

## КАРЦИНОМАТОЗ БРЮШИНЫ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

Беляев А.М., Захаренко А.А., Суров Д.А., Бабков О.В., Кондрацов С.А., Усманов Ф.Р.

*Клиника неотложной онкологии (руководитель – проф. А.М. Беляев)*

*НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д.3.*

*Кондрацов Сергей Александрович 8 (911) 233 12 58; e-mail: [kondratsov@mail.ru](mailto:kondratsov@mail.ru)*

**Резюме:** Карциноматоз брюшины - один из наиболее распространенных путей метастазирования колоректального рака. Частота его встречаемости во время впервые выполняемого оперативного лечения по поводу рака толстой кишки составляет в среднем 7%. Прогрессирование заболевания в виде опухолевого поражения брюшины после радикальных операций встречается в 4-19% наблюдений. В случае рецидива колоректального рака карциноматоз брюшины выявляют более чем у 44% пациентов. Представленный обзор литературы освещает вопросы заболеваемости и прогностического значения посевов с брюшины во время оперативного лечения при впервые выявленном колоректальном раке, заболеваемость и течение заболевания при рецидиве колоректального рака. Так же освещаются вопросы механизма перитонеального распространения, различные методики обнаружения опухолевых клеток в брюшной полости, их информативность и специфичность.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, карциноматоз брюшины, свободные опухолевые клетки, перитонеальная диссеминация, циторедуктивная операция.

## PERITONEAL CARCINOMATOSIS AT COLORECTAL CANCER

Belayev A.M., Zakharenko A.A., Kondratsov S.A., Usmanov F.R.

*Emergency Clinic of Oncology*

*Research joint venture to them. II Janelidze*

**Abstract:** Peritoneal carcinomatosis is one of the most common routes of dissemination of colorectal cancer. It is encountered in 7% of patients at primary surgery, while it develops in about 4% to 19% of patients after curative surgery and in up to 44% of patients with recurrent colorectal cancer. To review the literature with regard to the incidence and prognostic significance of peritoneal seeding during surgery for primary colorectal cancer, the incidence of intraperitoneal recurrence of colorectal cancer. Are they in the same way considered questions mechanism peritoneal dissemination, different ways of the finding exfoliated tumor cells in abdominal cavity, their accuracy and specificity.

**Keywords:** colorectal cancer, peritoneal carcinomatosis, exfoliated tumor cells, peritoneal dissemination, cytoreductive operation.

**Введение.** В последние годы наблюдается тенденция к росту заболеваемости колоректальным раком (КРР), при этом увеличивается число распространенных форм заболевания [1,2]. Одной из актуальных проблем современной онкологии является лечение больных с отдаленными метастазами, при этом карциноматоз брюшины (КБ) остается наиболее неблагоприятной формой распространенного КРР [3,4].

Множество исследований посвящено изучению особенностей гематогенного и лимфогенного путей метастазирования при КРР, в то же время имплантация раковых клеток по брюшине как возможная причина карциноматоза, ее особенности и частота при различных стадиях опухолевого процесса остаются недостаточно изученными [5,6].

У преобладающей части пациентов с КРР диагноз заболевания устанавливается в той стадии, когда опухолью уже поражены соседние органы, либо опухоль распространилась на брюшину.

**Заболеваемость карциноматозом брюшины при колоректальном раке.** По данным различных авторов частота выявления свободных опухолевых клеток (перитонеальная диссеминация) во время радикальной операции при впервые выявленном колоректальном раке широко варьирует и составляет от 3% до 28%, что объясняется различными методами обнаружения атипичных клеток. Частота встречаемости карциноматоза брюшины во время впервые выполненного оперативного лечения по поводу рака толстой кишки составляет в среднем 7%. Прогрессирование заболевания в виде КБ после радикальных операций встречается у 4-19% пациентов. В случае рецидива колоректального рака КБ выявляют более чем в 44% наблюдений [7].

Zeng Z. et al., 1992. [8] установили, что у 24-50% пациентов после радикального лечения по поводу рака толстой кишки со стадией местного распространения Т3-4 были обнаружены раковые клетки на серозной поверхности кишки. Newland R. et al., 1987. [9] в аналогичной группе пациентов обнаружили свободные раковые клетки в смывах с поверхности брюшины в 10-25% наблюдений, при этом было доказано, что перфорация опухоли без инвазии в регионарные лимфатические узлы уменьшает показатель 5-летней выживаемости на 23%. До 40% пациентов имели прогрессирование заболевания в виде карциноматоза брюшины после паллиативных операций. В 80-90% случаев развитие КБ наблюдалось в течение первых двух лет после операции [9]. Russel A. et al., 1985. [10]

сообщают о наличии свободных опухолевых клеток в брюшной полости в 36% наблюдений во время первого оперативного лечения.

