

ПАЛЛИАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С IV СТАДИЕЙ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

Н. Крылов, доктор медицинских наук, **Д. Винничук**
Первый ММУ им. И.М.Сеченова
E-mail: kfh@mma.ru

Обеспечение оптимальной схемы лечения распространенного колоректального рака – комплексный и перспективный процесс. Целью паллиативного хирургического вмешательства далеко не всегда является обязательное и полное удаление опухолевого очага. Однако лучшие на сегодня результаты можно получить, выполняя циторедуктивное хирургическое лечение, сочетающееся с адьювантной или неоадьювантной химиотерапией.

Ключевые слова: колоректальный рак, IV стадия, циторедуктивное хирургическое лечение.

Колоректальный рак (КРР) занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости. Ежегодно в мире заболевают КРР 1–1,2 млн человек и более 500 тыс. погибают от него.

Несмотря на совершенствование ранней диагностики и использование скрининговых программ в разных странах, уже на этапе постановки диагноза у 20% больных КРР выявляют отдаленные метастазы, а у 25–30% их обнаруживают при последующем динамическом наблюдении после лечения. Наиболее частой локализацией метастазов при КРР является печень (более 50%), реже – легкие (10%), брюшина (10–13%), яичники (у 3–8% женщин). Результаты лечения больных с метастатическим КРР остаются малоудовлетворительными, поскольку 5-летний рубеж переживают менее 5–10% больных.

Без противоопухолевого лечения большинство больных (60–70%) с отдаленными метастазами рака толстой кишки погибают в течение года после постановки диагноза, медиана их выживаемости – около 6 мес. Хирургическое лечение таких пациентов сводится, как правило, к выполнению паллиативных или симптоматических операций (колостомия) в условиях стационаров общей лечебной сети в связи с осложнениями: кишечная непроходимость, реж – кровотечения, перфорации или абсцесс. Подобные операции могут незначительно улучшать качество жизни больных, но не оказывают существенного влияния на продолжительность их жизни.

В последние годы заметно возрос интерес к паллиативному лечению опухолей разной локализации и к помощи больным КРР IV стадии в частности. С точки зрения хирурга, лечение носит паллиативный характер, если удаление опухолей I или всех известных у конкретного больного локализаций невозможно или нецелесообразно. В этом случае основной целью помощи становится облегчение страданий пациента и купирование угрожающих симптомов (боль, кровотечение, воспаление). Обеспечение опти-

мальной паллиативной помощи больным распространенным КРР – сложный многоэтапный процесс. Поскольку паллиативное лечение коренным образом отличается от стандартного радикального, сопряженного с полным удалением опухоли и вероятным выздоровлением пациента, его привлекательная сторона – поиск индивидуального нетрадиционного подхода.

Так как паллиативная помощь нацелена на облегчение страданий и обеспечение приемлемого качества жизни, главными вопросами, требующими решения, являются борьба с болью, информированное поэтапное планирование лечения, психологическая и духовная поддержка, координация различных направлений помощи.

При запущенном КРР именно хирург выступает в качестве координатора, обеспечивающего реализацию всех аспектов паллиативной поддержки. Это тем более важно, что по меньшей мере 20–25% больных КРР имеют признаки отдаленных метастазов уже при первом обращении.

Весьма существенна принципиальная особенность этой категории больных: с общехирургической точки зрения паллиативное лечение подразумевает отказ от резекционных способов лечения, в то время как именно у больных КРР объем паллиативного хирургического вмешательства может значительно превышать таковой при радикальном хирургическом вмешательстве. Это трансформирует парадигму средств достижения целей паллиативного хирургического лечения и вынуждает изменять акценты в программах подготовки специалистов.

ПЛАНИРОВАНИЕ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ РАСПРОСТРАНЕННЫМ КРР

Вначале следует определить, может ли больной КРР с установленными метастазами опухоли явиться кандидатом на вероятную «условно радикальную (или циторедуктивную) операцию», при которой предусматривается удаление как первичной опухоли, так и всех диагностированных метастазов, в том числе солитарных метастазов в легкое и (или) печень. В таком случае собственно «паллиативную помощь» оказывают больным с нерезектабельной опухолью, диссеминированным метастатическим раком и пациентам, отказавшимся от радикального лечения.

Следующий шаг – открытое обсуждение с больным и (или) его родными сложившейся ситуации, объективная оценка функционального статуса и степени выраженности тех симптомов первичной опухоли, которые прежде всего беспокоят пациента.

