

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Н.Н. БУРДЕНКО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КОРОТКИХ Николай Николаевич

**СЕЛЕКТИВНАЯ ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ МАСЛЯНАЯ ЭМБОЛИЗАЦИЯ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
ОСЛОЖНЕННОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ**

14.01.17 – хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор Ачкасов Сергей Иванович

Воронеж 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ (обзор литературы)	15
1.1. Эпидемиология рака прямой кишки	15
1.2. Хирургическое лечение рака прямой кишки	18
1.3. Комбинированные и комплексные методы лечения рака прямой кишки.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	58
2.1. Дизайн исследования.....	58
2.2. Материалы исследования и анализ клинических наблюдений.....	61
2.3. Методы обследования	69
2.4. Оценка эффективности лечения	75
2.5. Кровоснабжение прямой кишки и его особенности	77
2.6. Одномоментная селективная масляная эмболизация прямокишечных артерий	81
2.6.1. Показания и противопоказания к одномоментной селективной масляной эмболизации прямокишечных артерий.....	82
2.6.2. Методика одномоментной селективной масляной эмболизации прямокишечных артерий	85
2.7. Методы статистического анализа.....	94
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЭМБОЛИЗАЦИИ И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ	95
3.1. Оценка регрессии опухоли прямой кишки после проведения селективной масляной эмболизации ректальных артерий	95
3.2. Осложнения предоперационной лучевой терапии и оценка ее эффективности.....	101
3.3. Результаты морфологического исследования удаленных препаратов.....	106
ГЛАВА 4. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ.....	116
4.1. Техника операций по поводу рака прямой кишки	116

4.2. Виды оперативных вмешательств в сравниваемых группах.....	124
4.3. Факторы прогноза выполнения сфинктеросохраняющих операций...	129
ГЛАВА 5. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ	133
5.1. Интраоперационная кровопотеря и продолжительность операций ...	134
5.2. Интраоперационные осложнения оперативных вмешательств в сравниваемых группах больных.....	136
5.3. Послеоперационные осложнения в исследуемых группах больных...	143
ГЛАВА 6. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ.....	147
6.1. Отдаленные результаты лечения больных осложненным раком прямой кишки, перенесших эндоваскулярное лечение	149
<i>6.1.1. Рецидивы заболевания и выживаемость больных</i>	<i>149</i>
<i>6.1.2. Качество жизни пациентов</i>	<i>158</i>
6.2. Отдаленные результаты хирургического лечения осложненного рака прямой кишки.....	164
<i>6.2.1. Рецидивы заболевания и выживаемость больных</i>	<i>164</i>
<i>6.2.2. Качество жизни пациентов</i>	<i>178</i>
6.3. Отдаленные результаты комплексного лечения больных раком прямой кишки с применением предоперационной лучевой терапии	181
<i>6.3.1. Рецидивы заболевания и выживаемость больных</i>	<i>181</i>
<i>6.3.2. Качество жизни пациентов</i>	<i>192</i>
6.4. Сравнительный анализ отдаленных результатов проведения предоперационной эмболизации ректальных артерий и хирургического лечения осложненного рака прямой кишки.....	194
6.5. Сравнительный анализ отдаленных результатов применения предоперационной эмболизации ректальных артерий и предоперационной лучевой терапии при раке прямой кишки	201
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	207
ВЫВОДЫ.....	233
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	237
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК	238

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БАР – брюшно-анальная резекция

БПЭ – брюшно-промежностная экстирпация

ВПА – внутренняя подвздошная артерия

ВРА – верхняя ректальная артерия

Гр – Грей, единица поглощенной дозы ионизирующего излучения (СИ)

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИВТХГ – интраоперационная внутритазовая химиотерапия с гипертермией

НБА – нижняя брыжеечная артерия

ПЛТ – предоперационная лучевая терапия

РОД – разовая очаговая доза

РЭВ – рентгеноэндоваскулярные вмешательства

СОД – суммарная очаговая доза

ХЛТ – химиолучевая терапия

5-ФУ – 5-фторурацил

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость колоректальным раком в настоящее время занимает второе место по частоте среди злокачественных опухолей пищеварительного тракта. По данным мировой статистики, за последние пять десятилетий колоректальный рак в структуре онкологической заболеваемости прочно удерживает 3–4-е место [79, 165]. При этом отмечается неуклонное увеличение случаев возникновения рака прямой кишки. Так, в 2016 году раком прямой кишки заболели 1 360 600 жителей планеты: 746 300 мужчин и 614 300 женщин, а умерло от этого заболевания 694 000 человек [87]. В настоящее время рак прямой кишки занимает первое место по темпам прироста заболеваемости среди других злокачественных новообразований во всех экономически развитых странах, в том числе и в России [35]. В структуре смертности от злокачественных новообразований в нашей стране рак прямой кишки занимает третье место среди мужчин и четвертое место среди женщин. За период с 2001 по 2011 год в России распространенность злокачественных новообразований прямой кишки, ректосигмоидного отдела и ануса выросла с 60 до 87,9 больных на 100 000 населения [26].

Наиболее сложная категория больных раком прямой кишки – это пациенты с осложненными формами заболевания, прежде всего с местнораспространенными опухолями. Под ними следует понимать циркулярные или субциркулярные новообразования больших размеров, инфильтрирующие все слои стенки кишки и параректальную клетчатку, а также опухоли, распространяющиеся на собственную фасцию прямой кишки и окружающие структуры малого таза [76, 100, 135].

В зависимости от стадии заболевания лечение рака прямой кишки может быть ограничено хирургическим вмешательством или сочетаться с другими методами противоопухолевого воздействия. Наиболее распространенными из них являются лучевая терапия (пред- и послеоперационная) и химиотерапия (системная и регионарная), а также различные сочетания этих

методов [9, 82, 95]. Кроме этого, продолжается поиск новых способов воздействия на злокачественные новообразования прямой кишки.

До настоящего времени 70–80 % пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу рака прямой кишки, подвергаются стойкой инвалидизации, так как у них формируется пожизненная колостома. Из этого числа больных 30 % случаев составляет БПЭ прямой кишки с формированием постоянной колостомы на передней брюшной стенке (выполняется при нижеампулярной локализации рака прямой кишки). Еще в 40–50 % наблюдений при расположении злокачественных новообразований в средне- и верхнеампулярном отделах выполняются такие хирургические вмешательства, как БАР прямой кишки с формированием колостомы и операция Гартмана. Наиболее часто данному виду оперативных вмешательств подвергаются пациенты с осложненным характером заболевания, а также с местнораспространенным раком прямой кишки [18, 70]. Реабилитация этой категории больных представляет огромную социальную проблему и является наиболее сложной задачей реконструктивно-восстановительной колоректальной хирургии.

Целесообразность использования комбинированных методов лечения рака прямой кишки становится очевидна. Вместе с тем, несмотря на определенный успех комбинированных методов лечения, отдаленные результаты оставляют желать лучшего.

В последние 20 лет приоритетом в лечении местнораспространенных опухолей обладает предоперационная ХЛТ, которая способствует переходу опухолей из нерезектабельного состояния в резектабельное и повышает радикализм хирургического вмешательства [106, 107, 263]. Однако применение этого метода приводит к значительному увеличению сроков лечения в связи с отсрочкой выполнения радикальной операции, обусловленной длительным периодом проведения облучения (от 2–3 до 5–6 недель), а также может привести к развитию лучевых повреждений, обуславливающих в свою очередь возникновение операционных и

послеоперационных осложнений. Кроме этого, ряд исследователей утверждают, что применение классических режимов фракционирования лучевой терапии является малоперспективным в силу относительно низкой радиочувствительности аденогенных опухолей прямой кишки, длительности митотического цикла и высокой репаративной способности аденогенного рака прямой кишки после сублетальных повреждений [62, 110].

Проявлениями отрицательного эффекта лучевого воздействия считаются ухудшение общего состояния пациентов, нарушение гомеостаза, затягивание сроков хирургического вмешательства, возникновение во время операции дополнительных технических трудностей, увеличение риска послеоперационных осложнений; прогрессирование нарушений иммунной защиты (появление радиочувствительных лимфоцитов в крови). Все указанные отрицательные эффекты характерны для традиционных режимов неoadъювантной лучевой терапии мелкими фракциями (по 2 Гр до СОД 40–44 Гр). Кроме этого, методы лучевого воздействия имеют целый ряд противопоказаний, таких как анемия, сердечно-сосудистые заболевания, часто встречающиеся у пожилых пациентов. Использование лучевой терапии также ограничено анатомическими особенностями: она применяется при опухолях, расположенных в нижне- и среднеампулярном отделе прямой кишки. Часто местнораспространенные опухоли имеют достаточно большую протяженность и переходят на верхнеампулярный отдел прямой кишки – в брюшную полость, туда, где лучевая терапия не применяется в связи с возможным облучением тонкой кишки, что связано с риском серьезных осложнений. Наконец, одним из абсолютных противопоказаний для проведения ПЛТ является осложненный характер течения рака прямой кишки. Основные осложнения заболевания – нарушение кишечной проходимости, перифокальное воспаление, реже – кровотечение из опухоли и абсцедирование [99, 130, 149].

