций у 15 больных, 10 из них живы в различные сроки наблюдения. Трехлетняя выживаемость составила 64%.

Отдаленные результаты циторедуктивных операций значительно различались в зависимости от локализации метастатического процесса.

Трех и 5-тилетняя выживаемость больных с метастазами в печени составила $56,5 \pm 11,4\%$ и $37,6 \pm 9,1\%$ соответственно, медиана выживаемости - 35,7 мес. (рис.4).

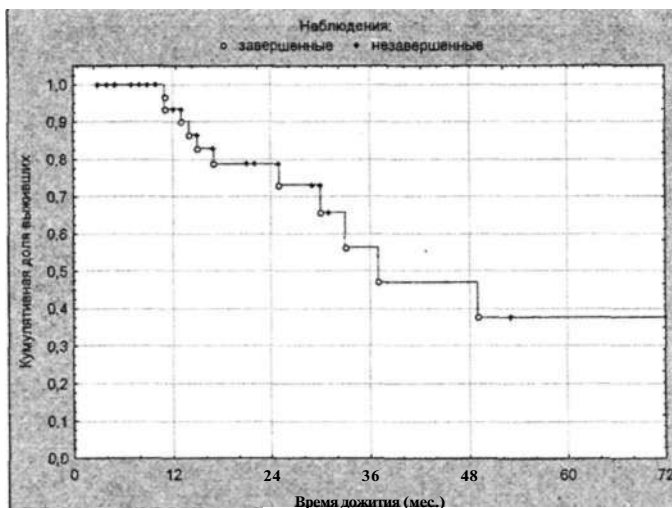


Рисунок 4. Кривая дожития больных колоректальным раком с метастазами в печени.

Отмечена тенденция к увеличению выживаемости больных, которым проводили послеоперационную химиотерапию, в интервале наблюдения 12-36 мес. (медиана выживаемости 35 и 28 мес. соответственно).

Лучшая выживаемость больных достигнута при солитарном метастазе по сравнению с единичными и множественными (5-тилетняя выживаемость $54 \pm 16,5\%$ и $20 \pm 7,4\%$ соответственно). Выживаемость больных с внепеченочными метастазами была достоверно ниже [$p=0,03$, log rank], чем при поражении только печени. Ни один больной с внепеченочными метастазами не пережил 5-тилетний рубеж.

Рецидив метастазов в печени после циторедуктивных был выявлен после 12 операций, в том числе изолированное поражение печени - после 7. Резектабельный характер вновь выявленных метастазов позволил выполнить повторные резекции печени или РЧА у 5 больных.

Трех, 5-ти и 10-тилетняя выживаемость больных после резекций легкого по поводу метастазов колоректального рака составила $52,1 \pm 11,3\%$, $40 \pm 9,7\%$ и $35,6 \pm 8,9\%$ соответственно, медиана выживаемости - 39,1 мес. (рис.5).

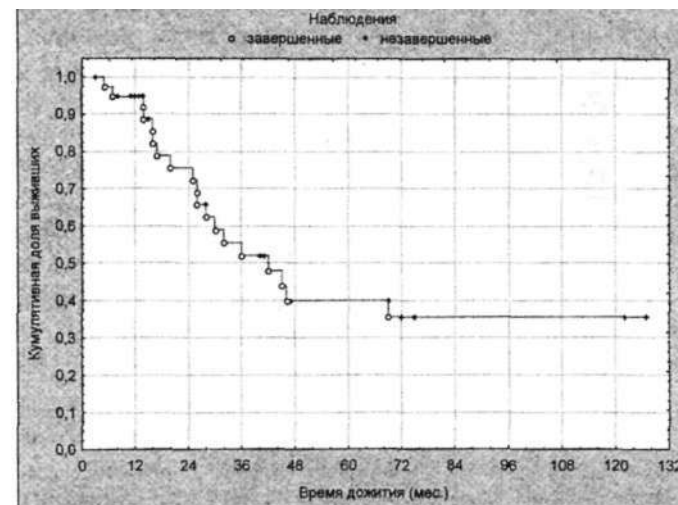


Рисунок 5. Кривая дожития больных колоректальным раком после циторедуктивных операций по поводу метастазов в легких.

