

# Эффективность комбинированного лечения колоректального рака у пациентов старческого возраста

П. В. Царьков, Д. Р. Маркарян, В. М. Нековаль

*Кафедра колопроктологии и эндоскопической хирургии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава РФ, г. Москва, Российская Федерация*

## Efficacy of combined colorectal cancer treatment in senile patients

P.V. Tsarkov, D.R. Markaryan, V.M. Nekoval

*Chair of coloproctology and endoscopic surgery, The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation*

**Цель исследования.** Оценить эффективность комбинированного лечения колоректального рака (КРР) у больных старческого возраста, определить факторы риска развития периоперационных осложнений и послеоперационной летальности.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективно-проспективный анализ результатов лечения пациентов, оперированных в ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» и ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского» по поводу первичного КРР в период с апреля 2006 по май 2014 г. Отобраны 122 пациента с КРР II–IV стадии старческого возраста, средний возраст которых составил 79 (75–95) лет. Для оценки степени коморбидности пациента на дооперационном этапе и риска развития периоперационных осложнений использовали индекс коморбидности *Charlson* и шкалу оценки физиологического статуса *ASA*. С целью прогнозирования послеоперационной (30-дневной) летальности при-

**Aim of investigation.** To estimate efficacy of combined treatment of colorectal cancer (CRC) in senile patients, to determine risk factors for postsurgical complications and evaluate postoperative mortality.

**Material and methods.** The retrospective and prospective analysis of primary CRC patients, who were operated in The First Sechenov Moscow State Medical University and Petrovsky National Research Center of Surgery in April, 2006 to May, 2014 was carried out. Overall 122 patients with CRC of the II–IV stage of senile age were selected, whose mean age was 79 (75–95) years. Preoperative comorbidity assessment and perioperative complications risk were assessed by *Charlson* comorbidity index and *ASA* physical status classification system. *Cr-POSSUM* scoring system was applied to predict postoperative (30-day) mortality. Overall and cancer-specific survival rate were assessed taking into account comorbidity of patients and prescribed adjuvant therapy.

**Царьков Петр Владимирович** — доктор медицинских наук, директор Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии, Университетская клиническая больница № 2 Клинического центра ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

**Tsarkov Peter V.** — MD, PhD, director of the clinic of coloproctology and noninvasive surgery, University clinical hospital No 2, Clinical center, The First Sechenov Moscow State Medical University

**Маркарян Даниил Рафаэлевич** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры колопроктологии и эндоскопической хирургии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: dmarkaryan@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

**Markaryan Daniil R.** — MD, lecturer, Chair of Coloproctology and endoscopic surgery, The First Sechenov Moscow State Medical University. Contact information: dmarkaryan@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya Str., 1, bld. 1

**Нековаль Валерий Михайлович** — врач высшей квалификационной категории, хирург-колопроктолог Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

**Nekoval Valery M.** — high level certificate physician, surgeon-coloproctologist, clinic of coloproctology and noninvasive surgery, University clinical hospital #2, Clinical center, The First Sechenov Moscow State Medical University.

Поступила: 16.05.2016 /Received: 16.05.2016

меняли шкалу Cr-POSSUM. Анализ общей и канцерспецифической выживаемости осуществляли с учетом коморбидности больных и проведенной адьювантной терапии.

**Результаты.** Средний показатель индекса Charlson с учетом возраста пациента составил  $7,6 \pm 2,4$ . Сорок семь (39%) больных были классифицированы по шкале  $ASA \geq 3$ . Прогнозируемая послеоперационная летальность (Cr-POSSUM) составила 13,2%. У 106 (87%) пациентов выполнена резекция ободочной или прямой кишки с формированием первичного межкишечного анастомоза и D3-лимфодиссекцией, у 11 (9%) — брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, у 5 больных — обструктивная резекция по типу операции Hartmann. Пациентам с KPP IV стадии выполнены операции в стандартном объеме с полноценной лимфодиссекцией из-за риска развития непроходимости или кровотечения из опухоли. Фактическая 30-дневная послеоперационная летальность составила 4,9%, общая 5-летняя выживаемость —  $67,3 \pm 5,6\%$ , канцерспецифическая —  $70,1 \pm 4,4\%$ . В группе пациентов с KPP III и IV стадии, которым в послеоперационном периоде была проведена адьювантная терапия, отмечена тенденция к более высокой общей выживаемости, однако только показатели канцерспецифической выживаемости имели статистически значимые различия в этой подгруппе.

**Выводы.** Мультидисциплинарный подход к лечению KPP у больных старческого возраста позволяет добиться удовлетворительного уровня послеоперационной летальности (4,9% при прогнозируемом 13,2%) и удовлетворительных показателей общей и канцерспецифической 5-летней выживаемости. Адьювантная терапия в послеоперационном периоде значимо улучшает результаты лечения гериатрических больных KPP III стадии, однако проблема выбора объективных методов для выявления пациентов, которым она показана, не решена. В связи со сложностью лекарственных взаимодействий, с особенностями метаболизма и биологических свойств опухоли, взаимосвязью сопутствующих заболеваний организм больных старческого возраста необходимо участие мультидисциплинарного консилиума в принятии решения о каждом шаге комбинированного лечения.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, старческий возраст, мультидисциплинарный подход, комбинированное лечение.

**Для цитирования:** Царьков П.В., Маркарян Д.Р., Нековал В.М. Эффективность комбинированного лечения колоректального рака у пациентов старческого возраста. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(1):101-12  
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-101-112

## Введение

Колоректальный рак (KPP) в России занимает третье место в структуре заболеваемости и второе — в структуре смертности при онко-

**Results.** The average Charlson score taking into account age of the patient was  $7.6 \pm 2.4$ . Forty seven patients (39%) were classified as  $ASA \geq 3$ . The predicted postoperative motility (Cr-POSSUM) was 13.2%. In 106 (87%) patients colon or rectum resection with formation of primary interintestinal anastomosis and D3 lymph node dissection, at 11 (9%) — abdominal and perineal rectum extirpation is executed, 5 patients had obstructive Hartmann operation. Patients with the IV stage of CRC underwent standard volume surgery with high-grade lymph node dissection due to the high risk of obstruction or tumor bleeding. Achieved 30-day postoperative mortality was 4.9%, overall 5-year survival rate —  $67.3 \pm 5.6\%$ , cancer-specific survival —  $70.1 \pm 4.4\%$ . In group of patients with III and IV stages of CRC who received postoperative adjuvant therapy, the tendency to higher total survival was noted, however only cancer-specific survival scores had statistically significant differences in this subgroup.