Анализ отдаленных результатов хирургического лечения рака прямой кишки показывает, что неудачи его главным образом обусловлены

появлением местных рецидивов и метастазов опухоли в ближайшие годы после выполнения, казалось бы, радикальной операции. Развитие рецидивов заболевания связано прежде всего с диссеминацией опухолевых комплексов по кровеносным и лимфатическим сосудам, реже – с имплантационным типом метастазирования.

Поиск путей улучшения результатов лечения рака прямой кишки привел к разработке метода эндоваскулярных вмешательств на сосудах, кровоснабжающих прямую кишку, который пока не используется в широкой клинической практике [34, 59]. В качестве неoadъювантной терапии у больных осложненными, в том числе местнораспространенными, формами рака прямой кишки было предложено использовать одномоментную селективную эндоваскулярную масляную эмболизацию верхней, средней и нижней прямокишечных артерий. Можно предположить, что сочетанное применение новой рентгеноэндоваскулярной методики и сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств при лечении рака прямой кишки, в том числе осложненных его форм, позволит снизить вероятность местного рецидивирования и улучшить показатели выживаемости больных. Это направление практически не освещено в специальной литературе, что повышает научный и практический интерес к существующей проблеме.

На основании изложенного можно говорить об актуальности и большой социальной значимости темы настоящего исследования.

Цель исследования – улучшение результатов лечения больных осложненным раком прямой кишки за счет селективной эндоваскулярной масляной эмболизации прямокишечных артерий.

Задачи исследования

1. Изучить особенности кровоснабжения прямой кишки из бассейнов нижней брыжеечной и внутренней подвздошной артерий с использованием метода селективной ангиографии.

2. Разработать и внедрить в клиническую практику метод одномоментной многоуровневой селективной внутриартериальной масляной эмболизации верхних, средних и нижних прямокишечных артерий у больных осложненными формами рака прямой кишки, имеющих противопоказания к ПЛТ.

3. Оценить регрессию опухоли прямой кишки после проведения одномоментной многоуровневой селективной внутриартериальной масляной эмболизации верхних, средних и нижних прямокишечных артерий на основании клинических, инструментальных и морфологических методов исследования.

4. Сравнить непосредственные результаты эндоваскулярного и лучевого методов лечения рака прямой кишки с хирургическим лечением.

5. Провести сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных, подвергшихся хирургическому вмешательству и неoadьювантной терапии с одномоментной многоуровневой селективной внутриартериальной масляной эмболизацией верхних, средних и нижних прямокишечных артерий при осложненном раке прямой кишки.

6. Проанализировать отдаленные результаты применения ПЛТ и одномоментной многоуровневой селективной внутриартериальной масляной эмболизации прямокишечных артерий при раке прямой кишки.

7. Изучить качество жизни больных в анализируемых группах исследования.

8. Определить показания и противопоказания к применению одномоментной многоуровневой селективной внутриартериальной масляной эмболизации прямокишечных артерий при осложненном раке прямой кишки.

Научная новизна исследования

В диссертации разработана методика одномоментной многоуровневой селективной внутриартериальной масляной эмболизации верхних, средних и нижних прямокишечных артерий. Доказана возможность проведения

одной ангиографической процедуры и выполнения при этом селективной катетеризации всех прямокишечных артерий, отходящих из различных сосудистых бассейнов. Впервые определены дозировка и концентрация безопасного введения эмболизирующего агента при выполнении селективной внутриартериальной масляной эмболизации прямокишечных артерий.

Впервые на большом клиническом материале проведены сравнительный анализ и оценка различных методов лечения рака прямой кишки: комбинированного с применением предложенного метода масляной эмболизации прямокишечных артерий, хирургического и предоперационного лучевого.

Было установлено, что проведение предложенной методики эндоваскулярного лечения достоверно ($p < 0,05$) увеличивает возможности выполнения сфинктеросохраняющих (с 60% до 80,8%) и реконструктивно-пластических операций (с 16,7% до 63,5%).

Изучены частота и структура непосредственных и отдаленных результатов при хирургическом и комбинированном лечении рака прямой кишки в зависимости от метода предпринятого лечения. Впервые проведен анализ эффективности методики применения одномоментной многоуровневой селективной внутриартериальной масляной эмболизации верхних, средних и нижних прямокишечных артерий при лечении рака прямой кишки, ее влияния на отдаленные результаты лечения. Эффективность проведенного лечения оценивалась на основе анализа частоты развития местного и общего рецидива, показателей качества жизни, а также по результатам пятилетней выживаемости больных.

В диссертационном исследовании приведены доказательства того, что применение разработанной методики при осложненном раке прямой кишки сопоставимо с предоперационным лучевым воздействием, которое может быть проведено только при неосложненном характере заболевания. Представлены статистически достоверные данные о большей эффективности

предложенного комбинированного эндоваскулярного метода по сравнению с хирургическим лечением.

Практическая значимость

В результате проведенного исследования в клиническую практику введен новый методологический подход к диагностике и лечению больных осложненными, в том числе местнораспространенными, формами рака прямой кишки с применением рентгеноэндоваскулярных технологий.

Разработана методика одномоментной многоуровневой селективной внутриартериальной масляной эмболизации верхних, средних и нижних прямокишечных артерий, позволяющая повысить продолжительность жизни и качество оказания медицинской помощи пациентам с данной патологией. В арсенале методов лечения, применяемых в специализированных онкопроктологических стационарах, появился эффективный способ воздействия на злокачественное новообразование прямой кишки, когда применение других методик неoadьювантного воздействия невозможно в связи с осложненным характером заболевания.

Применение данного подхода в лечении больных осложненным, в том числе местнораспространенным, раком прямой кишки в клинической практике будет способствовать их ранней социальной адаптации за счет увеличения процента выполнения сфинктеросохраняющих операций, повысит эффективность хирургического лечения и позволит улучшить показатели выживаемости и качества жизни.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. Выполнение селективной катетеризации всех прямокишечных артерий, отходящих из различных сосудистых бассейнов, возможно при одной ангиографической процедуре у всех пациентов с осложненным раком прямой кишки.

2. Применение одномоментной многоуровневой селективной внутриартериальной масляной эмболизации верхних, средних и нижних прямокишечных артерий при лечении осложненного рака прямой кишки не приводит к развитию послеоперационных осложнений и выраженных побочных эффектов.

3. Отдаленные результаты лечения осложненного рака прямой кишки с применением многоуровневой селективной внутриартериальной масляной эмболизации верхних, средних и нижних прямокишечных артерий сопоставимы с ПЛТ в пролонгированном режиме СОД 44 Гр, применяемой при неосложненных формах заболевания.

4. Использование многоуровневой селективной внутриартериальной масляной эмболизации верхних, средних и нижних прямокишечных артерий при осложненных формах рака прямой кишки увеличивает число сфинктеросохраняющих операций и улучшает отдаленные результаты лечения по сравнению с хирургическим методом.

5. Показаниями для применения многоуровневой селективной внутриартериальной масляной эмболизации верхних, средних и нижних прямокишечных артерий являются компенсированные и субкомпенсированные осложнения рака прямой кишки (кишечная непроходимость, перифокальное воспаление, анемия), а также местнораспространенный характер опухоли.

Апробация диссертации

Материалы диссертации были доложены на Международной научно-практической конференции «Россия – страна контрастов», работа является лауреатом премии Эрнста Шеринга (Кипр, 2007), Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы хирургического лечения заболеваний прямой и ободочной кишки» (Воронеж, 2012), Сетевой научно-практической конференции ОАО «РЖД» «Актуальные вопросы абдоминальной хирургии и онкологии» (Воронеж, 2013), Региональной

научно-практической конференции с международным участием «Малоинвазивная и бескровная хирургия – реальность XXI века» (Владикавказ, 2014), Межрегиональной научно-практической конференции «Дифференциальная диагностика и лечение онкологических заболеваний органов брюшной полости» (Воронеж, 2014).

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 34 научные работы, из них 17 статей – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для изложения основных положений диссертационного исследования, 11 тезисов – в материалах научных конференций и съездов, в том числе 3 зарубежных, 1 монография.

Внедрение результатов исследования в клиническую практику

Разработанные методы лечения внедрены в клиническую работу БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» и БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер».

