

## КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД В ОБОСНОВАНИИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМАХ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Н. А. Майстренко, В. С. Чирский, А. А. Сазонов\*, А. А. Ерохина

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 17.12.18 г.; принята к печати 27.02.19 г.

**ЦЕЛЬ.** Улучшение результатов лечения больных местно-распространенным раком толстой кишки старших возрастных групп путем применения персонализированного подхода к выбору хирургической тактики с комплексной оценкой функциональной операбельности и молекулярно-биологических свойств опухоли. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** На репрезентативном клиническом материале проведена сравнительная оценка результатов хирургического лечения местно-распространенного рака толстой кишки у пациентов различных возрастных групп. Изучены молекулярный профиль опухолей с учетом возрастного фактора и клиническая значимость отдельных маркеров в прогнозировании результатов лечения. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлены наиболее значимые параметры функциональной операбельности больных, которые необходимо учитывать при выборе лечебной тактики. Определены особенности иммунофенотипа опухолей с учетом возрастного фактора, а также дана оценка прогностической значимости отдельных иммуногистохимических маркеров. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Применение персонализированного подхода к выбору хирургической тактики позволяет достичь обнадеживающих результатов лечения больных местно-распространенным раком толстой кишки гериатрического профиля.

**Ключевые слова:** местно-распространенный рак толстой кишки, пациенты гериатрического профиля, функциональная операбельность, молекулярный профиль опухоли

**Для цитирования:** Майстренко Н. А., Чирский В. С., Сазонов А. А., Ерохина А. А. Комплексный подход в обосновании хирургической тактики при местно-распространенных формах колоректального рака у пациентов старших возрастных групп. *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2019;178(2):38–45. DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-2-38-45.

\* **Автор для связи:** Алексей Андреевич Сазонов, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МЗ РФ, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: sazonov\_alex\_doc@mail.ru.

### Comprehensive approach to choosing surgical tactics for locally advanced forms of colorectal cancer in patients of older age groups

Nikolai A. Maistrenko, Vadim S. Chirsky, Aleksei A. Sazonov\*, Alina A. Erokhina  
Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Russia, St. Petersburg

Received 17.12.18; accepted 27.02.19

The **OBJECTIVE** is to improve the results of treatment of locally advanced colorectal cancer in patients of older age groups due to the personalized approach to choosing surgical tactics with a comprehensive assessment of the functional operability and molecular biological properties of the tumor. **MATERIAL AND METHODS.** A comparative evaluation of the results of surgical treatment of locally advanced colorectal cancer in patients of different age groups was conducted on representative clinical material. We studied the molecular profile of tumors, taking into account the age factor, and the clinical significance of specific markers in predicting the results of treatment. **RESULTS.** The most significant indicators of functional operability of patients that must be considered when choosing a surgical tactic were identified. The features of the immunophenotype of tumors, taking into account the age factor, were determined; and the prognostic significance of specific immunohistochemical indicators was estimated. **CONCLUSION.** The use of a personalized approach to choosing surgical tactics allows to achieve encouraging results of treatment in geriatric patients with locally advanced colorectal cancer.

**Keywords:** locally advanced colorectal cancer, geriatric patients, functional operability, molecular profile of the tumor

**For citation:** Maistrenko N. A., Chirsky V. S., Sazonov A. A., Erokhina A. A. Comprehensive approach to choosing surgical tactics for locally advanced forms of colorectal cancer in patients of older age groups. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2019;178(2):38–45. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-2-38-45.

\* **Corresponding author:** Aleksei A. Sazonov, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, 6 Academiva Lebedeva street, St. Petersburg, Russia, 194044. E-mail: sazonov\_alex\_doc@mail.ru.

**Введение.** На протяжении последних десятилетий колоректальный рак (КРР) занимает лидирующие позиции по показателям заболеваемости и смертности в общей структуре онкологической патологии. Эта тенденция прослеживается в большинстве развитых стран мира, в том числе и в России, где ежегодно выявляется более 70 тысяч новых случаев КРР, и около 40 тысяч больных погибают от этого недуга [1, 2].

Одной из главных причин высокой смертности при КРР является поздняя диагностика. Согласно данным разных авторов [3, 4], на момент постановки первичного диагноза у большинства пациентов имеются признаки регионарной или отдаленной диссеминации опухолевого процесса, что существенно снижает эффективность лечебных мероприятий. В частности, местно-распространенный рак (МРР) толстой кишки выявляется у 20–30 % больных

и почти в половине случаев служит причиной отказа от выполнения радикальной операции [5].