**Conclusions.** Multidisciplinary approach to CRC treatment provides achievement of satisfactory postoperative mortality in senile patients (4.9% versus predicted 13.2%) along with satisfactory total and cancer-specific 5-year survival rate. Postoperative adjuvant therapy significantly improves treatment results for third stage CRC, however the objective indications for adjuvant therapy are yet to be established. Due to complex drug-to-drug interactions specificity of metabolism and biological tumor properties, cross-reactions of concomitant diseases in senile patients each step of combined treatment should be discussed at multidisciplinary consultation.

**Key words:** colorectal cancer, senile age, multidisciplinary approach, combined treatment.

**For citation:** Tsarkov P.V., Markaryan D.R., Nekoval V.M. Efficacy of combined colorectal cancer treatment in senile patients. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(1):101-12 (In Russ.)  
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-101-112

логических заболеваниях (по данным на конец 2014 г.), при этом за последнее десятилетие отмечено увеличение заболеваемости KPP: раком ободочной кишки на 23%, раком прямой кишки на 18% [1, 2]. В течение последних 20 лет повсемест-

но более 40% заболевших КРР составляют люди старческого возраста (75 лет и более), а максимальный риск развития КРР приходится на возраст 80–89 лет [3]. Несмотря на это, больные этой категории парадоксально мало представлены в научных исследованиях, посвященных КРР, при том что они составляют большинство среди больных с запущенными формами заболевания, пациентов, нуждающихся в экстренной хирургической помощи, больных, лечение которых дает неудовлетворительные результаты [4–6]. Средний возраст участников большинства исследований, посвященных КРР, 62 года, в то время как средний возраст пациентов с КРР 71–72 года. Таким образом, выборки в этих исследованиях не являются репрезентативными и не отражают в полной мере действительную ситуацию [7]. За последние 40 лет численность лиц старческого возраста в мировой популяции удвоилась и, согласно прогнозам, в течение ближайших 25 лет увеличится еще в 2 раза. Подобная тенденция наблюдается во всех развитых странах [11].

Высокий уровень коморбидности, ограниченные функциональные резервы и физиологические особенности организма лиц старческого возраста, а также сниженная комплаентность значительно усложняют комбинированное лечение опухолевых заболеваний у таких пациентов. Если вопрос о необходимости планового хирургического лечения больных этой возрастной группы практически решен в пользу более агрессивного подхода у компенсированных и неастенизированных пациентов, то решение о проведении периперитонеальной адьювантной терапии имеет скорее интуитивный характер, когда врачи принимают решение о назначении адьювантной терапии на основании субъективной оценки потенциальных рисков и пользы [12]. В результате рекомендованное стандартами адьювантное лечение получают не более 10–15% пациентов с КРР II–IV стадии старческого возраста [13, 14].

Как правило, имеются два основных пути ограничения полноценного планового лечения возрастных пациентов. В первом случае пациенту отказывают в радикальном *хирургическом* лечении на основании интуитивных опасений высоких периперитонеальных рисков при наличии объективных данных, свидетельствующих о возможности проведения такого лечения. Эти опасения связаны с недооценкой продолжительности жизни гериатрического больного, отсутствием уверенности врачей в достаточности функциональных резервов его организма и возможности компенсации хронических заболеваний. Второй вариант ограничения полноценного лечения гериатрических пациентов — отказ от адьювантного лечения [14]. По данным мировой статистики, только 11% пациентов с КРР III–IV стадии старшей возрастной группы получают необходимое адьювантное лече-

ние, причем без учета коморбидности больного [15,16]. В то же время сами пациенты, которым назначена адьювантная терапия, часто преждевременно прекращают лечение или отказываются от него [17, 18].

Еще один фактор, ограничивающий стандартное лечение КРР у престарелого пациента, — огромное разнообразие схем проведения и сроков назначения адьювантной терапии, часто не имеющее достаточного клинического обоснования. По нашему мнению, это является следствием отсутствия руководств и доказательных данных по комбинированному лечению КРР у коморбидных и возрастных пациентов. Так, в настоящее время имеются крайне противоречивые данные об эффективности и безопасности добавления оксалиплатина к стандартной адьювантной терапии на основе фторперимидинов. Результаты исследования MOSAIC (2246 пациентов в возрасте 18–75 лет) свидетельствуют о повышении общей и канцерспецифической выживаемости при добавлении оксалиплатина к 5-ФУ с лейковорином, однако при групповом анализе результатов лечения 315 пациентов в возрасте 70–75 лет не установлено преимуществ оксалиплатинсодержащей терапии перед стандартной схемой. При анализе базы данных ACCENT, включающей 7 рандомизированных исследований, касающихся адьювантной терапии (MOSAIC, NSABP, NO16968 и др.), не выявлено повышения общей и канцерспецифической выживаемости при комбинации стандартной фторперимидиновой схемы с оксалиплатином при лечении больных старческого возраста [3].

**Цель** настоящего исследования — оценка эффективности планового комбинированного лечения гериатрических больных КРР при использовании мультидисциплинарного подхода, выявление факторов риска неблагоприятных исходов лечения больных данной возрастной группы и оценка влияния адьювантного лечения на прогноз выживаемости.

## Материал и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ базы данных пациентов, пролеченных по поводу первичного КРР в период с апреля 2006 по май 2014 г. в ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» и ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». В исследование были включены данные пациентов, удовлетворяющих следующим критериям включения:

- возраст 75 лет и более;
- гистологически подтвержденный первичный рак ободочной и/или прямой кишки I–IV стадий;
- проведение планового оперативного вмешательства под общей анестезией.