КБ является одной из основных причин смерти при раке толстой кишки. Нередко это связано с развитием метастатической (карциноматозной) кишечной непроходимости. Средний интервал времени между резекцией опухоли и развитием кишечной непроходимости, вызванной перитонеальными метастазами, составляет 19 месяцев [11]. Sadaghi V. et al., 2000. сообщают, что средняя продолжительность жизни пациентов после выявления карциноматоза брюшины составляет 6 месяцев.

Частота выявления свободных опухолевых клеток в брюшной полости при КРР колеблется от 7 до 47%. В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты ее выявления, что может быть связано с появлением новых диагностических методик, таких как иммуноцитохимические и иммуногистохимические [12, 13, 14]. Значение данного фактора в качестве прогностического показателя при раке ободочной кишки является немаловажным, что подтверждают Hase K. et al., 1998. [15], которые доказали жизнеспособность опухолевых клеток в брюшной полости, а также их способность к имплантации и пролиферации по брюшине. В группе больных с выявленными при интраоперационном цитологическом исследовании смывов из брюшной полости свободными опухолевыми клетками, которым были выполнены клинически радикальные операции, карциноматоз брюшины в отдаленные сроки был выявлен у 8,5-16,7% больных [16] (табл. 1).

Таблица 1

Частота выявления свободных опухолевых клеток и развития КБ при КРР

Авторы	Частота опухолевой диссеминации, %	Частота развития карциноматоза брюшины, %
Juhl H. et al., 1994. [12]	23.7-40.3	10.4-15.3
Kanepillos I. et al., 2002. [13]	20.0-42.0	8.9-12.7
McQuellon R. et al., 1997. [14]	19.7-25.1	11.3
Hase K. et al., 1998. [15]	11.5-17.0	16.7
Boku T. et al., 1990. [17]	26.0-32.5	12.5
Pestieau S., Sugarbaker P.H. et al., 2000. [18]	31.5-44.6	13.6-15.9
Roscher M. et al., 1991. [19]	17.3	9.3-11.8
Vogel P. et al., 2000. [20]	35.5-47.2	16.5
Jacquet P. et al., 1994.	7.0-10.5	8.5

По данным литературы [14,17], 3-летняя выживаемость при раке ободочной кишки с синхронным карциноматозом брюшины не превышает 8,0%. По данным ГНЦ колопроктологии МЗ и СР РФ, этот показатель составляет 5,3%. В связи с этим

исследование прогностической значимости микроскопической диссеминации опухолевых клеток в брюшной полости как вероятной причины развития КБ имеет немаловажное значение.

**Частота обнаружения свободных опухолевых клеток в брюшной полости при первичном колоректальном раке, методы забора материала и способы выявления опухолевых клеток.** В период между 1980 и 2004 годами, был опубликован ряд работ с сообщениями о результатах клинических исследований по заболеваемости и прогностическому значению микроскопической диссеминации злокачественных клеток у пациентов перенесших хирургическое лечение по поводу впервые выявленного колоректального рака [7]. Эти исследования были сосредоточены на больных с колоректальным раком, которые подвергались радикальному лечению и не включали больных с признаками гематогенного метастазирования, карциноматоза брюшины или асцита, а так же пациентов, перенесших экстренное хирургическое вмешательство по поводу осложненного колоректального рака. Характеристика результатов проведенных исследований приведена в таблице 2.

Таблица 2

Частота обнаружения свободных опухолевых клеток в брюшной полости при хирургическом лечении колоректального рака

Авторы	Кол-во пациенто в	Методика забора материала	Методика выявления опухолевых клеток	Частота выявления опухолевых клеток,%
ZengZ. et al., 1992. [21]	65	соскоб	цитол	23
Solomon M.J. et al., 1997. [22]	103	соскоб	цитол	15
Uras C. et al., 1996. [23]	72	ПЛ/соскоб	цитол	ПЛ-14/соскоб-42
HorattasM.C. et al., 1997. [24]	50	ПЛ	цитол	10
Kim S.H. et al., 1998. [25]	38	ПЛ	цитол/ИЦХ	не выявлено
Wind P. et al., 1999. [26]	88	ПЛ	цитол	28
Guller U. et al., 2002. [27]	39	ПЛ	ПЦР	15
Yamamoto S. et al., 2003. [28]	189	ПЛ	цитол	6
Ojima H. et al., 2003. [29]	34	ПЛ/соскоб	цитол	ПЛ-3/соскоб-29
Bosch B. et al., 2003. [30]	53	ПЛ	цитол/ИЦХ	17
Kanellos I. et al., 2003. [31]	113	ПЛ	цитол	20
Yang S.H. et al., 2004. [32]	143	ПЛ	цитол/ИЦХ	3

ПЛ-перитонеальный лаваж; Цитол-цитологический метод; ИЦХ-иммуноцитохимический метод; ПЦР-полимеразная цепная реакция.

