

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
КОЛОПРОКТОЛОГИИ ИМ. А.Н. РЫЖИХ МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

СУШКОВ Олег Иванович

ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ КАРЦИНОМАТОЗ
У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ

14.01.17 — Хирургия

14.01.12 — Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва - 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

Ачкасов Сергей Иванович, доктор медицинских наук, профессор

Чернышов Станислав Викторович, доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Кригер Андрей Германович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель отделения абдоминальной хирургии.

Ярцев Петр Андреевич - доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», заведующий научным отделением неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии.

Рябов Андрей Борисович, доктор медицинских наук, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель генерального директора по хирургии, заведующий отделом торакоабдоминальной онкохирургии.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «_____» _____ 2020 г. в «_____» часов на заседании диссертационного совета Д 208.021.01 на базе ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России по адресу: 123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России и на сайте www.new.gnck.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук

И.В. Костарев

Актуальность темы исследования

В настоящее время рак толстой кишки (РТК) в России по распространенности занимает 2-е место у мужчин и 3-е место у женщин среди всех локализаций злокачественных новообразований. Более 25% этих больных в момент постановки диагноза имеют четвертую стадию заболевания [Каприн А.Д., 2018].

Брюшина — третья по частоте после поражения печени и легких локализация метастазирования опухолей толстой кишки. Говоря о распространении опухоли по брюшине, подразумевается имплантационный путь метастазирования. Перитонеальный карциноматоз (ПК) характеризуется плохим прогнозом в отношении показателей выживаемости больных. По данным некоторых авторов, частота обнаружения синхронного карциноматоза брюшины во время операций по поводу рака толстой кишки достигает 15% [Корре М.Л., 2006]. Лишь наличие онкорегистра позволило в отдельных странах оценить реальную частоту метастазирования карциноматоза брюшины у больных, перенесших операции по поводу колоректального рака. Так, в Швеции была прослежена судьба 11 124 пациентов в течение 16 месяцев. Было установлено, что метастазирование ПК развилось у 4,2% оперированных больных [Segelman J., 2012].

Пытаясь охарактеризовать пациентов с карциноматозом, необходимо отметить, что у 25% этих больных помимо имплантационного, реализован также гематогенный путь метастазирования, и уже имеются отдаленные метастазы в паренхиматозные органы [Elias D., 2012, Gestel van Y.R., 2014, Gómez P.A., 2005, Sugarbaker P.H., 1989, Yan T.D., 2006]. Кроме того, рецидив карциноматоза возникает более, чем у 50% больных, оперированных радикально по поводу колоректального рака с синхронным ПК. Использование только системной химиотерапии, даже с применением современных таргетных препаратов, не дает возможности пациентам пережить пятилетний рубеж. Продолжительность жизни этой категории пациентов не превышает полутора лет.

Степень разработанности проблемы

В последние двадцать лет можно говорить об изменении подходов к лечению перитонеального карциноматоза. Связано это, в первую очередь, с тем, что ПК стал рассматриваться как прогрессирующее локорегионарное заболевание. В данной ситуации комбинированный подход, заключающийся в проведении циторедуктивной операции, направленной на удаление всех проявлений опухоли из брюшной полости, с последующим проведением гипертермической внутрибрюшной химиотерапии (ГВБХТ)

позволил у отобранных пациентов добиться существенного улучшения общей выживаемости по сравнению с больными, получавшими только системную химиотерапию. Зачастую, удаление брюшины подразумевает выполнение резекции или экстирпации других органов или структур, вовлеченных в опухолевый процесс. Именно поэтому важное значение при принятии решения о целесообразности выполнения циторедуктивной операции имеет четкое представление о распространенности карциноматоза, поскольку лишь достижение полной циторедукции может позволить ряду пациентов этой категории пережить пятилетний рубеж [Elias D., 2009, Elias D., 2014, Mulsow J., 2011].

В то же время не все больные РТК с ПК могут быть кандидатами на циторедуктивную операцию. Абсолютными противопоказаниями к ЦО и ГВБХТ считают плохое общее состояние больного, наличие нерезектабельных метастазов в печени [Elias D., 2012] или внебрюшинную генерализацию злокачественного новообразования, значительное метастатическое поражение забрюшинных и других групп отдаленных лимфатических узлов. Помимо этого развитие у больного асцита и/или кишечной непроходимости может свидетельствовать о нерезектабельной ситуации с точки зрения достижения полной циторедукции [Benizri E.I., 2012, Elias D., 2006, Gómez P.A., 2005, Pelz J.O., 2010, Silva da R.G., 2006].

Интраперитонеальная химиотерапия, проводящаяся после хирургического удаления визуально определяемых опухолевых узлов преследует своей целью уничтожение микроскопических проявлений опухоли в виде свободных опухолевых клеток, которые могут быть причиной возврата ПК [Goldberg R.M., 2004, Sugarbaker P.H., 1985].

При отборе больных на травматичные ЦО большое значение имеет идентификация предикторов эффективности предстоящего лечения у конкретного пациента для того, чтобы выделить тех, кому хирургия может помочь, а кому — нет.

В связи с этим, актуально проведение проспективного клинического обсервационного исследования, направленного на определение эффективности комплексного подхода при лечении больных РТК с перитонеальным карциноматозом. Актуальным является также определение той категории больных, использование у которой комплексного подхода способно улучшить результаты лечения.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения больных раком толстой кишки с перитонеальным карциноматозом.

Задачи исследования

1. Оценить непосредственные результаты первичных ЦО и ГВБХТ у больных РТК с ПК.
2. Установить факторы, ассоциированные с развитием послеоперационных осложнений у больных РТК с ПК, перенесших первичные циторедуктивные операции с ГВБХТ.
3. Выяснить, влияют ли осложнения после ЦО и ГВБХТ на возможность и сроки проведения системной химиотерапии у больных РТК с ПК.
4. Определить частоту возврата заболевания у больных РТК с ПК, частоту рецидива ПК и возможность повторных ЦО у больных с рецидивом ПК в брюшной полости.
5. Изучить отдаленные результаты ЦО и ГВБХТ у больных РТК с ПК.
6. Выявить факторы, оказывающие влияние на общую и безрецидивную выживаемость у больных РТК с ПК, перенесших циторедуктивные операции с ГВБХТ.
7. Изучить уровень экспрессии генов, входящих в панель для выявления эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), мутационный статус генов системы RAS и BRAF в образцах первичной опухоли и карциноматозных узлах, удаленных во время первичной ЦО у больных РТК с синхронным ПК и их влияние на выживаемость больных.

Научная новизна

Впервые на репрезентативном материале произведена оценка эффективности комплексного комбинированного подхода к лечению больных РТК с ПК, заключающегося в проведении ЦО с ГВБХТ с последующей СХ, дальнейшем наблюдении с целью выявления раннего рецидива ПК и оценкой возможности выполнения повторной ЦО с ГВБХТ. Произведена оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения больных с использованием данного подхода.

С помощью методов математической статистики определены факторы, ассоциированные с повышенным риском развития послеоперационных осложнений после выполнения циторедуктивных операций с ГВБХТ у больных РТК с ПК. Так,

уровень кровопотери более 100 мл (ОШ 4,5; ДИ 95%:1,02-20,1) и глубина прорастания опухоли кишечной стенки, соответствующая критерию Т3 (ОШ 5,3; ДИ 95%:1,5-19,3), при многофакторном анализе были определены, как негативные независимые факторы, повышающие вероятность развития осложнения.

Также, с использованием многофакторного регрессионного анализа установлены факторы, ухудшающие показатели безрецидивной выживаемости (БВ): возраст больных менее или равный 54 годам (ОР=2,2; 95% ДИ 1,3-3,9; $p=0,005$), локализация первичной опухоли в правой половине ободочной кишки (ППОК) (ОР=2,0; 95% ДИ 1,3-3,4; $p=0,003$) и наличие внебрюшинных метастазов РТК (ОР=2,0; 95% ДИ 1,17-3,5; $p=0,01$). Аналогичным образом были установлены независимые негативные факторы прогноза ОВ: локализация первичной опухоли в ППОК (ОШ=2,4; 95% ДИ 1,4-4,1; $p=0,002$) и значения ПКИ более 6 (ОШ=2,6; 95% ДИ 1,5-4,6; $p=0,0007$). Таким образом, установлена категория пациентов с перitoneальным карциноматозом, у которых выполнение ЦО с ГВБХТ может обеспечить наилучшие показатели выживаемости.

Впервые у больных РТК с ПК был проведен корреляционный анализ, позволивший установить зависимость умеренной силы между уровнем экспрессии для 10 из 11 генов, входящих в панель для определения эпителиально-мезенхимального перехода, в карциноматозном узле по отношению к первичной опухоли. При этом, регрессионный анализ не выявил статистически значимого влияния уровня экспрессии ни одного из генов на ОВ больных РТК с ПК, перенесших циторедуктивные операции с внутрибрюшной химиотерапией.

Впервые у больных РТК с ПК была изучена частота мутаций генов семейства RAS (KRAS и NRAS) и BRAF в первичной опухоли и карциноматозных узлах. Проведенный регрессионный анализ установил, что лишь наличие мутации в гене BRAF первичной опухоли ухудшает показатели ОВ больных РТК с ПК после циторедуктивных операций с внутрибрюшной химиотерапией. Также показано, что при назначении химиотерапии необходимо учитывать возможность существования дискордантности по мутационному статусу в первичной опухоли и карциноматозных узлах.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования, а также накопленный нами практический опыт позволяют утверждать, что выполнение ЦО с ГВБХТ целесообразно и оправдано у больных РТК с ПК, особенно при небольших значениях перитонеального

карциноматозного индекса (ПКИ менее 6) и отсутствии внебрюшинных метастазов. Данное утверждение опирается на тот факт, что подобный подход позволяет у ряда больных (29,1%) добиться если не полного выздоровления, то пережития ими пятилетнего срока наблюдения, в то время, как следует из данных литературы, СХ в качестве альтернативы не может обеспечить продолжительность жизни более 2 лет ни у кого из этой категории больных.

Выявленные факторы риска развития послеоперационных осложнений, помогут в дальнейшей практической деятельности более взвешенно подходить к отбору больных РТК с ПК на ЦО с ГВБХТ и способствовать правильной предоперационной оценке целесообразности и возможности выполнения полной циторедукции.

Применение и учет обнаруженных в ходе исследования факторов, негативно влияющих на ОВ: локализация первичной опухоли в правой половине ободочной кишки (ОР=2,4) и значения ПКИ более 6 (ОР=2,6), а также факторов, ухудшающих прогноз в отношении БВ: возраст больных менее или равный 54 годам (ОР=2,2), локализация первичной опухоли в ППОК (ОР=2,0) и наличие внебрюшинных метастазов РТК (ОР=2,0) может способствовать более правильному отбору пациентов на ЦО с ГВБХТ и способствовать улучшению результатов лечения.

Опираясь на данные исследования, можно утверждать, что выполнение повторных и последующих ЦО операций у больных РТК с рецидивом перитонеального карциноматоза, ранее перенесших ЦО и ГВБХТ, оправдано и целесообразно, так как позволяет у ряда больных добиться полной циторедукции и увеличить показатели общей выживаемости.