Чтобы обеспечить больному поддержку, следует дать ему возможность высказать свои чувства, даже если это будут чувства гнева, горя. Не нужно препятствовать проявлению отрицательных эмоций. Такт, выдержка, внимание, чуткость помогут врачу в общении с пациентом. Не следует притворяться, бодриться, лгать, избегать прямого и честного разговора. Ложный оптимизм часто разрушает надежду. При этом важно учитывать, что ориентация только на положительное в предстоящей жизни подводит человека, расслабляет и обманывает, делает его неустойчивым в горе. В этом случае он может не справиться с выпавшим на его долю несчастьем.

Следует обратить внимание больного на степень травматичности вероятных лечебных манипуляций, подчеркнув их потенциальную возможность продлить или сохранить жизнь.

Считается, что предикторами короткой продолжительности предстоящей жизни являются высокий уровень СЕА, низкий уровень альбумина, значительный объем поражения печени опухолью. На этом этапе общения с больным следует убедиться, что цели лечения и способы их достижения ясно осознаются каждым пациентом и его родственниками.

Больным с большими функциональными резервами и испытывающим значительные страдания могут быть предложены более агрессивные, более травматичные, но более перспективные методы лечения, и наоборот, у больных с плохим ближайшим прогнозом более уместно нехирургическое лечение с последующим направлением в хоспис.

Хотя в паллиативной терапии идеальным считается мультидисциплинарный подход, именно хирург играет в ней уникальную связующую роль, позволяющую ему и его пациенту обсудить альтернативные варианты плана действий и достичь ожидаемого результата.

НЕХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ПАЛЛИАТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Больные с IV стадией КРР чаще всего (в 60–80% случаев) поступают в стационар с клиническими симптомами низкой обтурационной непроходимости. Исторически сложилось так, что их, как правило, оперируют по экстренным показаниям, при этом чаще всего накладывая колостому. Однако в настоящее время существует возможность разрешить непроходимость, не прибегая к открытой операции.

Стентирование опухоли. Раскрывающийся стент в гастроэнтерологии первоначально использовали для лечения опухолевых стриктур внепеченочных желчных протоков и пищевода. Затем эти модели адаптировали для толстой кишки. Впервые стентирование опухоли прямой кишки выполнили в 1991 г. Сегодня опыт подобных наблюдений значителен, что позволяет ретроспективно оценить его.

Как правило, успешная фиксация стента происходит у 80–85% больных. Типичными осложнениями – перфорация опухоли, кровотечение, тенезмы, а в отдаленные сроки – миграция стента, прорастание его опухолью. Частота осложнений составляет в среднем 15–25%.

Стент устанавливают в ходе ректо-, колоноскопии под контролем рентгенотелевидения. Выбор модели стента чаще всего определяется личным опытом эндоскописта. Коллективный опыт показывает, что надежная фиксация стента достигается тем чаще, чем дальше от прямой кишки располагается опухоль. При ректальном раке дистальный край опухолевого канала должен быть выше зубчатой линии не менее чем на 6 см. Еще одно условие возможности стентирования опухолевого канала – обязательная установка струны-проводника проксимальнее верхнего края опухоли.

Успешное стентирование ликвидирует симптомы непроходимости, позволяет избежать открытой операции, сокращает сроки лечения больного в стационаре, улучшает качество его жизни.

Лазерная фотокоагуляция. Исторически стентированию опухоли в начале 1980-х годов предшествовала эндоскопическая лазерная фотокоагуляция опухолевого канала. Паллиативное лечение лазером таких осложнений КРР, как кровотечение и непроходимость, требует многократных повторных процедур и растягивается на несколько недель. Многоцентровой опыт показывает

достоинства лазерной терапии лишь у тех больных, у которых стеноз сочетался с кровотечением или на первое место выступали симптомы кровопотери. Сейчас очевидно, что больным с ведущими признаками непроходимости надежнее лечить стентированием, так как циркулярные опухоли хуже поддавались лазерной терапии.

В настоящее время считают, что лазерная фотокоагуляция является методом выбора в паллиативном лечении кровоточащих опухолей, а также мучительных тенезмов из-за низко расположенной опухоли прямой кишки у больных с диссеминированным поражением и короткой продолжительностью предстоящей жизни. Считают, что лазерную реканализацию или коагуляцию можно сочетать с лучевой терапией (ЛТ).