Риск развития КРР прогрессивно увеличивается с возрастом, а пик заболеваемости приходится на интервал 65–75 лет [6, 7]. Как следствие, среди больных раком толстой кишки преобладают лица пожилого и старческого возраста, доля которых достигает 70 % [7]. Отягощенность сопутствующей патологией и ограниченность физиологических резервов организма зачастую служат серьезным препятствием к реализации активной хирургической тактики у этой категории пациентов [6].

Приведенные выше факты демонстрируют высокую актуальность проблемы хирургического лечения больных МРР толстой кишки гериатрического профиля. Одним из приоритетных направлений ее решения является индивидуализация выбора лечебной тактики с учетом показателей функциональной операбельности больных. Такой подход представляется весьма обоснованным, поскольку он позволяет определить рациональный объем оперативного вмешательства, исходя из физиологических возможностей организма [6, 7]. Однако при выборе хирургической тактики необходимо не только учитывать толерантность пациента к операции, но и ориентироваться на ее эффективность с позиции отдаленных результатов. Использование общепринятых клиничко-морфологических критериев, положенных в основу классификации TNM, не позволяет достоверно прогнозировать результативность тех или иных лечебных программ [8, 9]. Подтверждением этого является существенная неоднородность показателей выживаемости у боль-

ных с одинаковой стадией КРР после идентичных по объему вмешательств.

Согласно современным представлениям, одним из наиболее перспективных направлений в определении прогноза развития онкологического процесса является изучение молекулярно-биологических свойств опухоли с помощью иммуногистохимического (ИГХ) метода [8, 9]. Несмотря на то, что ИГХ-исследование успешно применяется для выбора лечебной тактики при различных новообразованиях, сведения об эффективности использования данной методики для оценки потенциала злокачественности аденокарциномы толстой кишки немногочисленны и противоречивы.

**Цель работы** – улучшение результатов лечения больных МРР толстой кишки старших возрастных групп путем применения персонифицированного подхода к выбору хирургической тактики с комплексной оценкой функциональной операбельности пациента и молекулярно-биологических свойств опухоли.

**Материал и методы.** Клиническим материалом для настоящего исследования послужили 236 пациентов с морфологически верифицированной аденокарциномой толстой кишки, которые были прооперированы в плановом порядке в период с января 2010 по декабрь 2017 г. У всех больных были выявлены местно-распространенные формы КРР без отдаленного метастазирования. На 1-м этапе исследования производили сравнительный анализ результатов хирургического лечения пациентов с учетом возрастного фактора, а также оценку значимости показателей функциональной операбельности с целью определения риска развития послеоперационной летальности и осложнений. В рамках 2-го этапа с помощью ИГХ-диагностики осуществляли анализ молекулярно-биологических свойств опухоли у пациентов различного возраста, а также оценивали целесообразность использования отдель-

Таблица 1

## Клиничко-демографическая характеристика пациентов

Table 1

## Clinical and demographic characteristics of patients

Признак	Группа		P
	основная (n=144), абс. (%)	контрольная (n=92), абс. (%)	
Средний возраст, лет	(71,2±3,5)	(51,7±2,3)	<0,05
Соотношение: мужчин/женщин	63/81 (44/56)	45/47 (49/51)	>0,05
Локализация опухоли:			
прямая кишка	76 (53)	51 (55)	>0,05
ободочная кишка	68 (47)	41 (45)	>0,05
Степень дифференцировки опухоли:			
высокая (G1)	27 (19)	13 (14)	>0,05
умеренная (G2)	101 (70)	61 (66)	>0,05
низкая (G3)	16 (11)	18 (20)	>0,05
Регионарные метастазы	23 (16)	21 (22)	>0,05
Перитуморальные осложнения*:			
нарушение кишечной проходимости	96 (67)	52 (57)	>0,05
кровотечение	32 (22)	27 (29)	>0,05
абсцесс	14 (10)	4 (4)	>0,05
опухолевый свищ	13 (9)	5 (5)	>0,05
интоксикация	7 (5)	2 (2)	>0,05
распад опухоли	6 (4)	2 (2)	>0,05

\* – у 29 пациентов основной группы и 12 контрольной отмечено сочетание 2 и более перитуморальных осложнений.

ных ИГХ-маркёров в прогнозировании отдаленных результатов лечения. Таким образом, в основе настоящей работы лежит сравнительный анализ клинико-морфологических параметров между двумя группами пациентов – старше и моложе 60 лет.

