

ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЙ СИНХРОННЫЙ РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ (ТЕНДЕНЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ)

Н. Крылов, доктор медицинских наук, профессор
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: kfh@mma.ru

Для улучшения результатов лечения больных синхронным раком толстой кишки необходимы скрининг, своевременное выявление сосуществующих опухолей и аденом толстой кишки небольшого размера, а также полноценное удаление всех отделов кишки, несущих новообразования, и адекватная лимфодиссекция для предупреждения развития метакронной опухоли, местного рецидива и отдаленного метастазирования, особенно у лиц из группы риска.

Ключевые слова: синхронный рак толстой кишки, диагностика, лечение.

Рак толстой кишки занимает одно из первых мест в структуре онкологических заболеваний — ежегодно его выявляют у 1,2 млн человек. Заболевание поражает одинаково часто мужчин и женщин, обычно в возрасте 60–75 лет. Его частота наиболее высока в развитых странах Северной Америки, Австралии, Новой Зеландии; в странах Европы этот показатель занимает промежуточное положение и низок в регионах Азии, Южной Америки и тропической Африки. Согласно прогнозам, в наступившем тысячелетии риск спорадического колоректального рака (КРР) составляет для жителей планеты 5–7%.

В России заболевание встречается с частотой 17 случаев на 100 тыс. населения. Ежегодно выявляют >30 тыс. новых больных (в США — >130 тыс.). Из 100 вновь выявленных больных в России умирают >70 (для сравнения: в США — в среднем 46–48), причем 40 из них — в течение 1-го года с момента постановки диагноза. В 2011 г. рак толстой кишки зарегистрирован в качестве главной причины смерти у 2,8% умерших от онкологических заболеваний в Москве.

Последние десятилетия характеризуются ростом заболеваемости КРР и — параллельно — увеличением выявления первично-множественного синхронного рака толстой кишки (СРТК). В настоящее время мало известно о факторах риска его развития и прогнозе. Диагностика СРТК вносит коррективы в базисную стратегию лечения и отрицательно сказывается на прогнозе течения заболевания. Уточнение клинических признаков заболевания, принципов диагностики и лечения, вероятных исходов поможет идентифицировать пациентов группы риска и реализовать наиболее эффективную модель лечения [2, 18].

Ставя диагноз СРТК, обычно пользуются определенными критериями (Warren и Gates, 1941): 1) 2 (или более) опухоли должны иметь границу между собой ≥ 3 см; 2) в каждой опухоли при гистологическом исследовании должен быть обнаружен рак; 3) следует исключить имплантационный метастаз; 4) 2 (или более) опухоли должны быть обнаружены одновременно или последовательно в сроки до 6 мес после диагностики 1-й опухоли [3].

При клиническом стадировании каждой опухоли по международной классификации TNM при СРТК следует уточнить эти критерии для каждого новообразования.

Впервые первично-множественную синхронную злокачественную опухоль описал Т. Billroth в 1879 г. [4], а описание первично-множественного поражения толстой кишки впервые встречается в работе Czerny в 1880 г. [3].

Если в 30-е годы прошлого века полинеоплазию толстой кишки выявляли у 0,3–3,0% больных КРР, то в настоящее время распространенность СРТК оценивают в пределах от 4 до 12% (чаще всего приводят величину 7–9%). Конкретные значения этого параметра зависят от времени выполнения исследования («доэндоскопическая эра», современные публикации), региона мира (страны «золотого миллиарда», азиатско-тихоокеанский регион), числа обследованных больных [2].

Предполагают, что реальная распространенность СРТК существенно выше, поскольку выявление IV стадии заболевания часто сворачивает программу диагностики и ограничивает лечение паллиативными и симптоматическими вмешательствами. В этом случае СРТК просто не диагностируют.

Частота синхронного рака возрастает в несколько раз у пациентов группы риска – при семейном диффузном полипозе, язвенном колите, у больных с наследственным неполипозным раком. Самую большую опухоль из всех одновременно выявленных называют «первичной», или «указывающей». При выявлении «первичной» опухоли в проксимальных отделах толстой кишки (в слепой или восходящей кишке) риск обнаружения 2-й опухоли (в левой половине толстой кишки) в 2 раза выше, чем при локализации в ней «первичной» опухоли [18].

Считают, что СРТК чаще встречается у лиц старше 75 лет, чем у лиц зрелого или пожилого возраста. У мужчин первично-множественные синхронные опухоли наблюдаются чаще, чем у женщин (1,85:1,0). Это гендерное предпочтение выявляют, как правило, при левосторонней локализации поражения и оно нивелируется при проксимальной и двусторонней локализации.