Лучевая терапия. ЛТ играет существенную роль в лечении КРР. В комбинации с потенциально радикальной операцией при локальных формах рака она может быть использована в качестве адъювантного или неадъювантного курса, а при низко расположенной опухоли прямой кишки у 25% больных на фоне ЛТ можно достичь полного ответа на терапию с последующим отказом от хирургического лечения.

И если достоинства ЛТ, в том числе в качестве самостоятельного курса, в лечении ограниченных форм рака в настоящее время считаются общепризнанными, то, как оказалось, они сохраняются и в условиях паллиативного лечения. ЛТ с успехом применяют и при диссеминированных формах рака, и при рецидивах болезни, и у больных, получавших ЛТ ранее.

Одно из главных достоинств ЛТ, которого лишены и стентирование, и лазерная терапия, – выраженный анальгетический эффект, особенно при боли, обусловленной прорастанием опухоли в тазовые нервные сплетения.

ЛТ у инкурабельных больных применяют уже более 50 лет. В этом случае суммарная доза дистанционной ЛТ составляет в среднем 4500 Гр. При повторных курсах в случае рецидива симптомов требуются дозы 19,8–40,8 Гр. Паллиативный эффект (остановка кровотечения, купирование боли) достигается у 65% больных, и эта цифра возрастает до 70–72% при сочетании ЛТ с гипертермией.

Решая вопрос о проведении комбинированного лечения, следует учесть, что сочетание ЛТ и химиотерапии (ХТ) потенцирует токсичность каждого из методов, и дозу паллиативной ХТ в этом случае следует уменьшить по меньшей мере на 25%, чтобы нивелировать ее неблагоприятные последствия. Такое сочетание считают оптимальным вариантом системного паллиативного лечения при выраженной локальной симптоматике.

Химиотерапия. Принципы успешной системной ХТ в лечении резектабельного КРР перенесли в область паллиативного лечения КРР в 1980-е годы. Оказалось, что ХТ может увеличивать срок жизни больных вдвое по сравнению с таковым у тех, у кого ее не применяли.

В современные схемы паллиативной ХТ КРР IV стадии входят 5-фторурацил или его производные (тегафур, капецитабин), иринотекан в изолированном варианте или в сочетании с лейковорином или оксалиплатином. По мнению ряда специалистов, сочетание 5-фторурацила и лейковорина (FOLVOX) может применяться у больных с терминальной стадией КРР в качестве терапии I-й линии, при этом медиана выживаемости достигает

максимальных значений – 19,5 мес. Альтернативными вариантами ХТ 1-й линии могут быть и другие схемы: XELOX, FOLFIRI, FOLFOX, CAPIRI.

К числу достижений в этой области относят зарегистрированные в 2004 г. препараты таргетной терапии авастин (бевацизумаб – ингибитор сосудистого эндотелиального фактора роста), эрбитукс (цетуксимаб или новый препарат панитумумаб). Последние по своей сути – моноклональные антитела, полностью идентичные человеческому IgG2, специфично связывающиеся с рецептором фактора эпидермального роста EGFR и позволившие повысить частоту объективного ответа и длительность ремиссии. Их действие приводит к ингибированию роста опухолевых клеток, индукции апоптоза, уменьшению продукции провоспалительных цитокинов и фактора роста сосудов, к интернализации EGFR. Они открывают дополнительные возможности консервативного лечения распространенных форм КРР и являются предметом научных исследований.

Однако, суммируя результаты многочисленных клинических исследований с применением новых препаратов, самых эффективных режимов и последовательной сменой всех линий ХТ, приходишь к выводу, что медиана выживаемости больных с метастатическим КРР по-прежнему не превышает 21 мес. Кроме того, проведение ХТ современными цитостатиками сопряжено с развитием тяжелых токсических осложнений вплоть до фатальных. Немаловажно и то, что из-за высокой стоимости новейшие препараты доступны не всем больным даже в развитых странах. Это послужило основанием к запрету осенью 2011 г. авастина, эрбитукса и вектибикса в Великобритании в качестве таргетной терапии 2-й линии.

Тем не менее паллиативная ХТ не только увеличивает длительность жизни, но и изменяет ее качество, поскольку у 25–40% больных удается достичь клинического эффекта, а частота и степень выраженности побочных токсических явлений (тошнота, рвота, диарея) у большинства больных достигли приемлемых значений. Таким образом, химиотерапевт обязательно должен принимать участие в планировании структуры и последовательности проведения отдельных этапов паллиативного лечения КРР.