Основная группа была сформирована из 144 больных пожилого и старческого возраста (средний возраст – (71,2±3,5) года). В контрольную группу были включены 92 пациента моложе 60 лет (средний возраст – (51,7±2,3) года). В большинстве клинических случаев опухоль имела морфологическую структуру умеренно дифференцированной аденокарциномы, при этом низкая степень дифференцировки в основной группе больных регистрировалась реже, чем в контрольной, однако различия не достигли статистической значимости. Удельный вес больных с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов в исследуемых группах был незначительным и достоверно не отличался. Почти у всех пациентов были диагностированы выраженные перитуморальные осложнения, значительно ухудшавшие их общее состояние, при этом наиболее тяжелые из них несколько чаще регистрировались у больных гериатрического профиля. Таким образом, сравнительная оценка исследуемых возрастных групп по основным демографическим критериям, а также наиболее важным характеристикам опухолевого процесса не выявила статистически значимого различия ни по одному из показателей, за исключением среднего возраста больных (табл. 1). Аналогичная закономерность отмечена и при сравнительном анализе частоты вовлечения в неопластический процесс близлежащих структур и органов (табл. 2).

Наличие тех или иных сопутствующих заболеваний было зафиксировано у всех пациентов пожилого и старческого возраста, причем у большинства из них имелось сочетание из

нескольких нозологических форм. В контрольной группе сопутствующая патология была выявлена только в 54 % случаев. Высокий уровень полиморбидности у больных пожилого и старческого возраста, наряду с наличием у них более выраженных перитуморальных осложнений, существенно повлияли на распределение пациентов по их физическому статусу согласно классификации ASA, а также индексу коморбидности Charlson (табл. 3).

Следует отметить, что все пациенты проходили комплексное предоперационное обследование, основными задачами которого было определение распространенности онкологического процесса, резектабельности опухоли, а также оценка функциональных резервов организма. Помимо лабораторно-инструментальных методов, входящих в стандарт обследования перед плановой операцией, диагностическая программа включала gastroscopию, эндоскопическое исследование толстой кишки с последующим морфологическим изучением биопсийного материала, ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) и (или) компьютерную томографию (КТ) малого таза и брюшной полости. В перечень дополнительных методов обследования входили гинекологический осмотр, экскреторная урография и цистоскопия при вовлечении в опухолевый процесс мочеполовой системы, КТ грудной клетки при подозрении на наличие отдаленных метастазов в легких. В случае выявления выраженной сопутствующей патологии осуществляли комплексную оценку степени ее компенсации и влияния на показатели функциональной операбельности с привлечением специалистов соответствующего профиля. При необходимости проводили корректирующую терапию с оценкой динамики состояния пациента. В тех клинических случаях, которые характеризовались

Таблица 2

Частота вовлечения в опухолевый процесс близлежащих органов и структур

Table 2

The frequency of involvement in the tumor process of nearby organs and structures

Орган (структура)	Группа		P
	основная (n=144), абс. (%)	контрольная (n=92), абс. (%)	
Матка	20 (14)	16 (17)	>0,05
Влагалище	18 (13)	11 (12)	>0,05
Придатки	13 (9)	11 (12)	>0,05
Семенные пузырьки	12 (8)	10 (11)	>0,05
Простата	6 (4)	5 (5)	>0,05
Мочевой пузырь	19 (13)	9 (10)	>0,05
Мочеточник	14 (10)	6 (7)	>0,05
Тонкая кишка	22 (15)	16 (17)	>0,05
Толстая кишка	10 (7)	4 (4)	>0,05
Желудок	3 (2)	2 (2)	>0,05
Поджелудочная железа	1 (1)	– (0)	>0,05
Селезенка	3 (2)	2 (2)	>0,05
Большой сальник	4 (3)	5 (6)	>0,05
Наружные подвздошные сосуды	5 (3)	3 (3)	>0,05
Внутренние подвздошные сосуды	12 (8)	6 (7)	>0,05
Ткани брюшной стенки	17 (12)	8 (9)	>0,05
Леваторы	6 (4)	5 (6)	>0,05
Пресакральная фасция	6 (4)	3 (3)	>0,05

Примечание: у 36 пациентов основной группы и у 22 контрольной отмечено вовлечение в опухолевый процесс 2 и более органов (структур).

