

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-211-3-22-27>

Метастатический колоректальный рак

Цыганкова М. В., Ткаченко Е. В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, (Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68.)

Для цитирования: Цыганкова М. В., Ткаченко Е. В. Метастатический колоректальный рак. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;211(3): 22–27. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-22-27

✉ Для переписки:

Цыганкова

Мария

Владимировна

tsygankovva98

@mail.ru

Цыганкова Мария Владимировна, клинический ординатор 1 года по специальности «Онкология»;

ORCID: 0000-0003-4424-0850

Ткаченко Елена Викторовна, к.м.н., врач-онколог, заведующая отделением краткосрочной ПОЛТ, научный сотрудник НОИМТОиР, доцент отдела УМП; ORCID: 0000-0001-6375-8335

Резюме

В данной статье представлен клинический случай пациента с колоректальным раком (КРР), который был диагностирован на этапе метастатического генерализованного процесса, в связи с длительным бессимптомным течением, неспецифичностью симптомов и трудностью первичной диагностики. Рассматриваются особенности ведения, а также возможности лечения пациента с метастатическим колоректальным раком (мКРР) на современном этапе. Данное клиническое наблюдение демонстрирует актуальность поиска новых методов диагностики, схем лечения и принципов профилактики КРР.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак; лекарственная терапия; КРР; мКРР; клинический случай.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: EZA0XZ





Metastatic colorectal cancer

M. V. Tsygankova, E. V. Tkachenko

N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, (68, Leningradskaya Street, St. Petersburg, 197758, Russia)

For citation: Tsygankova M. V., Tkachenko E. V. Metastatic colorectal cancer. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;211(3): 22–27. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-22-27

✉ *Corresponding author:*

Maria V. Tsygankova
tsygankovva98@mail.ru

Maria V. Tsygankova, clinical resident oncologist; ORCID: 0000–0003–4424–0850
Elena V. Tkachenko, M.D., associate professor; ORCID: 0000–0001–6375–8335

Summary

This article presents a clinical case of a patient with colorectal cancer (CRC), who was diagnosed at the stage of a metastatic generalized process, due to a long asymptomatic course, non-specific symptoms and the difficulty of primary diagnosis. The features of management, as well as the possibilities of treating a patient with metastatic colorectal cancer (mCRC) at the present stage, are considered. This clinical observation demonstrates the relevance of the search for new diagnostic methods, treatment regimens and principles for the prevention of CRC.

Keywords: metastatic colorectal cancer; drug therapy; CRR; mCRC; clinical case

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Колоректальный рак (КРР) является третьим по распространенности раком в мире и является второй по значимости причиной смерти от рака. Каждый год в мире регистрируется 1,1 млн новых случаев заболевания [1]. Летальность при КРР высока: до 50% пациентов погибают от прогрессирования заболевания в течение 3–5 лет. У трети из числа оперированных диагностируют отдаленные метастазы, чаще всего – в печени [2]. Клинические случаи КРР в мировой практике характеризуются трудностью его диагностики, осложняющей назначение своевременного лечения, а также прогнозирование динамики заболевания, связанной с метастазированием опухоли. В связи с этим более 70% пациентов обращаются на поздних стадиях болезни. Известно, что КРР отличается своей клинической агрессивностью, часто имеет неблагоприятное течение и неудовлетворительные отдаленные результаты [3].

У 3–5% пациентов развитие рака ободочной кишки связано с наличием известных наследственных синдромов, наиболее распространенные из которых – синдром Линча, семейный аденоматоз толстой кишки и MutYH-ассоциированный полипоз. У остальных пациентов рак ободочной кишки и ректосигмоидного отдела носит спорадический характер [4].

В качестве факторов риска развития данной патологии рассматриваются хронические воспалительные заболевания толстой кишки (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), курение,

употребление алкоголя, преобладание в пищевом рационе красного мяса, сахарный диабет, ожирение или повышенный индекс массы тела, малоподвижный образ жизни [5–7].

Клиническая картина характеризуется наличием достаточно неспецифических жалоб, таких как боли в животе, метеоризм, нестабильность стула, боль при дефекации, тенезмы, отсутствие аппетита, слабость, быстрая утомляемость. Очень важно обращать внимание на симптомы – «красные флаги»: немотивированная потеря веса, лихорадка, наличие крови в кале, анемия, лейкоцитоз, увеличение СОЭ [8].

КРР может на протяжении длительного времени протекать бессимптомно. В связи с этим, более 70% пациентов обращаются за медицинской помощью на поздних стадиях с связи с формированием осложнений, таких как острая кишечная непроходимость, кишечное кровотечение. С такими пациентами и сталкиваются впервые врачи-хирурги и врачи скорой медицинской помощи [8–9].