Определение мутационного статуса гена BRAF у больных РТК с ПК, особенно в спорных с точки зрения целесообразности выполнения ЦО ситуациях, позволит сделать выбор в пользу СХ там, где мутация обнаружена, поскольку ее наличие ассоциировано с минимальными сроками ОВ, несмотря на выполнение ЦО с полной циторедукцией и последующей ГВБХТ и СХ.

Кроме того, определение мутационного статуса генов RAS и BRAF при решении вопроса о целесообразности проведения таргетной терапии у больных РТК с ПК оправдано проводить не только в биоптатах первичной опухоли, но и в карциноматозных узлах, поскольку анализ дискордантности по мутационному статусу между первичной опухолью и карциноматозными узлами позволил установить, что мутации в гене KRAS

(p.D54N и p.G12D) у двух больных были выявлены только в КУ и отсутствовали в первичной опухоли.

Методология и методы исследования

Настоящая диссертационная работа выполнена в виде проспективного клинического обсервационного исследования, в которое включено достаточное число клинических наблюдений. Установлено качественное и количественное соответствие результатов исследования с результатами, представленными в независимых источниках по теме диссертации. В ходе исследования были использованы объективные методы инструментальной диагностики. Данные по больным вносились в специально разработанную информационную базу, сопряженную со статистической программой, с возможностью выгрузки данных для анализа. Таким образом, в исследовании использовались современные методики сбора, хранения и обработки информации, был обоснован подбор единиц наблюдения и критериев включения в исследование. Для статистической обработки и интерпретации полученных данных были применены современные методики.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

Установлено, что уровень кровопотери более 100 мл и глубина прорастания опухоли кишечной стенки, соответствующая критерию T3, ассоциированы с повышенным риском развития осложнений после циторедуктивных операций у больных РТК с ПК.

Доказано, что факторами, ухудшающими показатели БВ являются возраст больных менее или равный 54 годам, локализация первичной опухоли в ППОК и наличие внебрюшинных метастазов РТК. В то же время, независимыми негативными факторами прогноза в отношении ОВ являются локализация первичной опухоли в ППОК и значения ПКИ более 6.

Обнаружено, что между уровнем экспрессии для 10 из 11 генов, входящих в панель для определения эпителиально-мезенхимального перехода, в карциноматозных узлах больных РТК с ПК, перенесших ЦО с ГВБХТ, по отношению к первичной опухоли имеется связь умеренной силы. В то же время, статистически значимое влияние уровня экспрессии генов данной панели на показатели ОВ отсутствует. Установлено, что наличие мутации в гене BRAF первичной опухоли больных РТК с ПК, перенесших ЦО и ГВБХТ, ассоциировано с худшими показателями общей выживаемости.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов данного исследования подтверждается достаточным для анализа количеством пациентов, включенных в него. Для решения поставленных задач в работе использованы современные методы исследования. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты исследования подтверждают положения, выносимые на защиту, найдя свое отражение в выводах и практических рекомендациях, сформулированных на основании полученных данных.

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую работу ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им А.Н. Рыжих» Минздрава России и Городской клинической больницы №24 Департамента здравоохранения города Москвы.

Основные материалы диссертации были представлены и обсуждены на:

1. European Human Genetics Conference 2013, 8-11.06, г. Париж.
2. VIII Европейском конгрессе ассоциации колопроктологов ESCP, сентябрь 2014, Барселона, Испания.
3. IX Европейском конгрессе ассоциации колопроктологов ESCP, 23-25 сентября 2015, Дублин, Ирландия.
4. X Европейском конгрессе ассоциации колопроктологов ESCP, 23-25 сентября 2016, Милан, Италия.
5. Всероссийском Съезде колопроктологов «Оперативная и консервативная колопроктология: современные технологии для высокого качества жизни пациентов» и Объединенный Каспийский и Байкальский форум по проблемам ВЗК» 25-27.08.2016 г., Астрахань, Российская Федерация.
6. XV Асамблее «Здоровье Москвы», 29-30 ноября 2016 года, Москва.
7. Научно-практической конференции «Актуальные вопросы онкологии и радиотерапии — современные технологии в паллиативной онкологии», 9-10 декабря 2016 года, Ялта.
8. Национальном хирургическом конгрессе совместно с XX юбилейным съездом РОЭХ 4-7 апреля 2017, Москва.
9. XII международном симпозиуме по колоректальной хирургии, 25-26 мая 2017, Лодзь, Польша.

10. IV Научно-практической конференции краснодарского регионального отделения РШКХ «Нерешенные проблемы и спорные вопросы колопроктологии» 08.09.2017 г., Краснодар.
11. Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 120-летию А.Н. Рыжих. 26-28 октября 2017, Воронеж;
12. 30-й Всемирном юбилейном Конгрессе Международной ассоциации хирургов, гастроэнтерологов и онкологов — IASGO (Москва, сентябрь 2018).
13. 45-я научной сессии ЦНИИГ «Вопросы онкологии в практике гастроэнтеролога», Москва 1 марта 2019 г.
14. Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи», Санкт-Петербург 20-23 июня 2019 г.
15. Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Российский колопроктологический форум», 10-12 октября 2019, Самара.

Диссертационная работа апробирована 28 ноября 2019 года на совместной научно-практической конференции с участием сотрудников онкологического отдела и отдела онкологии и хирургии ободочной кишки ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Публикации

По материалам исследования опубликована 31 научная работа, из них — 17 в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации материалов докторских диссертаций. Получен 1 патент на изобретение («Способ лечения рака толстой кишки II стадии.» №2017108423 от 14.03.2017).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

В ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России с января 2010 года по апрель 2018 года было проведено проспективное клиническое обсервационное исследование, в которое были включены 119 больных РТК с перитонеальным карциноматозом. В зависимости от конкретной ситуации больным выполнялась либо циторедуктивная операция с ГВБХТ, либо паллиативная резекция, а при невозможности адекватной циторедукции — симптоматическая операция. Все операции с полной циторедукцией завершались проведением интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии с

препаратом митомицин С в дозе 20 мг/м² поверхности тела, разведенного в 1,5% растворе глюкозы, взятого из расчета 700 мл/м². Полученный раствор вводился по дренажам в ушитую брюшную полость и время экспозиции составляло 2 часа, после чего дренажи открывались и раствор химиопрепарата эвакуировался.

Критерии включения в исследование:

1. Гистологически подтвержденный рак толстой кишки с перитонеальным карциноматозом.

2. Согласие больного на комплексное лечение.

Критерии невключения в исследование:

1. Нерезектабельный рак толстой кишки.

2. Наличие у больного нерезектабельных метастазов.

3. Сопутствующие заболевания в стадии де- или субкомпенсации, не позволяющие осуществить всю программу лечения (циторедуктивная операция, ГВБХТ и СХ).

У 17(14,3%) больных после лапаротомии и ревизии органов брюшной полости было решено отказаться от выполнения циторедуктивной операции в полном объеме в силу распространенности опухолевого процесса. Оперативные вмешательства в этой группе носили сугубо паллиативный или симптоматический характер, в ряде случаев были ограничены эксплоративной лапаротомией. У 102 (85,7%) пациентов в ходе операции удалось добиться полной циторедукции. Эта группа пациентов подвергнута анализу. Характеристики группы по полу, возрасту, локализации и гистологической форме первичной опухоли, времени выявления и распространенности ПК и др. представлены в таблице (Таблица 1).

Таблица 1 — Характеристика больных РТК с ПК

Признак	n=102
Возраст, медиана (квартили)(min-max), лет	65(58;70) (36-86)
Пол	
Женский	63(62%)
Мужской	39(38%)
Локализация первичной опухоли	
Правые отделы ободочной кишки	32(31%)
Левые отделы ободочной кишки	57(56%)
Прямая кишка	13(13%)
Время выявления карциноматоза	

Синхронный	81(79%)
Метахронный	21(21%)
Гистологическая форма	
Аденокарцинома	71(69,6%)
Умеренно-дифференцированная	46(66%)
Низко-дифференцированная	11(15,5%)
нет данных	13(18,5%)
Слизистая аденокарцинома	26(26,4%)
Перстневидноклеточный рак	5(4%)
Критерий T	
T3	18(18%)
T4a	54(53%)
T4b	26(25%)
Tx	4(4%)
Критерий N	
N0	15(15%)
N+	82(80%)
Nx	5(5%)
Количество исследованных лимфоузлов, медиана (квартили)(min-max)	20(13;32)(7-89)
Количество пораженных лимфоузлов, медиана (квартили)(min-max)	6(2;11)(0-31)
Уровень онкомаркеров	
РЭА, медиана (квартили) (min-max) нг/мл	8,5(3;20) (0,5-97)
СА-19-9, медиана (квартили) (min-max) Ед/мл	12(4;29) (0-202)
Отдаленные гематогенные метастазы	
Нет	75(73,5%)
Есть	27(26,5%)
Легкие	6
Печень	18
Печень и легкие	3
ПКИ, медиана (квартили)(min-max)	3 (2;8) (1-23)
<3	41(40%)
3-10	47(46%)
>10	14(14%)
Число пораженных областей, медиана (квартили)(min-max)	2(1;5) (1-12)

В группе больных, где была выполнена циторедуктивная операция, каждые 3 месяца проводилось клинико-инструментальное обследование, основной целью которого было исключение возврата заболевания. Всем пациентам, оперированным по поводу ПК и выписанным из стационара, рекомендовалось прохождение контрольных обследований каждые 3 месяца в течение двух лет с момента операции. Далее — каждые 6 месяцев на протяжении последующих трех лет. Проводимое обследование обязательно включало КТ

органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, определение уровня онкомаркеров РЭА и СА 19-9. Если у больных не была удалена в ходе операции толстая кишка, ежегодно выполнялась колоноскопия на протяжении всего срока наблюдения.

При выявлении рецидива ПК уточнялась локализация и объем поражения. При отсутствии нерезектабельных отдаленных метастазов и способности больных перенести хирургическое лечение и химиотерапию рассматривалась возможность выполнения повторной циторедуктивной операции по поводу рецидива карциноматоза с последующей ГВБХТ и СХ. В случае невозможности применения комплексного подхода предпочтение отдавалось системной химиотерапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ С ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ КАРЦИНОМАТОЗОМ НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ непосредственных результатов первичных циторедуктивных операций и ГВБХТ проведен у 102 больных. Так, медиана продолжительности хирургического вмешательства оказалась равна 240 (200; 310) мин. при разбросе значений от 110 до 605 минут. Медиана уровня интраоперационной кровопотери, оцениваемой анестезиологом, оказалась равна 150 (100;300)(50-1000) мл. Анализ сроков послеоперационного пребывания пациентов в стационаре установил, что медиана этого показателя была равна 12 (8;15)(5-85) дням. Тридцатидневная летальность была 1%, а трехмесячная летальность оказалась равной 2%.

Развитие послеоперационных осложнений произошло у 22(21,5%) из 102 больных. В 4 наблюдениях для ликвидации осложнений потребовалось выполнение релапаротомии (Таблица 2). Интраоперационной летальности не было. Всего развилось 40 осложнений у 22 больных. Причем, у 4 больных развились 2, у 2-х — 3, еще у 2-х– 4 осложнения. В двух случаях отмечено развитие 5 послеоперационных осложнений.

