

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.35-006.6-089-059-036.8

**В. И. Чиссов, Г. А. Франк, Д. В. Сидоров, О. А. Майновская, А. А. Троицкий,  
М. В. Ложкин, Н. А. Гришин, Л. О. Петров**

## РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО И КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

ФГБУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена (дир. — акад РАМН В. И. Чиссов) Минздравсоцразвития России, Москва

*Проведен сравнительный анализ результатов хирургического и комбинированного лечения больных раком прямой кишки (РПК). Переход от стандартной, так называемой «ортодоксальной» хирургии при РПК, к методике тотальной мезоректумэктомии (ТМЕ) позволил значительно снизить частоту местных рецидивов и улучшить функциональные результаты лечения. Однако пока не удалось добиться повсеместного внедрения ТМЕ в качестве стандартной операции при РПК. Материалом для исследования послужили результаты обследования и лечения 542 больных РПК I—IV стадии, находившихся на лечении в МНИОИ им. П. А. Герцена в период с 1982 по 2010 г. включительно. Комбинированное лечение проведено 242 больным. Методика ТМЕ была применена у 112 пациентов. Средняя продолжительность оперативного вмешательства в группе ТМЕ(-) составила 211,4 ± 79,1 мин, а в группе ТМЕ(+) — 282,2 ± 67,9 мин ( $p < 0,05$ ). Частота ранних послеоперационных осложнений в группе пациентов ТМЕ(-) — 43,3% против 24,1% ( $\chi^2 = 15,31$ ,  $p = 0,0009$ ). У пациентов группы ТМЕ(+), которым были выполнены потенциально радикальные операции, общая 3-летняя выживаемость составила 85,9% по сравнению с группой ТМЕ(-) — 67,4% ( $p = 0,181$ ). Опухольеспецифическая выживаемость в этих группах была равна 89,1 и 77,0% соответственно ( $p = 0,116$ ).*

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, хирургическое лечение, тотальная мезоректумэктомия, комбинированное лечение

### RESULTS OF SURGICAL AND COMBINATION TREATMENT FOR RECTAL CANCER

*V. I. Chissov, G. A. Frank, D. V. Sidorov, O. A. Mainovskaya, A. A. Troitsky, M. V. Lozhkin, N. A. Grishin*

P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow

*The results of surgical versus combination treatment for rectal cancer (RC) were analyzed. Changing from the standard, the so-called orthodox, surgery for RC to total mesorectumectomy (TME) could considerably reduce the rate of local recurrences and improve the functional results of treatment. However, there has still been no general use of TME as the operation of choice for RC. The results of examining and treating 542 patients with stage I-IV RC treated at the Herzen Moscow Oncology Research Institute in 1982 to 2010 inclusive were studied. Combination treatment was performed in 242 patients. TME was used in 112 patients. The mean duration of surgery was 211.4±79.1 and 282.2±67.9 min in the non-TME and TME groups, respectively ( $p < 0.05$ ). In these groups, the frequency of early postoperative complications was 43.3 and 24.1%, respectively ( $\chi^2 = 15.31$ ;  $p = 0.0009$ ). In the TME group patients who had undergone potentially radical operations, three-year overall survival was 85.9% versus 67.4% in the non-TME group ( $p = 0.181$ ). In these groups, tumor-specific survival was 89.1 and 77.0%, respectively ( $p = 0.116$ ).*

**Key words:** rectal cancer, surgical treatment, total mesorectumectomy, combination treatment

Проблема лечения рака прямой кишки (РПК) продолжает оставаться в центре внимания ведущих отечественных и зарубежных онкологов, хирургов, колопроктологов. Во многом это обусловлено значительным ростом заболеваемости РПК практически во всех развитых странах, в том числе и в России. В 2008 г. в России РПК занимал 5-е место в структуре онкологической заболеваемости — 4,9% [1]. Выбор оптимальной тактики лечения является одним из наиболее сложных вопросов онкопроктологии.