Материалы диссертации используются на лекциях и практических занятиях в ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко Минздрава России и в ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 265 страницах, содержит 26 рисунков и 48 таблиц. Библиографический указатель включает в себя 266 источников, из которых 83 отечественных и 183 зарубежных.

Автор выражает глубокую признательность и благодарность своему научному консультанту, руководителю отдела онкологии и хирургии ободочной кишки, доктору медицинских наук, профессору Сергею Ивановичу Ачкасову; заведующему отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения БУЗ ВО ВОКОД, доктору медицинских наук Михаилу Сергеевичу Ольшанскому; главному врачу БУЗ ВО ВОКБ № 1 Виктору Александровичу Вериковскому; главному врачу БУЗ ВО ВОКОД Ивану Петровичу Мошурову за поддержку в стремлении осуществить данное исследование и благожелательную помощь при его выполнении на всех этапах, за предоставленную возможность научной и практической работы, а также коллективу отделения колопроктологии БУЗ ВО ВОКБ № 1, оказывавшему постоянную помощь и поддержку при выполнении исследования.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ (обзор литературы)

1.1. Эпидемиология рака прямой кишки

Совокупные данные зарубежных и отечественных авторов последних десятилетий свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости колоректальным раком [2, 26, 80, 158, 167, 201, 208, 262]. Согласно мировой статистике за последние пять десятилетий колоректальный рак в структуре онкологической заболеваемости занимает 3–4-е место. Имеется корреляция между степенью экономического развития страны и заболеваемостью колоректальным раком. Максимальная частота встречаемости колоректального рака выявлена в Австралии и Новой Зеландии – 313,3 на 100 тысяч населения, США и Канаде – 299,9 на 100 тысяч населения, странах Западной Европы – 287,7 на 100 тысяч населения. В то же время в Центральной Африке этот показатель составляет 91,8 на 100 тысяч населения, а в странах Юго-Центральной Азии – 104,6 на 100 тысяч населения [44, 84, 87, 166, 200].

Рост заболеваемости колоректальным раком во многом происходит за счет увеличения случаев возникновения рака прямой кишки, лечение которого является на сегодняшний день приоритетной проблемой онкопроктологов всего мира. По данным Американского онкологического общества, в 2016 году раком прямой кишки заболели 1 360 600 жителей планеты, а умерло от этого заболевания 694 000 человек. Таким образом, несмотря на совершенствование диагностических и лечебных возможностей, половина пациентов, страдающих раком прямой кишки, погибает в те или иные сроки от установления диагноза [81, 87, 93, 124, 217].

По данным МНИОИ имени П. А. Герцена, в 2016 году в Российской Федерации было зарегистрировано 599 348 новых случаев онкопатологии и около 300 000 летальных исходов от них. Среди впервые выявленных

колоректальный рак удерживает 3-е место (у мужчин – 10,9 %, у женщин – 11,1 %), а в структуре смертности от онкологических заболеваний в России он находится на 2-м месте (15,5 %) у мужчин и 3-м месте у женщин (11,1 %). И за рубежом, и в России в значительной мере прирост случаев заболеваемости колоректальным раком и смертности от него зависит от увеличения числа больных раком прямой кишки. В настоящее время он преобладает по темпам прироста заболеваемости над злокачественными новообразованиями иных локализаций. Пик заболеваемости наблюдается в возрасте от 40 до 60 лет. У лиц моложе 40 лет течение заболевания имеет особенно быстрый и злокачественный характер. Пациенты старше 60 лет составляют 45,9 % среди больных раком прямой кишки, а старше 70 лет – 15 %. Рост удельного веса пожилых больных связан с увеличением продолжительности жизни [35].

Всего в 2011 году было взято на учет в онкологических учреждениях с впервые установленным диагнозом злокачественных новообразований прямой кишки 23 917 больных. Находились на учете к окончанию 2011 года 124 772 человек (87,9 % на 100 000 населения). Из них состояли на учете 5 и более лет 62 308 человек. Практически половина случаев (48,6 %) представлены III и IV стадиями заболевания. Морфологический диагноз был подтвержден в 91,9 % случаев. За период с 2001 по 2011 год в России распространенность злокачественных новообразований прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса выросла с 60 до 87,9 больных на 100 000 населения (расчет на численность населения в 2010 году). В Воронежской области, являющейся центром Черноземья, в 2011 году было выявлено 408 случаев злокачественных опухолей прямой кишки. Если не считать Москву и Московскую область, то в процентном соотношении это наибольший показатель в Центральном федеральном округе (далее – ЦФО). Большинство пациентов (72 %) были выявлены в Воронежской области, судя по официальной статистике, на ранних (I и II) стадиях. Случаев неустановленной стадийности заболевания не было. С одной стороны, это

говорит о достаточно высоком качестве диагностики и онкологической настороженности. С другой – анализируя летальность, следует признать лечебную активность в отношении рака прямой кишки в Воронежской области явно недостаточной. Так, средний показатель летальности на первом году жизни с момента установления диагноза по России составил 27,7 %, а по Воронежской области – 32,8 %. Несмотря на то, что это 9-е место среди 18 областей ЦФО, следует признать данный показатель неудовлетворительным. Летальность от злокачественных новообразований прямой кишки на первом году после установления диагноза в Воронежской области остается высокой, несмотря на более раннюю выявляемость. Абсолютное число больных, находившихся на учете в онкологических учреждениях к началу 2012 года, составляло 2103 человека. Это 3-е место в ЦФО, за исключением Москвы и Московской области, где они составляют 9353 и 7778 человек соответственно [25, 79].

В качестве самостоятельного вида радикального лечения применение хирургического метода при злокачественных новообразованиях прямой кишки составило 58,1 %, а комбинированный, или комплексный, метод использовался только в 39,1 % случаев. Таким образом, лечение рака прямой кишки остается крайне актуальной проблемой, решение которой до настоящего времени остается непростой задачей, несмотря на совершенствование скрининга и различных методов диагностики и лечения [78, 119, 168, 175, 181].

Показатели частоты отдаленного метастазирования рака прямой и ободочной кишки не имеют значительных различий. В то же время, в отличие от опухолей ободочной кишки, злокачественные новообразования прямой кишки характеризуются более высоким риском развития локорегионарных рецидивов (от 7 до 38 %). Прежде всего это детерминировано анатомическими особенностями: прямая кишка топически располагается в ограниченном пространстве и окружена такими органами, как мочевого пузырь, предстательная железа (у мужчин), матка и влагалище

(у женщин). Кроме того, можно выделить важные особенности лимфооттока – наличие не только центрального, но и латерального пути оттока [92, 117, 190, 193].

Наиболее сложная категория больных раком прямой кишки – это пациенты с осложненными формами заболевания, а также с местнораспространенными новообразованиями. Под ними следует понимать циркулярные или субциркулярные опухоли больших размеров, прорастающие все слои стенки кишки и инфильтрирующие параректальную клетчатку, а также новообразования, распространяющиеся на собственную фасцию прямой кишки, окружающие органы и ткани [75, 110, 135, 194, 227].

В зависимости от стадии заболевания лечение рака прямой кишки может быть ограничено хирургическим вмешательством или сочетаться с другими методами противоопухолевого воздействия. Наиболее распространенными из них являются лучевая терапия (пред- и послеоперационная) и химиотерапия (системная и регионарная), а также различные сочетания этих методов. Кроме этого, продолжается поиск новых способов воздействия на злокачественные новообразования прямой кишки.

1.2. Хирургическое лечение рака прямой кишки

Несмотря на значительный прогресс и развитие современных методик комбинированной и комплексной терапии, хирургический метод остается основополагающим в лечении рака прямой кишки, независимо от его стадии. Общепринятым во всем мире «золотым стандартом» лечения пациентов со злокачественными новообразованиями прямой кишки является хирургическое вмешательство, которое в большем числе наблюдений может обеспечить длительный период безрецидивной выживаемости. Данные, полученные в ходе крупных национальных исследований, показывают, что эффективность лечения рака прямой кишки обратно коррелирует с местной распространенностью опухоли и глубиной проникновения в кишечную

стенку. В случае T2-T3 опухоли пятилетняя выживаемость может достигать 76 %, при T4 – не превышает 41 %. Кроме того, риск развития локального рецидива опухоли не зависит от наличия или отсутствия ПЛТ и прогрессивно повышается с увеличением стадии неопластического процесса [1, 88, 98, 117, 195, 199, 215].