Число одновременно выявленных опухолей варьирует от 2 до 7 (лишь у 0,2–0,7% больных обнаруживают ≥ 3 опухолевых узлов); автор наблюдал 6 синхронных поражений в разных отделах толстой кишки у 1 пациентки. Локализация поражения может быть разной; однако несколько чаще обе опухоли (или самая большая) обнаруживаются в левой половине толстой кишки, 2-я опухоль у 55–60% пациентов располагается там же, у 40–45% – в правой половине [15].

Сопоставляя особенности течения первично-множественного СРТК и спорадического (с солитарной опухолью), обычно подчеркивают, что у больных 1-й группы линейные размеры самой крупной опухоли меньше, но она чаще прорастает все слои стенки кишки, чаще имеет дистальную локализацию и, кроме того, чаще дает локорегиональные и отдаленные метастазы [18].

При сравнении гистологических характеристик самой крупной и самой маленькой опухолей у больных СРТК оказывается, что более крупные опухоли меньше дифференцированы, глубже проникают в слои стенки кишки, чаще изъязвлены и в большинстве случаев имеют признаки лимфогенной диссеминации в параколические и промежуточные лимфатические узлы брыжейки. Кроме того, самая большая опухоль при СРТК чаще, чем одиночная спорадическая, прорастает в кровеносные сосуды и дает отдаленные метастазы [18].

У 25–50% больных множественным СРТК в среднем в 2 раза чаще, чем у больных с единственной опухолью, находят сопутствующие полипы толстой кишки. Любопытная зако-

номерность: полипы выявляют, как правило, неподалеку от основного опухолевого массива (в той же половине кишки).

Поиск специфических для СРТК факторов риска оказался безуспешным. Однако подчеркивают, что избыточная масса тела, прием алкоголя и курение следует считать потенциально значимыми и больше предрасполагающими к множественным опухолям, чем к одиночным.

Молекулярные особенности развития СРТК пока не уточнены. Известны 3 варианта мутаций, запускающих формирование спорадического солитарного рака: хромосомная нестабильность, микросателлитная нестабильность и нарушение процессов метилирования цитозина. Все они предопределяют основные биологические и патологические характеристики КРР.

Микросателлитную нестабильность при СРТК находят у 10–30% больных и считают одним из специфических вариантов фенотипа. Появление первичной множественности опухолей толстой кишки связывают с экспрессией гена *p53*. Его мутация предопределяет левостороннюю локализацию и низкую дифференцировку опухолей, а также склонность к глубокой инвазии стенки кишки. Нарушение процесса метилирования объясняют мутациями генов *MGMT1*, *MGMT2*, *RASSF1A*. Склонность к синхронному росту опухолей обнаруживают и при мутации сигнального гена клеточного цикла *BRAF* [15].

Точность диагностики СРТК при изолированном использовании или бариевой клизмы, или колоноскопии составляет лишь 60%, а при их сочетании – лишь 80%. Эти исследования в идеале не только дают информацию о локализации опухоли, но и позволяют точно ее стадировать. Однако значительная часть синхронных опухолей (до 20%), возможно, остаются недиагностированными даже после операции [17].

Считают, что в среднем у 10–15% больных колоноскопию проводят в неполном режиме. Неудачи плановой дооперационной эндоскопической диагностики объясняют следующими факторами: некомплаентный пациент, прервавший исследование (12–15% неудач); долихоколон (с избыточным петлеобразованием ободочной кишки, затрудняющим осмотр) – 15–20%; непроходимость 1-й опухоли для эндоскопа – 15–25%; плохая подготовка больного к исследованию (большое количество кала в просвете кишки) – 12–15%; кровотечение из опухоли – 3–5%; редко – скрытый подслизистый рост опухоли (скирп). В целом у 3–5% больных при неполной колоноскопии оказывается недиагностированной злокачественная опухоль, у 1–2% – крупная аденома. Для увеличения диагностической точности прибегают к магнитно-резонансной томографии или к сочетанию компьютерной томографии с позитронно-эмиссионной томографией. Точность обследования больных после неполной колоноскопии можно увеличить почти до 100%, если выполнить виртуальную компьютерную колоноскопию [5, 11, 19].