Основным методом лечения больных РПК был и остается хирургический. Предложенная Е. Miles в 1908 г. брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки положила начало выполнению радикальных оператив-

ных вмешательств и в несколько измененном виде используется в настоящее время [4]. При этом отдаленные результаты данного вида хирургического лечения (ХЛ) оставляют желать лучшего. Частота местных рецидивов, по данным разных авторов, достигает 40%. Другой, не менее важной проблемой является высокая частота развития урогенитальных осложнений. При стандартной резекции прямой кишки у мужчин послеоперационная эректильная дисфункция, ретроградная эякуляция или оба эти осложнения встречаются в 25—75% наблюдений. Нарушение половой функции у женщин наблюдается в среднем в 25% наблюдений. Послеоперационные осложнения со стороны мочевого пузыря встречаются у 48—80% пациентов [2, 3, 5].

Переход от стандартной, так называемой “ортодоксальной”, хирургии при РПК к методике тотальной мезоректумэктомии (ТМЕ) позволил значительно снизить частоту местных рецидивов и улучшить функциональные

Для корреспонденции: Сидоров Дмитрий Владимирович — д-р мед. наук, рук. абдоминального отд-ния; 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., 3.

результаты лечения. Метод ТМЕ является более прогрессивным и радикальным способом ХЛ рака данной локализации. Качество выполнения ТМЕ является ключевым фактором в профилактике развития местного рецидива РПК. Однако, несмотря на явные преимущества методики ТМЕ, многие исследователи с сожалением отмечают, что пока не удалось добиться повсеместного внедрения ТМЕ в качестве стандартной операции при РПК.

Нами проанализированы результаты обследования и лечения 542 больных РПК I—IV стадии в МНИОИ им. П. А. Герцена в период с 1982 по 2010 г. включительно. Мужчин было 261 (48,2%), женщин — 281 (52,8%). Возраст пациентов на момент включения в исследование составил от 21 года до 84 лет, средний возраст —  $56,9 \pm 11,6$  года.

Только ХЛ выполнено 300 пациентам, комбинированное лечение (сочетание оперативного вмешательства с различными вариантами лучевой терапии) — 242 больным.

Методика ТМЕ применена у 112 пациентов.

Предоперационная лучевая терапия (ПОЛТ) проводилась интенсивно-концентрированным курсом и по схеме динамического фракционирования дозы. Суммарная очаговая доза (СОД) составляла от 20 до 30 Гр. В группе предоперационной химиолучевой терапии (ПХЛТ) была использована схема динамического фракционирования дозы, а в качестве радиомодификатора — сочетание 5-фторурацила с платиной. При этом в последние годы СОД была повышена до 39,5 Гр. Послеоперационная лучевая терапия проводилась по методике классического фракционирования до СОД, не превышающей 60 Гр. Распределение больных по демографическим показателям представлено в табл. 1.

В анализируемых группах преобладали пациенты с РПК II—III стадии (табл. 2).

У большинства больных в группе комбинированного лечения опухоль локализовалась в нижнеампулярном отделе прямой кишки — 110 (45,5%), а в группе ХЛ распределение больных в зависимости от локализации опухоли в отделах прямой кишки было примерно одинаковым (табл. 3).

Распределение больных в зависимости от схемы комбинированного лечения представлено в табл. 4.

Группы хирургического и комбинированного лечения были сопоставимы по возрасту, степени дифференцировки опухоли и распространенности (стадии) опухолевого процесса ( $p > 0,05$ ). Следует отметить, что в группу ХЛ было включено большое число больных РПК IV стадии. В группе комбинированного лечения генерализация была диагностирована либо после завершения курса лучевой терапии, либо в процессе интраоперационной ревизии.

Статистический анализ данных проведен с помощью программы Statistica 6.0 (rus) и SPSS, версия 17 (США).

Сравнительный анализ проведен между группой больных, при лечении которых использовалась так называемая ортодоксальная техника тупого выделения прямой кишки, не предполагающая соблюдение строгих принципов визуализации межфасциальных пространств и элементов вегетативной нервной системы (группа ТМЕ(-)), и группой больных, у которых соблюдались принципы ТМЕ (группа ТМЕ(+)).