Несмотря на внедрение в хирургическую практику реконструктивно-пластических вмешательств, до настоящего времени 70–80 % пациентов, перенесших оперативное лечение по поводу рака прямой кишки, подвергаются стойкой инвалидизации, так как у них формируется пожизненная колостома. Около 30 % случаев из числа больных с нижеампулярной локализацией неопластического процесса составляет БПЭ с формированием постоянной колостомы. Еще в 40–50 % наблюдений при расположении злокачественных новообразований в средне- и верхнеампулярном отделах выполняются такие хирургические вмешательства, как БАР прямой кишки с формированием колостомы и операция Гартмана. Наиболее часто данному виду оперативных вмешательств подвергаются пациенты с осложненным характером заболевания, а также с местнораспространенным раком прямой кишки [18, 63].

В арсенале современных онкопроктологов имеются различные оперативные вмешательства, которые в зависимости от распространенности опухолевого процесса могут быть выполнены у каждого конкретного пациента с учетом онкологического радикализма и максимально возможного сохранения качества жизни больного. Спектр выполняемых операций при раке прямой кишки достаточно широк: от экономных органосберегающих трансанальных эндомикрохирургических операций и местных иссечений опухоли до высокотравматичных экстрафасциальных вмешательств, эвисцераций таза, вплоть до самой драматичной операции в хирургии – гемикорпорэктомии [12, 18, 53, 70, 91, 161, 210, 224].

Хирургическая тактика при раке прямой кишки зависит прежде всего от стадии заболевания [93, 117, 190, 200, 219, 266]. Многими авторами для сохранения качества жизни больных поддерживается идея местного удаления опухоли при начальных формах рака прямой кишки (Tis, T1). В настоящее время применяются эндоскопические резекции прямой кишки, трансанальные иссечения, трансанальные эндохирургические газовые и безгазовые удаления новообразований прямой кишки. В то же время некоторые онкологи выполняют органосохраняющие малоинвазивные вмешательства и при стадии T2-T3 и при этом свидетельствуют об удовлетворительных отдаленных результатах. Однако большая часть исследователей негативно относятся к расширению показаний для выполнения органосберегающих операций, справедливо считая их нерадикальными, поскольку они не могут повлиять на такой фактор, как лимфогенное регионарное метастазирование. Известно, что при стадии T1 частота выявления метастазов в регионарных лимфатических узлах достигает 12 %, а при стадии T2 этот показатель превышает 25 %. Данные обстоятельства заставляют большинство онкологов прибегать к традиционным трансабдоминальным операциям [5, 55, 77, 117, 145, 219, 230, 244].

Таким образом, для трансанальных эндомикрохирургических операций необходим строгий отбор пациентов с так называемым «низким риском» рака прямой кишки (высоко- или умеренно дифференцированные аденокарциномы, отсутствие лимфовенозной инвазии, прорастание не глубже поверхностной части подслизистого слоя). Соблюдение этих условий приводит к удовлетворительным результатам органосохраняющих операций, когда частота местных рецидивов не превышает 5 % [15, 20, 86, 101, 170, 189, 212, 228, 243, 255, 264].

Трансабдоминальные оперативные вмешательства при раке прямой кишки в настоящее время приближаются к пределу своей эволюции. Она началась в XIX столетии с попыток выполнения сфинктеросохраняющих

операций, прежде всего с низведения сигмовидной кишки в анальный канал и эвагинации культи прямой кишки. Однако впервые принципы онкологического радикализма в хирургию рака прямой кишки внес E. W. Miles, который в 1908 году предложил выполнение БПЭ при раке прямой кишки [196]. Метод подразумевал включение в зону резекции не только пораженного отдела прямой кишки, но и путей регионарного метастазирования и удаление препарата единым блоком с использованием абдоминального и промежностного доступов. Эта операция в течение нескольких десятилетий считалась наиболее радикальной при раке прямой кишки любой локализации [197].

Стремление многих хирургов сохранить запирающий аппарат прямой кишки привело к тому, что стали появляться различные варианты сфинктеросохраняющих оперативных вмешательств. Так, D. Balfour в 1910 году предложил метод передней резекции прямой кишки с формированием анастомоза «конец в конец» [92]. Однако эта операция долгое время не имела широкого распространения из-за сомнений в ее радикализме. Только через 40 лет С. F. Dixon представил результаты лечения 400 пациентов с верхнеампулярным раком прямой кишки при летальности 2,6 % и пятилетней выживаемости 64 % [123].

В настоящее время передняя (или низкая передняя) резекция прямой кишки является наиболее предпочтительным хирургическим вмешательством, способным обеспечить онкологический радикализм и хорошие функциональные результаты лечения [41, 48, 57, 134, 180, 240, 254, 266]. При этом существуют различные методики формирования межкишечного анастомоза, и их выбор определяется предпочтениями хирурга. Большинство хирургов при низких анастомозах предпочитают аппаратный шов, хотя имеются данные, доказывающие преимущество ручного способа наложения межкишечного соустья. Так, по данным ряда зарубежных авторов, несостоятельность кишечного анастомоза после передней резекции наблюдалась в 7–13 % случаев при ручном и в 10–36,5 %

случаев при механическом способе соединения проксимального и дистального отрезка кишки. Ручной шов, как правило, накладывается в два ряда, однако имеются также указания и на формирование однорядных анастомозов. По мнению большинства авторов, способ наложения анастомоза должен определяться не приверженностью хирурга, а особенностью сшиваемых структур. Любой анастомоз имеет право на существование при сохранении его герметичности, достаточного кровоснабжения, ширины просвета и отсутствии натяжения между проксимальным и дистальным отрезком кишки. Вопрос о наложении разгрузочной кишечной стомы также решается индивидуально и зависит от степени надежности сформированного анастомоза [4, 19, 63, 71, 74, 174, 242, 257].

С накоплением опыта низких передних резекций прямой кишки появилась потребность в изучении так называемого «синдрома низкой передней резекции», проявлениями которого являются императивные позывы, явления анальной инконтиненции, многоэтапное опорожнение кишечника. Вне зависимости от наличия или отсутствия толстокишечного резервуара подавляющее большинство авторов полагает, что лучший результат с функциональной точки зрения наблюдается именно после передней резекции прямой кишки. Ограничением более широкого внедрения в практику данного вида хирургического лечения является высокий риск развития несостоятельности анастомоза, а также неуверенность в радикальности вмешательства. Поэтому к одной из приоритетных задач современной онкопроктологии относится поиск новых методов и технических приемов, которые позволят шире выполнять передние резекции прямой кишки без ущерба для радикализма [41, 134, 266].

БАР в различных ее модификациях также не потеряла своего значения на современном этапе. Неудовлетворенность функциональными результатами привела к тому, что метод низведения сигмовидной кишки через анальный канал с избытком многие авторы считают нецелесообразным

и предпочитают формирование первичного колоанального анастомоза с наложением превентивной илео- или колостомы [13, 33, 51, 58, 209, 223, 239].

В первой половине XX века большинство хирургов придерживались мнения, что адекватная дистальная граница резекции может быть соблюдена только при условии пересечения прямой кишки на 5 см ниже опухоли. Это объяснялось тем, что бытовало мнение о высокой частоте дистального и латерального распространения рака прямой кишки. С. Е. Dukes и J. C. Goligher в 1951 году представили результаты морфологического исследования 1500 удаленных препаратов рака прямой кишки. Было установлено, что внутрстеночный рост в дистальном направлении был отмечен в 6,5 % случаев и только в 2 % наблюдений интрамуральный рост превышал 2 см от дистального края опухоли. Авторы сделали вывод, что безопасный отступ от дистального полюса опухоли должен составлять 5 см [125, 144]. В 1954 году к аналогичному выводу пришел R. S. Grinnell, который у 12 % пациентов зарегистрировал внутрстеночный рост опухоли от 1 до 4 см [146].

Только в последние десятилетия XX века стали появляться работы, подвергающие сомнению так называемое «правило 5 см». W. G. Pollet (1983) исследовал частоту местных рецидивов при различных расстояниях линии резекции от дистального полюса опухоли – меньше 2 см, от 2 до 5 см и более 5 см. Статистически достоверных различий получено не было, и автор сделал вывод о том, что дистальная линия резекции в пределах 2 см допустима и онкологически оправдана [214]. В 1999 году R. A. Gamagami представил данные лечения 174 пациентов с раком прямой кишки, которым выполнил сфинктеросохраняющие операции с дистальной границей резекции 2 см. При сравнении с аналогичной группой больных, перенесших экстирпацию прямой кишки, автор не получил увеличения частоты местных рецидивов и ухудшения показателей пятилетней выживаемости [141].