Диагноз КРР основывается на данных осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологического заключения [10].

Для дальнейшей тактики оценивается статус заболевания с точки зрения резектабельности имеющихся метастазов, пациент обсуждается в составе мультидисциплинарной команды и в зависимости от функционального статуса пациента выбирается его дальнейшая тактика ведения на последующих этапах [10–11].

Клинический случай

Пациент К., 46 лет, из анамнеза заболевания: считает себя больным с апреля 2013 года, когда впервые появились запоры, боли в нижних отделах живота, больше в левой половине, 2 эпизода диареи. Обратился в медицинское учреждение по месту жительства, был осмотрен хирургом, по заключению которого: в левой подвздошной области пальпируется сигмовидная кишка каменистой плотности, неровная, бугристая. Были проведены лабораторные и инструментальные исследования в объеме:

МСКТ органов брюшной полости, по данным которого: очаговое единичное образование правой доли печени (mts), увеличение лимфоузлов брюшной полости и малого таза;

МСКТ органов грудной клетки, в заключении: очагово-инфильтративных изменений не выявлено;

Колоноскопия: в области дистальной трети сигмовидной кишки определяется инфильтративно-бластоматозный процесс, обтурирующий просвет кишки. Выполнена биопсия, при которой отмечена выраженная контактная кровоточивость и ломкость тканей. Заключение: обтурирующий рак дистальной трети сигмовидной кишки, смешанная форма роста.

Гистологическое исследование: умереннодифференцированная аденокарцинома с изъязвлением, очагами некрозов, кровоизлияниями, инвазией в брыжейку.

На основании жалоб, данных анамнеза, физикального осмотра и дополнительных методов исследования был выставлен диагноз: Рак нисходящего отдела толстой кишки (умереннодифференцированная аденокарцинома) T4NxM1 (her, oss).

По установлении диагноза пациенту было выполнено хирургическое лечение в объеме паллиативной расширенной комбинированной левосторонней гемиколэктомии, оментэктомии с париетальной перитонеумэктомией малого таза. Через 4 дня после данной операции была выполнена релапаротомия по поводу устранения спаечной тонкокишечной непроходимости. Далее в пациент получил 2 цикла полихимиотерапии (ПХТ) по схеме XELOX и 9 циклов ПХТ по схеме FOLFOX-6.

После 4-х курсов ПХТ было выполнено контрольное обследование:

МСКТ органов брюшной полости, в заключении: очаговое образование в правой доле печени 11,7 мм, что было интерпретировано, как стабилизация процесса.

МСКТ органов грудной клетки, в заключении: очагово-инфильтративных изменений не выявлено.

После 9-ти курсов ПХТ также было выполнено контрольное МСКТ органов брюшной полости: прогрессирование заболевания: увеличение образования в печени (19×15 мм) (25%), появления асцита.

Далее в течение 3-х месяцев пациент получал в монокимиотерапию (МХТ) капецитабином. У пациента возникли осложнения, такие как диарея 2 степени, стоматит 3 степени, ладонно – подошвенный синдром 2 степени, в связи с чем было принято решение отменить данный препарат.

После проведенного лечения было выполнено МСКТ органов брюшной полости, по данным которого: прогрессирование в виде метастатического поражения плевры справа, асцита, появления канцероматоза брюшины.

Была выполнена диагностическая видеоторакоскопия справа, биопсия плевры, плевродез.

В связи с прогрессированием заболевания выполнена смена линии химиотерапии (ХТ). Пациент получил 12 циклов ПХТ по схеме FOLFIRI.

После 4 циклов ПХТ по схеме FOLFIRI было выполнено контрольное МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости (рис. 1–4), по данным которого: множественные узловые образования на реберной и междолевой плевре справа размерами до 15×8 мм. Небольшое количество жидкости в правой плевральной полости. По сравнению с исследованием от 24.03.2014 г. – появление гиподенсных очагов с нечеткими и неровными контурами: в S8 6 мм и 5 мм, в S6 6 мм – mts. На границе S46 и S5 сохраняется гиподенсное слабоинтенсивное образование с нечеткими неровными контурами с локальным уплотнением в центре, размеры которого уменьшились до 9 мм (ранее 11 мм). В S6 по наружному контуру печени сохраняется гиподенсное образование, размеры которого уменьшились до 11×7 мм (ранее 18×15 мм). Отмечается появление очагов с четкими и ровными контурами в телах позвонков L1 9×10 мм, L4 7×5 мм, грудине 10×13 мм.