Отмечена тенденция к улучшению выживаемости больных с солитарным метастазом, по сравнению с единичными и множественными (5-тилетняя выживаемость $44 \pm 13\%$ и $28 \pm 12,4\%$

соответственно) [$p=0,31$, log-rank]. Неблагоприятное течение заболевания отмечено у больных с двухсторонним поражением легких, большинство из которых умерли в течение первых 2 лет после операции. При синхронно выявленных метастазах в легких (IV стадия) ни один из 6 наблюдаемых больных не пережил 5-тилетний рубеж.

Прогрессирование заболевания после циторедуктивных операций на легком в половине наблюдений (52%) сопровождалось генерализацией опухолевого процесса в виде метастазов в других органах. Внутригрудной рецидив с поражением легких и лимфатических узлов средостения отмечен после 11 операций (41%). Повторные операции по поводу рецидива метастазов в легких выполнены у 5 больных, трое из них живы в сроки от 15 до 41 мес. после первой операции.

Группа больных с отдаленными лимфогенными метастазами включала больных с различной локализацией метастазов, одной из которых были лимфатические узлы категории М. Только у 5 больных поражение лимфатических узлов носило изолированный характер. Объединение этих больных в одну группу мы сочли правомерным, поскольку именно поражение отдаленных лимфатических узлов определяло прогноз после циторедуктивных операций.

Более года, 3-х и 5-ти лет пережили соответственно $81,4 \pm 16,7\%$, $37,6 \pm 14,1\%$ и $18,8 \pm 8\%$ больных с метастазами в отдаленных лимфатических узлах (рис.6). Медиана выживаемости составила 21,4 мес.

Фактором прогноза при метастазах в отдаленных лимфатических узлах является полнота циторедукции R.

Поражение парааортальных лимфатических узлов при колоректальном раке характеризуется неблагоприятным прогнозом с прогрессированием в виде метастатического поражения краниально расположенных забрюшинных лимфатических узлов и лимфатических узлов брыжеек кишки по ходу верхних брыжеечных сосудов. У больных с метастазами в лимфатические узлы ворот печени и средостения рецидив заболевания, как правило, сопровождается появлением множественных метастазов в печени и легких.

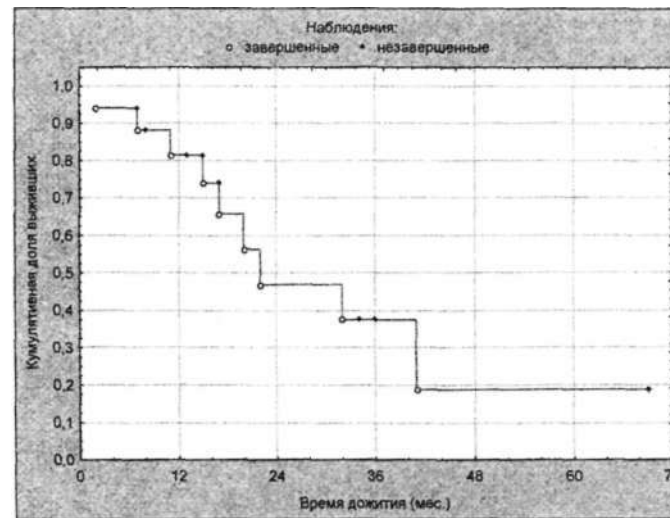


Рисунок 6. Кривая дожития больных колоректальным раком с метастазами в отдаленных лимфатических узлах.

Карциноматоз брюшины является одной из наиболее неблагоприятных форм метастазирования при колоректальном раке. Более 1-го, 2-х и 3-х лет после циторедуктивных операций по поводу карциноматоза брюшины пережили $79 \pm 18\%$, $34 \pm 14\%$ и $17 \pm 7,8\%$ больных соответственно (рис.7). Медиана выживаемости - 22,3 мес. На момент окончания исследования живы 5 больных в сроки до 41 мес, которым была выполнена полная циторедукция (CC-0, CC-1). После неполной циторедукции (CC-2, CC-3) все больные умерли в течение первого года после операции.

У 3-х больных операция дополнена интраоперационной ФДТ брюшины. Малое число наблюдений не позволяют сделать заключение об эффективности данного метода лечения.