Некоторые ученые в своих работах подвергают сомнению «правило 2 см» и предлагают уменьшить допустимую дистальную линию резекции до 1 см. Этому мнения придерживается А. М. Vernava, опубликовавший результаты своего исследования в 1992 году [251]. Аналогичные данные в 1995 году приводит К. Shirouzu, который обнаружил дистальный интрамуральный рост опухоли только у 3,8 % пациентов с дистальной границей резекции менее 1 см [229]. В 2011 году Т. Е. Bernstein на большом клиническом материале доказал, что дистальная линия резекции менее 1 см достоверно увеличивает частоту местных рецидивов рака прямой кишки. Исследование проводилось в рамках Норвежского ракового регистра и включало 3571 больного, перенесшего передние резекции прямой кишки [95].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что дистальная линия резекции у пациентов, которым не проводилась ПЛТ, должна составлять не менее 1 см.

Другим важным аспектом, который широко обсуждается в современной литературе, является метод выделения прямой кишки. «Тупое» отслаивание прямой кишки от стенок таза с лигированием боковых связок сопровождается высокой частотой местных рецидивов (до 40 %). При этом пятилетняя выживаемость не превышает 50–60 %. В последние десятилетия хирургия рака прямой кишки основывается на необходимости выполнения мезоректумэктомии, то есть удаления опухоли острым путем единым блоком с мезоректальной клетчаткой, ограниченной висцеральной фасцией [47, 108, 148, 174, 211, 246]. Эта методика была предложена R. G. Heald (1979) и подразумевала тщательную мобилизацию прямой кишки с параректальной клетчаткой в слое между париетальной и висцеральной фасцией до тазового дна. В 1982 году автор опубликовал результаты выполнения 50 передних резекций, сопровождавшихся тотальной мезоректумэктомией. За два года наблюдений после операции не было зарегистрировано ни одного местного рецидива заболевания. В 1998 году R. G. Heald представил результаты лечения 519 пациентов, которым были выполнены различные оперативные

вмешательства по поводу рака прямой кишки и производилась тотальная мезоректумэктомия. Частота местных рецидивов после передних резекций составила 5 % к пяти- и десятилетнему сроку наблюдения, а после БПЭ этот показатель составил 17 и 36 % соответственно. При этом факторами риска развития рецидивов являлись экстрамуральная перивазальная опухолевая инвазия и стадия заболевания [155, 156].

С 90-х годов прошлого века тотальная мезоректумэктомия все более широко внедряется во всем мире и в настоящее время является стандартом хирургического лечения рака прямой кишки. Применение этого метода позволило значительно снизить число местных рецидивов и улучшило показатели выживаемости больных [39, 66, 118, 139, 154, 173, 182, 192, 245, 256].

Как свидетельствуют данные отечественных и зарубежных авторов, метод тотальной мезоректумэктомии позволил уменьшить общую частоту ранних послеоперационных осложнений и объем кровопотери во время хирургического вмешательства по сравнению с неполной мезоректумэктомией. При частичной мезоректумэктомии риск локального рецидива рака прямой кишки выше при выходе опухоли за пределы кишечной стенки и метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов. Степень инвазии (Т3-Т4), метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов и БПЭ прямой кишки при мультивариантном анализе оказывают неблагоприятное влияние на показатели пятилетней опухолево-специфической выживаемости при неполной мезоректумэктомии. Авторы подчеркивают, что тотальная мезоректумэктомия обязана сопровождаться строгим морфологическим контролем качества оперативного вмешательства, отсутствие которого не позволяет достоверно судить о полном соблюдении техники и радикальности хирургического лечения. Негативное влияние на качество выполнения тотальной мезоректумэктомии оказывают распространение неопластического процесса на мезоректальную клетчатку, низкое расположение опухоли и тип

оперативного вмешательства. При многофакторном анализе БПЭ прямой кишки является независимым фактором риска неудовлетворительной тотальной мезоректумэктомии [10, 132, 160, 172, 222, 241].

По данным МНИОИ имени П. А. Герцена, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов ($p < 0,001$), глубина опухолевой инвазии ($p = 0,03$) и неудовлетворительное качество мезоректумэктомии (Grade 1) ($p < 0,001$) увеличивают риск положительного циркулярного края резекции (CRM+). Техника тотальной мезоректумэктомии позволила снизить трехлетнюю частоту местного рецидива с 10,8 до 3,6 % ($p = 0,025$) и общего рецидива рака прямой кишки с 27,3 до 9,9 % ($p < 0,001$) по сравнению с группой неполной мезоректумэктомии. Методика тотальной мезоректумэктомии улучшила показатели трехлетней общей выживаемости с 67,4 до 85,9 % ($p = 0,181$) и опухолево-специфической выживаемости с 77,0 до 89,1 % ($p = 0,116$) по сравнению с группой частичной мезоректумэктомии. На развитие общего рецидива заболевания влияют такие факторы, как неудовлетворительное качество мезоректумэктомии, положительный циркулярный край резекции, а также БПЭ прямой кишки. По данным многофакторного анализа, положительный циркулярный край резекции уже является значимым фактором риска развития общего рецидива ($p = 0,009$). Ухудшение показателей опухолево-специфической выживаемости обусловлено отрицательным влиянием позитивного циркулярного края резекции ($p = 0,026$) и метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов ($p = 0,012$) при многовариантном анализе [47].

Еще одним значимым фактором, влияющим на результаты лечения, является высота расположения дистального края опухоли прямой кишки. При локализации опухоли в нижеампулярном отделе после выполнения БПЭ прямой кишки частота местных рецидивов значительно превышает аналогичные показатели при более высоких локализациях новообразований в прямой кишке. Эта закономерность обусловлена тем, что собственная фасция прямой кишки соединяется с фасцией, покрывающей леваторы на уровне

аноректального кольца, где практически теряется мезоректум. При этом латеральная граница опухоли нижнеампулярного отдела находится рядом с висцеральной фасцией и при прорастании ее вовлекает запирающий аппарат и леваторы, а также распространяется на близлежащие органы. При выполнении стандартной БПЭ со стороны брюшной полости латеральная граница в области аноректального перехода сужается, что отрицательно влияет на радикализм операции [27, 45, 157, 185, 191, 202, 205].

Показательны данные, полученные А. Wibe, который сообщил о результатах лечения 2136 больных, 1315 из которых перенесли переднюю резекцию прямой кишки, а 821 – БПЭ. Анализ результатов показал, что не тип выполненной операции, а локализация опухоли в прямой кишке оказывала влияние на частоту местных рецидивов [261]. Для повышения радикализма лечения Т. Holm в 2007 году предложил метод цилиндрической экстирпации прямой кишки. При этом хирургическом вмешательстве широко иссекаются леваторы и удаляется копчик, а латеральная граница резекции проходит экстрафасциально. Выполнение данной операции позволило снизить частоту вовлечения латеральной границы резекции и уменьшить число перфораций кишки при мобилизации [162]. По данным метаанализа литературы, представленного S. Stelzner (2011), частота местных рецидивов после цилиндрической экстирпации прямой кишки была достоверно меньше, чем после традиционной (6,6 и 11,9 % соответственно) [234].

Многие авторы изучают факторы, влияющие на риск развития местных рецидивов. По совокупным данным, этими факторами являются стадия опухоли, периневральная и перивазальная инвазия, состояние лимфатических узлов, а также вовлеченность латерального края резекции [32, 41, 129, 178, 186, 203, 218, 260]. Последнему фактору в настоящее время придается все большее значение. Большинство авторов считают, что латеральная граница резекции менее 1 мм должна расцениваться как позитивная. В исследовании К. Ф. Virbeck частота местных рецидивов рака прямой кишки при латеральной границе резекции от 0 до 1 мм достоверно выше, чем при

расстоянии более 1 мм (54,5 и 10 % соответственно). Некоторые онкологи предлагают увеличить латеральную границу резекции, которую необходимо интерпретировать как негативную, от 2 до 5 мм [97].

Объем выполнения лимфаденэктомии при раке прямой кишки до настоящего времени широко обсуждается в литературе. По данным ряда авторов, выполнение латеральной расширенной лимфаденэктомии не приводит к увеличению частоты развития послеоперационных осложнений. Вместе с тем при сравнении стандартных операций с хирургическими вмешательствами, сопровождающимися выполнением латеральной лимфаденэктомии, отмечается изменение характера осложнений: увеличивается число больных с образованием лимфоцеле в полости малого таза и возрастает частота развития нарушений кишечной проходимости спаечного генеза [85, 90, 112, 179, 184, 253].