Таблица 3

## Отягощенность больных сопутствующей патологией и их физический статус по шкале ASA

Table 3

## Severity of patients with comorbidities and their physical status on the scale ASA

Характер сопутствующей патологии	Группа		P
	основная (n=144), абс. (%)	контрольная (n=92), абс. (%)	
Заболевания сердечно-сосудистой системы	138 (96)	51 (55)	<0,05
Заболевания дыхательной системы	58 (40)	17 (18)	<0,05
Заболевания системы пищеварения	45 (31)	24 (26)	>0,05
Заболевания эндокринной системы	30 (21)	3 (3)	<0,05
Заболевания мочеполовой системы	27 (19)	12 (13)	>0,05
Заболевания опорно-двигательной системы	39 (27)	13 (13)	>0,05
Заболевания нервной системы	16 (11)	5 (5)	>0,05
Индекс коморбидности по шкале Charlson >7	35 (24)	6 (6)	<0,05
Физический статус по шкале ASA:			
II	15 (10)	48 (52)	<0,05
III	112 (78)	41 (45)	<0,05
IV	17 (12)	3 (3)	<0,05

Примечание: у 112 пациентов основной группы и у 31 контрольной было зафиксировано по 2 и более сопутствующих заболеваний.

крайне высокими операционно-анестезиологическими рисками, решение о выборе лечебной тактики принимал консилиум специалистов.

Всем больным были выполнены радикальные оперативные вмешательства, неотъемлемым принципом которых было одномоментное удаление пораженных опухолью органов и тканей единым блоком (en-bloc) с обязательным достижением негативных краев резекции. Кроме того, важным компонентом программы хирургического лечения было использование широкого спектра реконструктивных методик, направленных на сохранение высоких показателей качества жизни больных. Полнота их применения не зависела от возрастного фактора. Так, обструктивные резекции толстой кишки выполняли исключительно редко (менее 3 % случаев для каждой из групп), только при плохой подготовке кишечника в связи с субкомпенсированным нарушением проходимости. При экзентерациях малого таза у женщин производили сигмовагинопластику, что не только способствовало достижению психосексуальной реабилитации, но и позволяло заполнить свободную полость хорошо васкуляризированной тканью, снизив, тем самым, риск развития инфекционных осложнений. При опухолевой инфильтрации мочевого пузыря без вовлечения треугольника Льюто выполняли его резекцию с энтероцистопластикой или

формированием континентного ортотопического мочевого резервуара из илеоцекального сегмента кишечника [2, 7]. С целью закрытия обширных дефектов промежности производили пластику кожно-мышечным лоскутом, выкроенным из верхней порции прямой мышцы живота с сохранением питающей ножки (VRAM-лоскут).

Следует отметить, что предоперационную химиолучевую терапию (ХЛТ) и адъювантную полихимиотерапию (ПХТ) чаще проводили у больных контрольной группы, причем различия в частоте применения ПХТ достигли статистической значимости (рис. 1).

Иммуногистохимическое исследование выполняли для сравнительной оценки молекулярно-биологических свойств аденокарциномы толстой кишки у пациентов различных возрастных групп. Данные ИГХ-диагностики сопоставляли с отдаленными результатами лечения и на основании дисперсионно-корреляционного анализа определяли клиническую значимость отдельных маркеров в прогнозировании онкологической эффективности хирургического пособия. Для проведения ИГХ-исследования был отобран операционный материал 40 пациентов: по 20 препаратов из каждой возрастной группы. На данном материале изучали общую пролиферативную активность опухоли путем определения уровня экспрессии протеина Ki-67. Кроме того, с помощью антител к альдегиддегидрогеназе ALDH1 и методики двойного иммуногистохимического окрашивания оценивали популяцию стволовых раковых клеток и их пролиферативную активность.

ИГХ-исследование выполняли по стандартному протоколу. Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 2 мкм с последующим нанесением смеси разведенных антител. Для детекции окрашивания применяли двойную систему визуализации «Double Stain» в соответствии с прилагаемой инструкцией. Полученные препараты изучали с помощью световой микроскопии.

В ходе выполнения работы применяли современные методы статистического анализа: при сравнении межгрупповых параметров для категориальных значений – точный тест Фишера; для количественных показателей – «t-тест» Стьюдента. Для расчета выживаемости использовали метод

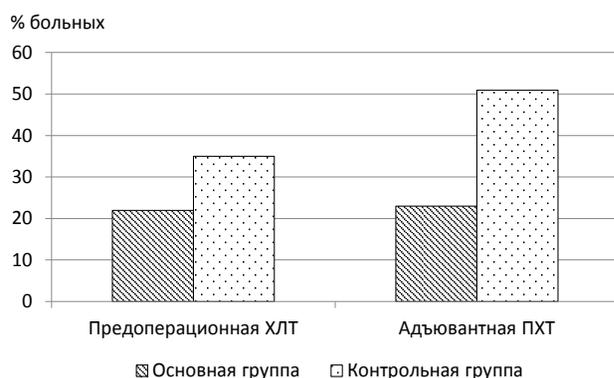


Рис. 1. Частота применения программ комплексного лечения  
Fig. 1. Frequency of application of comprehensive treatment programs