Заключение: Состояние после ВТС справа, биопсии плевры. Метастатическое поражение плевры справа. Тромбоз ветвей правой легочной артерии. Правосторонний экссудативный плеврит. Метастатическое поражение костей. По сравнению с исследованием от 24.03.2014 г. разнонаправленная динамика в печени.

В связи с появлением метастатических очагов в костях позвоночника к терапии с 6 цикла был добавлен таргетный препарат бевацизумаб и препарат из группы остеомодифицирующих агентов (ОМА) золедроновая кислота.

По данным последнего обследования: МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза: по сравнению с предыдущим КТ-исследованием – стабилизация процесса (некоторое уменьшение количества жидкости в плевральной полости с двух сторон).

По окончании лечения пациенту был выставлен диагноз: Рак нисходящего отдела толстой кишки (умереннодифференцированная аденокарцинома) pT4NxM1 (her, oss). Паллиативная расширенная комбинированная левосторонняя гемиколэктомия, оментэктомия с париетальной перитонеумэктомией малого таза. Релапаротомия, устранение спаечной тонкокишечной непроходимости. 2 цикла ПХТ по схеме XELOX. 9 циклов ПХТ по схеме FOLFOX-6. Прогрессирование заболевания (увеличение mts в печени). МХТ капецитабином. Прогрессирование заболевания (mts в плевре). Диагностическая видеоторакоскопия справа, биопсия плевры, плевродез. 2 линия ХТ по схеме FOLFIRI+бевацизумаб+золедроновая кислота (12 циклов). Стабилизация процесса.

Рисунок 1. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки, аксиальный срез: метастатическое поражение плевры справа.

Figure 1. Multispiral computed tomography of the chest, axial section: metastatic lesion of the pleura on the right.



Рисунки 2–4. Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости, аксиальный срез: метастатическое поражение печени.
Figures 2–4.

Multispiral computed tomography of abdominal organs, axial section: metastatic liver lesion.



Обсуждения

Данный клинический случай представляет интерес с нескольких точек зрения. Во первых, достаточно молодой возраст пациента, что говорит о тенденции к омоложению КРР. Во вторых, на данном примере подтверждается факт длительного бессимптомного течения заболевания, что затрудняет диагностику и назначение своевременного лечения. Пациент обратился за медицинской помощью с появлением симптомов, которые возникли уже на этапе метастатического генерализованного процесса. Клиническая картина КРР зависит, прежде всего, от локализации, размеров опухоли, гистологического подтипа, состояния иммунного и соматического статуса пациента, а также сопутствующей патологии. Трудности диагностики связаны с неспецифичностью симптомов заболевания, поэтому так важно обращать

внимание на симптомы «тревоги», которые помогут правильно определить вектор диагностического поиска.

В настоящее время основным методом лечения КРР остаётся хирургический. 5 – летняя выживаемость после радикальных операций составляет около 70% [8].

Что же касается метастатического колоректального рака (мКРР), необходимо помнить, что пациент, попавший в медицинское учреждение общехирургического профиля и признанный неоперабельным, должен быть переведён в референсный онкологический центр для решения вопроса об операбельности и резектабельности метастазов [10].

Лечение мКРР может быть как местным, так и системным. В качестве местного лечения

применяются такие методики, как локальное абляционное хирургическое лечение, радиочастотная абляция, стереотаксическая лучевая терапия, а также внутриаартериальное локальное введение радиофарм- и химиопрепаратов [10–11].

В качестве системного лечения применяется лекарственная противоопухолевая терапия. За последние 10 лет возможности лечения мКРР значительно увеличились с появлением множества различных схем и линий химио-, таргетной и иммунотерапии [9–11].

Лекарственная терапия пациента с нерезектабельным мКРР подбирается с учётом коморбидности и курабельности, возраста пациента, наличия мутаций в генах RAS и BRAF, локализации опухолевого процесса [11–12].

Необходимо помнить о нежелательных эффектах лекарственной терапии, наиболее распространённые из которых: тошнота, рвота, диарея, стоматит, акнеподобная сыпь, угнетение функции костного мозга, ладонно-подошвенный синдром, артериальная тромбоэмболия. В таком случае стоит вовремя их распознавать, нивелировать и подбирать другую линию терапии с учётом особенностей данного клинического случая [11, 13].