А. А. Троицкий в своем исследовании пришел к выводу, что расширенная латеральная лимфаденэктомия приводит к увеличению времени операции ($205,7 \pm 42,4$ минут в контрольной группе, $354,0 \pm 61,74$ минут – в основной). Достоверно возрастает интраоперационная кровопотеря ($363,3 \pm 284,3$ мл в контрольной и $548,3 \pm 298,2$ мл в основной группе). Применяемая автором хирургическая техника сохранения вегетативной нервной системы таза позволила снизить уровень мочеполовых расстройств при операциях по поводу онкопатологии прямой кишки до 30 %, причем максимально полное сохранение элементов вегетативной нервной системы таза ведет к наилучшим функциональным результатам. У больных с нижеампулярным расположением рака прямой кишки при инфильтрации опухолевой тканью всех слоев кишечной стенки выполнение расширенной латеральной лимфаденэктомии привело к снижению частоты развития местных рецидивов и не влияло на возникновение гематогенных метастазов. Таким образом, выполнение аорто-подвздошно-тазовой лимфодиссекции позволило достоверно улучшить результаты пятилетней выживаемости при

хирургическом лечении больных раком прямой кишки, которые составляют 63,3 % в сравнении с 47,4 % после стандартных операций [69].

Для улучшения функциональных результатов и повышения качества жизни пациентов, перенесших удаление всей прямой кишки, в последние десятилетия были предложены различные колопластические операции, создание различных видов neorectum. Первый опыт формирования тазового толстокишечного J-образного резервуара в 1986 году представил R. Parc [207]. Исследования, проведенные в ГНЦК имени А. Н. Рыжих, показали, что создание J-образного резервуара при БАР прямой кишки позволило уменьшить частоту дефекации и кратность опорожнения в 2,5–3 раза через год после операции и в 1,5–2 раза – через два года. По сравнению с безрезервуарными анастомозами функция анального держания было достоверно лучше. Выполнение этих операций позволило улучшить качество жизни пациентов и способствовало ранней социальной адаптации [11].

Рандомизированное исследование результатов формирования J-образных резервуаров, колопластических резервуаров и прямых колоанальных анастомозов было проведено V. W. Fazio. Установлено, что пациенты с J-образным резервуаром отмечали достоверное снижение частоты стула, фрагментации, имели лучшую функцию держания и реже пользовались прокладками по сравнению с больными, которым были сформированы колопластические резервуары. Однако при сравнении с прямыми колоанальными анастомозами достоверных различий в качестве жизни отмечено не было [133].

Создание неоректум с помощью формирования С-образного резервуара и гладкомышечной манжетки, по данным Т. С. Одарюк, позволило улучшить функциональные результаты у больных, перенесших интерсфинктерные резекции прямой кишки. Методика формирования С-образного резервуара продемонстрировала улучшение функции держания по сравнению с однопетлевой конструкцией при сроках наблюдения два года. Автор подчеркивает, что важным условием для выполнения реконструктивно-

пластических оперативных вмешательств с созданием неоректум является низкая вероятность развития локального рецидива рака прямой кишки [49].

Отдельной проблемой современной онкопроктологии является лечение больных с местнораспространенным раком прямой кишки. Доля таких пациентов, несмотря на возрастающую доступность различных методов диагностики, хирургического и комбинированного лечения, сохраняется достаточно высокой и достигает 30 %. При местнораспространенном характере опухоли (инвазия или выход опухолевого процесса за пределы мезоректальной фасции, распространение на стенки таза или вовлечение соседних органов) хирургические вмешательства часто носят циторедуктивный характер. Это связано с повышенным риском возникновения местного рецидива: от 16 до 38 %, по данным разных авторов, при этом общая пятилетняя выживаемость составляет 59–63 %. Высокая частота локального рецидивирования объясняется частым позитивным латеральным краем резекции, обусловленным большими размерами и распространенностью опухоли [96, 135, 198].

По мнению отечественных и зарубежных авторов, неудачи в лечении местнораспространенного колоректального рака можно исключить, если первичное оперативное вмешательство носит радикальный характер. Выживаемость больных значительно увеличивается при удалении опухоли единым блоком по сравнению с другими видами операций [76, 100, 147].

Попытки применения стандартного хирургического подхода у пациентов с местнораспространенными формами рака прямой кишки могут приводить к значительному росту частоты получения положительного циркулярного края резекции и тем самым нерадикального оперативного лечения. Если операция выполнена радикально, то даже у пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки пятилетняя выживаемость составляет 49–60 % [75, 109, 164, 259]. Вопрос о целесообразности расширения границ хирургического вмешательства при распространенных формах рака обсуждался еще с момента формирования онкологии как

научной клинической дисциплины. В ряде трудов утверждалось, что резекция соседних структур и органов, связанных с опухолью, может позволить достигнуть заметно лучших отдаленных результатов, чем попытка разделения спаянных образований. Кроме того, невысокий уровень летальности (2–12 %) и послеоперационных осложнений (11–44 %) при подобных экстенсивных вмешательствах является приемлемым для того, чтобы считать их выполнимыми и относительно безопасными [50, 128, 159, 258].

С позиций принципов онкологии целесообразность выполнения сверхрадикальных экстирпаций в литературе представляется сомнительной. Однако в пользу более широкого внедрения в практику эвисцерации малого таза свидетельствуют отдаленные результаты: пятилетняя выживаемость достигает в среднем 40 %, в то время как без операции в течение первых трех лет летальный исход наступает примерно у 90 % больных [76, 110, 135, 216].

Исследования П. В. Царькова свидетельствуют о том, что выполнение экстрафасциальных резекций прямой кишки при местном распространении злокачественного новообразования, в сравнении со стандартными вмешательствами, сопровождается увеличением времени проведения операции в среднем на 52 минуты и приводит к увеличению интраоперационной кровопотери в среднем на 400 мл. Хирургические вмешательства, проводимые по поводу опухолей, фиксированных по переднебоковой и заднебоковой полуокружностям, являются самыми травматичными. Автор установил, что отличительной морфологической характеристикой местнораспространенных опухолей прямой кишки является выраженный склероз и частое развитие гнойного воспалительного процесса в строме и окружающих тканях, за счет которых к опухоли фиксируются соседние с прямой кишкой анатомические структуры. Полное или частичное удаление фиксированных структур позволяет у 70 % пациентов отступить на достаточное расстояние от опухоли и выполнить радикальное ее удаление. Частота локальных рецидивов за двухлетний период наблюдения составила

10 %. Это сопровождалось значительным ухудшением двухлетней безрецидивной выживаемости, но не влияло на канцер-специфичную выживаемость больных. Вероятность развития локального рецидива опухоли повышалась при удалении новообразований, фиксированных по двум точкам и по передней полуокружности малого таза [50, 75].

В последние 10 лет наблюдается бурный прогресс развития лапароскопических технологий в хирургии рака прямой кишки. По мнению большинства авторов, прерогатива лапароскопического доступа заключается в более комфортном течении раннего послеоперационного периода, в результате чего сокращаются сроки стационарного лечения и последующей реабилитации пациентов.

Ряд ученых считает лапароскопическую БПЭ «золотым стандартом» лечения рака, поскольку при этом нет необходимости в выполнении лапаротомии для удаления препарата. Вместе с тем при передней резекции прямой кишки, как правило, требуется выполнение мини-лапаротомии, чтобы извлечь препарат из брюшной полости. Для оценки эффективности лапароскопических резекций при раке прямой кишки многие авторы производят измерение длины резецированного сегмента кишки, подсчет количества удаленных регионарных лимфоузлов, отслеживают результаты трех- и пятилетней выживаемости пациентов. Однако данные сравнительного анализа с открытыми вмешательствами в подавляющем числе наблюдений полностью идентичны. К недостаткам эндоскопических передних резекций при раке прямой кишки относится отсутствие пальпаторного контроля над дистальной границей резекции и развитие «троакарных» метастазов. Кроме этого, нет единого мнения по объему резекции при раке прямой кишки той или иной локализации. Одни предлагают выполнять тотальную мезоректумэктомию, другие рекомендуют лимфаденэктомию в различных границах. Много спорных вопросов также возникает при выборе методики лапароскопической резекции. Одни авторы предпочитают выполнять полностью интракорпоральную резекцию, другие – лапароскопически

ассистируемую операцию. Но подавляющее большинство исследователей едины во мнении, что для выполнения ультранизких передних резекций эти методики нецелесообразны [43, 73, 114, 140, 152, 187, 250].