Таблица 2 — Непосредственные результаты циторедуктивных операций

Показатель	Значение
Продолжительность операции, Ме, мин.	240(200;310) (110-605)
Кровопотеря, Ме, мл	150 (100;300) (50- 1000)
Послеоперационный койко-день, Ме	12 (8;15) (5-85)
Частота послеоперационных осложнений, n (%)	22(21,5)

Повторные операции по поводу осложнений	4
Послеоперационная летальность, n(%)	2(2%)

Факторы, ассоциированные с развитием послеоперационных осложнений у больных раком толстой кишки с перитонеальным карциноматозом, перенесших циторедуктивные операции с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией

Для выделения факторов высокого риска развития осложнений при проведении циторедуктивных операций с ГВБХТ был проведен однофакторный и многофакторный анализ. В анализ включены следующие факторы: пол и возраст больного, синхронность ПК, число зон поражения, значение критерия Т, величина ПКИ, длительность операции и уровень кровопотери, локализация первичной опухоли в ободочной кишке, наличие внебрюшинных метастазов. При этом, количественные признаки: длительность операции, уровень кровопотери, величина ПКИ, число зон поражения, глубина прорастания опухоли кишечной стенки (критерий Т) были приведены к бинарным значениям при помощи ROC-кривой. Проведенный однофакторный анализ обнаружил, что длительность операции более 340 мин. (ОШ 5,7; ДИ 95%:1,8-18,3), величина ПКИ более 4 (ОШ 3,2; ДИ 95%:1,2-8,8), уровень интраоперационной кровопотери более 100 мл (ОШ 6,1; ДИ 95%:1,7-22,6), и значение критерия Т3 (ОШ 3,9; ДИ 95%:1,3-11,6) являются факторами, связанными с повышенной вероятностью развития осложнений в послеоперационном периоде (таблица 3).

Таблица 3 — Результаты однофакторного и многофакторного Соx-регрессионного анализа различных факторов на развитие послеоперационных осложнений.

Фактор	Послеоперационные осложнения			
	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ ДИ 95%	р	ОШ ДИ 95%	р
Пол м/ж	2,42 (0,9-6,2)	0,07		
Возраст	1,0 (0,9-1,03)	0,07		
Синхронность ПК синхронный/метахронный	2,3 (0,8-6,7)	0,13		
Число зон поражения ≤4/>4	2,5(0,9-6,8)	0,076		
Критерий Т Т3/Т4а-Т4b	3,9(1,3-11,6)	0,015	5,3(1,5-19,3)	0,01
ПКИ ≤4/>4	3,2(1,2-8,8)	0,02		
Длительность операции ≤340/>340 мин.	5,7(1,8-18,3)	0,003		
Кровопотеря ≤100/>100 мл	6,1(1,7-22,6)	0,006	4,5(1,0-20,1)	0,047

Локализация первичной опухоли в ободочной кишке Правые/левые отделы	1,7(0,6-4,8)	0,28		
Внебрюшинные метастазы РТК	0,6(0,2-1,9)	0,41		

В то же время, многофакторный анализ установил влияние лишь двух факторов, ассоциированных с повышенным риском развития послеоперационных осложнений: величины кровопотери (ОШ 4,5; ДИ 95%:1,02-20,1) и опухоли, глубина прорастания которой кишечной стенки описывается критерием Т3 (ОШ 5,3; ДИ 95%:1,5-19,3). Таким образом, уровень кровопотери может являться показателем, косвенно свидетельствующем о травматизме оперативного вмешательства, неизбежно увеличивающим частоту послеоперационных осложнений. Большая частота осложнений, связанная с критерием Т3, по-нашему мнению, объясняется большей активностью и стремлением хирурга достичь полной циторедукции при относительно небольшой по размерам первичной опухоли.

Адьювантная химиотерапия у больных раком толстой кишки, оперированных по поводу перитонеального карциноматоза

Через 4-5 недель в соответствии с программой лечения всем больным РТК с ПК после циторедуктивной операции было запланировано проведение 8-12 курсов адьювантной химиотерапии (АХТ). При прогрессировании заболевания решался вопрос о дальнейшей тактике лечения в каждой конкретной ситуации. При изолированном рецидиве карциноматоза в брюшной полости без наличия отдаленных метастазов рассматривался вопрос о возможности и целесообразности выполнения повторной циторедуктивной операции. В случае диссеминированного возврата заболевания отдавалось предпочтение проведению второй линии адьювантной химиотерапии (Рисунок 1).

Из 100 выживших больных, перенесших циторедуктивные операции и ГВБХТ, первая линия СХ была проведена у 82 (82%) пациентов — у 68 больных без осложнений и у 14 пациентов, в послеоперационном периоде у которых произошло развитие осложнения.

У 9(9%) больных химиотерапия не была проведена в силу различных причин (Таблица 4). Так, у 6 пациентов СХ первой линии не была проведена по причине развития послеоперационных осложнений. Трое больных отказались от химиотерапии.

Таблица 4 — Причины отказа от первой линии СХ

Причины	Циторедуктивные операции n=9
1. Послеоперационные осложнения:	6
Абсцесс зоны резекции печени	1
Мочевой перитонит	1
Астенический синдром	2
Нарушение функции почек	1
Миелотоксичность	1
2. Отказ больного от химиотерапии	3

Анализ сроков начала первой линии СХ показал, что медиана времени от выполнения ЦО до начала проведения химиотерапии составила 1(0,97;1,4) месяц. Причем в ситуациях, когда течение послеоперационного периода сопровождалось развитием осложнений, этот показатель был выше, чем у больных с гладким течением — 1,4(1,2;1,9) и 1(0,93;1,3) мес., соответственно. Различия в показателях оказались статистически значимыми ($p=0,002$).

Анализ режимов проведения первой линии СХ позволил установить, что в подавляющем числе наблюдений это были оксалиплатин содержащие схемы: FOLFOX и XELOX — в 30(36,7%) и 33(40,2%) из 82 случаев, соответственно. Анализ продолжительности проведения первой линии СХ показал, что медианное значение этого показателя было равно 5,4(4,1;6,1) месяца. В группе больных с осложнениями и без осложнений он статистически значимо не различался — 5,3(5;6,1) и 5,5(4;6,1) месяца, соответственно ($p=0,82$). Медиана числа курсов химиотерапии составила 8(6;12). При развитии послеоперационных осложнений и без них этот показатель был также равен 8(6;12). Статистически значимых различий по числу курсов СХ у больных с осложнениями и без них не обнаружено ($p=0,7$).

У 29 из 82 пациентов, получавших первую линию СХ, проводилась вторая линия СХ. Большинство больных получали СХ с включением в схему моноклональных антител — 19(65,5%) из 29 больных. Медиана продолжительности 2-й линии составила 6,1(5;7)(1,6-22) мес., а число курсов — 8(8;12)(2-16).

Рецидив рака у больных, перенесших циторедуктивные операции с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией по поводу перитонеального карциноматоза

У 68(68%) из 100 выживших больных, перенесших ЦО с ГВБХТ, был диагностирован возврат заболевания. Медиана времени от момента первичной операции по поводу ПК до диагностики рецидива оказалась равна 11(6,6;16,2) мес. Причем, у 43(63%) из 68 больных был выявлен рецидив ПК. Реже возврат заболевания развивался в печени (n=17), легких (n=15), забрюшинных лимфатических узлах (n=8), в телах позвонков (n=2) и головном мозге (n=1). Причем у 51(75%) пациента рецидив заболевания диагностирован только в одном органе, у 16(23,5%) — в 2-х, и у одного пациента (2,5%) зарегистрированы 3 локализации рецидива болезни. По поводу возврата заболевания из 68 больных было оперировано 29(42,6%) пациентов. Так, 17 больных перенесли вмешательства по поводу рецидива карциноматоза брюшины, 7 пациентов — по поводу метастазов в печень, 4 — в легкие (см. Рисунок 1). Одна пациентка была оперирована нейрохирургами по поводу метастаза рака в головной мозг (Таблица 5). У 18 больных с рецидивом ПК проводилась системная химиотерапия, в 8 наблюдениях — симптоматическое лечение.

По поводу метастазов в печень в 9 и 1 наблюдении проводилась химиотерапия и симптоматическое лечение, соответственно. В связи с наличием метастазов в легких 9 пациентов получали СХ, а двое - симптоматическое лечение. Метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов, диагностированное у 8 пациентов, стало причиной назначения СХ шести пациентам, симптоматическое лечение проводилось 2 больным. Метастазы рака в тела позвонков, выявленные у 2 пациентов, потребовали назначения лучевой терапии в качестве симптоматического лечения.

Таблица 5 — Лечебная тактика в зависимости от локализации рецидива

Локализация рецидива	Операция	ХТ	Симптоматическое лечение
Брюшина	17	18	8
Печень	7	9	1
Легкие	4	9	2
Забрюшинные лимфоузлы	-	6	2
Позвоночник	-	-	2
Головной мозг	1	-	-

Всего	29	42	15
-------	----	----	----

Лечение больных с рецидивом перитонеального карциноматоза

У 43 из 100 больных РТК с ПК, перенесших циторедуктивные операции и ГВБХТ, развился возврат ПК. Причем, медиана времени от момента выполнения ЦО по поводу ПК до возникновения рецидива ПК составила 11,2 (9,3;17,1) (4-31,5) мес. Повторно оперировано 17 (39,5%) из 43 больных с возвратом карциноматоза.

Из 26 больных, которые не были оперированы по поводу рецидива ПК, причиной отказа от операции стало наличие у пациентов внебрюшинных метастазов в 11 наблюдениях (Таблица 6), распространенный характер ПК - в 7 случаях, и тяжесть состояния - у 8 пациентов.

Из 17 пациентов, перенесших операции по поводу возврата ПК, было 11(65%) женщин и 6(35%) мужчин. Медиана возраста в этой группе пациентов составила 62(53;69)(36-76) года. После лапаротомии в одном наблюдении от выполнения циторедуктивной операции было решено отказаться из-за массивного карциноматозного поражения петель тонкой кишки, индекс перитонеального карциноматоза в этом наблюдении был равен 8.

Таблица 6 — Локализация внебрюшинных метастазов у больных, которым не была выполнена ЦО по поводу рецидива ПК

Локализация метастазов	n=11
Легкие	5
Печень	4
Забрюшинные лимфоузлы	1
Позвонки	1

Таким образом, у 16(94%) из 17 больных в ходе циторедуктивной операции по поводу рецидива карциноматоза удалось добиться полной циторедукции. Медианное значение ПКИ в этой группе оказалось равно 4 (2;9)(1-12), а число зон брюшной полости, пораженных ПК — 3(2;5)(1-8). Медианы уровня РЭА и СА 19-9 не превышали нормальные показатели — 3,4 (1,8;5,5)(1-22,8) нг/мл и 16,2 (7,1;42,6)(1,4-97) Ед/мл, соответственно. Продолжительность оперативного вмешательства составила 240 (150;320)(90-700) мин., а медиана уровня кровопотери — 200 (50;300)(50-1000) мл.

Циторедуктивная операция у всех этих больных была завершена проведением ГВБХТ по схеме, как при первичной операции по поводу карциноматоза.

Медиана послеоперационного койко-дня оказалась равна 11,5 (8;13)(7-32). Необходимо отметить, что летальности в группе пациентов, оперированных по поводу первого рецидива перитонеального карциноматоза, не было.