Аналгезия. Идентификация тазовой боли или боли в животе, обусловленной проявлением опухоли толстой кишки или ее метастазов и связанных с ними нарушений настроения и сна больного, – непременная часть паллиативного лечения.

Чаще всего последовательность назначений такова: начинают с нестероидных анальгетиков, затем переходят к опиатам, иногда сочетая их с антидепрессантами.

В наиболее тяжелых случаях прибегают к постановке эпидурального катетера. Установка «спинального блока» у определенной категории больных позволяет эффективно контролировать чувство боли. Кроме того, в специализированном отделении многопрофильного стационара выполняют процедуры по нейроабляции (например, открытую или чрескожную хордотомию) с целью пересечения спинального тракта при рефрактерной боли.

ПАЛЛИАТИВНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Только полное удаление первичной опухоли позволяет и купировать основные патологические синдромы, которые заставили пациента обратиться к хирургу, и предупредить появление других тяжелых осложнений (опухоль

левая интоксикация, кровотечение, перфорация, полная кишечная непроходимость). Однако в ходе экстренного хирургического вмешательства резекционные методы лечения, связанные с удалением первичной опухоли у больных с IV стадией КРР, могут приводить к летальным исходам в 20–30% наблюдений. Нехирургические методы лечения (см. выше), напротив, легче переносятся больными и не дают таких непосредственных результатов.

Показанием к экстренной операции, как правило, является опухоль, осложненная кишечной непроходимостью. Раньше всех таких пациентов оперировали после кратковременной предоперационной подготовки. В настоящее время существует возможность разрешить непроходимость в ходе эндоскопического стентирования опухолевого канала. В связи с этим встает вопрос: каково место паллиативных резекционных способов лечения?

Поскольку группа больных с резектабельной опухолью толстой кишки и IV стадией болезни неоднородна по срокам предстоящей жизни, функциональному статусу и переносимости массивной циторедукции, по-видимому, необходим специальный отбор для такого рода лечения.

В целом ряде нерандомизированных исследований сравнивали исходы хирургического и нехирургического лечения у больных с IV стадией КРР, причем у больных были доказаны метастазы только одной органной локализации и при поражении печени объем вторичной опухоли не превышал 25% ее ткани. Авторы установили, что продолжительность жизни у оперированных больных была почти в 3 раза больше.

В то же время апологеты нехирургического подхода утверждают, что на фоне ХТ лишь каждый 6-й больной (18%) нуждается в симптоматическом хирургическом вмешательстве из-за развития кишечной непроходимости, а у остальных показаний к неотложной операции так и не возникает. Однако в целом неудовлетворительные результаты консервативной противоопухолевой терапии, с одной стороны, и возможность выделения электрических групп пациентов с достаточными функциональными резервами – с другой диктуют необходимость поиска более надежных способов паллиативного лечения, близких по эффективности к радикальному.

У больных раком ободочной кишки с паллиативной целью выполняют стандартную или комбинированную гемиколэктомия с анастомозом или с наложением колостомы (обструктивную резекцию), при раке прямой кишки – низкую переднюю резекцию, обструктивную резекцию по Гартману, брюшнопромежностную резекцию (редко) или экстирпацию прямой кишки, очень редко – эвисцерацию таза.

Наиболее полно принципам паллиативного хирургического лечения соответствует операция тазовой эвисцерации. К ней прибегают, когда опухоль (чаще – прямой кишки, реже – сигмовидной) прорастает мочевого пузыря, внутренние половые органы, влагалище, мышцы тазового дна и даже кости таза. Эта операция сопряжена с обширной физической травмой и оставляет после себя тяжелые психологические последствия. Как ни парадоксально, несмотря на то, что после эвисцерации (полной или частичной) риск осложнений очень высок (до 45–60%) и существует вероятность местного рецидива, но именно такие вмешательства при адекватном выполнении наи-

более успешны у больных с выраженной тазовой болью, и именно в них кроется максимальный потенциал преодоления основного заболевания.

Один из путей улучшения выживаемости больных метастатическим КРР — хирургическое удаление метастатических очагов. Операции подобного рода по сути можно отнести к циторедуктивным. Согласно принятому определению, циторедуктивным вмешательством является максимально возможное удаление опухолевой массы (первичной и метастатической), предпочтительно — до остаточной опухоли в виде микрометастазов.