До- и интраоперационная диагностика СРТК очень важна, поскольку ошибка диагностики кардинальным образом влияет на лечение и его прогноз. Всегда важно на этапе ревизии органов брюшной полости пропальпировать всю толстую кишку, поскольку при операции по поводу дистальной стриктурирующей опухоли, не позволившей выполнить до операции панколоноскопию и ирригографию, можно пропустить 2-ю опухоль в правых отделах толстой кишки. Однако эффективность такого поиска не превышает 40–50%, особенно если эта 2-я опухоль имеет малые размеры [17].

В экстренных ситуациях в ходе операции по поводу острой толстокишечной непроходимости уточнить диагноз можно в ходе интраоперационной колоноскопии под контролем руки оперирующего хирурга. Очевидно, что это требует, во-первых,

проведения лаважа толстой кишки для детального ее осмотра, во-вторых, дополнительных затрат времени, увеличивающих продолжительность операции, в-третьих, затрудняет ушивание раны в конце операции из-за раздутых воздухом кишечных петель. Однако интраоперационная колоноскопия более безопасна, чем дооперационная, поскольку риск перфорации кишки и баротравмы слепой кишки в этом случае уменьшается [9, 13, 17].

Если не иметь настроженности в отношении СРТК, можно столкнуться с ситуацией, когда 2-ю опухоль находят лишь у 30–40% пациентов в ходе дооперационного обследования, у 20–40% – при пальпации во время операции, а у 30% – после вмешательства во время исследования удаленного препарата толстой кишки [19].

На выбор метода лечения СРТК влияют следующие факторы: число опухолей, их размеры (стадия каждой из них), локализация (в I сегменте, в смежных сегментах, дистантное расположение разных очагов).

Если 2 и более опухоли располагаются в пределах I сегмента толстой кишки (сигмовидная, восходящая и т.д.), обычно выполняют операцию, исходя из онкологических принципов лечения изолированного поражения, принимая во внимание стадию самой крупной опухоли. Объем лимфодиссекции диктуется правилом: «стадия процесса + 1», т.е. при I стадии выполняют лимфодиссекцию D2, при последующих – обязательно D3.

Если опухоли при СРТК локализуются в соседних сегментах (слепая и восходящая кишка, сигмовидная и нисходящая кишка), обычно выполняют гемиколэктомиию (правостороннюю или левостороннюю) с частичным удалением кишки проксимальнее стандартных границ резекции и обязательной лимфодиссекцией в объеме D3. Большинство хирургов убеждены, что трехуровневая лимфодиссекция с удалением не только параколических и промежуточных, но и центральных лимфатических узлов (в области устья верхней или нижней брыжеечной артерий) обеспечивает надежной информацией для уточнения прогноза заболевания и повышает онкологическую надежность вмешательства.

Единого мнения о тактике хирургического лечения больных с дистантным расположением синхронно выявленного множественного рака нет. Некоторые хирурги рекомендуют сверхагрессивный подход – субтотальную или тотальную колэктомиию с илоректальным анастомозом (при отсутствии опухоли в прямой кишке); проктоколэктомиию с илеоанальным анастомозом (по типу J-rouch) или проктосигмоидэктомиию с колоанальным анастомозом при выявлении одной из опухолей в прямой кишке [16]. Этот подход обосновывают тем, что риск повторной операции на оставшейся части кишки высок (существует вероятность появления уже метакронной опухоли в отдаленные сроки после операции), а прогноз выживаемости ухудшается. Удаление проксимальных отделов толстой кишки, согласно этой точке зрения, особенно оправдано, если операцию выполняют по неотложным показаниям на фоне дистальной стриктурирующей опухоли и низкой кишечной непроходимости, при неуточненном статусе правой части ободочной кишки [13].

Недостатком такого подхода считают учащение стула и вероятность развития диареи после обширных резекций толстой кишки. Сторонники органосохранения считают, что наложение 2 анастомозов на толстой кишке после экономных резекций ее правой и левой половины не приводит к резкому увеличению риска послеоперационных осложнений, но улучшает качество жизни (нет диареи), а формирование метакронного рака в отдаленные сроки не детерминировано у всех оперированных [10].

С позиций здравого смысла уменьшение объема операции предпочтительно прежде всего у ослабленных больных с иммунодепрессией и нарушениями нутритивного статуса. Для уменьшения массивности операционной травмы у больных с опухолью T1 прямой кишки 1-м этапом выполняют трансректальную эндоскопическую резекцию, 2-м – радикальную операцию с лапаротомией. Альтернативой лапаротомии при СРТК может быть и видеолaparоскопическая колэктомия с илоректальным анастомозом из единого доступа [10, 14, 16].