Послеоперационный период у 2 (12%) больных протекал с осложнениями. В дальнейшем 15 из 17 больных, оперированных по поводу рецидива ПК, получали различные схемы СХ, в 2-х наблюдениях химиотерапия не проводилась по причине отказа больных. Проведенный анализ сроков ОВ 43 пациентов с рецидивом ПК показал, что наилучшие показатели выживаемости были продемонстрированы больными, оперированными по поводу возврата ПК в сравнении с пациентами, которым проводилась химиотерапия ($p=0,02$) или симптоматическое лечение ($p=0,006$). Статистически значимых различий в показателях выживаемости больных, получавших СХ и симптоматическое лечение, не выявлено ($p=0,19$) (Таблица 7, Рисунок 2).

Таблица 7 — Медиана общей выживаемости больных РТК с ПК, получавших различные виды лечения по поводу рецидива ПК

Проводимое лечение	Ме ОВ, мес.
Операция (n=17)	41(30;н/д*)
Химиотерапия (n=18)	21(15,6;26,8)
Симптоматическое (n=8)	14(6,5;22)

* н/д — не достигнута

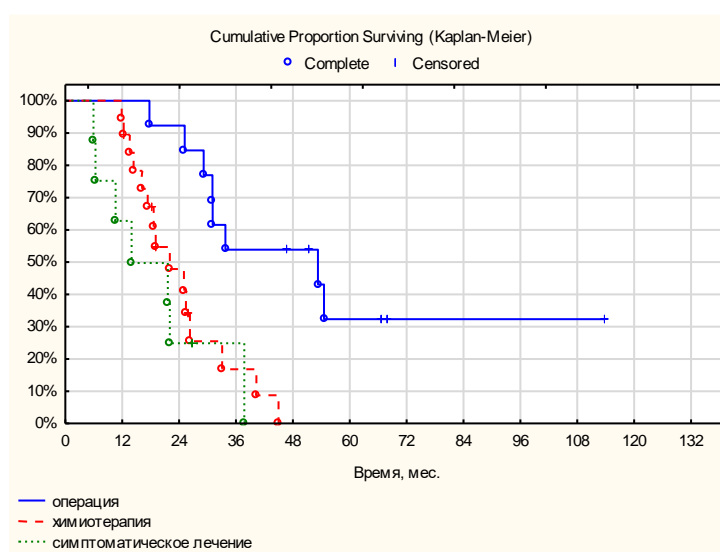


Рисунок 2 — Общая выживаемость больных РТК с ПК, получавших различные виды лечения по поводу рецидива ПК

В соответствии с программой обследования 16 больных, перенесших ЦО с ГВБХТ по поводу рецидива ПК с полной циторедукцией, проходили регулярные клинико-инструментальные обследования, в ходе которых у 8(50%) было диагностировано развитие повторного рецидива перитонеального карциноматоза. Медиана времени от момента хирургического вмешательства по поводу первого рецидива ПК до диагностирования второго рецидива карциноматоза составила 12,3(8,9;27,4)(2-28) мес. Из 8 пациентов со вторым рецидивом ПК было 4(50%) мужчин. Медиана возраста в этой группе пациентов составила 61(50;67) год.

Все 8 больных были оперированы. После выполнения лапаротомии у 3-х пациентов пришлось отказаться от выполнения ЦО. У двух пациентов причиной отказа стала значительная распространенность ПК с вовлечением всех петель тонкой кишки. Один пациент погиб через 8,5 месяцев после эксплоративной лапаротомии от прогрессии заболевания. Другая больная получила 6 курсов СХ в режиме FOLFOX и погибла от кровотечения из язвы желудка через 6 месяцев после операции. Еще у одной пациентки выраженный рубцово-спаечный процесс в брюшной полости после предшествующих операций с отсутствием границ между органами брюшной полости, не позволял прогнозировать необходимый объем резекции тонкой кишки для достижения полной циторедукции и заставил отказаться от идеи выполнения ЦО. Пациентка погибла через 1,5 месяца на фоне нарастающей механической желтухи, обусловленной распространением ПК в области ворот печени. У 5 из 8 оперированных больных в ходе операций удалось достичь полной циторедукции. Медианное значение ПКИ у этих больных была равна 4 (2;11)(2-20). Медиана числа зон поражения брюшной полости ПК составила 4 (1;5)(1-11). Медианное значение уровня РЭА оставалось в пределах референсных значений — 4,7 (2,7;64) нг/мл, а СА 19-9 было повышено до 70,8 (7,4;94) Ед/мл. Медиана времени ЦО по поводу второго рецидива ПК составила 212 (125;225)(90-240) мин., в то время, как медианный уровень кровопотери был незначительным — 100 (100;250)(70-300) мл.

Как и в случае с циторедуктивной операцией по поводу первого рецидива ПК вмешательство было завершено проведением ГВБХТ по схеме, как при первичной операции по поводу карциноматоза.

Медиана послеоперационного койко-дня составила 11 (7;18)96-22) дней. 30-дневной летальности в группе пациентов, которые были оперированы по поводу второго

рецидива ПК, не было. Послеоперационный период у 2 (25%) из 8 больных протекал с осложнениями. После операции у 2-х больных развились 3 осложнения. Говоря о повторных операциях по поводу рецидива перитонеального карциноматоза, описанных в данной работе, необходимо отметить, что решение о повторной циторедукции принималось с учетом большого числа факторов, среди которых помимо распространенности ПК, возраста больного, наличия сопутствующих заболеваний, учитывалось также наличие внебрюшинных метастазов, их потенциальная резектабельность. Поэтому несмотря на высокую частоту рецидива ПК, который зарегистрирован у 43(63%) из 68 больных с возвратом заболевания, повторную ЦО удалось выполнить лишь 17 больным. У 16 она завершилась полной циторедукцией. В третий раз по поводу второго рецидива ПК было оперировано 8, а полная циторедукция достигнута в 5 наблюдениях.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая и безрецидивная выживаемость больных раком толстой кишки с перитонеальным карциноматозом, перенесших циторедуктивные операции и гипертермическую внутрибрюшную химиотерапию

Из 102 больных РТК с ПК, перенесших циторедуктивные операции и ГВБХТ, 2 пациентов погибли из-за развившихся осложнений. Поэтому анализ общей и безрецидивной выживаемости был проведен у 100 пациентов. Медиана прослеженности больных составила 25,8(13,6;39,7)(0,5-113,6) мес. Медиана безрецидивной и общей выживаемости оказалась равна 13,3(8,7;31) и 31(16,6;н/д) месяцу, соответственно. Показатели 1, 3-х и 5-летней БВ и ОВ у пациентов составили 58,3%, 18,2%, н/д и 81,1%, 42,2%, 29,1%, соответственно (Таблица 8).

Таблица 8 — Показатели выживаемости больных РТК с ПК

Выживаемость	1-летняя, %	3-летняя, %	5-летняя, %	Медиана, мес.
Безрецидивная	58,3±5	18,2±5	н/д*	13,3(8,7;31)
Общая	81,1±4	42,2±6	29,1±7	31(16,6;н/д*)

*н/д — не достигнута

Факторы, оказывающие влияние на общую выживаемость у больных раком толстой кишки с перитонеальным карциноматозом, перенесших циторедуктивные операции с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией

При унивариантном COX-регрессионном анализе следующие факторы оказались ассоциированы с лучшими показателями общей выживаемости пациентов, оперированных по поводу ПК: локализация первичной опухоли в правой половине ободочной кишки (ППОК) (ОР=1,67; 95% ДИ 1,22-2,3; p=0,001), значение ПКИ (ОР=1,1; 95% ДИ 1,04-1,15; p=0,0005) (Таблица 9). Для фактора «значение ПКИ» был проведен ROC-анализ с целью определения пограничного значения с наилучшей чувствительностью и специфичностью, предсказывающего летальный исход. Пграничным значением оказался ПКИ, равный 6.

Таблица 9 — Результаты однофакторного и многофакторного COX-регрессионного анализа различных факторов на показатели общей выживаемости у больных, оперированных по поводу РТК с перитонеальным карциноматозом

Фактор	Общая выживаемость					
	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОР	ДИ 95%	p	ОР	ДИ 95%	p
Возраст, лет	1,01	(0,98-1,04)	0,42			
Пол м/ж	0,88	(0,48-1,6)	0,67			
Локализация первичной опухоли в ободочной кишке Правые/левые отделы	2,67	(1,22-4,3)	0,001	2,4	(1,4-4,1)	0,002
Синхронность ПК синхронный/метахронный	1,5	(0,7-3,24)	0,3			
Критерий Т Т3/Т4а-Т4в	1,2	(0,77-1,95)	0,381			
Критерий N N0/N+	0,74	(0,42-1,3)	0,28			
Значение ПКИ	1,1	(1,04-1,15)	0,0005			
ПКИ >6/≤6	2,36	(1,2-4,66)	0,0008	2,6	(1,5-4,6)	0,0007
Внебрюшинные метастазы КРР есть/нет	0,7	(0,36-1,3)	0,28			
Уровень РЭА	1,006	(0,99-1,01)	0,11			
Уровень СА 19-9	1,002	(0,99-1,01)	0,5			
Гистологическое строение опухоли уда/нда+са+пкр*	0,85	(0,71-1,02)	0,09			
Число зон поражения**	1,01	(0,99-1,02)	0,29			

Число зон поражения >4/≤4	0,42(0,23-0,76)	0,004	1,8(0,4-7,8)	0,43
------------------------------	-----------------	-------	--------------	------

*уда — умеренно-дифференцированная аденокарцинома; нда — низкодифференцированная аденокарцинома; са — слизистая аденокарцинома; пкр — перстневидно-клеточный рак; ** — признак представлен непрерывным рядом значений.

Поскольку распространенность карциноматозного поражения брюшины описывается не только величиной ПКИ, но и числом пораженных ПК регионов брюшной полости, ROC-анализ был проведен и для этого признака. При этом, значение данного фактора, равное 4, было определено, как характеризующееся наилучшими показателями чувствительности и специфичности в отношении предсказания смерти пациентов. Оказалось, что два фактора, подвергнутых ROC-анализу при проведении однофакторного СОХ-регрессионного анализа также статистически значимо влияли на ОВ. Так, продолжительность жизни больных, перенесших ЦО и ГВБХТ, у которых величина ПКИ была ≤ 6 (ОР=2,36; 95% ДИ 1,2-4,66; $p=0,0008$) и число зон поражения ≤ 4 (ОР=0,42; 95% ДИ 0,23-0,76; $p=0,004$) была выше, чем у пациентов с иными значениями этих показателей. Для различных гистологических типов строения первичной опухоли были построены кривые общей выживаемости. Оказалось, что наилучшие показатели ОВ были отмечены у тех пациентов, опухоли которых имели строение умеренно-дифференцированной аденокарциномы, по сравнению с другими видами рака. Поэтому, при проведении однофакторного анализа данный фактор «гистологическое строение опухоли» был разделен на: «умеренно-дифференцированную аденокарциному» и «другие виды аденокарциномы», который включил низкодифференцированную, слизистую аденокарциному и перстневидно-клеточный рак. Данный признак не оказывал влияния на выживаемость больных (ОШ=0,85; 95% ДИ 0,71-1,02; $p=0,09$).