Критерии исключения из исследования:

- возраст 74 года и менее;

• экстренное оперативное вмешательство в качестве окончательного метода хирургического лечения;

• паллиативное оперативное вмешательство в связи с невозможностью радикального удаления первичной опухоли

Периоперационные риски радикального оперативного вмешательства и/или комбинированного лечения у всех пациентов старческого возраста оценивал мультидисциплинарный консилиум врачей: хирург, онколог, реаниматолог, анестезиолог, кардиолог, невролог, радиолог.

Влияние коморбидности на прогноз оценивали с использованием возрастзависимого индекса Charlson [19, 20], риск анестезиологического пособия — по общепринятым критериям шкалы физического статуса ASA. Из непосредственных результатов хирургического лечения оценивали: частоту развития послеоперационных осложнений (хирургических и нехирургических), послеоперационный койко-день, послеоперационную летальность. Риск развития ранних послеоперационных осложнений и прогноз послеоперационной леталь-

ности рассчитывали с помощью модифицированной британской шкалы для колоректальных операций (Cr-POSSUM) [21].

Послеоперационный мониторинг пациентов проводили в течение 5 лет после оперативного вмешательства или до момента смерти пациента. Аджьювантную терапию рекомендовали всем пациентам с КРР III стадии и пациентам с КРР II стадии, у которых, согласно результатам окончательного патоморфологического исследования, были установлены прогностические факторы риска возникновения рецидива заболевания (васкулярная и перинеуральная инвазия опухоли, ее низкая дифференцировка, расстояние от циркулярного края резекции до опухоли меньше 1 мм, распространенность опухоли T4).

Для оценки отдаленных результатов лечения были рассчитаны следующие показатели: общая выживаемость, канцерспецифическая выживаемость, индексы самостоятельной повседневной активности (ADL) и «сложной» повседневной активности (IADL).

Проведен анализ факторов риска развития послеоперационных осложнений, летальности и выживаемости в подгруппах больных с разной

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Число больных	
	абс.	%
Пол:		
мужчины	69	57
женщины	53	43
Основной диагноз:		
рак прямой кишки	64	52
рак ободочной кишки	48	39
первично-множественный рак	10	9
Стадия опухолевого процесса по данным окончательного гистологического исследования:		
I	14	11
II	50	41
III	36	30
IV	22	18
Распространенность первичной опухоли:		
T1	3	2
T2	12	10
T3	65	53
T4	42	35
Поражение регионарных лимфатических узлов:		
N0(0)	75	62
N1(1–3)	26	21
N2(≥4)	21	17
Осложнения опухоли:		
кишечная непроходимость	8	7
перфорация опухоли	1	0,8
Число сопутствующих заболеваний:		
0	6	5
1	12	10
2	13	11
3	31	25
4 и более	60	49

Таблица 2

## Характеристика оперативных вмешательств

Выполненные операции	Количество операций	Из них сочетанных	Количество операций
<b>Основные операции</b>		<b>Дополнительные операции</b>	
Правосторонняя гемиколэктомия	14	+ установка ЭКС <sup>1</sup>	2
Резекция правых отделов ободочной кишки	2	—	—
Левосторонняя гемиколэктомия	6	+ передняя резекция прямой кишки	2
		+ установка ЭКС	3
Резекция левых отделов ободочной кишки	9	+ мастэктомия	1
		+ установка ЭКС	1
Резекция поперечной ободочной кишки	3	+ сакрокольпопексия	2
Субтотальная колопроктэктомия	2	—	—
Операция по типу операции Гартмана	5	+ резекция желудка	1
		+ установка ЭКС	1
Передняя резекция прямой кишки	33	+ нефрэктомия	1
		+ установка ЭКС	4
Низкая передняя резекция прямой кишки	32	+ установка ЭКС	1
Брюшно-анальная резекция прямой кишки	5	—	—
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	11	+ резекция поперечной ободочной кишки	1
Всего ...	122		16

<sup>1</sup>ЭКС — электрокардиостимулятор.

локализацией опухоли, а также в зависимости от применения адьювантной химиотерапии.

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью программы IBM SPSS Statistics 21.0. Для выявления факторов риска использовали двумерный анализ. С целью установления независимых факторов риска проводили многомерный анализ тех факторов, которые оказались значимыми при двумерном анализе. Оценку общей и канцерспецифической выживаемости осуществляли по методу Каплана–Майера. Достоверными считали данные при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты исследования

Согласно критериям включения и исключения, были отобраны 122 пациента старческого возраста (75 лет и более). Средний возраст пациентов составил 79 (75–95) лет. Из больных исследованной группы 64 (52%) обратились в наше отделение после отказа в хирургическом лечении в других лечебных учреждениях. Всем участникам исследования были выполнены радикальные оперативные вмешательства по поводу КРР. Основные клинично-демографические параметры пациентов исследуемой группы представлены в табл. 1.

Диагноз рака прямой кишки был установлен более чем у половины (52%) больных. Местная распространенность первичной опухоли (T4), согласно результатам послеоперационного морфологического исследования, выявлена у 42 (35%)

пациентов: у 25 пациентов с опухолью ободочной кишки и 17 больных раком прямой кишки. Заболевание III стадии, характеризующейся наличием метастатического поражения регионарных лимфатических коллекторов, диагностировано у 36 (30%) больных, IV стадии — у 22 (18%).

У подавляющего большинства (94%) пациентов на момент установки диагноза КРР были сопутствующие заболевания, причем у 91 (74%) больного — 3 и более. У 78 (64%) больных отмечалась декомпенсация одного или более сопутствующих заболеваний. Коррекция медикаментозной терапии сопутствующих заболеваний потребовалась 77 (63%) больным.

Средний возрастзависимый индекс коморбидности Charlson составил  $7,6 \pm 2,4$ . Физикальный статус пациента ASA на дооперационном этапе у 73 (60%) больных соответствовал классу 3, а у 27 (22%) — классу 4 (выраженная декомпенсация сопутствующих заболеваний). Решение о возможности проведения радикального хирургического лечения во всех случаях принимали на мультидисциплинарном консилиуме.