Таблица 4

## Непосредственные результаты хирургического лечения

Table 4

## Short-term results of surgical treatment

Параметр	Группа		P
	основная	контрольная	
Средняя длительность операции, мин	(224±42)	(239±53)	>0,05
Объем интраоперационной кровопотери, мл	(410±50)	(390±50)	>0,05
Частота послеоперационных осложнений, %	37	28	>0,05
Послеоперационная (30-дневная) летальность, %	2,1	1,1	>0,05
Длительность послеоперационного периода, сутки	(11,4±2,8)	(10,2±1,7)	>0,05
Продолжительность пребывания в ОАРИТ*, сутки	(2±0,8)	(1,5±0,8)	>0,05

Примечание: ОАРИТ – отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии.

Каплана – Майера. При категоризованных переменных различия в группах проверяли с помощью критерия  $\chi^2$  для таблиц сопряженности. Статистически значимыми считали результаты, при которых значение  $p < 0,05$ . Оценку силы и направления связи между количественными показателями осуществляли с использованием коэффициента корреляции Пирсона.

**Результаты.** Оценка непосредственных результатов хирургического лечения произведена у всех пациентов, включенных в исследование. Сравнительный анализ таких показателей, как средняя длительность хирургического пособия, объем интраоперационной кровопотери, а также продолжительность послеоперационного периода, не выявил достоверных различий между возрастными группами больных (табл. 4). Развитие послеоперационных осложнений было зафиксировано у 37 % больных гериатрического профиля и у 28 % пациентов моложе 60 лет ( $p > 0,05$ ).

Для детального сравнительного анализа структуры послеоперационных осложнений они были разделены в зависимости от этиологии на две категории: «собственно хирургические» (непосредственно связанные с выполнением вмешательства) и «ассоциированные с отягощенностью общесоматического статуса» (возникающие, в первую очередь, вследствие декомпенсации сопутствующей патологии). Приведенные в табл. 5 данные свидетельствуют о сопоставимой частоте развития «собственно хирургических» осложнений среди пациентов обеих возрастных групп. В то же время осложнения, ассоциированные с отягощенностью общесоматического статуса, достоверно чаще встречались у больных гериатрического профиля ( $p < 0,05$ ). Данная закономерность подтверждает необходимость строгого выполнения всего комплекса мероприятий, направленных на своевременную диагностику и коррекцию сопутствующей патологии у пациентов пожилого и старческого возраста.

В раннем послеоперационном периоде было зафиксировано 4 летальных исхода: 3 – у больных старше 60 лет и 1 – у пациента среднего возраста. Причинами их наступления в основной группе

стали позднее аррозионное профузное послеоперационное кровотечение из крестцового венозного сплетения с развитием геморрагического шока у одного пациента, в двух других случаях смерть наступила вследствие обширного инфаркта миокарда с фибрилляцией желудочков. Причиной единственного летального исхода в контрольной группе стало развитие полиорганной недостаточности на фоне абдоминального сепсиса, вызванного несостоятельностью колоректального анастомоза.

Для выявления факторов риска развития послеоперационной летальности и осложнений нами был проведен многофакторный дисперсионно-корреляционный анализ значимости различных показателей, характеризующих исходное состояние пациентов. При этом были получены высокие значения сопряженности между наступлением летального исхода и принадлежностью больного к IV группе по шкале ASA, а также между величиной индекса коморбидности Charlson более 7 баллов и развитием послеоперационных осложнений. Нормированное значение коэффициента Пирсона составило 0,454 и 0,633 соответственно, что характеризует сильную связь между фактором риска и исходом. Таким образом, данные показатели играют важную роль в интегральной оценке функциональной операбельности, особенно у пациентов старших возрастных групп.

Отдаленные результаты в сроки от 1,5 до 7 лет после хирургического пособия прослежены у 101 пациента гериатрического профиля и у 68 больных молодого и среднего возраста, что составило 70,1 и 73,9 % от общей численности исследуемых групп. Показатель общей 3-летней выживаемости в основной группе больных оказался незначительно меньше, чем в контрольной: (63,4±0,6) против (67,6±0,7) % соответственно (рис. 2).