Проведенный многофакторный анализ установил, что независимыми негативными факторами прогноза ОВ были локализация первичной опухоли в ППОК (ОР=2,4; 95% ДИ 1,4-4,1; $p=0,002$) и значения ПКИ более 6 (ОР=2,6; 95% ДИ 1,5-4,6; $p=0,0007$). Число зон брюшной полости, пораженных карциноматозом, как фактор прогноза при многофакторном регрессионном анализе не оказывало влияния на сроки выживаемости больных (ОР=1,8; 95% ДИ 0,4-7,8; $p=0,43$) (Таблица 9).

При сравнении кривых общей выживаемости было определено, что выживаемость пациентов, перенесших циторедуктивные операции и ГВБХТ по поводу ПК у больных раком ППОК, была статистически значимо ниже по сравнению с аналогичным

показателем у больных, опухоль у которых располагалась в левой половине ободочной кишки (ЛПОК) ($p=0,0009$). При этом, медиана общей выживаемости при расположении первичной опухоли в ППОК и ЛПОК была 22(13,7;33,1) мес. и 50(19,6;н/д) мес., соответственно, а 1, 2-х, 3-х и 5-ти летняя ОВ — 81,1%, 42,5%, 19,1%, 0% и 84,1%, 72,8%, 58,5%, 49,1%, соответственно (Таблица 10). Помимо локализации опухоли в ободочной кишке, на общую выживаемость влияла величина ПКИ. Так, ОВ была статистически значимо выше у пациентов, значение индекса у которых было менее 6, чем при более высоких значениях ($p=0,0007$). При этом, медиана общей выживаемости у пациентов со значением ПКИ ≤ 6 составила 46(21,3;н/д) мес., а для значений >6 — 22(6,5;35) мес. В то же время 1, 2-х, 3-х и 5-ти летняя ОВ у пациентов с большими и меньшими значениями ПКИ была равна 64,3%, 52,2%, 27,2%, 0% и 88,1%, 70,2%, 56, 0%, 46,1%, соответственно (Таблица 10).

Таблица 10 — Показатели общей выживаемости пациентов, перенесших ЦО и ГВБХТ по поводу РТК и ПК в зависимости от статистически значимых факторов прогноза

Фактор	Общая выживаемость					p
	1-лет,%	2-лет,%	3-лет,%	5-лет,%	Медиана, мес.	
Локализация первичной опухоли в ободочной кишке						
ЛПОК	84,1±4,4	72,8±5,5	58,5±6,6	49,1±7,4	50(19,6;н/д)	0,0009
ППОК	81,1±6,9	45,2±8,9	19,1±8,4	0	22(13,7;33,1)	
Значение ПКИ						
Более 6	64,3±9,5	52,2±9,9	27,2±9,7	0	22(6,5;35,4)	0,0007
Менее или равен 6	88,1±3,7	70,2±5,5	56,0±6,2	46,1±6,9	46(21,3;н/д)	

Факторы, оказывающие влияние на безрецидивную выживаемость у больных раком толстой кишки с перитонеальным карциноматозом, перенесших циторедуктивные операции с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией

Для определения факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость был проведен однофакторный СОХ-регрессионный анализ, при котором значимыми факторами себя показали: возраст больных (ОР=0,96; 95% ДИ 0,94-0,99; $p=0,02$), расположение первичной опухоли в правой половине ободочной кишки (ОР=1,4; 95% ДИ 1,12-1,94; $p=0,005$), величина ПКИ (ОР=1,1; 95% ДИ 1,02-1,13; $p=0,007$), наличие внебрюшинных метастазов РТК (ОР=1,55 95% ДИ 1,32-3,95; $p=0,03$) и уровень РЭА

(OR=1,01; 95% ДИ 1,001-1,02; p=0,02), число зон брюшной полости, пораженных ПК (OR=1,1; 95% ДИ 1,01-1,2; p=0,02). Далее, эмпирическим путем были определены пограничные значения для факторов, представленных количественными данными, и оказывающих статистически значимое влияние на показатели безрецидивной выживаемости. Для фактора «возраст больных» пограничным оказалось значение в 54 года, для фактора «ПКИ» — 12. Пограничным же значением для фактора «число зон поражения» стало число регионов брюшной полости, равное 4.

Однофакторный анализ установил статистическую значимость влияния этих факторов на безрецидивную выживаемость. Так, показатели безрецидивной выживаемости были хуже у лиц, возраст которых был моложе или равен 54 годам (OR=2,1; 95% ДИ 1,1-3,2; p=0,005), значение ПКИ менее или равно 12 — (OR=2,33; 95% ДИ 2,15-4,72; p=0,005), число пораженных карциноматозом зон более или равно 4 — (OR=1,56; 95% ДИ 2,32-2,95; p=0,035). Как и в случае с определением статистической значимости влияния фактора «гистологическое строение первичной опухоли» на ОВ, первым этапом были построены кривые безрецидивной выживаемости для различных гистологических типов строения первичной опухоли. Наилучшие показатели БВ были зарегистрированы в тех случаях, когда первичная опухоль была представлена умеренно-дифференцированной аденокарциномой. Поэтому при проведении регрессионного анализа в отношении этого фактора данный признак был разделен на два типа: первичные опухоли, представленные умеренно-дифференцированной аденокарциномой и другие виды аденокарциномы: низкодифференцированная, слизистая, а также перстневидно-клеточный рак. Однофакторный анализ не выявил влияния данного фактора на БВ больных (OR=1,13; 95% ДИ 1,0-1,28; p=0,058).

Выполненный многофакторный регрессионный анализ установил статистически значимое влияние трех факторов, ухудшающих показатели БВ: возраст больных менее или равный 54 годам (OR=2,2; 95% ДИ 1,3-3,9; p=0,005), локализация первичной опухоли в ППОК (OR=2,0; 95% ДИ 1,3-3,4; p=0,003) и наличие внебрюшинных метастазов РТК (OR=2,0; 95% ДИ 1,17-3,5; p=0,01) (Таблица 11).

Таблица 11 — Результаты однофакторного и многофакторного Сох-регрессионного анализа различных факторов на показатели безрецидивной

выживаемости у больных, оперированных по поводу РТК с перитонеальным карциноматозом

Фактор	Безрецидивная выживаемость			
	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР	ДИ 95%	р	р
Возраст	0,96	(0,94-0,99)	0,02	
Возраст $\leq 54 / > 54$ лет	2,1	(1,1-3,2)	0,005	2,2(1,3-3,9) 0,005
Пол м/ж	0,7	(0,41-1,21)	0,2	
Локализация первичной опухоли в ободочной кишке Правые/левые отделы	1,4	(1,12-1,94)	0,005	2,0(1,3-3,4) 0,003
Синхронность ПК Синхронный/метахронный	1,15	(0,6-2,1)	0,67	
Критерий Т Т3/Т4а-Т4в	1,2	(0,8-1,8)	0,41	
Критерий N N0/N+	1,01	(0,62-1,65)	0,96	
Значение ПКИ	1,1	(1,02-1,13)	0,007	
ПКИ $\leq 12 / > 12$	2,33	(2,15-4,72)	0,005	2,48(2,18-4,25) 0,13
Внебрюшинные метастазы РТК есть/нет	1,55	(1,32-3,95)	0,03	2,0(1,17-3,5) 0,01
Уровень РЭА	1,01	(1,001-1,02)	0,02	
Уровень СА 19-9	1,001	(0,99-1,01)	0,64	
Гистологическое строение опухоли уда/нда+са+пкр*	1,13	(1,0-1,28)	0,058	
Число зон поражения	1,1	(1,01-1,2)	0,02	
Число зон поражения $\leq 4 / > 4$	1,56	(2,32-2,95)	0,035	1,7(2,35-3,42) 0,32

*уда — умеренно-дифференцированная аденокарцинома; нда — низкодифференцированная аденокарцинома; са — слизистая аденокарцинома; пкр — перстневидно-клеточный рак.

После построения кривых безрецидивной выживаемости было установлено, что медиана БВ пациентов, перенесших циторедуктивные операции и ГВБХТ по поводу РТК с ПК у больных, возраст которых менее или равен 54 годам, статистически значимо ниже, чем у лиц старшего возраста — 8,9(6,6;12,6) и 16,3(10,1;35,8) мес., соответственно ($p=0,016$). Причем, 1, 2-х, 3-х и 5-ти летняя БВ составила 29,7%, 11,8%, 0%, 0% и 63,0%, 34,7%, 26,5%, 17,8%, соответственно (Таблица 12). Хуже оказались также показатели БВ у больных с локализацией первичной опухоли в правой половине ободочной кишки, по сравнению с пациентами, опухоль у которых располагалась в левой половине — медиана

БВ у них была равна 10,2(5,8;16,6) и 16,4(10,2;46,3) мес., соответственно ($p=0,004$). В то время, как 1, 2-х, 3-х и 5-ти летняя БВ у больных при наличии опухоли в ППОК и ЛПОК были равны 43,6%, 10,9%, 0%, 0% и 63,7%, 42,6%, 27,8%, 18,5%, соответственно (Таблица 12). Показатели БВ зависели также и от наличия у больных внебрюшинных метастазов РТК. Так, при их наличии медианные показатели БВ были ниже, чем при отсутствии внебрюшинных метастазов РТК — 10,6(5,7;16,4) и 15,4(9,2;34,0) мес., соответственно ($p=0,033$). Значения одно, 2-х, 3-х и 5-ти летней безрецидивной выживаемости у больных с метастазами были ниже, чем у пациентов без метастазов — 35,7%, 15,3%, 10,2%, 0% и 63,2%, 36,9%, 23,6%, 21,7%, соответственно (Таблица 12).

Таблица 12 — Показатели безрецидивной выживаемости пациентов, перенесших ЦО и ГВБХТ по поводу РТК и ПК в зависимости от статистически значимых факторов прогноза

Фактор	Безрецидивная выживаемость					p
	1-лет,%	2-лет,%	3-лет,%	5-лет,%	Медиана, мес.	
Возраст						
54 года и менее	29,7±11,1	11,8±7,8	0	0	8,9(6,6;12,6)	0,016
Более 54 лет	63±5,6	34,7±5,8	26,5±5,7	17,8±8,1	16,3(10,1;35,8)	
Локализация первичной опухоли в ободочной кишке						
ЛПОК	63,7±6,0	42,6±6,4	27,8±6,5	18,5±8,7	16,4(10,2;46,3)	0,004
ППОК	43,6±9,0	10,9±5,9	0	0	10,2(5,8;16,6)	
Наличие внебрюшинных метастазов						
есть	35,7±10,7	15,3±8,1	10,2±6,8	0	10,6(5,7;16,4)	0,033
нет	63,2±5,6	36,9±5,9	23,6±5,9	21,7±7,5	15,4(9,2;34,0)	

Результаты генетических исследований у больных раком толстой кишки с перитонельным карциноматозом, перенесших циторедуктивные операции с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией

В рамках исследования был выполнен анализ уровня экспрессии генов, входящих в панель для определения эпителиально-мезенхимального перехода, разработанную ранее: *CDH1*, *CFTR*, *MACC1*, *MUC2*, *PLS3*, *RARRES3*, *SFRP2*, *TFF3*, *VIM*, *ZEB1*, *ZEB2*. Также произведена оценка мутационного статуса генов *KRAS*, *NRAS* и *BRAF*, изучение микросателитного статуса в первичной опухоли толстой кишки и карциноматозных узлах у 56 больных, перенесших ЦО с ГВБХТ по поводу РТК с ПК. Наличие химио- и/или лучевой терапии в анамнезе служило критерием невключения пациентов в исследование.