Основные оперативные вмешательства представлены в табл. 2. У 9 (7,3%) пациентов наблюдалось осложненное течение опухолевого процесса, в связи с чем потребовалось выполнение двухэтапных вмешательств: у 8 больных на первом этапе была выполнена разгрузочная колостомия, у 1 пациента — установка интракишечного стента, на втором этапе произведено плановое радикаль-

Таблица 3

Основные интраоперационные данные

Показатель	Число больных		p
	абс.	%	
Длительность вмешательства, мин:			
<100	12	10	
100–180	49	40	
180–240	52	43	
>240	9	7	
Локализация опухоли: прямая кишка (сред.) ободочная кишка (сред.)	163±27,5 197±34,3		0,31
Стадия			
Интраоперационная кровопотеря, мл:			
<150	48	39	
150–300	46	38	
300–450	16	13	
>450	12	10	
Прямая кишка (сред.) Ободочная кишка (сред.)	125±44,3 113±37,2		0,09
Необходимость в гемотрансфузии Необходимость в вазопрессорах	26 50	21 41	
	Интервал	M±CO	
Длительность вмешательства, мин	80–430	191±69	
Стадия			
I	80–123	106±14	
II	129–230	183±21	0,26
III	122–340	204±36	0,13
IV	220–430	301±44	0,018
Интраоперационная кровопотеря, мл	70–1000	213±107	
Распространенность опухоли			
T1	70–100	80±13	
T2	100–315	250±70	0,17
T3	155–410	295±93	0,33
T4	270–1000	400±157	0,24

ное удаление опухоли. При всех вмешательствах осуществляли полноценную регионарную и парааортальную D3-лимфодиссекцию с удалением регионарных и апикальных лимфатических узлов.

Основные параметры интраоперационного периода представлены в табл. 3. В раннем послеоперационном периоде у 103 (84%) больных возникла необходимость в пролонгированной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). У большинства (69%) больных необходима длительность ИВЛ составила 6–8 ч, однако 11 (9%) пациентам вентиляцию проводили более 12 ч. В связи с возникновением ранних послеоперационных осложнений (нестабильность гемодинамики, сердечно-сосудистая недостаточность, развитие респираторного дистресс-синдрома взрослых и др.) 3 (2,4%) больным ИВЛ выполняли более 24 ч. Длительность вмешательства была значимо больше при местно-распространенных опухолях.

Данные о характере и частоте возникновения послеоперационных осложнений представлены в табл. 4. Различные послеоперационные осложнения (как хирургические, так и нехирургические) наблюдались у 66 (54%) пациентов, их них 29 (24%) больных раком ободочной кишки и 37 (30%) – прямой. Клинически значимые угрожающие жизни хирургические осложнения возникли у 10 (8%) пациентов, из них 7 пациентов с опухолями прямой кишки, 3 – ободочной кишки. У 2 пациентов развился мезентериальный тромбоз, что привело к смерти в ближайшем послеоперационном периоде.

Кровотечения в послеоперационном периоде возникли у 2 больных: у одного – из области степлерного шва аппаратного колоректального анастомоза, у другого – из острой язвы двенадцатиперстной кишки. У 2 пациентов развилось нагноение послеоперационных ран, однако

Таблица 4

## Послеоперационные осложнения

Осложнения	Число больных	
	абс.	%
Хирургические:	13	10
несостоятельность анастомоза	4	3,2
острая задержка мочи	3	2,4
мезентериальный тромбоз	2	1,6
кровотечение	2	1,6
нагноение послеоперационной раны	2	1,6
эвентерация	2	1,6
Нехирургические*:	57	47
острый инфаркт/критическая ишемия миокарда	4	3,2
сердечно-сосудистая недостаточность	29	24
пароксизмальные аритмии	12	10
почечная недостаточность	4	3,2
послеоперационный делирий	3	2,4
тромбоэмболия легочной артерии	2	1,6
полиорганная недостаточность/сепсис	1	0,8
нарушения углеводного баланса (гипо-/гипергликемия)	13	11

\*Сумма отдельных послеоперационных осложнений больше общего числа больных с терапевтическими нарушениями, так как у некоторых пациентов наблюдалось несколько осложнений.

оперативного вмешательства для их ликвидации не потребовалось, но длительность койко-дня в послеоперационном периоде увеличилась: при средней продолжительности послеоперационной госпитализации  $9,3 \pm 3,7$  (7–31) койко-дня длительность госпитализации пациентов с инфицированными послеоперационными ранами составила 26 дней и 31 день. Средняя продолжительность нахождения пациента в отделении реанимации была равна  $2,2 \pm 1,3$  (1–9) дня.

В течение 30 дней после операции умерли 6 (4,9%) больных. Причиной смерти 2 (2,8%) больных стал тромбоз мезентериальных сосудов, 2 больных скончались от сердечно-сосудистой недостаточности, развившейся на фоне острого инфаркта миокарда, и 2 больных — от полиорганной недостаточности на фоне абдоминального сепсиса, причиной которого послужила несостоятельность колоректального анастомоза и илеотрансверзоанастомоза. Расчетный показатель 30-дневной послеоперационной летальности с учетом объема оперативного вмешательства по шкале St-POSSUM составил 13,2%, что значительно выше показателя фактически зарегистрированной летальности — 4,9% ( $p \leq 0,05$ ).

При многовариантном анализе факторов риска возникновения послеоперационных осложнений установлено, что статистически значимое влияние на него оказали только два фактора: индекс коморбидности Charlson  $\geq 5$  ( $p=0,021$ ) и класс ASA  $\geq 3$  ( $p=0,047$ ) (табл. 5). В исследовании не

выявлено достоверных различий в частоте возникновения осложнений и послеоперационной летальности между больными раком прямой и ободочной кишки.

Прослеженность больных в течение 5 лет после вмешательства составила 94,2% (115 пациентов). Из 58 пациентов, нуждавшихся в адьювантной химиотерапии согласно современным стандартам (III–IV стадия), только 26 получили ее. К сожалению, ограничения ретроспективного исследования не позволяют детально изучить схемы проведения адьювантного лечения, но обращает на себя внимание тот факт, что химиотерапевтическое лечение получили менее половины больных, которым оно требовалось.