Д. А. Хубезов с соавт. провели проспективное рандомизированное исследование результатов лечения 160 пациентов с новообразованиями прямой кишки. Основным методом предоперационного стадирования авторы считают МРТ, которая позволила с высокой степенью достоверности уточнить степень бокового и лимфогенного распространения неопластического процесса и определить оптимальный объем оперативного вмешательства (уровень мобилизации, лимфодиссекции). При выявлении местного распространения опухоли (критерий T) чувствительность МРТ составила 91,2 %, специфичность – 96,7 %, а при определении возможного метастазирования в регионарные лимфоузлы (критерий N) чувствительность достигла 78,3 %, специфичность – 95 %. Сравнительное исследование показало, что лапароскопические передние резекции позволяют в 2,5 раза снизить кровопотерю во время операции, и в 2 раза – потребность в последующей аналгезии. Сравнение ближайших результатов выполнения передних резекций прямой кишки показало, что при использовании лапароскопического доступа достоверно в 2,7 раза уменьшается частота послеоперационных осложнений и в 2,6 раза – функциональных осложнений, а также в 1,5 раза снижается частота интраоперационных осложнений (недостоверно). Анализ отдаленных результатов лапароскопических и открытых операций по поводу рака прямой кишки показал, что местные рецидивы после лапароскопических резекций возникают реже на 4,3 %, а трехлетняя выживаемость выше на 6,2 %, чем после открытых операций (недостоверно) [72].

Таким образом, в настоящее время в арсенале онкологов находится достаточно большое количество различных видов хирургических вмешательств: открытых (стандартных, расширенных, комбинированных, циторедуктивных), лапароскопических, эндомикрохирургических, которые

способны решить значительное количество проблем, возникающих при лечении рака прямой кишки. При стадиях заболевания uT1-2-3 N0 лечение больных может быть ограничено выполнением оперативного вмешательства (при адекватно выполненном объеме мезоректумэктомии). При T3-4 и метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов значительно возрастает риск развития местного рецидива. Это обстоятельство заставляет прибегать к дополнительным методам противоопухолевого воздействия. Локорегионарные рецидивы, за исключением имплантационных и rest-рецидивов, возникают, как правило, в результате лимфогенного распространения. Вследствие чего использование исключительно хирургического метода лечения явно недостаточно, особенно при распространении опухоли за пределы кишечной стенки в параректальную клетчатку. Эта ситуация наблюдается более чем у 70 % пациентов, тем самым проводимые хирургические вмешательства, несомненно, усиливают интраоперационную лимфогенную диссеминацию опухолевых комплексов. С этих позиций большинство выполняемых операций при только хирургическом лечении следует приравнять к условно радикальным. Таким образом, изучение факторов, способствующих локорегионарному рецидивированию рака прямой кишки, и разработка с их учетом профилактических мероприятий на предоперационном этапе лечения являются одним из стратегически важных направлений онкопроктологии.

1.3. Комбинированные и комплексные методы лечения рака прямой кишки

Эффективность и целесообразность применения других методов воздействия, кроме хирургического, заключается в понимании особенностей патогенеза рака прямой кишки.

Развитие рака прямой кишки, как и других злокачественных новообразований, в первую очередь определяется ее ангиогенезом и

характеризуется недоразвитием лимфатической сети, нарушением нервной регуляции стенки сосудов, отставанием динамики роста сосудов от массы опухоли, синтезом веществ, влияющих на проницаемость стенки опухолевых сосудов. Особенности строения сосудистого русла злокачественных опухолей резко отличаются от организованной системы васкуляризации здоровых тканей. Можно выделить следующие закономерности строения сосудов злокачественных опухолей:

- 1) хаотичность строения;
- 2) значительная протяженность;
- 3) неравномерность распределения в тканях и органах;
- 4) чередование участков расширения и сужения сосудистого русла;
- 5) непропорциональность относительно небольшого объема приносящих артерий и обильной сети капилляров венозной системы.

Были выделены и описаны три типа васкуляризации опухолей: гиповаскулярный, умеренный и гипervasкулярный. От типа васкуляризации зависит накопление лекарственных средств и контрастного вещества (депонирование). Водорастворимые лекарственные препараты и контрастные вещества удерживаются в нормальных тканях в течение 2–3 секунд, а в злокачественных новообразованиях – 20–30 секунд [34, 93, 200].

У высокодифференцированных аденокарцином сосудистые петли окружают комплексы опухолевых клеток снаружи, но не проникают в их толщу. Во всех случаях способность к пролиферации и оксигенация опухолевых клеток уменьшаются по мере удаления от стенок капилляра. Для большинства злокачественных опухолей характерна неоднородность кровоснабжения: обильная периферическая васкуляризация сочетается с бедным кровоснабжением в центральных участках опухоли. Таким образом, в центральных отделах новообразования, несмотря на некротические процессы, длительное время сохраняется жизнедеятельность опухолевых клеток, недоступных для воздействия химиопрепаратов, доставляемых в опухоль посредством кровеносных сосудов. Это обуславливает

значительные трудности в проведении эффективной химиотерапии и оправдывает одновременное использование лучевой терапии с различными радиомодификаторами [56, 83, 226].

Описанные особенности кровоснабжения злокачественных опухолей исключают возможность эффективного их лечения каким-то одним методом. Таким образом, является актуальной разработка методик сочетанного воздействия как на периферические, хорошо кровоснабжаемые отделы опухоли, так и на центральные участки.

На сегодняшний день не вызывает сомнения тот факт, что улучшение результатов лечения рака прямой кишки возможно только при комбинированном, или комплексном, подходе. Дальнейший прогресс в этом направлении можно связать с подавлением активности неопластического процесса до начала хирургического вмешательства и предотвращением диссеминации или воздействием на нее. Это положение является научным базисом комбинированного лечения с неoadъювантным компонентом, действие которого направлено на максимальное подавление или уничтожение опухолевых клеток как первичного очага, так и микрометастазов в лимфатических узлах [9, 38, 64, 82, 105, 127, 204].

Стремление к комбинированному лечению при раке прямой кишки обусловлено высоким процентом местных рецидивов, а также нередко наличием первичной неоперабельной опухоли. В связи с этим в комбинированном лечении наметились, по сути, два направления. Первое – это перевод опухоли в операбельное состояние, второе – улучшение отдаленных результатов лечения при резектабельном раке. В настоящее время именно комбинированный метод представляет собой приоритетное направление в лечении больных раком прямой кишки, приводит к значительному снижению частоты местных рецидивов в сравнении с хирургическим методом, а также позволяет обоснованно расширить показания к выполнению сфинктеросохраняющих операций, что,

несомненно, улучшает качество жизни данной категории пациентов [1, 38, 39, 63, 106, 263].

Наиболее распространенным и эффективным методом комбинированного лечения рака прямой кишки является лучевая терапия. Опыт ее применения насчитывает около ста лет. Основные вопросы, касающиеся применения метода, сводились к тому, когда эффективнее применять лучевую терапию – до или после операции? Также обсуждались разовые и суммарные дозы, рассчитывались поля облучения, рассматривалась целесообразность сочетания ее с химиотерапией, изучалась эффективность радиосенсебилизаторов, исследовались побочные эффекты лучевого воздействия и разрабатывались методы их коррекции.

Современная лучевая терапия злокачественных опухолей представляет собой высокоэффективный научно обоснованный метод противоопухолевого воздействия, объединяющий достижения экспериментальной и клинической онкологии, физики, радиобиологии, радиотерапевтической техники. По мнению большинства исследователей, ее успех наполовину зависит от радиочувствительности опухолевой ткани, остальные 50 % приходятся на техническое оснащение, а также выбор оптимального плана лечения и точность его выполнения [83, 107, 116, 131, 153, 213].

В настоящее время объективно доказано снижение частоты местных рецидивов рака прямой кишки при проведении лучевой терапии. В конце XX века в Европе и США были проведены несколько крупных исследований эффективности лучевой терапии. Два из них посвящены изучению применения послеоперационной лучевой терапии. В исследовании GITS (Gastrointestinal Study Group) было получено статистически достоверное уменьшение частоты местных рецидивов (24 и 46 %) и улучшение пятилетней выживаемости (11 и 59 %) по сравнению с группой больных, которым было проведено только хирургическое лечение [142]. Другое исследование, осуществленное NCCTG (North Central Cancer Treatment Group), было направлено на изучение эффективности адьювантной

химиотерапии в сочетании с послеоперационной лучевой терапией по сравнению с только лучевой терапией. Применение химиотерапии привело к уменьшению случаев возникновения как местных рецидивов, так и отдаленных метастазов (с 25 до 14 % и с 46 до 29 % соответственно). Показатель пятилетней выживаемости также был достоверно лучше при проведении противоопухолевого лекарственного лечения (58 против 47 % при только лучевой терапии) [177].

Следует отметить, что проведение послеоперационной лучевой терапии имеет ряд существенных недостатков. При развитии осложнений у пациента в послеоперационном периоде лучевое лечение может быть не начато в нужные сроки. Кроме того, этот метод не оказывает влияния на интраоперационную эксфолиацию клеток опухоли. Сами по себе опухолевые комплексы в полости таза, оставшиеся после операции, находятся в условиях тканевой гипоксии и поэтому обладают низкой радиочувствительностью [83, 104].