Во время операции производился забор для генетического анализа следующих тканей: гистологически неизменная слизистая оболочка и ткань первичной опухоли толстой кишки, ткань карциноматозного узла. Все исследуемые образцы были гистологически верифицированы.

Демографические и клинико-морфологические данные больных РТК с ПК, у которых проводились генетические исследования представлены в таблице (Таблица 13).

Таблица 13 — Демографические и клинико-морфологические данные больных РТК с ПК, у которых проводились генетические исследования

Признак	n=56
Возраст, медиана (квартили)(min-max), лет	65(59;71) (40-86)
Пол	
Женский	30(46,4%)
Мужской	26(53,6%)
Локализация первичной опухоли	
Правые отделы ободочной кишки	16(28,5%)
Левые отделы ободочной кишки	35(62,5%)
Прямая кишка	5(9%)
Время выявления карциноматоза	
Синхронный	56(100%)
Метахронный	0
Гистологическая форма	
Аденокарцинома	36(64,3%)
Умеренно-дифференцированная	26
Низко-дифференцированная	10
Слизистая аденокарцинома	17(30,4%)
Перстневидноклеточный рак	3(5,3%)
Критерий T	
T3	5(9%)
T4a	34(61%)
T4b	17(30%)
Критерий N	
N0	11(20%)
N+	45(80%)
Количество исследованных лимфоузлов, медиана (квартили)(min-max)	20(13;36)(5-89)
Количество пораженных лимфоузлов, медиана (квартили)(min-max)	7(3;16)(6-52)
Уровень онкомаркеров	
РЭА, медиана (квартили) (min-max) нг/мл	9(4;26) (0,5-640)
СА-19-9, медиана (квартили) (min-max) Ед/мл	12(3;40) (0-2010)
Отдаленные гематогенные метастазы	
Нет	33(59%)
Есть	23(41%)

Легкие	6(11%)
Печень	16(29%)
Печень и легкие	1(2%)
ПКИ, медиана (квартили)(min-max)	5 (2;9,5) (1-26)
<3	18(32%)
3-10	28(50%)
>10	10(18%)
Число пораженных областей, медиана (квартили)(min-max)	3(1;5) (1-13)

Медиана длительности циторедуктивной операции в группе больных, где были проведены генетические исследования составила 240(180;280)(130-605) мин, а уровень интраоперационной кровопотери 200(100;250)(5-1000) мл. Осложнения в послеоперационном периоде развились у 12(21,2%) больных. В среднем больные выписывались на 12(9;15)(4-51) день после операции.

Стоит отметить, что экспрессия 7 из 11 исследуемых генов в первичной опухоли толстой кишки статистически значимо отличалась от экспрессии в карциноматозном узле (КУ) — *MUC2* ($p=0,001$), *PLS3* ($p=0,013$), *SFRP2* ($p=0,000002$), *TFF3* ($p=0,007$), *VIM* ($p=0,00002$), *ZEB1* ($p=0,0038$), *ZEB2* ($p=0,00003$).

При этом на фоне пониженной экспрессии генов *CDH1*, *MUC2*, *RARRES3*, *TFF3*, *ZEB2* относительно гистологически неизменной слизистой толстой кишки зарегистрированы низкие уровни экспрессии генов *CDH1*, *MUC2*, *RARRES3*, *TFF3* и повышенная экспрессия гена *ZEB2* в карциноматозном узле. В то же время, повышенной экспрессии генов *MACC1*, *PLS3*, *ZEB1* в опухоли соответствовал повышенный уровень экспрессии и в КУ для всех трех генов. Неизменный уровень этого показателя для генов *CFTR*, *SFRP2*, *VIM* в первичной опухоли соответствовал неизменному по отношению к слизистой оболочке уровню экспрессии гена *CFTR*, повышенному для *SFRP2* и *VIM*.

Тенденцию к увеличению уровня экспрессии в КУ можно проследить для 6 генов (*PLS3*, *RARRES3*, *SFRP2*, *VIM*, *ZEB1*, *ZEB2*). Напротив, подавление уровня экспрессии в КУ относительно первичной опухоли можно отметить у 3 генов (*CDH1*, *MUC2*, *TFF3*). Причем снижение этого уровня происходит на фоне уже подавленной экспрессии в метастазах. Экспрессия генов *CFTR*, *MACC1* в опухоли и КУ практически одинакова (Таблица 14).

Таблица 14 — Значения экспрессии генов в первичной опухоли и карциноматозных узлах

Гены	Экспрессия гена, lg 10				p
	Первичная опухоль (n=56)		КУ (n=56)		
	Me	(квартили)(min/max)	Me	(квартили)(min/max)	
<i>CDH1</i>	-0,23	(-0,5;0)(-1/-0,37)	-0,31	(-0,62;-0,04)(-1,3/0,27)	0,14
<i>CFTR</i>	0	(-0,18;0,4)(-0,85/1,15)	0	(-0,52;0,29)(-1,3/1,19)	0,12
<i>MACC1</i>	0,61	(0;0,95)(-0,68/1,6)	0,58	(0,13;0,9)(-0,69/1,8)	0,78
<i>MUC2</i>	-0,39	(-1,55;0)(-3,5/1,18)	-1,5	(-2,6;-0,12)(-4,1/1,17)	0,001
<i>PLS3</i>	0,51	(0;0,85)(-0,8/1,75)	0,85	(0,13;1,2)(-1,16/1,8)	0,013
<i>RARRES3</i>	-0,57	(-1,03;0)(-2,3/0,97)	-0,39	(-0,9/0,06)(-2,12/0,68)	0,4
<i>SFRP2</i>	0	(-1,2;0,71)(-3,5/2,2)	1,01	(0,1;1,7)(-1,62/2,9)	,000002
<i>TFF3</i>	-0,2	(-0,54;0,11)(-1,5/0,9)	-0,35	(-1,09;0)(-2,5/0,67)	0,007
<i>VIM</i>	0	(-0,52;0,37)(-1,8/1,6)	0,72	(0;1,4)(-1,25;2,4)	0,00002
<i>ZEB1</i>	0,12	(-0,26;0,37)(-1,1/1,1)	0,55	(0;1,17)(-1,74/2,1)	0,0038
<i>ZEB2</i>	-0,05	(-0,5;0,28)(-1,54/1,4)	0,63	(0;1)(-0,86/2,1)	0,00003

Для определения зависимости уровня экспрессии генов в КУ по отношению к первичной опухоли был выполнен корреляционный анализ. Стоит отметить, что для 10 из 11 исследуемых генов (*CDH1*, *CFTR*, *MACC1*, *MUC2*, *PLS3*, *RARRES3*, *TFF3*, *VIM*, *ZEB1*, *ZEB2*) отмечается зависимость умеренной силы ($0,3 < r_s < 0,7$) между уровнем экспрессии этих генов в карциноматозном узле и в первичной опухоли. Несмотря на увеличение уровня экспрессии гена *SFRP2* в КУ по сравнению с первичной опухолью, корреляционный анализ не выявил зависимости между экспрессией гена в опухоли и КУ ($r_s = 0,28$) (Таблица 15).

Таблица 15 — Корреляция экспрессии генов между первичной опухолью и КУ

Гены	r_s	p
<i>CDH1</i>	0,51	0,00005
<i>CFTR</i>	0,56	0,00006
<i>MACC1</i>	0,5	0,000089
<i>MUC2</i>	0,53	0,000025
<i>PLS3</i>	0,65	0,000000
<i>RARRES3</i>	0,65	0,000000
<i>SFRP2</i>	0,28	0,03
<i>TFF3</i>	0,56	0,000006
<i>VIM</i>	0,58	0,000003
<i>ZEB1</i>	0,65	0,000000
<i>ZEB2</i>	0,51	0,00006

Проведенный Соx-регрессионный анализ влияния уровня экспрессии гена в первичной опухоли и карциноматозном узле на общую выживаемость больных, перенесших ЦО с ГВБХТ, не установил статистически значимого влияния ни одного из

генов на сроки выживаемости больных (Таблица 16). Близкие к статистически значимым результатам продемонстрировали гены *CFTR* и *VIM* в опухоли, *ZEB1* в карциноматозном узле. Возможно, в дальнейшем при наборе материала будет достигнута статистическая значимость результатов и продемонстрировано влияние экспрессии указанных генов на ОВ. Однако, в настоящее время необходимо констатировать, что на показатели выживаемости оказывают влияние другие факторы — ПКИ, локализация первичной опухоли, а не ее генетический статус.

Таблица 16 — Однофакторный Соx-регрессионный анализ влияния уровня экспрессии гена в первичной опухоли и карциноматозном узле на общую выживаемость больных, перенесших ЦО с ГВБХТ

Название гена	Однофакторный анализ	
	ОШ	ДИ 95% (p)
<i>CDH1</i>	0,99(0,7-1,4)	0,98
<i>CDH1k*</i>	1,02(0,73-1,4)	0,9
<i>CFTR</i>	1,5(1,0-2,35)	0,051
<i>CFTRk</i>	0,93(0,64-1,37)	0,73
<i>MACC1</i>	0,93(0,62-1,39)	0,72
<i>MACC1k</i>	1,2(0,7-2,0)	0,49
<i>MUC2</i>	1,4(0,97-2,0)	0,07
<i>MUC2k</i>	1,02(0,7-1,5)	0,91
<i>PLS3</i>	1,4(0,9-2,2)	0,15
<i>PLS3k</i>	0,59(0,3-1,1)	0,1
<i>RARRES3</i>	1,1(0,7-1,6)	0,7
<i>RARRES3k</i>	1,08(0,7-1,7)	0,73
<i>SFRP2</i>	1,3(0,8-1,9)	0,26
<i>SFRP2k</i>	1,0(0,7-1,5)	0,99
<i>TFF3</i>	0,83(0,6-1,2)	0,32
<i>TFF3k</i>	0,9(0,5-1,6)	0,64
<i>VIM</i>	1,5(0,97-2,3)	0,069
<i>VIMk</i>	1,4(0,9-2,3)	0,16
<i>ZEB1</i>	0,92(0,6-1,4)	0,7
<i>ZEB1k</i>	1,6(0,95-2,7)	0,07
<i>ZEB2</i>	0,8(0,5-1,2)	0,26
<i>ZEB2k</i>	0,75(0,4-1,3)	0,29

*CDH1k** — индекс *k* после названия гена указывает на то, что уровень экспрессии этого гена определялся в карциноматозном узле.

Проведенный анализ позволил выявить соматические мутации гена *BRAF* в 4(7%) и 3(5%) из 56 образцов в первичной опухоли и КУ, соответственно. Мутации в генах *KRAS*

и *NRAS* были выявлены в 31(55%) и 3(5%) случаях, соответственно, с одинаковой частотой в первичной опухоли и КУ (Таблица 17).