Общая 5-летняя выживаемость всех гериатрических пациентов составила 67,4% (рис. 1, а). При анализе подгрупп пациентов не выявлено значимых различий выживаемости пациентов с новообразованиями прямой и ободочной кишки, включая ректосигмоидный отдел, однако отмечена тенденция к более низкой выживаемости пациентов с опухолью прямой кишки (рис. 1, б). Выживаемость пациентов с КРР IV стадии составила в среднем 10,7 мес, при этом отмечена тенденция к повышению выживаемости пациентов, получивших химиотерапевтическое лечение в послеоперационном периоде (рис. 3, в). Общая выживаемость пациентов с КРР III стадии (N+), которым было проведено адьювантное химиотерапевтическое лечение, оказалась выше аналогично-

Таблица 5

Факторы риска развития послеоперационных осложнений и смерти

Фактор	Достоверность влияния (p)	
	унивариантный анализ	многовариантный анализ
Ишемическая болезнь сердца	0,03	0,27
Артериальная гипертензия	0,24	—
Хронические заболевания легких	0,09	—
Сахарный диабет	<0,01	0,054
Заболевания центральной нервной системы	0,54	—
Заболевания сосудов нижних конечностей	0,33	—
Индекс Charlson $\geq 5$	<0,01	0,021
ASA $\geq 3$	<0,01	0,047
Опухолевый процесс III–IV стадии	0,74	—
Местно-распространенная опухоль (T4)	0,04	0,17
Осложненная опухоль	<0,01	0,04
Длительность ИВЛ 10 ч и более	0,85	—
Кровопотеря 500 мл и более	0,39	—

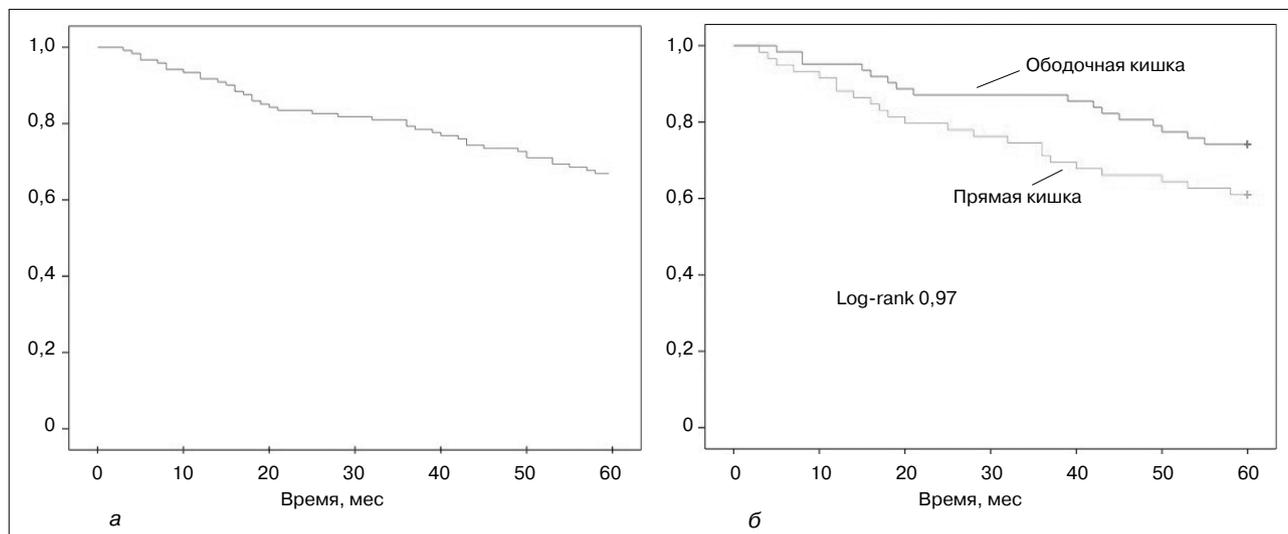


Рис. 1. Показатели общей выживаемости пациентов старческого возраста с колоректальным раком. *a* — общая 5-летняя выживаемость пациентов старческого возраста; *б* — общая 5-летняя выживаемость в зависимости от локализации первичной опухоли (log-rank 0,97).

Fig. 1. Total survival rate of senile colorectal cancer patients. *a* — total 5-year survival rate of senile patients; *b* — total 5-year survival rate in relation to primary tumor location (log-rank 0.97).

го показателя у пациентов, не получивших адъювантную терапию, однако, как и в случае оценки выживаемости больных в зависимости от локализации опухоли, различия не достигли уровня статистической значимости (рис. 2, а). Среди пациентов с выраженной коморбидностью, согласно предоперационному физикальному статусу ASA, отмечалась тенденция к повышению выживаемости пациентов с меньшим значением ASA, однако

и в этом случае статистической значимости различий не достигнуто (рис. 2, б).

Общая канцерспецифическая 5-летняя выживаемость гериатрических пациентов составила 70,1%. При сравнении подгрупп больных выявлено статистически значимое повышение канцерспецифической выживаемости пациентов, получивших в послеоперационном периоде химиотерапевтическое лечение (рис. 3).