Несмотря на то, что критерии отбора пациентов были похожи, исследования отличались по методу забора материала и способам выявления атипических клеток. В 8 исследованиях материал для цитологического исследования был собран путем перитонеального лаважа непосредственно сразу после лапаротомии. В некоторых исследованиях забор материала производился сразу после резекции опухоли перед ушиванием брюшной полости [24,25,26,27,28,30,31,32]. Zeng Z. et al., 1992. [21] и Solomon M.J. et al., 1997. [22] получали материал путем взятия соскоба с поверхности брюшины в непосредственной близости от опухолевой ткани, в то время как в 2-х исследованиях использовались оба вышеупомянутых метода [23,29]. Во всех исследованиях, кроме одного использовались традиционные цитологические и/или иммуноцитохимические методы. Guller U. et al., 2002. [27] использовали высокоспецифичную полимеразную цепную реакцию для выявления наличия свободных раковых клеток в брюшной полости.

Wind P. et al., 1999., Guller U. et al., 2002., Bosch B. et al., 2003. [26,27,30] предприняли попытку определить специфичность используемого метода обнаружения опухолевых клеток. С этой целью брались смывы с поверхности брюшины у пациентов с ранее доказанным карциноматозом, а так же у пациентов, не имеющих онкологических заболеваний. В двух из трех исследований специфичность составила 100% [26,27]. В третьем исследовании иммуноцитохимическое исследование у одного из 6 пациентов контрольной группы с дивертикулитом показала специфичность 83% [30]. По данным других авторов, определявших специфичность цитологического метода из 22 пациентов с ранее доказанным карциноматозом брюшины, опухоль - положительными были 19 человек, соответствующая специфичность 86% [26].

Результаты смывов с поверхности брюшины, выполняемые до удаления опухоли были положительными у 3% - 28% больных [23-32]. Выполнение соскобов с серозной оболочки кишки в непосредственной близости от первичной опухоли показало более высокий положительный результат - от 15% до 42% [21,22,23,29]. Uras C. et al., 1996. [23] и Ojima H. et al., 2003. [29] провели испытание специфичности цитологического метода путем взятия соскоба с поверхности брюшины вдали от первичной опухоли. Данные контрольные пробы были положительными в 3% случаев.

Guller U. et al., 2002. [27] и Horattas M.C. et al., 1997. [24] выполняли перитонеальный лаваж до и после резекции опухоли. При этом результаты исследований смывов из брюшной полости изменяются от отрицательных до резекции к положительным после резекции, вероятнее всего в результате манипуляций хирурга во время операции.

**Прогностическое значение микроскопической перитонеальной диссеминации.**

Особый интерес представляют работы в которых изучена зависимость опухоли - положительной цитологии с различными клинико-патологическими параметрами, в том числе с классификацией TNM, степенью дифференцировки опухоли, частотой локорегионарных рецидивов и выживаемостью. В результате ряда исследований установлено, что опухоль - позитивная цитология достоверно коррелирует с более поздними стадиями заболевания, особенно со степенью прорастания опухолью стенки органа (T) [21,23,24,26,31,32]. Однако, Solomon M.J. et al., 1997. [22] не подтвердили эту зависимость в большой серии из 105 пациентов с колоректальным раком. Авторы чаще обнаруживали опухолевые клетки на серозной поверхности резецированных участков брюшины после резекции дистально расположенной опухоли.

Yamamoto S. et al., 2003. [28] и Kanellos I. et al., 2003. [31] считают опухоль - положительную цитологию фактором высокого риска развития местного рецидива опухоли или развития метакронного КБ. Авторы выполнили смывы с поверхности брюшины 113 больным сразу после выполнения лапаротомии и 189 пациентам после резекционного этапа операции. Во всех случаях выполнялась радикальная операция по поводу колоректального рака. Стандартные методики исследования выявили опухолевые клетки у 5,8% и 20% пациентов, соответственно.

Воробьев Г.И. и др., 2005. [16] изучили особенности внутрибрюшной диссеминации опухолевых клеток при раке ободочной кишки методом интраоперационного цитологического исследования смывов из брюшной полости и мазков-отпечатков с серозной оболочки кишки в проекции опухоли.

Цитологическое исследование интраоперационного материала - мазков-отпечатков с серозной оболочки кишки в проекции опухоли и смывов из брюшной полости выполнено у 143 пациентов, которые были оперированы в период с декабря 2001 г. по декабрь 2003 г. с различными стадиями рака ободочной кишки. Во всех наблюдениях по данным обследования и интраоперационной ревизии отдаленных метастазов обнаружено не было. Всем пациентам были выполнены радикальные операции. У большинства больных опухоль локализовалась в сигмовидной кишке. Различные осложнения опухолевого процесса (нарушения кишечной проходимости, перифокальное воспаление) имелись у 86 (60,8%) из 143 больных. Объем оперативного вмешательства на ободочной кишке определялся в зависимости от локализации первичной опухоли. В большинстве случаев операции заканчивались формированием межкишечных соустьев.