Безрецидивная 3-летняя выживаемость у пациентов пожилого и старческого возраста, напротив, превзошла таковой показатель среди больных моложе 60 лет: (56,5±0,6) против (54,4±0,7) % соот-

Таблица 5

## Структура послеоперационных осложнений

Table 5

## Structure of postoperative complications

Осложнения	Группа		P
	основная абс. (%)	контрольная абс. (%)	
<b>Собственно хирургические</b>	39 (27)	24 (26)	>0,05
Нагноение послеоперационной раны	12 (8)	5 (5)	>0,05
Лимфорея	10 (7)	5 (5)	>0,05
Эвентрация	4 (3)	2(2)	>0,05
Несостоятельность анастомозов:			
колоректальных	5 (6)	2 (5)	>0,05
тонко-тонкокишечных	1 (4)	1 (6)	>0,05
Несостоятельность соустьев после реконструкции мочевого пузыря	1 (6)	1 (8)	>0,05
Ранняя спаечная кишечная непроходимость	2 (1,5)	1 (1)	>0,05
Позднее аррозивное кровотечение	1 (1)	– (0)	>0,05
Ретракция колостомы	1 (1)	– (0)	>0,05
Некроз низведенной кишки	1 (1)	1 (1)	>0,05
Перитонит	5 (3)	3 (3)	>0,05
Абсцесс брюшной полости	1 (1)	– (0)	>0,05
Флегмона малого таза	1 (1)	1 (1)	>0,05
Парез кишечника	12 (8)	8 (8)	>0,05
<b>Связанные с декомпенсацией сопутствующей патологии</b>	16 (11)	3 (3)	<0,05
Гипостатическая пневмония	3 (2)	– (0)	>0,05
Острый пиелонефрит	2 (1,5)	1 (0)	>0,05
Кровотечение из хронической язвы желудка или ДПК	2 (1,5)	1 (1)	>0,05
Острое нарушение мозгового кровообращения	2 (1,5)	– (0)	>0,05
Острый инфаркт миокарда	2 (1,5)	– (0)	>0,05
Тромбоэмболические осложнения	5 (3)	1 (1)	>0,05

\* – у 18 пациентов основной группы и у 7 контрольной отмечено сочетание из 2 и более осложнений. Частота развития несостоятельности анастомозов и соустьев рассчитывалась не от общей численности больных, а от абсолютного числа операций соответствующего профиля; ДПК – двенадцатиперстная кишка.

ветственно. Кроме того, необходимо отметить, что канцер-специфическая смертность у больных гериатрического профиля оказалась несколько ниже, чем у пациентов моложе 60 лет: 26,7 против 30,9 %. Следует отметить, что статистически достоверной разницы между исследуемыми группами при сравнительной оценке приведенных выше показателей не отмечено. Однако была прослежена следующая закономерность: несмотря на меньший уровень общей 3-летней выживаемости у пациентов старше 60 лет, именно в основной группе больных были зафиксированы более благоприятные показатели безрецидивной выживаемости и канцер-специфической летальности. Это обусловлено тем, что почти в 25 % случаев причиной смерти больных гериатрического профиля послужили патологические процессы, не связанные с онкологическим заболеванием. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой онкологической эффективности хирургического лечения больных МРР толстой кишки пожилого и старческого воз-

раста, которая по ряду показателей превзошла таковую для пациентов моложе 60 лет.

В рамках комплексного анализа отдаленных результатов лечения выполнена сравнительная оценка качества жизни больных. Для этого было проведено анкетирование пациентов с использованием специализированного опросника FACT-C (Functional Assessment of Cancer Therapy). Изучение качества жизни было проведено у 83 больных основной группы и у 56 в контрольной, что составило 58 и 61 % от их численности. Анкетирование проводили в два этапа: перед выполнением хирургического вмешательства и через 6 месяцев после операции, что было необходимо для оценки динамики показателей качества жизни после проведенного лечения. Анализируя полученные данные, можно отметить, что выполнение комбинированных вмешательств позволило существенно улучшить качество жизни больных МРР толстой кишки (рис. 3). Причем общий прирост его показателей у пациентов гериатрического профиля превосходил таковой для