Метастатическое поражение яичников при колоректальном раке также ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Одногодичная, 2-х и 3-х летняя выживаемость больных с метастазами колоректального рака в яичниках ($n=10$) составила $80 \pm 22\%$, $43,7 \pm 20\%$ и $29,1 \pm 15\%$ соответственно, медиана выживаемости -- 19,6 мес. (рис.8).

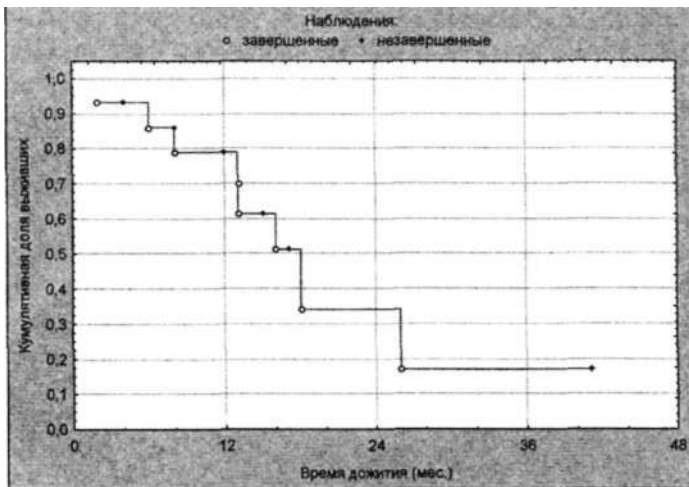


Рисунок 7. Кривая дожития больных колоректальным раком после циторедуктивных операций по поводу карциноматоза брюшины.

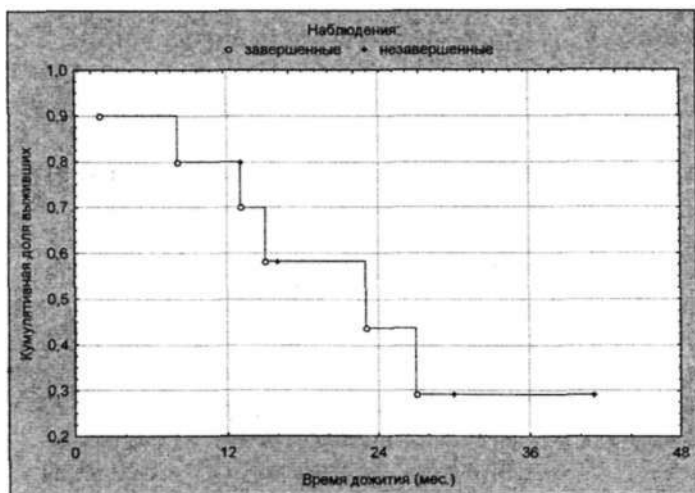


Рисунок 8. Кривая дожития больных с метастазами в яичниках.

Большинство больных с метастазами в яичниках умерли от генерализации опухолевого процесса в течение первых 2 лет после операции. Более 3-х лет прожили 3 больных, двое из которых оперированы дважды.

Поражение яичников, как правило, сочетается с карциноматозом брюшины (4) и метастазами в большой сальник (4), что диктует необходимость принципиального удаления сальника в ходе циторедуктивных операций по поводу метастазов в яичниках. Целесообразно удаление обоих придатков из-за риска метасинхронного поражения второго яичника, что отмечено у 2 больных.

При метастазах в брюшную стенку нами выделено 2 подгруппы в зависимости от патогенеза метастазов. Первая подгруппа включала больных с массивными имплантационными метастазами. Решающую роль при данном виде поражения играет радикализм выполненной операции. В нашем исследовании у всех трех больных после циторедуктивной операции диагностирован местный рецидив. Двум из них выполнены повторные резекции, продолжительность жизни составила 27 и 33 мес.

У больных второй подгруппы поражение брюшной стенки возникло на фоне карциноматоза и характеризовалось неблагоприятным прогнозом: все больные умерли в сроки до 1,5 лет от прогрессирования заболевания.

В заключении представляем выживаемость всех групп больных в сравнительном аспекте (таб. 2).

Таблица 2.

Выживаемость больных после циторедуктивных операций.