Ключевые доводы в пользу органосохранения можно получить в результате объективной оценки состояния дистантных отделов толстой кишки и исключения локализации там еще 1 злокачественной опухоли. Если дооперационная диагностика всей кишки по объективным причинам не проводилась (полная кишечная непроходимость) или была неполноценной (частичная непроходимость), предлагают провести интраоперационную оценку недоступных ранее отделов [10].

Облегчить интраоперационную ревизию заполненной жидким и плотным калом и растянутой газом проксимальной половины ободочной кишки при стриктурирующих опухолях левой половины можно с помощью метода интраоперационного антеградного лаважа толстой кишки, впервые примененного E. Muir в 1968 г. [12] и модифицированного H. Dudley в 1980 г. [7]. Считают, что такой тактики следует придерживаться и в тех случаях, когда диагноз СРТК до операции не ставили. Так, лаваж и интраоперационная колоноскопия у больных с диагнозом солитарного стриктурирующего рака левой половины толстой кишки у 13% больных позволил выявить ранее неизвестную опухоль уже в ходе операции [8, 14].

По другим оценкам, выполнение колоноскопии после интраоперационного промывания толстой кишки позволяет выявить синхронно существующие полипы у 30% больных и ранее не диагностированную злокачественную опухоль – у 4–5%. Лаваж и колоноскопия после него увеличивают длительность операции в среднем на 30 мин [7, 9].

Особо следует выделить лечение больных с IV стадией заболевания. Сегодня считается обоснованным рекомендовать таким пациентам при резектабельной опухоли, в том числе и при СРТК, циторедуктивную резекцию с лимфаденэктомией, поскольку она увеличивает продолжительность жизни и устраняет вероятность осложнений со стороны первичной опухоли, а это, в свою очередь, создает оптимальные условия для проведения адъювантного химиотерапевтического лечения. В то же время при удалении только первичной опухоли без лимфодиссекции остаются лимфатические узлы, риск поражения которых при КРР IV стадии – >65%, что является вероятным источником локорегионарного рецидива заболевания и в последующем закрывает путь к эффективному использованию системной химиотерапии для лечения гематогенных метастазов [1].

5-летняя выживаемость при СРТК хуже, чем при солитарном спорадическом раке, и варьирует в пределах 50–55%. Это связано с более высокой частотой обнаружения отдаленных метастазов (IV стадия заболевания) на момент постановки диагноза. Единственным надежным методом профилактики развития метакронного рака по-прежнему является колпроктэктомия. В то же время утверждают, что прецизионный контроль больных с множественным раком толстой кишки в послеоперационном периоде после радикальных операций создает условия для лучших, чем при солитарной опухоли, отдаленных результатов. У женщин общая и безрецидивная выживаемость лучше, чем у мужчин [6].

Таким образом, улучшение результатов лечения больных СРТК зависит от реализации скрининга, повышения эффек-

тивности выявления сосуществующих опухолей и аденом толстой кишки небольшого размера. Кроме того, необходимы полноценное удаление всех отделов кишки, несущих новообразования, адекватная лимфодиссекция параколических, промежуточных и центральных лимфатических узлов (в устье мезентериальных артерий) для предупреждения развития метастазной опухоли, местного рецидива и отдаленного метастазирования, прежде всего — у пожилых мужчин из группы риска.

Литература

1. Царьков П.В., Кравченко А.Ю., Тулина И.А. и др. Стратегия «сначала удаление первичной опухоли» в лечении синхронного метастатического рака толстой кишки // *Практ. онкол.* – 2012; 13 (4): 255–60.
2. Ошейчик В. Рак толстой кишки при первично-множественных злокачественных опухолях. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2004; 122 с.
3. Achiam M., Burgdorf S., Wilhelmssen M., et al. Inadequate preoperative colonic evaluation for synchronous colorectal cancer // *Scand. J. Surg.* – 2009; 98 (1): 62–7.
4. Billroth, T. *Allgemeine chirurgie pathologie UHD therapie* / Reimer, 1889; 908.
5. Cirocchi R., Coccetta M., Giuliani D. et al. Virtual colonoscopy in stenosing colorectal cancer // *Chirurgia Italiana.* – 2008; 60 (2): 233–6.
6. Derwinger K., Gustavsson B. A study of aspects on gender and prognosis in synchronous colorectal cancer // *Clin. Med. Oncol.* – 2011; 5: 259–64.
7. Dudley H., Radcliffe A., McGeehan D. Intraoperative irrigation of the colon to permit primary anastomosis // *Br. J. Surg.* – 1980; 67 (2): 80–1.
8. Gainant A. Emergency management of acute colonic cancer obstruction // *J. Vasc. Surg.* – 2012; 149 (1): 3–10.
9. Kim M., Park Y. Detection and treatment of synchronous lesions in colorectal cancer: The clinical implication of perioperative colonoscopy // *World J. Gastroenterol.* – 2007; 13: 4108–11.
10. Lauter D., Lau S., Lanzafame K. Combined laparoscopic assisted right hemicolectomy and low anterior resection for synchronous colorectal carcinomas // *Surg. Endosc.* – 2003; 17: 1498.