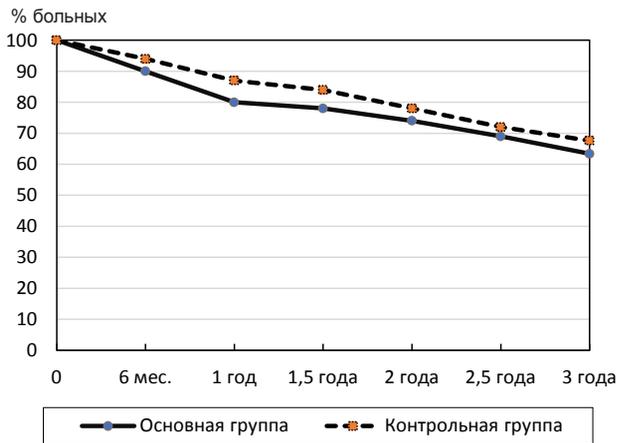


Рис. 2. Общая выживаемость больных за 3-летний период  
Fig. 2. Overall survival of patients over a 3-year period

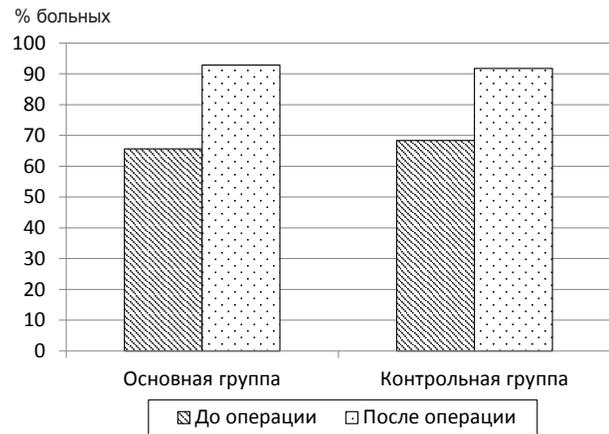


Рис. 3. Качество жизни больных до и после операции  
Fig. 3. Quality of life of patients before and after surgery

лиц молодого и среднего возраста: 26,7 против 23,4 в абсолютных величинах и 40,6 против 34,2 % – в относительных ( $p > 0,05$ ). Данные результаты, по нашему мнению, подтверждают эффективность реконструктивных методик, применение которых позволило не выйти за рамки физиологической дозволённости, несмотря на весьма травматичный характер большинства вмешательств.

В ходе проведения ИГХ-исследования было установлено, что низкое значение индекса пролиферативной активности (Ki-67 < 30 %) в совокупности с преобладанием пролиферирующих клеток в популяции стволовых раковых (ALDH+, Ki-67+) коррелирует с прогрессированием заболевания после хирургического лечения, т. е. является неблагоприятным прогностическим критерием. Группа больных, в которой были выявлены высокие значения Ki-67 (> 70 %) в сочетании с доминированием непролиферирующих клеток в популяции стволовых раковых (ALDH+, Ki-67-), напротив, характеризовалась хорошими показателями безрецидивной выживаемости (рис. 4). Кроме того,

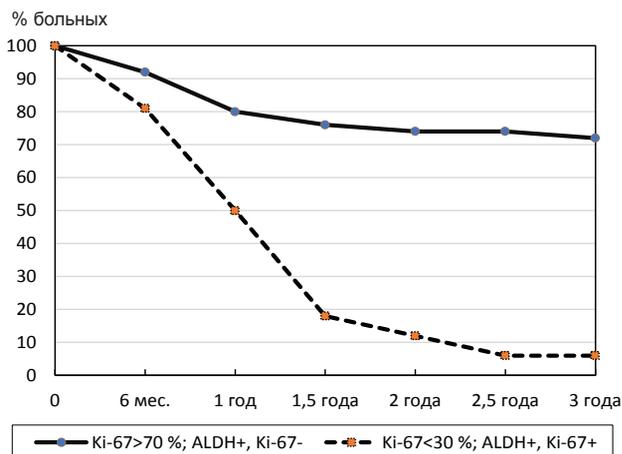


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость у больных МРР толстой кишки в зависимости от молекулярного профиля опухоли  
Fig. 4. Relapse-free survival in patients with locally advanced colorectal cancer depending on the molecular profile of the tumor

необходимо отметить, что благоприятный с точки зрения прогноза отдаленных результатов иммунофенотип опухоли чаще регистрировался у пациентов гериатрического профиля. Различия между исследуемыми возрастными группами по данному критерию не достигли статистически достоверной разницы ( $p = 0,095$ ), что может быть связано с недостаточным числом наблюдений. Однако наличие такой тенденции может служить объяснением достижения обнадеживающих онкологических результатов лечения пациентов пожилого и старческого возраста.