У всех 143 пациентов непосредственно после лапаротомии брали смывы из брюшной полости. В проекции опухоли брюшную полость орошали 400 мл 0,9% раствора NaCl и аспирировали для исследования 100 мл. Затем с серозной оболочки кишки в проекции опухоли брали мазки-отпечатки для цитологического исследования. Оперативные вмешательства проводили с соблюдением всех правил асептики. После окончания основного этапа оперативного вмешательства, непосредственно перед ушиванием раны передней брюшной стенки, брюшную полость промывали 2 л 0,9% раствора NaCl с забором последней порции в объеме 100 мл для цитологического исследования. Полученные материалы центрифугировали в течение 5 мин со скоростью 2500 об/мин. При цитологическом исследовании препарата основное внимание было акцентировано на обнаружении опухолевых и диспластически измененных эпителиальных клеток. Также изучались клеточный состав цитологического материала, наличие элементов крови, клеточных элементов воспаления, состояние клеточных элементов мезотелиальной выстилки.

В дальнейшем проводили анализ связи результатов цитологических исследований со следующими факторами: локализация опухоли, размер опухоли, глубина инвазии опухоли, рост опухоли по окружности кишечной стенки, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, степень дифференцировки опухоли.

Авторами не было выявлено зависимости результатов цитологических исследований от пола и возраста, локализации опухоли, метастазов в лимфатических узлах, размера опухоли и степени дифференцировки.

Выявлена зависимость обнаружения опухолевых комплексов при цитологическом исследовании мазков-отпечатков с серозной оболочки кишки в проекции опухоли и смывов из брюшной полости от распространенности опухоли по окружности кишки. При исследовании цитологических препаратов комплексы аденокарциномы были получены только при циркулярном характере роста опухоли. Также выявлена зависимость результатов цитологических исследований от глубины прорастания опухоли. У пациентов с прорастанием опухоли до субсерозного и мышечного слоев при цитологических исследованиях мазков-отпечатков и смывов из брюшной полости опухолевые комплексы не обнаруживались.

Из 90 пациентов с прорастанием опухоли в серозную оболочку (pT4) у 6 (6,7%) в мазках-отпечатках, полученных после лапаротомии, были выявлены комплексы аденокарциномы, у 4 (4,4%) скопления атипичных клеток с полиморфизмом ядер и

явлениями дистрофии, крайне подозрительные на злокачественные опухолевые комплексы. Поскольку нельзя полностью исключить опухолевый характер атипичных клеток, данные результаты исследования могут быть расценены как неблагоприятные и отнесены к предположительным признакам опухолевого процесса. Таким образом, в целом среди пациентов с прорастанием опухоли в серозную оболочку цитологические признаки опухолевого процесса были отмечены у 10 (11,1%).

При цитологическом исследовании смывов из брюшной полости 90 пациентов с прорастанием опухоли в серозную оболочку (pT4) в 4 (4,4%) случаях были выявлены комплексы аденокарциномы после лапаротомии. Несмотря на соблюдение методов абластики при проведении оперативного вмешательства, еще у 1 (1,1%) пациента опухолевые комплексы были выявлены перед ушиванием передней брюшной стенки.

Из 41 пациента с местно-распространенным раком ободочной кишки (pT4) у 11 (26,8%) в мазках-отпечатках были выявлены комплексы аденокарциномы, у 6 (14,6%) — скопления атипичных клеток с полиморфизмом ядер, крайне подозрительные в отношении комплексов аденокарциномы, что вместе составило 17 (41,4%) наблюдений.

При цитологическом исследовании смывов из брюшной полости из 41 пациента с местно-распространенным раком ободочной кишки у 5 (12,2%) были найдены комплексы аденокарциномы после лапаротомии. Наряду с этим еще у 2 (4,9%) пациентов опухолевые комплексы были обнаружены после окончания основного этапа оперативного вмешательства. Таким образом, комплексы аденокарциномы были выявлены у 7 (17,1%) больных перед ушиванием лапаротомной раны.

Результаты данных исследований сопоставимы с приводимыми в литературе данными о частоте выявления опухолевых комплексов при традиционном цитологическом исследовании смывов из брюшной полости (от 7 до 25,1%).

Авторами не была выявлена корреляция результатов цитологического исследования со степенью дифференцировки, локализацией, размером опухоли и метастатическим поражением лимфатических узлов. Почти аналогичные результаты были получены Vogel P., Ruschoff J., Kummel S. et al., 2000. [20]. Однако они обнаружили связь между результатами цитологических исследований и поражением лимфатических узлов.