Таблица 17 — Частота мутаций в генах семейства *RAS* и *BRAF* в первичной опухоли и КУ

Ген	Первичная опухоль (n=56)	КУ (n=56)
<i>BRAF</i>	4(7%)	3(5%)
<i>KRAS</i>	31(55%)	31(55%)
<i>NRAS</i>	3(5%)	3(5%)

Таким образом, мутации генов семейства *RAS* (*KRAS* и *NRAS*) и *BRAF* были зарегистрированы у 38 из 56 пациентов в первичной опухоли, а общая частота мутаций составила 68%. В КУ мутации выявлены в 37(66%) образцах из 56.

Анализ дискордантности по мутационному статусу между первичной опухолью и карциноматозными узлами позволил установить, что в двух наблюдениях мутации в генах *BRAF* (p.V600E) и *KRAS* (p.G13D) были обнаружены лишь в первичной опухоли и отсутствовали в КУ. Мутации в гене *KRAS* (p.D54N и p.G12D) у двух больных выявлены только в КУ и отсутствовали в опухоли. Еще у одного пациента в первичной опухоли в гене *KRAS* была выявлена мутация G12D, а в карциноматозном узле — G13D. Таким образом, дискордантность между первичной опухолью и ее карциноматозным узлом по мутационному статусу имела место у 5(9%) из 56 пациентов.

Был проведен однофакторный Cox-регрессионный анализ с целью определить влияние мутаций генов семейства *RAS* и *BRAF* в первичной опухоли и карциноматозном узле на общую выживаемость больных, перенесших ЦО с ГВБХТ (Таблица 18). Было установлено, что лишь мутации в гене *BRAF* первичной опухоли оказывали влияние на выживаемость больных — ОШ=3,5; ДИ 1,0-11,9 (p=0,04) и были ассоциированы с худшими показателями ОВ (Рисунок 3).

Таблица 18 — Однофакторный Cox-регрессионный анализ влияния наличия мутаций семейства *RAS* и *BRAF* в первичной опухоли и карциноматозном узле на общую выживаемость больных, перенесших ЦО с ГВБХТ

Название гена	Однофакторный анализ	
	ОШ ДИ 95%	(p)
<i>BRAF</i>	3,5(1,0-11,9)	0,04
<i>BRAF k*</i>	2,4(0,58-10,6)	0,21
<i>KRAS</i>	1,2(0,6-2,3)	0,57

<i>KRAS</i> k	1,3(0,7-2,6)	0,39
<i>NRAS</i>	2,2(0,63-7,3)	0,21
<i>NRAS</i> k	2,2(0,63-7,3)	0,21

BRAF k* — индекс k после названия гена указывает на то, что уровень экспрессии этого гена определялся в карциноматозном узле.

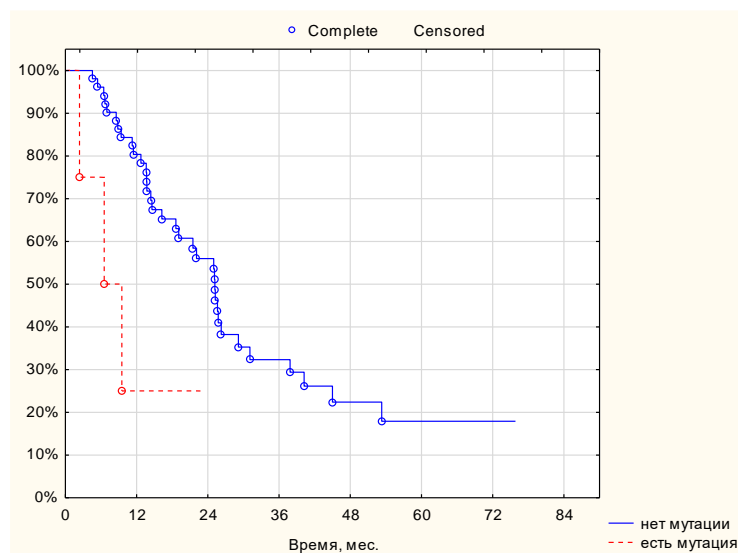


Рисунок 3 — Общая выживаемость больных РТК с ПК, перенесших ЦО с ГВБХТ, в зависимости от статуса гена BRAF в первичной опухоли

Анализ первичных опухолей на микросателлитную нестабильность показал, что все опухоли и карциноматозные узлы были микросателлитно стабильными. Конкордантность по микросателлитному статусу составила 100%.

ОПЕРАЦИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ С ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ КАРЦИНОМАТОЗОМ, НЕ СОПРОВОЖДАВШИЕСЯ ПОЛНОЙ ЦИТОРЕДУКЦИЕЙ

Из 17 человек, в ходе оперативного вмешательства у которых не была достигнута полная циторедукция в отношении карциноматоза, в 10 наблюдениях были выполнены паллиативные резекции толстой кишки по поводу «симптомных» опухолей. Пять пациентов перенесли симптоматические операции, а в двух случаях оперативные вмешательства были ограничены эксплоративной лапаротомией.

Анализ причин отказа от выполнения полной циторедукции показал, что в 6 случаях это было связано с местным распространением первичной опухоли (врастание опухоли в желудок и поджелудочную железу (n=1), корень брыжейки тонкой кишки (n=2), тонкую кишку и матку с придатками (n=1), тонкую кишку (n=2)).

Распространенность перитонеального карциноматоза (обширное вовлечение диафрагмы и нижней полой вены по одному наблюдению в группе) стала причиной отказа от полной циторедукции в 2-х наблюдениях. Еще одной причиной стало наличие множественных метастазов рака: в печени — в 9, в легкие — в 1, в печень и легкие — в 2-х наблюдениях (Таблица 19).

Таблица 19 — Причины отказа от выполнения полной циторедукции

Причина	Число наблюдений
Местное распространение первичной опухоли	6
Распространенность ПК	2
Множественные метастазы в печень	9
Множественные метастазы в легкие	1
Множественные метастазы в печень и легкие	2
Сопутствующие заболевания в стадии субкомпенсации	2

В 5 случаях имелось сочетание 2, а в одном — 3 факторов, не позволивших осуществить полную циторедукцию. Характеристики больных РТК с ПК, операции которых не сопровождались полной циторедукцией представлены в таблице (Таблица 20).

Таблица 20 — Характеристика больных РТК с ПК, операции которых не сопровождались полной циторедукцией

Признак	n=17
Возраст, медиана (квартили)(min-max), лет	65(61;74) (38-81)
Пол	
Женский	12(71%)
Мужской	5(29%)
Локализация первичной опухоли	
Правые отделы ободочной кишки	5(29%)
Левые отделы ободочной кишки	9(53%)
Прямая кишка	3(18%)
Время появления карциноматоза	
Синхронный	15(88%)
Метахронный	2(12%)
Гистологическая форма (n=10)	
Умереннодифференцированная аденокарцинома	7(70%)
Низкодифференцированная аденокарцинома	3(30%)
Критерий Т	
Т3	2(11,5%)

T4a	11(65%)
T4b	4(23,5%)
Критерий N	
N0	2(11,5%)
N+	14(82,5%)
Nx	1(6%)
Количество исследованных лимфоузлов, медиана (квартили)(min-max)	14(7,5;33)(5-55)
Количество пораженных лимфоузлов, медиана (квартили)(min-max)	9(1,5;17,5)(0-41)
Уровень онкомаркеров	
РЭА, медиана (квартили) (min-max) нг/мл	40,4(7;394) (1-2571)
СА-19-9, медиана (квартили) (min-max) Ед/мл	22(9,8;159)(2,9-2010)
Отдаленные гематогенные метастазы	
Нет	5(29%)
Есть	12(71%)
Легкие	1(6%)
Печень	9(53%)
Печень и легкие	2(12%)
ПКИ, медиана (квартили)(min-max)	7 (5;12) (1-25)
Число пораженных областей, медиана (квартили)(min-max)	5(3;6) (1-13)

При анализе непосредственных результатов оперативных вмешательств у 17 больных из группы «нерадикальных» операций установлено, что медиана уровня интраоперационной кровопотери была минимальна, составив 50(50;100)(0-200) мл. Медиана продолжительности хирургического вмешательства оказалась равна 170(110;240) мин. при разбросе значений от 60 до 330 минут.

Анализ сроков послеоперационного пребывания пациентов в стационаре установил, что медиана этого показателя была равна 11 (8;14)(4-20) дням, что не отличалось от аналогичного показателя в группе ЦО с ГВБХТ (n=102). Послеоперационные осложнения, развившиеся у двух (11,8%) из 17 пациентов были купированы при помощи консервативных мероприятий.

Медиана общей выживаемости в группе 17 пациентов, операции которых не сопровождались полной циторедукцией, являясь по своей сути нерадикальными, составила 8,7(3,9;13,0) месяцев (Рисунок 4). Этот показатель статистически значимо ниже медианы ОВ в группе 100 выживших больных после первичной операции с полной циторедукцией и ГВБХТ — 31(16,6;н/д) месяц (p=0,00001).

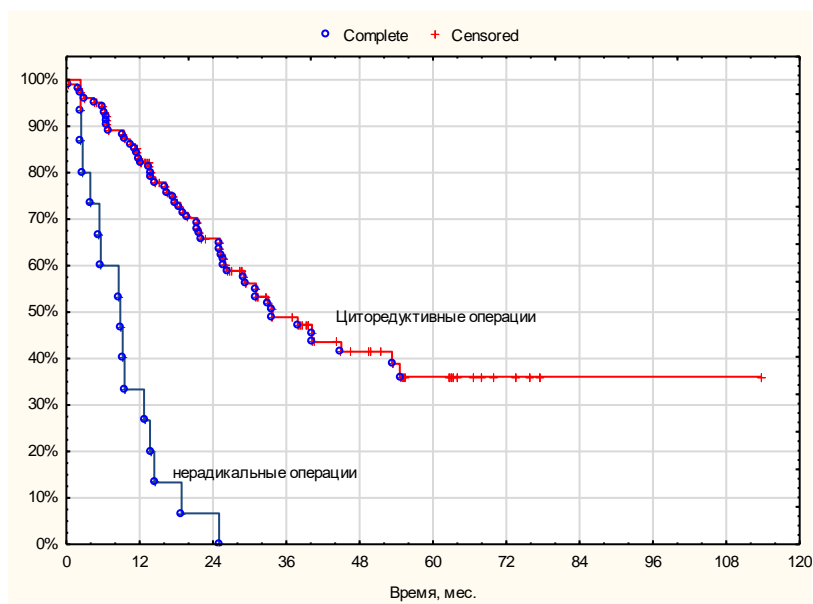


Рисунок 4 —График общей выживаемости больных в группе циторедуктивных операций с полной циторедукцией и группе нерадикальных вмешательств

Стоит отметить, что оперативные вмешательства в этой группе больных носили сугубо паллиативный или симптоматический характер. В ряде случаев это была попытка интраоперационно установить точную распространенность процесса и оценить возможность выполнения полной циторедукции. Необходимо подчеркнуть, что ни одно из «нерадикальных» оперативных вмешательств ($n=17$) не закончилось гибелью больного, а частота послеоперационных осложнений (11,8%) статистически значимо не отличалась от аналогичного показателя (21,5%) в группе операций ($n=102$) с полной циторедукцией ($p=0,4$). Таким образом, решение вопроса о целесообразности ЦО в случаях, когда оценить распространенность ПК на дооперационном этапе затруднительно, необходимо принимать интраоперационно после выполнения лапаротомии и ревизии органов брюшной полости.