11. Morrin M., Farrell R., Raptopoulos V. et al. Role of virtual computed tomographic colonography in patients with colorectal cancers and obstructing colorectal lesions // *Dis. Colon Rectum.* – 2000; 43 (3): 303–11.

12. Muir E. Safety in colonic resection // *Proceed. Royal Soc. Med.* – 1968; 61: 401–8.

13. Nakajima K., Lee S., Sonoda T. et al. Intraoperative carbon dioxide colonoscopy: a safe insufflation alternative for locating colonic lesions during laparoscopic surgery // *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques.* – 2005; 19 (3): 321–5.

14. Neerincx M., Terhaar Sive Droste J., Mulder C. et al. Colonic work-up after incomplete colonoscopy: significant new findings during follow-up // *Endoscopy.* – 2010; 42 (9): 730–5.

15. Noshu K., Kure S., Irahara N. et al. A prospective cohort study shows unique epigenetic, genetic, and prognostic features of synchronous colorectal cancers // *Gastroenterology.* – 2009; 137 (5): 1609–20.

16. Spizzirri A., Coccetta M., Cirocchi R. et al. Synchronous colorectal neoplasias: our experience about laparoscopic-TEM combined treatment // *W. J. Surg. Oncol.* – 2010; 8 (105): 1477–8.

17. Toma J., Paszat L., Gunraj N. et al. Rates of new or missed colorectal cancer after barium enema and their risk factors: a population-based study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008; 103 (12): 3142–8.

18. Tziris N., Dokmetzioglou J., Gambros O. Synchronous and metachronous adenocarcinomas of the large intestine // *Hippokratia.* – 2008; 12 (3): 150–2.

19. Wong T., Lam W., So N. et al. Air-inflated magnetic resonance colonography in patients with incomplete conventional colonoscopy: comparison with intraoperative findings, pathology specimens, and follow-up conventional colonoscopy // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007; 102 (1): 56–63.

SYNCHRONOUS COLORECTAL CANCER: A REVIEW OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

Professor N. Krylov, MD

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

All colorectal patients should be assessed carefully to rule out the presence of concurrent tumors and adenomas, since missed lesions can result in additional surgery and poor prognosis, particular to the high-risk group.

Key words: colorectal synchronous cancer, diagnosis, treatment.

Энема Клин



Можно использовать:

- в предродовой и послеродовой период;
- при подготовке к ректальному исследованию;
- для очистки кишечника перед оперативным вмешательством;
- в общей послеоперационной терапии;
- как слабительное средство;
- для стимуляции освобождения кишечника.

Клизма обеспечивает:

- стерильность, гигиеничность;
- безопасное очищение кишечника;
- полное опорожнение нисходящей ободочной кишки;
- результат в течение 6-7 минут;
- без болевых ощущений и спазмов.

Энема Клин – солевое слабительное, действие которого основано на увеличении с помощью осмотических процессов задержки воды в просвете кишечника. Накопление жидкости приводит к усилению перистальтики и последующему очищению кишечника. Время наступления эффекта – 5-7 минут после введения.

Показания к применению: запор; подготовка к эндоскопическому исследованию прямой кишки, рентгенологическому исследованию органов брюшной полости, хирургическим операциям на органах брюшной полости, родам;



Эксклюзивный поставщик в России

ООО «КДК-Фарм»

Тел./факс (495) 567-09-55; 567-09-44; (496) 511-73-05

E-mail: kdkfarm@mail.ru Сайт: <http://www.enemaclean.ru/>

Готовая к применению
одноразовая фосфатная клизма
Отпускается без рецепта