Группы больных	Кумулятивная выживаемость (по Kaplan-Meier)			Медиана (мес.)
	1 год	3 года	5 лет	
Все больные*	91,3±4,8%	51,4±7,1%	36,3±5,7%	36,7
IV стадия*	95,1±6,1%	56,6±10,9%	45,3±9,8%	40,0
Метасинхронно выявленные метастазы	88,2±8%	47,3±9,1%	31,6±7%	31,8
Метастазы в печени	-	56,5±11,4%	37,6±9,1%	36,1
Метастазы в легких	-	52,1±11,3%	40±9,7%	39,1
Метастазы в отдаленных лимфатических узлах	81,4±16,7%	37,6±14,1%	18,8±8%	21,4
Карциноматоз брюшины	79±18%,	17±7,8%	-	22,3
Метастазы в яичниках*	80±22%	29,1±15%	-	19,6

*выживаемость рассчитана от даты первой циторедукции

Показания к циторедуктивным операциям.

Полученные нами результаты позволяют сформулировать показания к циторедуктивным операциям при метастатическом колоректальном раке, которые можно подразделить на абсолютные, относительные и условные.

Абсолютные показания свидетельствуют о достоверном улучшении выживаемости больных после циторедуктивных операций по сравнению с консервативной терапией, 5-тилетняя выживаемость более 40%.

Относительные показания свидетельствуют о возможности достижения 3-х и 5-тилетней выживаемости в результате циторедуктивных операций у селективной группы больных.

Условные показания характеризуют возможность увеличения продолжительности жизни отдельных больных в результате циторедуктивной операции в пределах 3-х летнего срока.

Абсолютные показания:

1. Изолированный солитарный и единичные метастазы в печени и легких;
2. Изолированный солитарный метастаз любой другой локализации.

Относительные показания:

1. Солитарный или единичные метастазы в печени или легких при наличии одного резектабельного внепеченочного (внелегочного) опухолевого очага следующих локализаций: метастазы в лимфатических узлах ворот печени (средостения), единичные отсевы по брюшине в пределах одной анатомической области, местный рецидив рака толстой кишки;
2. Множественные унилобарные и единичные биллобарные метастазы в печени;
3. Изолированные метастазы в отдаленных лимфатических узлах одной группы (паховых, парааортальных, ворот печени);
4. Единичные перитонеальные диссеминаты в пределах одной анатомической области;
5. Массивные имплантационные метастазы в брюшной стенке.

Условные показания:

1. Метастазы в яичниках;
2. Множественные метастазы в легких;
3. Карциноматоз брюшины с поражением нескольких анатомических областей;
4. Солитарный и единичные метастазы в печени (легких) при наличии нескольких резектабельных внепеченочных (внелегочных) очагов заболевания;
5. Солитарный и единичные метастазы в печени в сочетании с метастазом одной из «неблагоприятных» локализаций: перитонеальными диссеминатами, метастазами в яичниках, парааортальных лимфатических узлах.

ВЫВОДЫ

1. Циторедуктивные операции при метастатическом колоректальном раке оправданы и позволяют у половины больных ($51,4 \pm 7,1\%$) добиться 3-летней выживаемости, а у трети ($36,3 \pm 5,7\%$) - продлить жизнь на 5 и более лет.
2. Лучшие отдаленные результаты после циторедуктивных операций достигаются при солитарном и единичных метастазах в печени и/или легких. Выявление внепеченочных или внелегочных метастазов ухудшает прогноз, но не является противопоказанием к циторедуктивной операции.
3. Изолированность метастатического поражения отдельных органов [$p=0,013$] и полная циторедукция [$p=0,022$] являются независимыми факторами прогноза после циторедуктивных операций. Показатели выживаемости при синхронном (IV стадия) или метакронном выявлении отдаленных метастазов существенно не отличаются [$p=0,95$].
4. Метастатическое поражение яичников, карциноматоз брюшины и метастазы в отдаленных лимфатических узлах при колоректальном раке характеризуются неблагоприятным прогнозом, особенно при их сочетании с поражением других органов. Трехлетняя выживаемость достигается у селективной группы больных.
5. Циторедуктивные операции при колоректальном раке не сопровождаются высокой частотой послеоперационных осложнений; послеоперационная летальность составляет 3,9%. Риск осложнений повышается при комбинированных полиорганных вмешательствах.
6. Непосредственные, ближайшие и отдаленные результаты позволяют выделить абсолютные, относительные и условные показания к циторедуктивным операциям при метастатическом колоректальном раке.
7. У половины больных (47,5%) рецидив заболевания после циторедуктивных операций локализуется в том же органе. При резектабельном рецидиве заболевания целесообразны повторные циторедуктивные операции, позволяющие добиться 3-х летней выживаемости у $48,1 + 14,5\%$ больных.