#### Непосредственные результаты лечения в группе ТМЕ(-)

В группе ТМЕ (-) ХЛ выполнено 121 пациенту с ПОЛТ и 33 пациентам с ПХЛТ. 276 больным была про-

Таблица 1

#### Распределение больных по полу и возрасту

Показатель	Хирургическое лечение	Комбинированное лечение
Мужчины	133 (44,3)	128 (52,9)
Женщины	167 (56,7)	114 (47,1)
Средний возраст, годы	$59,5 \pm 11,6$	$56,7 \pm 10,9$

Примечание. Здесь и в табл. 2: в скобках процент.

Таблица 2

#### Распределение пациентов по стадии заболевания

Стадия	Хирургическое лечение	Комбинированное лечение
I	56 (18,7)	35 (14,5)
II	111 (37,0)	104 (43,0)
III	89 (29,6)	96 (39,6)
IV	44 (14,7)	7 (2,9)
Всего ...	300 (100)	242 (100)

Таблица 3

#### Локализация РПК в группах в зависимости от расстояния от ануса

Расстояние от ануса, см	Хирургическое лечение	Комбинированное лечение
0—5	88	110
6—10	113	92
> 10	99	40
Всего ...	300	242

Таблица 4

#### Схемы комбинированного лечения

Схема комбинированного лечения	Число больных	
	абс.	%
ПОЛТ + операция	127	52,5
ПХЛТ + операция	69	28,5
Операция + послеоперационная лучевая терапия	46	19,0
Всего ...	242	100

ведена послеоперационная лучевая терапия. Анализируемые группы были статистически сопоставимы по полу, возрасту и распространенности опухолевого процесса.

Послеоперационная летальность в группе ХЛ составила 2,3%, в группах с ПОЛТ и ПХЛТ — 3,3 и 3,03% соответственно. Различия показателей не было статистически значимым.

Средняя продолжительность операции в группе ХЛ составила  $230,3 \pm 83,2$  мин и была больше по сравнению с таковой в группе ПОЛТ —  $163,6 \pm 40,7$  мин ( $p < 0,05$ ), что может быть обусловлено большим числом циторедуктивных вмешательств у пациентов при IV стадии заболевания, которые практически не попадали в группу комбинированного лечения. Средняя продолжительность операции в группе ПХЛТ составила  $230,3 \pm 77,8$  мин и сопоставима с таковой в группе ХЛ, что может быть связано как с малочисленностью группы, так и с определенными техническими сложностями, возникающими с увеличением дозы лучевой терапии и интервалом времени до операции.

В анализируемых группах не выявлено статистически достоверных различий по среднему объему интраоперационной кровопотери ( $p = 0,098$ ), которая в группе ХЛ составила  $1332,1 \pm 1322,3$  мл, а в группах ПОЛТ и ПХЛТ — соответственно  $1132,3 \pm 729,1$  и  $1550,0 \pm 966,6$  мл.

Что касается частоты развития ранних послеоперационных осложнений и их тяжести, то статистически значимых различий между группами не выявлено ( $\chi^2 = 4,69, p = 0,096$ ). Частота гнойно-воспалительных, урологических и прочих осложнений в группе ХЛ составила 60,7, 41,8 и 11,6%, аналогичные показатели в группах ПОЛТ и ПХЛТ были равны соответственно 76,1, 40,5, 9,5% и 64,7, 47,1 и 12,1%. Отмечено некоторое увеличение частоты нагноения и вялого заживления промежуточной раны в группах комбинированного лечения: 9,02% в группе ХЛ, 19,05 и 29,4% в группах ПОЛТ и ПХЛТ соответственно, а также высокая частота атоний мочевого пузыря, составляющая 19,7, 23,8 и 23,5% соответственно.

#### Непосредственные результаты лечения в группе ТМЕ(+)

В группе ТМЕ(+) при мобилизации прямой кишки строго соблюдались принципы ТМЕ. В группу ХЛ вошло 70 пациентов, в группу комбинированного лечения с ПХЛТ — 42 пациента. Анализируемые группы были статистически сопоставимы по полу, возрасту и распространенности опухолевого процесса.