Циркулярный рост опухоли, а также прорастание опухоли в серозную оболочку были теми факторами, которые коррелировали с результатами цитологических исследований при анализе взаимосвязи между результатами цитологических



исследований и клинико-морфологическими особенностями опухоли у пациентов, перенесших клинически радикальные операции. Однако следует отметить, что свободные опухолевые клетки в брюшной полости не выявлялись при прорастании субсерозного или мышечного слоя, несмотря на циркулярный рост опухоли.

В то же время в большинстве случаев (у 80 пациентов - 88,9%) при установленном во время морфологического исследования препаратов удаленной ободочной кишки истинном прорастании опухоли в серозную оболочку опухолевые комплексы в мазках-отпечатках с серозной оболочки кишки в проекции опухоли не были выявлены, так же как и в 24 (58,5%) случаях местно-распространенного рака ободочной кишки. Цитологическая картина в этих наблюдениях была представлена пролиферирующим мезотелием с явлениями дистрофии, клеточными элементами крови и гигантскими многоядерными клетками. Данный факт может свидетельствовать о том, что используемый авторами традиционный цитологический метод является недостаточно достоверным по сравнению с новыми методиками выявления опухолевых клеток, такими как иммуноцитохимический метод. Борисова О.В. 2010. [33] показала, что иммуноцитохимическое исследование в сложных диагностических случаях повышает результативность цитологического метода: чувствительность с 62% до 93% и специфичность с 95% до 97%. Методика в 79% подтверждает диссеминацию опухоли, заподозренную рутинным цитологическим исследованием, и в 7% позволяет избежать гипердиагностики опухолевого процесса. Иммуноцитохимическое исследование позволяет у 15% больных обнаружить малочисленные опухолевые комплексы, не выявленные при рутинном цитологическом исследовании [33].

**Частота возникновения рецидивов при колоректальном раке.** В 1970-х и 1980-х годах ряд авторов опубликовали результаты ретроспективного исследования, относительно причин развития рецидивов у больных с колоректальным раком. Была выделена серия клинических ретроспективных исследований [34-40], серия исследований после повторных операций [41,42] и исследования после вскрытий пациентов умерших от колоректального рака. [39,43].

Таблица 3

Частота развития местных рецидивов и карциноматоза брюшины после радикальных операций по поводу колоректального рака

Автор	Количество пациентов	Частота развития местного рецидива,	Частота развития карциноматоза,%
-------	----------------------	-------------------------------------	----------------------------------

		%	
Серия клинических ретроспективных исследований			
Malcolm A.W. et al., 1981. [34]	217	5	12
Cass A.W. et al., 1976. [35]	129	18	8
Russel A.H. et al., 1984. [36]	94	7	12
Oslon R.M. et al., 1980. [37]	214	7	-
Minsky B.D. et al., 1988. [38]	294	9	4
Gilbert J.M. et al., 1984. [39]	25	-	-
Jayne D.G. et al., 2002. [40]	1289	-	4.8
Серия исследований после повторных операций			
Gunderson L.L. et al., 1985. [41]	91	48	21
Tong D. et al., 1983. [42]	64	48	44
Серия после аутопсии			
Russel A.H. et al., 1985. [43]	53	38	36
Gilbert J.M. et al., 1984. [39]	45	-	40

По результатам исследований установлено, что местный рецидив развивается в большинстве случаев в области кишечного анастомоза или в области «ложа опухоли». Частота возникновения рецидива после радикальной операции при раке толстой кишки колеблется в пределах от 5% до 18%. Карциноматоз брюшины был зарегистрирован в 4% - 12% после радикальной резекции толстой кишки.

Gunderson L.L. et al., 1985. [41] изучали возможность развития рецидивов у 91 пациентов с раком толстой кишки, которым была выполнена повторная лапаротомия в период от 6 до 12 месяцев после радикальной операции. Локорегиональный рецидив был подтвержден у 48% пациентов. Карциноматоз брюшины в качестве единственного проявления рецидива или в комплексе с местным рецидивом был выявлен в 21% случаев. Tong D. et al., 1983. [42] оценивали группу пациентов которым потребовалась релапаротомия при подозрении на рецидив рака толстой кишки и обнаружили местный рецидив у 48% пациентов и диффузный карциноматоз брюшины у 44%.

Gilbert M.J. et al., 1984. [39] исследовали материал на серии из 45 аутопсий пациентов, которые погибли от колоректального рака. В 40% наблюдений имелся карциноматоз брюшины. Похожее исследование 53-х пациентов, которые погибли от колоректального рака провели Russell A.H., Pelton J., Reheis C.E. et al., 1985. [43]. Они описывают местный рецидив в 38% наблюдений, тогда как в 36% наблюдений имелся карциноматоз брюшины.

Эти данные показывают, что у пациентов с колоректальным раком, рецидивы, как местные, так и в виде карциноматоза являются довольно распространенным явлением.