Анализ мировой литературы демонстрирует все более широкое применение агрессивного лечения больных КРР с отдаленными метастазами. Так, в случае прочих равных условий при симптоматической операции (колостомии) достигается медиана продолжительности жизни 6–7 мес, при стандартной паллиативной резекции (удаление только первичной опухоли) — уже 18 мес, а при циторедуктивном хирургическом лечении больных с солитарным и единичными метастазами в печени и легких с последующей адьювантной ХТ — 5-летняя выживаемость у 30–50% больных.

При высоком риске одномоментного удаления и первичного очага, и отдаленных метастазов (тяжелое общее состояние больного, экстренная операция), а также при большом объеме метастатического поражения предпочтительнее планировать двухэтапную циторедуктивную операцию.

Однако до сих пор не определены показания к хирургическому лечению больных с множественными метастазами в печень и легкие, с двусторонним поражением легких, внелегочными и внепеченочными очагами заболевания и (или) местным рецидивом.

С целью повышения резектабельности необходимо исследовать методы неoadьювантного воздействия, поскольку сегодня лишь 10–25% больных с метастатическим поражением печени и 3–4% — с метастазами в легкие подлежат хирургическому лечению. В настоящее время с успехом используют метод локальной деструкции вторичных опухолей, в частности радиочастотную термоабляцию с целью расширения возможности циторедуктивной хирургии при множественных метастазах в печень.

У половины больных рецидив заболевания после циторедуктивных операций локализуется в том же органе. Установлено, что при резектабельном рецидиве заболевания возможны повторные циторедуктивные операции, позволяющие добиться трехлетней выживаемости более чем у 45% больных.

Считают, что внепеченочные или внелегочные метастазы ухудшают прогноз, но не являются противопоказанием для циторедуктивной операции. К наиболее неблагоприятным факторам прогноза эффективности хирургического лечения относят карциноматоз брюшины, асцит и метастазы в яичник, при которых системная ХТ малоэффективна, а возможности хирургического лечения ограничены. Операция при метастазах КРР в яичники должна предусматривать удаление обоих придатков, большого саленника и обязательно — аорто-подвздошную лимфаденэктомию.

Агрессивный подход, заключающийся в циторедуктивной операции с перитонеозэктомией (при локальном карциноматозе) и внутрибрюшной гипертермической ХТ, позволяет улучшить результаты лечения данной категории больных, однако этот метод пока не получил широкого распространения ввиду технической сложности и высокого риска осложнений.

Альтернативой открытым травматичным вмешательствам является малоинвазивная хирургия. К минимально инвазивной процедуре локальной трансанальной эксцизии низкой опухоли прямой кишки прибегают при тяжелых конкурирующих заболеваниях, высоком риске общей анестезии. В отличие от других вариантов локального лечения (стентирование, лазерная реканализация), когда основной массив опухоли остается интактным, эти методы позволяют практически полностью ее удалить. В этих целях используют операционный ректоскоп, проводя трансанальное удаление экзофитной опухоли с последующей электрокоагуляцией ее основания или даже экономную резекцию прямой кишки.

Считают, что при прочих равных условиях паллиативная трансанальная резекция сопряжена с той же продолжительностью жизни, что и после открытых операций, однако частота послеоперационных осложнений значительно ниже и реже возникает необходимость в наложении колостомы в поздние сроки.

Другой вариант малотравматичного хирургического вмешательства с паллиативной целью — лапароскопическая резекция толстой кишки или лапароскопическая колостомия; при этом риск рецидива опухоли в месте введения порта — «троакарный рецидив» (как при курабельных опухолях) — отходит на второй план.

И в то же время хирургические методы не должны быть категорическим императивом. Показания к резекции кишки тем выше, чем моложе больной, сильнее тазовая боль, чем выше риск обструкции мочеточников и ниже качество жизни. В противном случае безопаснее отказаться от хирургического лечения и провести курс палиативной ЛТ и(или) ХТ.

Обеспечение оптимальной схемы лечения распространенного КРР — комплексный и перспективный процесс. Целью паллиативного хирургического вмешательства далеко не всегда является обязательное и полное удаление опухолевого очага. Однако лучшие на сегодня результаты можно получить, выполняя циторедуктивное хирургическое лечение, сочетающееся с адьювантной или неoadьювантной ХТ.

PALLIATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH STAGE IV COLON CANCER

N. Krylov, MD; D. Vinnichuk

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

To provide an optimal treatment regimen for generalized colorectal cancer is a complex and promising process. The purpose of palliative surgery is not always to compulsorily and completely remove a tumor focus. However, today's best results can be obtained with cytoreductive surgery in combination with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy.

Key words: colorectal cancer, Stage IV, cytoreductive surgery.