Послеоперационная летальность отмечена только в группе комбинированного лечения и составила 2,4% (смерть единственной пациентки после массивного интраоперационного кровотечения).

Средняя продолжительность операции в группах хирургического и комбинированного лечения была практически одинаковой —  $281,1 \pm 70,4$  и  $284,04 \pm 64,9$  мин соответственно. Не выявлено статистически значимых различий и в объемах интраоперационной кровопотери, которые составили  $873,9 \pm 701,6$  и  $951,8 \pm 1583,5$  мл соответственно ( $p > 0,05$ ).

Частота ранних послеоперационных осложнений в группе ХЛ составила 25,7%, в группе с ПХЛТ — 21,4% ( $\chi^2 = 1,61, p = 0,203$ ). В структуре гнойно-воспалительных осложнений группы ХЛ отмечено увеличение частоты несостоятельности колоректальных анастомозов после низких передних резекций — 16,6%, что может быть обусловлено малочисленностью данной группы пациентов и особенностями освоения техники мезоректумэктомии на начальных этапах исследования.

#### Непосредственные результаты лечения в группах ТМЕ(-) и ТМЕ(+)

Наибольший практический интерес представляет сравнение непосредственных результатов лечения пациентов в зависимости от статуса ТМЕ.

Средняя продолжительность оперативного вмешательства в группе больных ТМЕ(-) была  $211,4 \pm 79,1$  мин, интерквартильный размах 152—242 мин. В группе пациентов ТМЕ(+) данный показатель был несколько выше и составил  $282,2 \pm 67,9$  мин ( $p < 0,05$ ).

При сравнении двух групп по объему интраоперационной кровопотери выявлено статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ). Медиана этого показателя в группе ТМЕ(-) составила 1200 мл, в группе ТМЕ(+) — 600 мл, т. е. в 2 раза меньше.

Частота ранних послеоперационных осложнений в группе ТМЕ(-) составила 43,3%. В группе больных с

соблюдением принципов ТМЕ осложнения развивались значительно реже и отмечены у 24,1% больных ( $\chi^2 = 15,31; p = 0,0009$ ).

#### Отдаленные результаты лечения больных РПК группы ТМЕ(-)

Прослежена судьба 320 (76,7%) пациентов в сроки от 3 до 341 мес. Медиана наблюдения — 53 мес, интерквартильный размах — 21—130 мес. Местный рецидив РПК был диагностирован у 54 больных, что составило 18,5%. При этом в течение первых 3 лет наблюдения местный рецидив развился у 79,2% больных.

Проведенный анализ не выявил статистически значимых различий по частоте развития местного рецидива между группами ХЛ и комбинированного лечения с использованием ПОЛТ ( $p = 0,485$ ). Аналогичные результаты получены при сравнении группы ХЛ и групп с ПХЛТ ( $p = 0,87$ ) и послеоперационной лучевой терапией (ПЛТ) ( $p = 0,09$ ) (рис. 1).

Что касается частоты развития местного рецидива РПК, то между группой ХЛ и группой комбинированного лечения также не выявлено статистически значимых различий ( $p = 0,368$ ).

Общая 5-летняя выживаемость в группе ТМЕ(-) составила 64,7% (95% ДИ 58,1—69,5). В группе ХЛ общая выживаемость составила 68,7% (95% ДИ 59,1—74,7), в группе комбинированного лечения — 60,6% (95% ДИ 52,2—68,9) ( $p > 0,05$ ). При этом общая 5-летняя выживаемость в подгруппе с ПОЛТ составила 65,5% (95% ДИ 55,3—75,7), с ПХЛТ — 48,1% (95% ДИ 27,9—68,2), а в подгруппе с послеоперационной лучевой терапией — 51,7% (95% ДИ 28,9—74,6).

При сравнении кривых общей 5-летней выживаемости не выявлено статистически значимых различий между подгруппами комбинированного лечения ( $\chi^2 = 5,18; p = 0,075 > 0,05$ ).