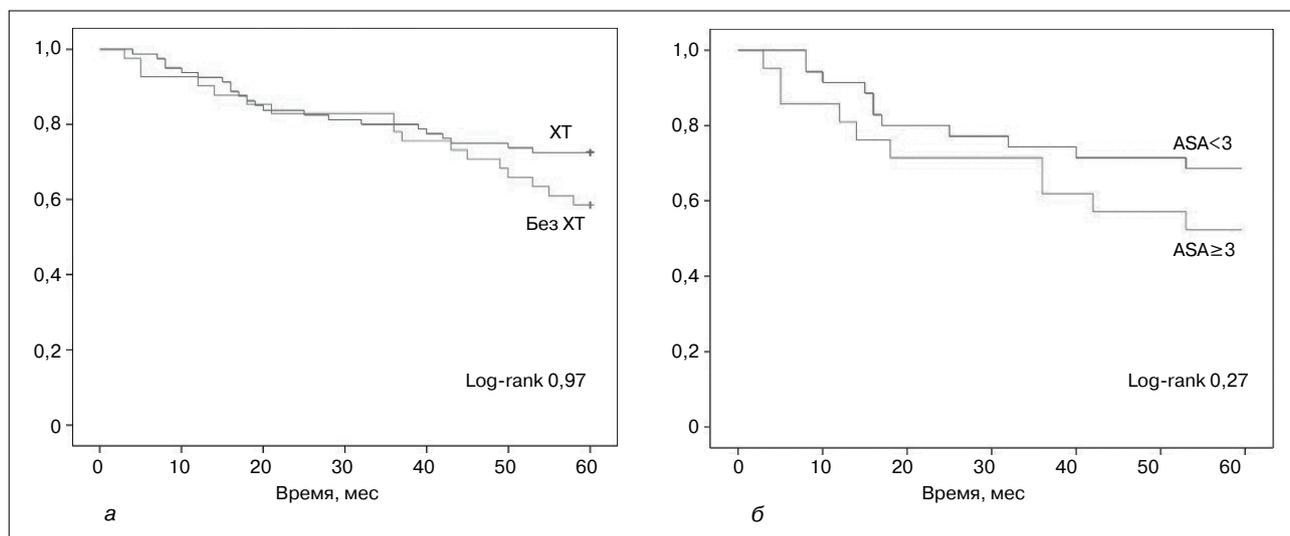


Рис. 2. Показатели общей выживаемости пациентов старческого возраста с колоректальным раком в зависимости от уровня коморбидности.

*a* — общая выживаемость в зависимости от адъювантной химиотерапии (ХТ) (log-rank 0.97); *б* — выживаемость всех пациентов, получивших адъювантную ХТ, в зависимости от степени коморбидности (log-rank 0.27).

Fig. 2. Total survival rate of senile patients with colorectal cancer in relation to comorbidity grade. *a* — overall survival rate according to the adjuvant chemotherapy (CT) (log-rank 0.97); *b* — total survival of all patients who received adjuvant CT according to the comorbidity grade (log-rank 0.27).

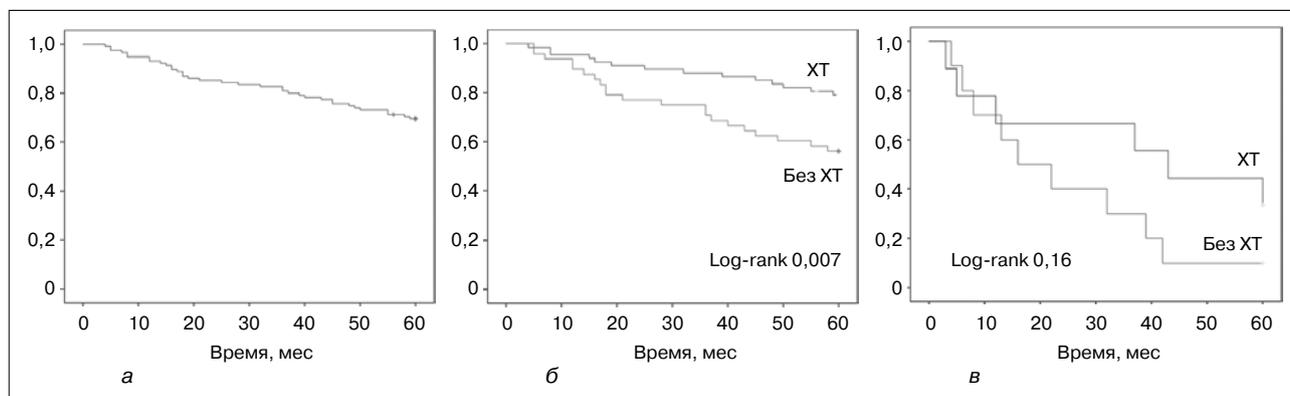


Рис. 3. Показатели общей и канцерспецифической выживаемости пациентов старческого возраста с колоректальным раком в зависимости от проведения адъювантной ХТ

*a* — общая канцерспецифическая 5-летняя выживаемость; *б* — канцерспецифическая 5-летняя выживаемость больных КРР II–III стадии, получивших ХТ в адъювантном режиме (log-rank 0.007); *в* — общая выживаемость пациентов с КРР IV стадии, в зависимости от получения адъювантной терапии.

Fig. 3. Total and cancer-specific survival rate senile colorectal cancer patients according to adjuvant chemotherapy. *a* — total cancer-specific 5-year survival rate; *б* — cancer-specific 5-year survival of CRC patients of the II–III stage who received adjuvant CT (log-rank 0.007); *с* — overall survival rate of the 4<sup>th</sup> stage CRC patients, according to adjuvant chemotherapy.

## Обсуждение результатов исследования

Увеличение средней продолжительности жизни населения и общее старение популяции в сочетании с ростом заболеваемости КРР неизбежно ведет к увеличению числа больных пожилого и старческого возраста. По данным А. Д. Каприна и соавт. [2], в России удельный вес больных КРР среди лиц в возрасте от 55 до 59 лет составляет около 10%, а в возрасте более 75–79 лет — 14,7%.

Средний возраст заболевшего КРР в России — 71 год [22, 23].

В связи с такой медико-демографической ситуацией требуется пристальное внимание к гериатрическим больным как наиболее важной в эпидемиологическом и социальном плане субпопуляции онкологических больных. Проведенное нами исследование характеризуется определенными ограничениями вследствие его ретроспективности и моноцентрового характера, разрозненности режимов адъювантного лечения, а также

из-за сложности объективной оценки токсичности химиотерапевтического лечения и отсутствия объективных данных о качестве жизни большинства пациентов. Согласно результатам анализа баз данных Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова и РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского, пациенты старческого возраста составляют более 17% всех больных КРР. Относительно высокая частота выявления местно-распространенного КРР у возрастных больных в исследовании, вероятно, связана не только с низкой комплаентностью гериатрических пациентов и частыми отказами в плановом хирургическом лечении в лечебных учреждениях, но и значительной длительностью периода от первичного установления диагноза до обращения в специализированные учреждения

Показатели летальности и частоты возникновения хирургических послеоперационных осложнений в проведенном нами исследовании сравнимы с аналогичными показателями, полученными в подобных исследованиях, проведенных в России и за рубежом, а по некоторым ключевым позициям превосходят их [24, 25].