ВЫВОДЫ

1. Медианы продолжительности и уровня кровопотери при первичных циторедуктивных операциях с ГВБХТ составили 240 (200;310) мин. и 150 (100;300) мл, соответственно. Выписка больных осуществлялась на 12 (8;15) день. Частота развития послеоперационных осложнений оказалась равна 21,5%, послеоперационная летальность — 2%.

2. Проведенный многофакторный анализ установил, что уровень кровопотери более 100 мл (ОШ 4,5; ДИ 95%:1,02-20,1) и глубина прорастания опухолью кишечной

стенки, соответствующая критерию T3 (ОШ 5,3; ДИ 95%:1,5-19,3), ассоциированы с повышенным риском развития послеоперационных осложнений.

3. Развившиеся после ЦО и ГВБХТ послеоперационные осложнения стали причиной отказа от системной химиотерапии у 6(30%) из 20 выживших больных с осложненным течением послеоперационного периода. Причем, сроки начала первой линии СХ в группе 14 больных с осложнениями были статистически значимо больше, чем в группе больных без осложнений (n=68) — 1,4(1,2;1,9) и 1(0,93;1,3) мес., соответственно (p=0,002).

4. У 68(68%) из 100 выживших больных, перенесших ЦО с ГВБХТ, был диагностирован возврат заболевания. При этом, у 43(63%) из 68 больных был выявлен первый рецидив ПК, по поводу которого оперированы 17(39,5%) больных, а у 16 удалось достичь полной циторедукции. По поводу второго рецидива ПК оперировано 8(50%) из 16 больных, перенесших ЦО по поводу первого рецидива ПК, причем у 5 больных достигнута полная циторедукция.

5. При медиане прослеженности больных 25,8(13,6;39,7)(0,5-113,6) мес. медиана безрецидивной и общей выживаемости оказалась равна 13,3(8,7;31) и 31(16,6;н/д) месяцу, соответственно. Показатели 1, 3-х и 5-ти летней БВ и ОВ у пациентов составили 58,3%, 18,2%, н/д и 81,1%, 42,2%, 29,1%, соответственно.

6. Многофакторный регрессионный анализ установил статистически значимое влияние трех факторов, ухудшающих показатели БВ: возраст больных менее или равный 54 годам (ОР=2,2; 95% ДИ 1,3-3,9; p=0,005), локализация первичной опухоли в ППОК (ОР=2,0; 95% ДИ 1,3-3,4; p=0,003) и наличие внебрюшинных метастазов РТК (ОР=2,0; 95% ДИ 1,17-3,5; p=0,01). Независимыми негативными факторами прогноза для ОВ были локализация первичной опухоли в ППОК (ОШ=2,4; 95% ДИ 1,4-4,1; p=0,002) и значения ПКИ более 6 (ОШ=2,6; 95% ДИ 1,5-4,6; p=0,0007).

7. Проведенный корреляционный анализ позволил установить зависимость умеренной силы между уровнем экспрессии для 10 из 11 генов, входящих в панель для определения эпителиально-мезенхимального перехода, в КУ по отношению к первичной опухоли. В то же время, проведенный Cox-регрессионный анализ не установил статистически значимого влияния уровня экспрессии ни одного из генов на ОВ больных РТК с ПК, перенесших ЦО с ГВБХТ. Мутации генов семейства *RAS* (*KRAS* и *NRAS*) и *BRAF* были зарегистрированы у 68% больных в первичных опухолях и 66% в КУ.

Установлено, что лишь наличие мутации в гене *BRAF* первичной опухоли ухудшает показатели ОВ больных РТК с ПК после ЦО и ГВБХТ — (ОШ=3,5; ДИ 1,0-11,9, $p=0,04$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выполнение лапаротомии и ревизии органов брюшной полости для уточнения распространенности карциноматоза у больных РТК с ПК с целью определения возможности выполнения полной циторедукции оправдано в случае невозможности установить это, опираясь на данные предоперационного обследования.

2. Выявление факторов риска развития послеоперационных осложнений, а также факторов, влияющих на БВ и ОВ необходимо учитывать при отборе больных на ЦО с ГВБХТ.

3. Перед принятием решения о целесообразности выполнения ЦО и ГВБХТ или выборе в пользу СХ у больных РТК с ПК необходимо определение статуса гена *BRAF*, поскольку наличие мутации ассоциировано с минимальными сроками ОВ.

4. Выполнение повторных ЦО у больных РТК с рецидивом ПК оправдано, поскольку увеличивает показатели ОВ в этой группе. Решение вопроса о возможности и целесообразности повторной ЦО по поводу рецидива ПК должно приниматься персонафицированно с учетом мнения всех специалистов мультидисциплинарного консилиума, задействованных в лечебном и диагностическом процессе.

5. Регулярные, один раз в 3 месяца, клинико-инструментальные обследования больных РТК с ПК, перенесших ЦО с ГВБХТ, способствуют раннему выявлению возврата ПК и позволяют выделить группу больных, подлежащих повторной ЦО.

6. Перед выполнением ЦО с ГВБХТ больной должен быть обязательно предупрежден о возможном увеличении объема хирургического вмешательства, вероятном мультивисцеральном характере резекции, диктуемом распространенностью ПК, установленной по результатам интраоперационной ревизии.

7. Выполнение ЦО с ГВБХТ оправдано в том числе и у пожилых больных РТК с ПК, так как регрессионный анализ не выявил статистически значимого влияния фактора «возраст» на частоту развития послеоперационных осложнений.

8. При решении вопроса о целесообразности проведения таргетной терапии у больных РТК с ПК определение мутационного статуса генов семейства *RAS* и *BRAF* оправдано проводить не только в биоптатах первичной опухоли, но и в карциноматозных

узлах, поскольку в данном исследовании была обнаружена дискордантность по мутационному статусу между первичной опухолью и карциноматозными узлами.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шельгин, Ю.А. Роль циторедуктивной хирургии и внутрибрюшной интраоперационной химиотерапии в лечении рака толстой кишки с перитонеальным карциноматозом / Ю.А. Шельгин, С.И. Ачкасов, О.И. Сушков [и др.] // Колопроктология. — 2017. — № 1 (59). — С. 59-64.

2. Шельгин, Ю.А. Повторные циторедуктивные операции с внутрибрюшной интраоперационной химиотерапией у больных раком толстой кишки с рецидивом перитонеального карциноматоза / Ю.А. Шельгин, О.И. Сушков, С.И. Ачкасов [и др.] // Колопроктология. — 2017 — № 4 — С. 67-73.

3. Сушков, О.И. Перитонеальный карциноматоз при раке толстой кишки. Подходы к лечению (обзор литературы) / О.И. Сушков, С.И. Ачкасов // Колопроктология. — 2016. — № 4 (58). — С. 69-80.

4. Поспехова, Н.И. Эпителиально-мезенхимальный переход при колоректальном раке разных стадий / Н.И. Поспехова, В.П. Шубин, А.С. Цуканов, В.Н. Кашников, С.А. Фролов, С.И. Ачкасов, О.И. Сушков [и др.] // Молекулярная медицина, №1Б 2015, с. 34-38.

5. Шельгин, Ю.А. Анализ экспрессии микроРНК miR-200c и miR-145 в колоректальных раках разных молекулярно-генетических подтипов / Ю. А. Шельгин, В. П. Шубин, С. А. Фролов, С. И. Ачкасов, О.И. Сушков [и др.] // Доклады Академии наук. Том 463, №4, стр. 491-495.

6. Шубин, В.П. Частота и спектр мутаций в гене KRAS при раке толстой кишки разной локализации и раке анального канала / В.П. Шубин, Н.И. Поспехова, А.С. Цуканов, Е.Г. Рыбаков, М.В. Панина, О.И. Сушков [и др.] // Медицинская генетика. — 2014. — № 5. — С. 31-35.

7. Ачкасов, С.И. Местно-распространенный рак сигмовидной кишки с карциноматозом и многократными рецидивами. 15 лет наблюдения / С.И. Ачкасов, М.С. Лихтер, О.И. Сушков [и др.] // Колопроктология. — 2018. — № 1. — С. 57-62.

8. Назаров, И.В. Местные рецидивы рака ободочной кишки. Обзор литературы / И.В. Назаров, О.И. Сушков, Д.Г. Шахматов // Колопроктология. — 2018. — № 1. — С. 87-95.
9. Сушков, О.И. Возможно ли имплантационное метастатическое поражение почки при колоректальном раке? / О.И. Сушков, М.С. Лихтер, О.А. Майновская [и др.] // Урология. — 2018. — № 6. — С. 118-121. — <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2018.6.118-121>.
10. Шубин, В.П. Роль эпителиально-мезенхимального перехода в развитии колоректального рака (обзор литературы) / Ю.А. Шельгин, О.И. Сушков, А.С. Цуканов // Колопроктология. — 2018. — № 2. — С. 111-117.
11. Туктагулов, Н.В. Выбор объема лимфодиссекции при раке правой половины ободочной кишки (обзор литературы) / Н.В. Туктагулов, О.И. Сушков, И.И. Муратов [и др.] // Колопроктология. — 2018. — № 3. — С. 84-93.
12. Сушков, О.И. Факторы прогноза выживаемости больных, оперированных по поводу перитонеального карциноматоза при раке толстой кишки / О.И. Сушков, Ю.А. Шельгин, С.И. Ачкасов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2019. — № 8. — С. 16-24.
13. Шельгин, Ю.А. Иммунофенотипирование свободных опухолевых клеток для ранней диагностики перитонеального карциноматоза при колоректальном раке / Ю.А. Шельгин, И.В. Образцов, М.А. Сухина, С.И. Ачкасов, В.Н. Кашников, О.И. Сушков [и др.] // Колопроктология. — 2019. — Т. 18, № 1 (67). — С. 39-45.
14. Сайфутдинова, К.Р. Профилактика карциноматоза при раке ободочной кишки (обзор литературы) / К.Р. Сайфутдинова, О.И. Сушков, С.И. Ачкасов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2019. — № 11. — С. 88-92.
15. Шельгин, Ю.А. Эпителиально-мезенхимальный переход как критерий метастатического потенциала рака толстой кишки / Ю.А. Шельгин, С.И. Ачкасов, О.И. Сушков [и др.] // Колопроктология. — 2015. — № S1 (51). — С. 93-94.
16. Ачкасов, С.И. Роль циторедуктивной хирургии и внутрибрюшной интраоперационной химиотерапии (ВБХТ) в лечении рака толстой кишки (РТК) с перитонеальным карциноматозом (ПК) / С.И. Ачкасов, О.И. Сушков, Ю.А. Шельгин // Колопроктология. — 2016. № S1 (55). — С. 54.

17. Ачкасов С.И. Местный рецидив рака ободочной кишки: результаты лечения / С.И. Ачкасов, И.В. Назаров, О.И. Сушков // Хирургия им. Н.И. Пирогова, № 3(8) 2019, с.21-31.

ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака толстой кишки II стадии: Патент №2017108423 от 14.03.2017 / Ю.А. Шельгин, С.И. Ачкасов, О.И. Сушков, Д.Г. Шахматов, А.С. Цуканов, В.П. Шубин.