#### Отдаленные результаты лечения больных РПК группы ТМЕ(+)

Медиана наблюдения в данной группе составила 19 мес (от 3 до 47 мес). В послеоперационном периоде умерла одна пациентка. Дальнейшему анализу было подвергнуто 111 пациентов.

Местный рецидив РПК в группе ТМЕ(+) был диагностирован в 4 (3,6%) наблюдениях. Среди пациентов, перенесших потенциально радикальное оперативное вмешательство (исключена IV стадия заболевания), частота местного рецидива составила 4,4%.

В группе ХЛ местный рецидив развился у 1 (1,72%) больного, в группе комбинированного лечения — у 3 (5,7%) пациентов ( $p = 0,347$ ). Большая частота местных рецидивов в группе комбинированного лечения связана с двумя рецидивами, возникшими в группе с послеопе-

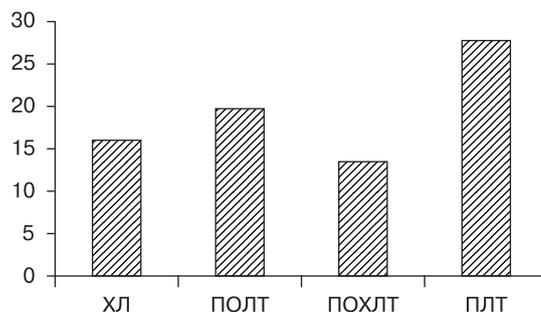


Рис. 1. Частота местных рецидивов РПК в группе ТМЕ(-).

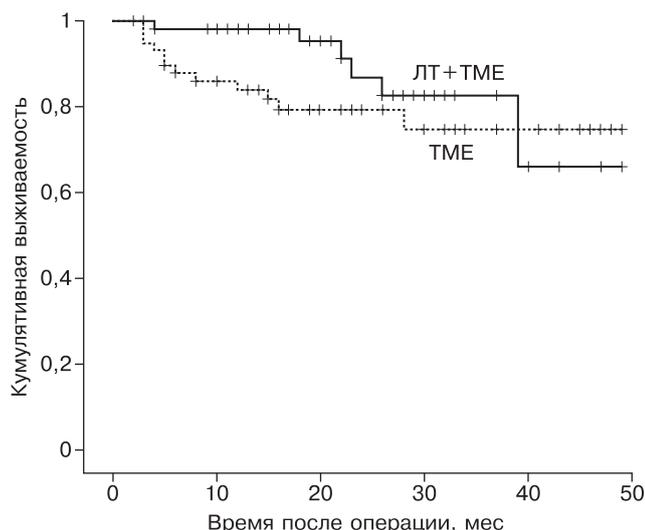


Рис. 2. Трехлетняя опухолево-специфическая выживаемость в группах TME(+) и ЛТ + TME(+).

рационной лучевой терапией. Однако различия статистически незначимы.

Общая 3-летняя выживаемость в группе пациентов с TME составила 75,1% (95% ДИ 64,9—85,3), 3-летняя опухолево-специфическая выживаемость в группе TME(+) — 78,2% (95% ДИ 59,4—86,7). При этом в группе ХЛ 3-летняя опухолево-специфическая выживаемость составила 74,6% (95% ДИ 60,9—88,3), а в группе комбинированного лечения — 65,9% (95% ДИ 34,8—97,2;  $p = 0,162$ ; рис. 2).

Проведенный анализ показал, что вид проведенного лечения, уровень расположения опухоли в прямой кишке и тип оперативного вмешательства не оказали статистически значимого влияния на 3-летнюю опухолево-специфическую выживаемость.

#### Сравнение отдаленных результатов лечения РПК в группах TME(-) и TME(+)

На сегодняшний день мы располагаем только 3-летними данными по группе TME(+), поэтому сравнение отдаленных результатов лечения было проведено с учетом этого периода времени по обеим группам (табл. 5).