Необходимые условия для успешного хирургического лечения этой категории пациентов — всестороннее обследование мультидисциплинарным консилиумом врачей на амбулаторном этапе, использование валидированных шкал, с помощью которых на основании важных прогностических факторов, включая возраст, тяжесть заболевания и коморбидность, с высокой достоверностью можно прогнозировать вероятность развития послеоперационных осложнений.

Относительно низкий показатель послеоперационной летальности среди пациентов, включенных в исследование (4,9% по сравнению с расчетным показателем — 13,2%), свидетельствует о том, что большинство пациентов старческого возраста, вопреки распространенному мнению, «устойчивы» к обширным оперативным вмешательствам независимо от стадии опухолевого процесса. При оптимальном периоперационном контроле большая часть пациентов, у которых возникли осложнения, благополучно достигают выписки.

Стоит отметить, что при лечении пациентов старческого возраста, нуждающихся в радикальной резекции толстой или прямой кишки, у которых периоперационный риск расценивают как умеренный (ASA < 3, индекс Charlson < 5), приоритетной задачей должно быть максимальное сокращение сроков предоперационного обследования и подготовки к вмешательству во избежание развития острых хирургических осложнений опухолевого процесса (кишечная непроходимость, кровотечение и др.). Удовлетворительный уровень общей выживаемости и низкий показатель послеоперационной летальности в проведенном нами исследовании демонстрируют целесообраз-

ность выполнения радикальных вмешательств пациентам старческого возраста [12]. Основной задачей хирурга, по нашему мнению, является не решение вопроса «оперировать или нет», а поиск путей снижения частоты возникновения периоперационных осложнений.

Результаты анализа работ, опубликованных в последнее десятилетие, свидетельствуют о все большем единодушии авторов относительно возможности выполнения плановых онкологических вмешательств пациентам старческого возраста. Однако так ли все «хорошо» обстоит с комбинированной терапией злокачественных опухолей ободочной и прямой кишки?

Известно, что одним из факторов, ограничивающих применение полноценной комбинированной терапии при лечении пациентов с КРР старческого возраста, является широко распространенная точка зрения о низких показателях не столько безрецидивной, сколько общей выживаемости в этой популяции [26]. Прежде всего это связано с высоким риском смерти от интеркуррентных кардиореспираторных заболеваний, астенизацией старческого организма и высокой токсичностью адьювантной терапии. Основной и наиболее сложной задачей мультидисциплинарного консилиума врачей является выбор «золотой середины» среди возрастных больных — между астенизированными больными, неспособными перенести необходимую лечебную агрессию, со стремительно уменьшающимися функциональными резервами, выраженной коморбидностью и больными без тяжелых сопутствующих заболеваний, не зависящих от окружающих, ведущих активный образ жизни, при лечении которых не возникает сомнений в возможности проведения полноценной комбинированной терапии КРР. Именно у таких пациентов можно с успехом улучшить прогноз, применив весь спектр комбинированной терапии КРР II–IV стадии.

Несмотря на увеличение числа сообщений об удовлетворительной переносимости адьювантной терапии и улучшении показателей безрецидивной выживаемости, ее назначают не более чем 20–45% больным КРР II–III стадии [3], что связано с субъективной оценкой состояния пациентов и отсутствием доказательств целесообразности применения адьювантной терапии при лечении пациентов старческого возраста. При сравнении пациентов с КРР III стадии, получивших полноценное комбинированное лечение, с больными, которым было выполнено только оперативное вмешательство, у первых отмечены значимо более высокие показатели безрецидивной выживаемости.

Возможным способом решения проблемы более высокой токсичности химиотерапевтических агентов у пациентов преклонного возраста является снижение дозы препаратов и/или уменьше-

ние длительности адьювантной терапии, а также исследование новых химиотерапевтических агентов, в связи с чем требуется проведение многоцентровых рандомизированных исследований.

Также остается открытым вопрос о необходимости проведения адьювантной терапии при лечении пациентов КРР II стадии, у которых имеются биологические факторы риска: периневральная и периваскулярная инвазия опухоли, низкая дифференцировка ее, ее местная распространенность и т.д.

## Заключение

Хирургическое лечение колоректального рака у пациентов старческого возраста может быть выполнено в радикальном объеме, что позволяет достичь удовлетворительных показателей частоты возникновения периоперационных осложнений, летальности и общей выживаемости. Пациентам данной возрастной группы не должно быть отказано в радикальном хирургическом лечении на основании стереотипной переоценки степени хирургического риска. Основываясь на результатах анализа полученных данных, мы пришли к заключению, что выполнение радикальных операций по поводу колоректального рака у гериатрических больных с удовлетворительными результатами возможно при строгом соблюдении мультидисциплинарного этапного протокола периоперационного ведения. Крайне важен скрупулезный отбор пациентов старшей возрастной группы, которые способны

перенести комбинированное лечение в необходимом объеме, включая адьювантную терапию.

Результаты проведенного нами исследования демонстрируют тенденцию к увеличению выживаемости менее коморбидных больных при проведении послеоперационной адьювантной терапии. Разработка индивидуализированных объективных инструментов оценки переносимости адьювантной терапии и прогноза относительно ее результатов является первостепенной задачей гериатрической онкологии, однако отсутствие достоверных и надежных шкал для проведения такой оценки не является основанием для отказа от стандартного лечения в связи с преклонным возрастом. Необходимо учитывать не только «обезличенную» общую выживаемость, но и качество жизни гериатрического пациента, оценка которого часто крайне затруднена по ряду объективных причин.