**Механизм перитонеальной диссеминации опухолевых клеток.** Перитонеальная диссеминация опухоли может быть вызвана двумя типами опухолевых клеток: с одной стороны - это свободные раковые клетки на серозных поверхностях до операции, с другой стороны – это клетки, высвобожденные и распространенные по брюшной полости во время хирургических манипуляций. Первые определяются цитологически в перитонеальной жидкости в 3-28% наблюдений до этапа резекции по поводу рака толстой кишки [23-32]. Хирургические манипуляции вызывают существенное повышение количества свободных раковых клеток до 50-60% [44]. Доказано, что эти свободные раковые клетки жизнеспособны и могут приводить к развитию карциноматоза брюшины. [45,46].

Свободные раковые клетки в течение нескольких минут прикрепляются на поверхности брюшины и не могут быть удалены обычным промыванием брюшной полости. Они обладают высокой способностью к адгезии на раневой поверхности. В дальнейшем они фиксируются с помощью фибриновых структур, и их рост стимулируется факторами тканевой регенерации [46]. Швы при реконструкции гастроинтестинального тракта так же могут содержать раковые клетки. Таким образом, поздно начатая регионарная химиотерапия не имеет воздействия на раковые клетки, которые фиксируются на поверхности брюшины. Поэтому особо актуальной становится адьювантная терапия, направленная на профилактику карциноматоза брюшины. [46,47].

**Выживаемость больных в зависимости от стадии карциноматоза брюшины.** Выживаемость пациентов с колоректальным раком напрямую зависит от стадии карциноматоза брюшины. Разработана самостоятельная классификация карциноматоза брюшной полости, которая основана на учете макроскопической картины диссеминации (таблица 4) [48].

Таблица 4

Классификация карциноматоза брюшной полости.

Стадия	Макроскопические признаки карциноматоза
0	Макроскопических признаков карциноматоза нет
I	Диссеминаты не более 5мм в наибольшем размере, расположены в одной области брюшной полости
II	Диссеминаты не более 5мм в наибольшем размере, расположены

	диффузно в брюшной полости
III	Диссеминаты от 5мм до 2см в наибольшем размере
IV	Крупные диссеминаты более 2см в наибольшем размере

Зависимость продолжительности жизни больных от стадии карциноматоза брюшины представлена в таблице 5 [49].

Таблица 5

Зависимость продолжительности жизни больных колоректальным раком от стадии карциноматоза брюшины.

Стадия	Медиана выживаемости, мес
I	12.5
II	8.3
III	4.4
IV	2.7

**Заключение.** Несмотря на то, что по мнению многих авторов гематогенная и лимфогенная форма метастазирования являются наиболее опасными для пациентов с колоректальным раком, карциноматоз брюшины, обусловленный внутрибрюшинной диссеминацией раковых клеток, является относительно частым явлением у пациентов с КРР. Распространение опухолевых клеток по брюшине является основной причиной неудач хирургического вмешательства, которые приводят к смерти пациентов со злокачественными опухолями органов брюшной полости и малого таза.

По результатам различных исследований частота перитонеального обсеменения во время радикальной хирургической операции при выявленном колоректальном раке, широко варьирует, и составляет от 3% до 28%, что может быть объяснено различными методами обнаружения клеток. Карциноматоз брюшины встречается приблизительно у 7% пациентов во время первичной операции. В дальнейшем, после радикального оперативного лечения, в ходе которого карциноматоз не был выявлен, у 4-19% пациентов он развивается. В случае рецидива колоректального рака карциноматоз выявляют более чем у 44% пациентов.

Доказано, что манипуляции хирургов во время операции увеличивают возможность диссеминации опухолевых клеток от 3-28% непосредственно после лапаротомии до 50-60% после резекции опухоли.

Факторами риска развития карциноматоза брюшины являются: прорастание опухоли серозной оболочки органа, перфорация органа опухолевой тканью, циркулярный

рост опухоли, дистальное расположение опухоли и возможно более низкая степень дифференцировки опухоли.

Так как свободные опухолевые клетки достаточно быстро прикрепляются на поверхности брюшины и обладают высокой способностью к адгезии на поверхности брюшины, традиционная и хорошо зарекомендовавшая себя при лечении больных со злокачественными опухолями ряда внутренних органов системная химиотерапия не оказывает своевременного цитотоксического действия на развитие карциноматоза брюшной полости. Таким образом, у данных больных необходимо применять методы адьювантной локорегионарной химиотерапии интраоперационно или в ближайшее время после операции.