Заключение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует тенденцию к омоложению КРР, трудность диагностики и назначения своевременного лечения, связанные с длительным бессимптомным течением заболевания. В то же время, КРР даже на поздних стадиях перестал считаться фатальным заболеванием, что обусловлено инновационными

В соответствии с клиническими рекомендациями, утверждённых Минздравом РФ, по ведению пациентов с КРР 2020 года, пациентам с мКРР, нерезектабельными метастазами и бессимптомной первичной опухолью рекомендуется не удалять первичную опухоль. По результатам двух проспективных рандомизированных исследований удаление бессимптомной первичной опухоли при нерезектабельных метастазах не улучшает ни выживаемость без прогрессирования, ни общую выживаемость, однако ухудшает переносимость химиотерапии [13].

Одной из особенностей данного клинического случая является отсутствие значимых нежелательных явлений в течение всего срока лекарственной противоопухолевой терапии 2-й линии, которые могли бы привести к нарушению интервалов лечения, необходимости редукции дозы, либо усугубивших течение сопутствующих заболеваний, благодаря чему удалось получить стойкую стабилизацию процесса. За время лечения пациент вёл активный образ жизни, занимался спортом.

Продолжительность жизни пациента с момента постановки диагноза составила более 2-х лет, в то время как медиана общей выживаемости больных мКРР не превышает 21 месяца [8].

методами лечения в области хирургии, лекарственной и лучевой терапии. Данный клинический случай показывает, что правильно подобранные схемы лечения позволяют получить продолжительный и стабильный ответ, что способствует улучшению качества жизни пациента и показатели общей выживаемости.

Литература | References

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Мalignant neoplasms in Russia in 2017. Moscow, 2018. (In Russ.)
Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2017 г. – Москва, 2018.
3. Krzystek-Korpacka M., Zawadzki M., Kapturkiewicz B. et al. Subsite heterogeneity in the profiles of circulating cytokines in colorectal cancer. *Cytokine.* 2018 Oct;110:435–441. doi: 10.1016/j.cyto.2018.05.015.
4. Tsukanov A. S., Shelygin Yu. A., Frolov S. A. et al. [Recommendations for the selection of patients for molecular genetic diagnosis of Lynch syndrome]. Guidelines. Moscow, 2019. (in Russ.)
Цуканов А. С., Шельгин Ю. А., Фролов С. А. и др. Рекомендации по отбору пациентов для молекулярно-генетической диагностики синдрома Линча. Методические рекомендации. – Москва, 2019.
5. Theodoratou E., Farrington S. M., Tenesa A. et al. Associations between dietary and lifestyle risk factors and colorectal cancer in the Scottish population. *Eur J Cancer Prev.* 2014;23:8–17. doi:10.1097/cej.0b013e-3283639fb8.
6. Rasool S., Kadla S. A., Rasool V., et al. A comparative overview of general risk factors associated with the incidence of colorectal cancer. *Tumor Biol.* 2013;34:2469–76. doi:10.1007/s13277–013–0876-y.
7. Esposito K., Chiodini P., Capuano A. et al. Colorectal cancer association with metabolic syndrome and its components: a systematic review with meta-analysis. *Endocrine.* 2013;44:634–47. doi:10.1007/s12020–013–9939–5.
8. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
9. Malvezzi M., Carioli G., Bertuccio P. et al. European cancer mortality predictions for the year 2018 with focus on colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2018;29:1016–1022. doi:10.1093/annonc/mdy033.
10. Osterlund P., Salminen T., Soveri L. M., et al.; Members of The RAXO study group are collaborators of this study and are listed in Appendix Table 4B. Repeated central-

- ized multidisciplinary team assessment of resectability, clinical behavior, and outcomes in 1086 Finnish metastatic colorectal cancer patients (RAXO): A nationwide prospective intervention study. *Lancet Reg Health Eur*. 2021 Jan 29;3:100049. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100049.
11. Lévi F. A., Boige V., Hebbar M. et al. Conversion to resection of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery infusion of combined chemotherapy and systemic cetuximab in multicenter trial OPTILIV. *Ann Oncol*. 2016;27:267–274. doi:10.1093/annonc/mdv548.
12. Modest D. P., Denecke T., Pratschke J. et al. Surgical treatment options following chemotherapy plus cetuximab or bevacizumab in metastatic colorectal cancer-central evaluation of FIRE-3. *Eur J Cancer*. 2018;88:77–86. doi:10.1016/j.ejca.2017.10.028.
13. [Malignant neoplasms of the colon and rectosigmoid]. Clinical guidelines. 2020, pp. 1–70. (in Russ.)
- Клинические рекомендации – Злокачественные новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела – 2020. С. 1–70.