Внимание команды врачей не должно фокусироваться только на констатации факта избавления пациента от болезни. По нашему мнению, в первую очередь необходимо ответить на вопрос, сможем ли мы после комбинированного лечения обеспечить пациенту достойное качество жизни, которое удовлетворяло бы его самого, и обеспечить независимость от окружающих. Для оценки возможности применения адьювантной терапии при лечении пациентов старческого возраста требуется проведение исследований, направленных на разработку новых схем химиотерапевтического лечения и режимов дозирования препаратов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## Список литературы/References

1. *Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В.* Состояние онкологической помощи населению России. Редакционно-издательский совет МНИОИ им. П. А. Герцена; 2015. 236 с. [*Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V.* The state of oncological aid to the Russian population. Publishing council of Gertsen Moscow oncological research institute, Ministry of healthcare of the Russian Federation; 2015. 236 p.]
2. *Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В.* Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Редакционно-издательский совет МНИОИ им. П. А. Герцена; 2015. 250 с. [*Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V.* Malignant neoplasms in Russia in 2013: morbidity and mortality. Publishing council of Gertsen Moscow oncological research institute; 2015. 250 p.]
3. *McCleary N.J., Dotan E., Browner I.* Refining the chemotherapy approach for older patients with colon cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32(24):2570-80.
4. *Давыдов М. И., Аксель Е. М.* Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2006; 17(3):226 с. [*Davydov M.I., Aksel E.M.* Malignant neoplasms: statistical data for Russia and the CIS countries in 2004. Russian Academy of Medical Sciences Blokhin Cancer Research Center bulletin 2006; 17(3): 226 p.]
5. *Давыдов М. И., Аксель Е. М.* Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2009; 20(3):230 с. [*Davydov M.I., Aksel E.M.* Malignant neoplasms: statistical data for Russia and the CIS countries in 2007. Russian Academy of Medical Sciences Blokhin Cancer Research Center bulletin 2009; 20(3):230 p.]
6. *Scher K.S., Hurria A.* Under-representation of older adults in cancer registration trials: known problem, little progress. *J Clin Oncol* 2012; 30(17):2036-8.
7. *Sorbye H., Cvancarova M., Qvortrup C., Pfeiffer P.* et al. Age-dependent improvement in median and long-term survival in unselected population-based Nordic registries of patients with synchronous metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2013; 24(9):2354-60.
8. *Sanoff H.K., Goldberg R.M.* Colorectal cancer treatment in older patients. *Gastrointest Cancer Res* 2007; 1(6):248-53.
9. *Van den Broek C.B.* et al. The survival gap between middle-aged and elderly colon cancer patients. Time trends in treatment and survival. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37(10):904-12.

10. Dekker J. W., van den Broek C. B., Bastiaannet E., van den Geest L. G. et al. Importance of the first postoperative year in the prognosis of elderly colorectal cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(6):1533-9.
11. Thiels C. A., Bergquist J. R., Meyers A. J., Johnson C. L. et al. Outcomes with multimodal therapy for elderly patients with rectal cancer. *Br J Surg* 2016; 103(2):106-14.
12. Tsarkov P. V., Nikoda V. V., Stamov V. I., Markar'ian D. R. et al. The efficacy of the multidisciplinary approach in colorectal cancer surgery in elderly patients. *Khirurgia* 2012; 2:4-13.
13. Van Steenberghe L. N., Elferink M. A., Krijnen P., Lemmens V. E. et al. Improved survival of colon cancer due to improved treatment and detection: a nationwide population-based study in The Netherlands 1989-2006. *Ann Oncol* 2010; 21(11):2206-12.
14. Braendegaard Winther S., Baatrup G., Pfeiffer P., Qvortrup C. et al. Trends in colorectal cancer in the elderly in Denmark, 1980-2012. *Acta Oncol* 2016; 55(1):29-39.
15. Quipourt V. et al. Comorbidities alone do not explain the undertreatment of colorectal cancer in older adults: a French population-based study. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(4):694-8.
16. Kahn K. L., Adams J. L., Weeks J. C., Chrischilles E. A. et al. Adjuvant chemotherapy use and adverse events among older patients with stage III colon cancer. *JAMA* 2010; 303(11):1037-45.
17. Abrams T. A., Brightly R., Mao J., Kirkner G. et al. Patterns of adjuvant chemotherapy use in a population-based cohort of patients with resected stage II or III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(24):3255-62.
18. Dobie S. A., Laura-Mae Baldwin, Jason A. Dominitz. Completion of therapy by Medicare patients with stage III colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(9):610-9.
19. Дюмпиев М. О. Хирургическое лечение осложненного колоректального рака у лиц пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток; 2007 [Dmitriyev M. O. Surgical treatment of the complicated colorectal cancer in elderly and senile patients: MD degree thesis, author's abstract. Vladivostok; 2007].
20. Карпенко В. В. Возможности хирургического метода в медицинской реабилитации пожилых больных при осложненном раке толстой кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону; 2007. [Karpenko V. V. Surgical options in medical rehabilitation of elderly patients with complicated colorectal cancer: MD degree thesis, author's abstract. Rostov-on-Don; 2007].
21. Engstrom P. F. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: colon cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7(8):778-831.
22. Audisio R. A., Ramesh H. S., Gennari R., van Leeuwen B. L. et al. Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help. A SIOG surgical task force prospective study. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 65(2): 156-63.
23. Papamichael D., Audisio R., Horiot J. C., Glimelius B. et al. Treatment of the elderly colorectal cancer patient: SIOG expert recommendations. *Ann Oncol* 2009; 20(1):5-16.
24. Bromage S. J., Cunliffe W. J. Validation of the CR-POSSUM risk-adjusted scoring system for major colorectal cancer surgery in a single center. *Dis Colon Rectum* 2007; 50(2):192-6.
25. Horzic M., Kopljar M., Cupurdija K., Bielen D. V. et al. Comparison of P-POSSUM and Cr-POSSUM scores in patients undergoing colorectal cancer resection. *Arch Surg* 2007; 142(11):1043-8.
26. Audisio R. A. Tailoring surgery to elderly patients with cancer. *Br J Surg* 2016; 103(2):10-1.