**Обсуждение.** Хирургическое пособие остается ключевым компонентом лечебной программы при МРР толстой кишки, причем для больных старших возрастных групп его роль особенно велика, учитывая ограниченные возможности для использования дополнительных методов противоопухолевой терапии (ХЛТ и ПХТ). Наш собственный опыт свидетельствует о преобладании среди пациентов гериатрического профиля лиц с выраженной сопутствующей патологией и низкими функциональными резервами организма, что согласуется с данными других авторов [6, 7]. Вместе с тем полученные результаты указывают на возможность достижения благоприятных результатов хирургического лечения у этой непростой категории больных. Залогом реализации положительного потенциала расширенно-комбинированных вмешательств у больных МРР толстой кишки пожилого и старческого возраста является персонализированный подход к выбору хирургической тактики. Он должен носить комплексный характер и включать оценку функциональной операбельности, а также анализ потенциала злокачественности опухоли с использованием современных методик морфологического исследования. Применение данных алгоритмов позволит дать интегральную оценку обоснованности планируемой операции не только с точки зрения безопасности для больного, но и с позиции ее онкологической эффективности.

**Выводы.** 1. Комбинированные вмешательства у больных МРР толстой кишки гериатрического профиля сопровождаются повышенным риском развития осложнений, связанных с декомпенсацией сопутствующей патологии, но обеспечивают хорошие отдаленные результаты.

2. Высокие показатели индекса коморбидности Charlson (более 7 баллов), а также принадлежность пациента к IV классу по шкале ASA являются независимыми предикторами развития послеоперационных осложнений и летальности у больных МРР толстой кишки, поэтому их нужно учитывать при выборе хирургической тактики.

3. Уровень пролиферации стволовых раковых клеток (ALDH+, Ki-67+) в аденокарциноме толстой кишки, определенный с помощью ИГХ-исследования, коррелирует с отдаленными результатами хирургического лечения и может быть использован для прогнозирования его эффективности.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

#### Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов. / The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of

treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

#### ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2017. 250 с. [Kaprin A. D., Starinskii V. V., Petrova G. V. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu. Moscow, MNIIOI im. P. A. Gertsena, 2017:250. (In Russ.).]
- Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide : sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // Int. J. Cancer. 2015. № 1. P. 359–386.
- Различные хирургические подходы к лечению больных распространенным раком толстой кишки / Е. П. Куликов, И. Д. Бубликов, Е. Ю. Головкин, Е. И. Семионкин // Онкохирургия. 2011. Т. 3, № 5. С. 29–32. [Kulikov E. P., Bublikov I. D., Golovkin E. Yu., Semionkin E. I. Razlichnye khirurgicheskie podkhody k lecheniyu bol'nykh rasprostranennym rakom tolstoi kishki. Onkokhirurgiya. 2011;3(5):29–32. (In Russ.).]
- Экзентерации малого таза в лечении местно-распространенных опухолей / Н. А. Майстренко, А. А. Хватов, А. А. Сазонов, Г. В. Учваткин // Вестн. хир. 2014. № 6. С. 37–43. [Maistrenko N. A., Khvatov A. A., Uchvatkin G. V., Sazonov A. A. Exenteration of the small pelvis in treatment of local tumors. Grekov's Bulletin of Surgery. 2014;173(6):37–42. (In Russ.).]
- Derici H. Multivisceral resections for locally advanced rectal cancer // Colorectal Dis. 2008. Vol. 10, № 5. P. 453–459.
- Audisio R. A., Papamichael D. Treatment of colorectal cancer in older patients // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2012. Vol. 9, № 12. P. 716–725.
- Pedrazzani C., Cerullo G., De Marco G. et al. Impact of age-related comorbidity on results of colorectal cancer surgery // World J. Gastroenterol. 2009. Vol. 15, № 45. P. 5706–5711.
- Brabletz T., Jung A., Reu S. et al. Variable  $\beta$ -catenin expression in colorectal cancers indicates tumor progression driven by the tumor environment // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2012. Vol. 98. P. 10356–10361.
- Brierley J. D. TNM Classification of Malignant Tumors / J. D. Brierley, M. K. Gospodarowicz, Ch. Wittekind. N.-Y.: Wiley Blackwell, 2017. 208 p.

#### Сведения об авторах:

Майстренко Николай Анатольевич (e-mail: nik.m.47@mail.ru), академик РАН, профессор кафедры факультетской хирургии; Чирский Вадим Семёнович (e-mail: v-chirsky@mail.ru), профессор, зав. кафедрой патологической анатомии; Сазонов Алексей Андреевич (e-mail: sazonov\_alex\_doc@mail.ru), канд. мед. наук, начальник отделения клиники факультетской хирургии; Ерохина Алина Артуровна (e-mail: lokitrikster@mail.ru), ассистент кафедры патологической анатомии; Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.