При анализе полученных результатов выявлено значительное уменьшение частоты местного рецидива в группе пациентов с мезоректумэктомией — 3,6% по сравнению с группой больных без мезоректумэктомии — 10,8% в течение первых 3 лет наблюдения ( $p = 0,017$ ). Среди пациентов, перенесших потенциально радикальные оперативные вмешательства, местный

Таблица 5

#### Сравнительный анализ 3-летних результатов лечения больных РПК (в %) в группах TME(+) и TME(-)

Отдаленные результаты лечения	TME(-)	TME(+)	$p$
Местный рецидив	10,8	3,6	0,017
Местный рецидив (R0)	14,0	4,4	0,033
Общий рецидив	20,9	13,5	0,104
Общий рецидив (R0)	21,8	9,9	0,012
Опухолово-специфическая выживаемость	74,5	73,1	

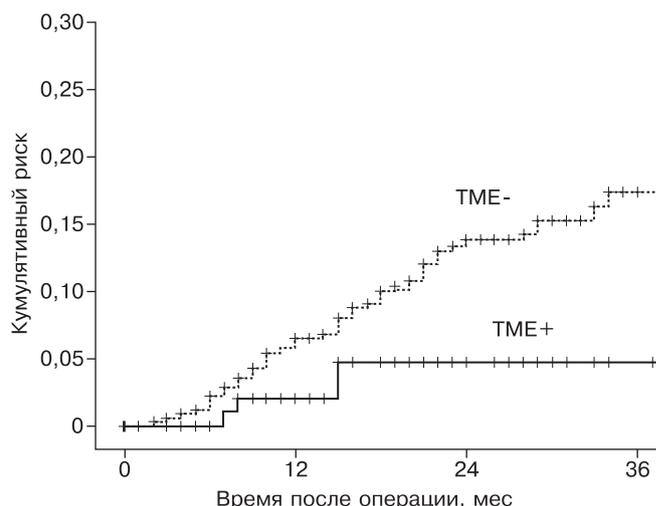


Рис. 3. Риск развития местного рецидива в первые 3 года в группах TME(-) и TME(+). ( $p = 0,040$ ).

рецидив в группах TME(+) и TME(-) был диагностирован у 4,4 и 14% соответственно ( $p = 0,033$ ).

Риск развития местного рецидива в первые 3 года после оперативного вмешательства статистически достоверно был выше в группе TME(-) (рис. 3).

У пациентов группы TME(+), которым были выполнены потенциально радикальные операции, общая 3-летняя выживаемость несколько выше и составила 85,9% (95% ДИ 76,6—95,1) по сравнению с группой TME(-), в которой данный показатель составил 67,4% (95% ДИ 61,7—73,1;  $p = 0,181$ ). Опухолово-специфическая выживаемость в этих группах была равна 89,1% (95% ДИ 80,3—97,9) и 77% (95% ДИ 71,9—82,1) соответственно ( $p = 0,116$ ).

#### Выводы

1. Предоперационная лучевая или химиолучевая терапия не влияет на объем интраоперационной кровопотери, число и тяжесть ранних послеоперационных осложнений, послеоперационную летальность.

2. Использование методики TME незначительно увеличивает длительность оперативного вмешательства, но позволяет существенно снизить объем интраоперационной кровопотери, частоту развития ранних послеоперационных осложнений и улучшить функциональные результаты лечения больных раком прямой кишки.

3. Применение методики TME позволяет значительно снизить частоту местного и общего рецидива по сравнению с ортодоксальным способом мобилизации прямой кишки и улучшить результаты хирургического лечения больных раком прямой кишки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2008 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. В. И. Чиссова и др. — М., 2010.
2. Havenga K., Maas C. P., DeRuiter M. C. et al. // Semin. Surg. Oncol. — 2000. — Vol. 18. — P. 235—243.
3. Hojo K., Sawada T., Moriya Y. // Dis. Colon Rect. — 1989. — Vol. 32. — P. 128—133.
4. Miles E. Cancer of the rectum: The lettsomian lectures. — London: Harrison & Sons; 1923.
5. Ruo L., Pfitzenmaier J., Guillem J. // Clin. Colon Rect. Surg. — 2002. — Vol. 15, N 1.

Поступила 21.09.11