### Литература.

1. Воробьев Г.И., Саламов К.Н., Жученко А.П. и др. // *Вопр. Онкол.* - 1991. - Т.37, №7/8. - С. 864-869.
2. Чиссов В. И., Старинский В. В. Состояние онкологической помощи стран СНГ. — М., 2000. - С 48-51.
3. Schneebaum S., Arnold M.W., Staubus A. et al. // *Ann. Surg. Oncol.* - 1996. - Vol.3, №1. - P. 44-50.
4. Sugarbaker P. H., Monique E.T., Schellinx X.Ch. et al. // *Wld J. Surg.* - 1996. - Vol.20. - P. 585-592.
5. Alien J.I. // *Perspect. Colon Rectal Surg.* - 1995. - Vol.8. - P. 181-202.
6. Fernandez-Lopez F. et al. // *Dis. Colon Rect.* - 1999. - Vol.42, №2. - P. 386-392.
7. Koppe M.J., Boerman O.C., Wim J.G. et al. Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin. Incidence and Current Treatment Strategies // *Ann. Surg.* - 2006. - Vol.243, №2. - P. 212-222.
8. Zeng Z., Cohen A., Hajdu S. et al. Serosal cytologic study to determine free mesothelial penetration of intraperitoneal colon cancer // *Cancer* – 1992. - Vol.70. - P. 737-740.
9. Newland R., Chapuis P., Smyth E. The prognostic value of substaging colorectal carcinoma: A prognostic study of 1117 cases with standardized pathology // *Cancer* — 1987.- Vol.60. - P. 852-857.
10. Russel A., Delton J., Reheis C. et al. Adenocarcinoma of the colon: An autopsy study with implications for new therapeutic strategies // - *Cancer* – 1985. - Vol.56. - P. 1446-1451.
11. Galandiuk S., Wieland H., Moertel C.G. et al. Patterns of recurrence after curative resection of carcinoma of the colon and rectum // *Surg. Gynecol. Obstet.* - 1992. - Vol.174. - P. 27-32.
12. Juhl H., Stritzel M., Wroblewski A. et al. // *Int. J. Cancer.* - 1994. - Vol.57. - P. 330—335.

13. Kanellos I., Demetriades H., Zintzara E. et al. // *Dis. Colon Rect.* - 2003. - Vol.46. - P. 535-539.
14. McQuellon R., Loggie B., Russell G. et al. // *Proc. ASCO.* - 1997. - Abstr. 264.
15. Hase K., Ueno H., Kuranaga N. et al. // *Dis. Colon Rect.* - 1998. - Vol.41. - P. 1134-1140.
16. Воробьев Г.И., Жученко А.П., Капуллер Л.Л. и др. Особенности внутрибрюшинной диссеминации опухолевых клеток при раке ободочной кишки // *Рос. онкол. Журнал* — 2005.- №1. - С. 4-8.
17. Boku T., Nakane Y., Minoura T. et al. // *Br. J. Surg.* - 1990. - Vol.77. - P. 436-439.
18. Pestieau S., Sugarbaker P.H. // *Dis. Colon Rect.* - 2000. - Vol.43. - P. 1341-1348.
19. Roscher R., Frank R., Wagner R. et al. // *Chirurg.* - 1991. - Bd. 62. - S. 201—205.
20. Vogel P., Ruschoff J., Kummel S. et al. // *Dis. Colon Rect.* - 2000. - Vol.43. - P. 92—99.
21. Zeng Z., Cohen A.M., Hajdu S. et al. Serosal cytologic study to determine free mesothelial penetration of intraperitoneal colon cancer // *Cancer* - 1992. - Vol.70. - P. 737—740.
22. Solomon M.J., Egan M., Roberts R.A. et al. Incidence of free colorectal cancer cells on the peritoneal surface // *Dis. Colon Rectum* – 1997. - Vol.40. - P. 1294–1298.
23. Uras C., Altinkaya E., Yardimci H. et al. Peritoneal cytology in the determination of free tumour cells within the abdomen in colon cancer // *Surg. Oncol.* - 1996. - Vol.5. - P. 259–263.
24. Horattas M.C., Evasovich M.R., Topham N. Colorectal carcinoma and the relationship of peritoneal cytology // *Am. J. Surg.* - 1997.- Vol.174. - P. 334–337.
25. Kim S.H., Milsom J.W., Gramlich T.L. et al. Does laparoscopic versus conventional surgery increase exfoliated cancer cells in the peritoneal cavity during resection of colorectal cancer? // *Dis. Colon Rectum* – 1998. - Vol.41. - P. 971–978.
26. Wind P., Norklinger B., Roger V. et al. Long-term prognostic value of positive peritoneal washing in colon cancer // *Scand. J. Gastroenterol.* - 1999. - Vol.34. - P. 606–610.
27. Guller U., Zajac P., Schnider A. et al. Disseminated single tumor cells as detected by real-time quantitative polymerase chain reaction represent a prognostic factor in patients undergoing surgery for colorectal cancer // *Ann. Surg.* - 2002. - Vol.236 – P. 768–775.
28. Yamamoto S., Akasu T., Fujita S. et al. Long-term prognostic value of conventional peritoneal cytology after curative resection for colorectal carcinoma // *Jpn. J. Clin. Oncol.*- 2003. - Vol.33. - P. 33–37.
29. Ojima H., Sasaki S., Fujisawa T. et al. Utility of serosal stamp cytology as an indicator for high-risk peritoneal metastasis in colorectal cancer surgery // *Hepatogastroenterology* - 2003. - Vol.50. P. 87–90.