1. Циторедуктивные операции при синхронных метастазах характеризуются повышенным риском осложнений. Операцию целесообразно начинать с удаления первичной опухоли. При возникновении технических трудностей на этом этапе, высоком риске одномоментного удаления отдаленных метастазов (тяжелое общее состояние больного, экстренная операция), большом объеме метастатического поражения, предпочтительны двухэтапные операции.
2. При планировании циторедуктивных операций у больных с множественной локализацией метастазов, когда показания к операции носят относительный или условный характер, выработка лечебной тактики должна осуществляться индивидуально на консилиуме с участием хирургов, радиологов и химиотерапевтов с учетом разнообразных прогностических факторов.
3. Объем операции при метастазах колоректального рака в яичниках должен включать удаление обоих придатков, большого сальника, аорто-подвздошную лимфаденэктомию.
4. При парааортальных метастазах целесообразно удаление вышерасположенных лимфатических узлов с обязательной ревизией области ворот печени, при необходимости - выполнение лимфаденэктомии в этой зоне.
5. Вопрос о назначении послеоперационной лекарственной терапии после циторедуктивной операции решается индивидуально с учетом разнообразных факторов прогноза (распространенность опухолевого процесса, характер операции, объем и эффективность предшествующей лекарственной терапии, общее состояние больного и т.п.). Абсолютным показанием к комбинированному лечению является нерадикальный характер операции (R.1/R2).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Комбинированные вмешательства при колоректальном раке / В.И. Чиссов, Л.А. Вашакмадзе, А.В. Бутенко, Д.В. Сидоров, **В.М. Хомяков** // Колопроктология, спецвыпуск: вопросы онкопатологии. - 2002.- №2.-с.14-17.
2. Непосредственные результаты комбинированных вмешательств при колоректальном раке / **В.М. Хомяков** // Материалы конференции молодых ученых «Актуальные проблемы колопроктологии»: Тезисы докладов. - М., 2002. - с. ___
3. Современные подходы к лечению метастазов колоректального рака в печень / Л.А. Вашакмадзе, **В.М. Хомяков** // Российский онкологический журнал. - 2004. - №5. - с.42-50.
4. Комбинированные вмешательства при колоректальном раке / Л.А. Вашакмадзе, Д.В. Сидоров, **В.М. Хомяков** // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы онкогастроэнтерологии» / Под ред. А.Ф. Лазарева: Тезисы докладов.-Барнаул, 2003.- Т.1.-с.59-62.
5. Непосредственные результаты комбинированных вмешательств при колоректальном раке / Л.А. Вашакмадзе, Д.В. Сидоров, **В.М. Хомяков** // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Современные возможности хирургического, комбинированного и комплексного лечения колоректального рака»: Тезисы докладов. - Пермь, 2003. - с.27-30.
6. Непосредственные результаты комбинированных вмешательств при колоректальном раке / **В.М. Хомяков** // Тезисы докладов IV Всероссийской конференции молодых ученых «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной онкологии». - М., 2003. - 163-164.
7. Непосредственные результаты комбинированных вмешательств при колоректальном раке / Л.А. Вашакмадзе, Д.В. Сидоров, **В.М. Хомяков** // Материалы научно-практической конференция "Здоровье человека: реалии и перспективы" (Ростов-на-Дону): Тезисы докладов. - М., - 2004. - с.72-74.
8. Циторедуктивные операции при метастатическом колоректальном раке / Л.А. Вашакмадзе, Д.В.Сидоров, А.Х. Трахтенберг, О.В. Пикин, **В.М. Хомяков** /У Вестник

Московского онкологического общества: Тезисы докладов. - М.,2004. - №2. - с.3-4.

9. Циторедуктивная хирургия в лечении больных колоректальным раком с отдаленными метастазами / **В.М. Хомяков** // Материалы клинической конференции молодых ученых факультета "Актуальные вопросы клинической медицины": Тезисы докладов. - М, 2004. - с. 155-157.
10. Возможности циторедуктивной хирургии при метастатическом колоректальном раке / Л.А. Вашакмадзе, Д.В.Сидоров, А.Х. Трахтенберг, О.В. Пикин, **В.М. Хомяков** // Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии в онкологической практике» / Под ред. А.Ф. Лазарева: Тезисы докладов. - Барнаул, 2005.-с. 16-17.
11. Циторедуктивные операции в лечении метастатического колоректального рака / Л.А. Вашакмадзе, Д.В.Сидоров, А.Х. Трахтенберг, О.В. Пикин, **В.М. Хомяков**, Ложкин М.В. // Материалы VI Всероссийского съезда онкологов: Тезисы докладов. - М., 2005. - Т.1.- с.238-239.
12. Циторедуктивные операции при метастатическом колоректальном раке / Л.А. Вашакмадзе, Д.В.Сидоров, А.Х. Трахтенберг, О.В. Пикин, **В.М. Хомяков** // Материалы VI Всероссийского съезда онкологов: Тезисы докладов. - М., 2005. - Т.2.- с. 179-180.
13. Непосредственные результаты комбинированных операций при колоректальном раке / Л.А. Вашакмадзе, Д.В.Сидоров, **В.М. Хомяков** // Материалы VI Всероссийского съезда онкологов: Тезисы докладов. - М., 2005. - Т.1.- с.237-238.
14. Возможности циторедуктивной хирургии при метастатическом колоректальном раке / **Хомяков В.М.**, Пикин О.В. // Материалы V Всероссийской конференции молодых ученых «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной онкологии» (Ростов-на-Дону): Тезисы докладов. - М., 2005. - Т.2. - с. 107-109.
15. Результаты циторедуктивных операций при метастатическом колоректальном раке / Л.А. Вашакмадзе, Д.В.Сидоров, А.Х. Трахтенберг, О.В. Пикин, **В.М. Хомяков** //В кн.: Современные методы лечения онкологических больных:

- достижения и неудачи. Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием. - Барнаул. - 2006. - с.7-8.
16. Результаты циторедуктивных операций при метастатическом колоректальном раке / Л.А. Вашакмадзе, Д.В.Сидоров, А.Х. Трахтенберг, О.В. Пикин, **В.М. Хомяков** // Материалы IV съезда онкологов и радиологов СНГ: Тезисы докладов. - Баку, 2006. - с. 150.
 17. Cytoreductive surgery for metastatic colorectal cancer / L.A.Vashakmadze, A.H. Trachtenberg, D.V. Sidorov, **V.M. Khomiakov**, O.V. Pikin // Abstracts of the European Multidisciplinary Colorectal Cancer Congress (Berlin, 2006) Annals of Oncology/ - 2006/ - V.17. - Suppl.1. - i10.
 18. Regional chemotherapy for liver metastasis of colorectal cancer / L.V. Bolotina, L.A.Vashakmadze, D.V. Sidorov, A.A. Paychadze, **V.M. Khomiakov** // Abstracts of the European Multidisciplinary Colorectal Cancer Congress (Berlin, 2006) Annals of Oncology/ - 2006/ - V.17. - Suppl.1. - i14.
 19. Результаты циторедуктивных операций у больных колоректальным раком с отдаленными метастазами / Л.А. Вашакмадзе, Д.В.Сидоров, А.Х. Трахтенберг, О.В. Пикин, **В.М. Хомяков** // Материалы Всероссийского съезда колопроктологов: Тезисы докладов. - Уфа, 2007. - с.__(принято в печать)
 20. Циторедуктивные операции при метастатическом колоректальном раке (обзор литературы) / Л.А. Вашакмадзе, А.Х. Трахтенберг, **В.М. Хомяков** // Паллиативная медицина и реабилитация. - 2007. - №1. - с.__(принято в печать)
 21. Результаты циторедуктивных операций при колоректальном раке с отдаленными метастазами / Л.А. Вашакмадзе, Д.В.Сидоров, А.Х. Трахтенберг, О.В. Пикин, **В.М. Хомяков** // Российский онкологический журнал. - 2007. - №5. - с.__(принято в печать)