30. Bosch B., Guller U., Schnider A. et al. Perioperative detection of disseminated tumour cells is an independent prognostic factor in patients with colorectal cancer // *Br. J. Surg.* - 2003. - Vol.90. - P. 882– 888.
31. Kanellos I., Demetriades H., Zintzaras E. et al. Incidence and prognostic value of positive peritoneal cytology in colorectal cancer // *Dis. Colon Rectum* – 2003. - Vol.46 – P. 535–539.
32. Yang S.H., Lin J.K., Lai C.R. et al. Risk factors for peritoneal dissemination of colorectal cancer // *J. Surg. Oncol.* - 2004. - Vol.87. - P. 167–173.
33. Борисова О.В. Современные возможности цитологического метода в исследовании плевральных и перитонеальных экссудатов: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., - 2010. – 19с
34. Malcolm A.W., Perencevich N.P., Olson R.M. et al. Analysis of recurrence patterns following curative resection for carcinoma of the colon and rectum // *Surg. Gynecol. Obstet.*- 1981. - Vol.152. - P. 131–136.
35. Cass A.W., Million R.R., Pfaff W.W. Patterns of recurrence following surgery alone for adenocarcinoma of the colon and rectum // *Cancer* – 1976. - Vol.37. - P. 2861–2865.
36. Russell A.H., Tong D., Dawson L.E. et al. Adenocarcinoma of the proximal colon: sites of initial dissemination and patterns of recurrence following surgery alone // *Cancer* – 1984. - Vol.53. - P. 360 –367.
37. Olson R.M., Perencevich N.P., Malcolm A.W. et al. Patterns of recurrence following curative resection of adenocarcinoma of the colon and rectum // *Cancer* – 1980. - Vol.45. - P. 2969 – 2974.
38. Minsky B.D., Mies C., Recht A. et al. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum: I. Patterns of failure and survival // *Cancer* – 1988. - Vol.61. - P. 1408 –1416.
39. Gilbert J.M., Jeffrey I., Evans M. et al. Sites of recurrent tumour after ‘curative’ colorectal surgery: implications for adjuvant therapy // *Br J Surg.* - 1984. - Vol.71. - P. 203–205.
40. Jayne D.G., Fook S., Loi C. et al. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer // *Br. J. Surg.* - 2002. - Vol.89. - P. 1545–1550.
41. Gunderson L.L., Sosin H., Levitt S. Extrapelvic colonareas of failure in a reoperation series: implications for adjuvant therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 1985. - Vol.11. - P. 731– 741.
42. Tong D., Russell A.H., Dawson .LE. et al. Second laparotomy for proximal colon cancer: sites of recurrence and implications for adjuvant therapy // *Am. J. Surg.* - 1983. - Vol.145. - P. 382–386.

43. Russell A.H., Pelton J., Reheis C.E. et al. Adenocarcinoma of the colon: an autopsy study with implications for new therapeutic strategies // *Cancer* – 1985. - Vol.56. - P. 1446–1451.
44. Hansen E., Wolff N., Knuechel R. et al. Tumor cells in blood shed from the surgical field // *Arch. Surg. Oncol.* - 1995. - Vol.130. - P. 387-393.
45. Izuka Y., Kaneshita S., Taneda O. et al. Intraperitoneal free cancer cells and their viability in gastric cancer // *Cancer* – 1979. - Vol.44. - P. 1476-1486.
46. Tanida O., Kaneshima S., Izuka Y. et al. Viability of intraperitoneal free cancer cells in patients with gastric carcinoma // *Acta. Cytol.* - 1982. - Vol.26 – P. 681-687.
46. Gunji Y., Gorelik E. Role of fibrin coagulation in protection of murine tumor cells from destruction by cytotoxic cells // *Cancer Res.* - 1985. - Vol.15. - P. 579-582.
47. Gunduz N., Fisher B., Saffer E. Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor // *Cancer Res.* - 1979. - Vol.39. - P. 3861-3865.
48. Gffly F.N., Carry P.Y., Sayag A.C. et al. Regional chemotherapy (with mitomycin C) and intraoperative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis // *Hepato-Gastroenterology* – 1994. - Vol.41. - P. 124-129.
49. Sadeghi B., Arvieux C., Glehen O. et al. Peritoneal carcinomatosis // *Cancer* – 2000. - Vol.88 – P. 360-365.