В связи с этим в последнее время большое число радиологов и онкологов предпочитают проводить ПЛТ, которая не имеет вышеуказанных недостатков. Был проведен ряд исследований, направленных на сравнение эффективности пред- и послеоперационного лучевого воздействия. L. Pahlman сравнил результаты лечения 236 больных, получивших интенсивное крупнофракционное облучение СОД 25 Гр, и 235 пациентов, которым была проведена послеоперационная лучевая терапия СОД 60 Гр. Медиана наблюдения составила 6,3 года. Применение ПЛТ привело к статистически достоверному уменьшению числа местных рецидивов, которые развились в 12 % наблюдений, в то время как у больных, получивших послеоперационное лучевое лечение, местные рецидивы рака прямой кишки были диагностированы в 21 % случаев [206].

Проведенные рандомизированные исследования показали преимущество ПЛТ над послеоперационным облучением при местнораспространенном раке прямой кишки. Установлено, что проведение

ПЛТ приводит к уменьшению числа местных рецидивов, также отмечается ее меньшая токсичность. Однако при сравнении показателей пятилетней выживаемости статистически значимых отличий между исследуемыми группами достигнуто не было [8, 103, 188, 220, 231].

Преимущество ПЛТ перед хирургическим лечением продемонстрировало рандомизированное исследование, проведенное в Швеции. В него были включены 1168 больных с резектабельным раком прямой кишки. У пациентов основной группы использовалась ПЛТ СОД 25 Гр (в течение недели с очаговой дозой 5 Гр). Через 2–3 дня выполнялось хирургическое вмешательство. В группе контроля было произведено только хирургическое лечение. Послеоперационные осложнения достоверно чаще наблюдались после комбинированного лечения – у 20 % пациентов. После хирургического лечения осложнения развились у 10 % больных. Послеоперационная летальность в сравниваемых группах была сопоставима (4 % в основной и 3 % в контрольной группе). При оценке отдаленных результатов было зарегистрировано достоверное снижение количества местных рецидивов у больных, получивших комбинированное лечение, по сравнению с хирургическим методом (11 и 27 % соответственно). Пятилетняя выживаемость в исследуемых группах составила 58 % в основной и 48 % в контрольной группе. При этом статистически достоверные различия были отмечены при всех стадиях опухоли [236].

Другое мультицентровое исследование эффективности лучевой терапии было проведено в Нидерландах (2001). Сравнивались результаты лечения 924 пациентов, получивших крупнофракционную ПЛТ СОД 25 Гр (5 фракций по 5 Гр в течение 5 дней) с последующей тотальной мезоректумэктомией, и 937 больных, лечение которых было ограничено выполнением тотальной мезоректумэктомии. Местные рецидивы были зарегистрированы у 2,4 % пациентов, получивших комбинированное лечение, и в 8,2 % наблюдений после хирургического лечения (различия достоверны). К 10 годам наблюдений частота местных рецидивов составила

5 % при комбинированном методе и 11 % при хирургическом лечении. Метод лечения не отразился на частоте отдаленных метастазов: 25 и 28 % соответственно. Пятилетняя выживаемость в группах составила 64,2 и 63,5 %, а десятилетняя – 48 и 49 % соответственно. Основным фактором, влияющим на частоту местных рецидивов, была локализация опухоли в прямой кишке. При нижеампулярной локализации опухолей высокая частота местных рецидивов объясняется большим числом пациентов с позитивным краем резекции в этой подгруппе [126, 171].

Современные подходы комбинированного лечения рака прямой кишки достаточно редко используют лучевую терапию в качестве единственного метода адьювантного лечения. В настоящее время стандартом лечения при раке прямой кишки становится применение ХЛТ [6, 59, 89, 94, 150, 163, 183, 232, 247].

Наиболее распространенными являются два режима предоперационного лучевого лечения: крупнофракционное облучение СОД 25 Гр и пролонгированная схема СОД 45–50 Гр. При этом используются различные схемы химиотерапии с обязательным присутствием в них производных фторпиримидинов. Применение пролонгированного химиолучевого лечения позволило пересмотреть позиции онкологов в отношении дистальной границы резекции. Проведены исследования, результаты которых свидетельствуют о том, что частота местных рецидивов не увеличивается при дистальной резекции менее 10 мм при условии проведения пролонгированной ХЛТ. Этот факт позволил значительно расширить показания к проведению сфинктеросохраняющих операций [9, 136, 233, 248].

Рандомизированное исследование, проведенное в Германии, включало пациентов с раком прямой кишки 2–3-й стадии. У 421 больного ПЛТ проводилась в течение 28 фракций по 1,8 Гр СОД 50,4 Гр. Лучевое лечение сопровождалось пролонгированной инфузией 5-ФУ в дозе 100 мг/м² в течение первой и пятой недель облучения. Хирургическое лечение

выполнялось через 6 недель после окончания ХЛТ. В группе сравнения, которую составили 402 пациента, проводилась послеоперационная лучевая терапия по идентичной схеме с дополнительной буст-дозой 5,4 Гр на область ложа опухоли. При сравнении показателей пятилетней выживаемости существенных различий не было (76 и 74 % соответственно). После предоперационной ХЛТ отмечено значимое снижение количества местных рецидивов по сравнению с послеоперационным лечением (6 и 13 % соответственно). Достоверно меньше развивались ранние и поздние токсические осложнения после проведения предоперационной ХЛТ (27 и 40 % – ранние осложнения, 14 и 24 % – поздние токсические реакции). Было отмечено, что выполнение предоперационного химиолучевого лечения достоверно увеличивает процент выполнения сфинктеросохраняющих операций [225].

В другое рандомизированное исследование были включены 254 больных раком прямой кишки 2–3-й стадии, 123 из которых получили предоперационную ХЛТ, а 131 – послеоперационную. Результаты исследования были опубликованы в 2009 году. В обеих группах лучевая терапия проводилась в течение 25 фракций СОД 45 Гр и 5,4 Гр на область ложа опухоли. Первый цикл химиотерапии (5-ФУ + лейковорин) проводился в течение 6 недель до начала лучевой терапии один раз в неделю. Второй и третий циклы были проведены в течение первой и пятой недели лучевой терапии, а циклы с четвертого по седьмой – после операции один раз в неделю в течение 6 недель. Операция выполнялась через 8 недель после окончания ХЛТ. В группе больных, получивших послеоперационное химиолучевое лечение, вся схема терапии была проведена последовательно не позднее четырех недель после операции. Рецидивы заболевания отмечены у 23,9 % больных в группе предоперационного лечения и у 27,5 % пациентов, получивших послеоперационное химиолучевое лечение. Пятилетняя безрецидивная выживаемость была достоверно выше после

проведения предоперационной методики (64,7 и 53,3 % соответственно) [221].

Рандомизированное исследование, проведенное J. P. Gerard, было направлено на изучение эффективности ХЛТ по сравнению с только лучевым лечением у больных раком прямой кишки T3-4 Nx M0. В основную группу вошли больные, которым была проведена ПЛТ СОД 45 Гр в течение 5 недель в сочетании с химиотерапией 5-ФУ + лейковорин в первую и пятую неделю облучения. В контрольной группе пациенты получили предоперационное лучевое лечение СОД 45 Гр в течение 5 недель. Хирургическое лечение проводили через 3–10 недель после завершения курса облучения. Всем больным после операции проводилась адъювантная химиотерапия. В основной группе показатели токсичности 3–4-й степени были достоверно выше (14,6 и 2,7 % соответственно), но возросла частота опухолевого ответа с резорбцией опухоли (11,4 и 3,6 % соответственно). Это, однако, не улучшило показатель частоты выполнения сфинктеросохраняющих операций в основной группе по сравнению с контрольной. Частота местных рецидивов в основной группе была достоверно ниже (8,1 против 16,5 %), но показатели пятилетней выживаемости в группах различий не имели [143].

Исследователи из РОНЦ РАМН имени Н. Н. Блохина изучали применение полирадиомодификаторов и химиопрепаратов для селективного повышения радиочувствительности опухоли и защиты окружающих ее нормальных тканей. Нестандартное фракционирование дозы является одним из самых привлекательных способов радиомодификации, позволяющим значимо увеличить степень лучевого повреждения злокачественного новообразования без существенных затрат. Адекватный подбор варианта дробления дозы может привести к повреждению опухоли, сравнимому с потенцирующим эффектом гипертермии при высоком уровне защиты здоровых неизменных тканей. При этом используется полимерная композиция с метронидазолом в виде гидрогеля. Наиболее перспективным в настоящее время является применение двух- и трехкомпонентной программ

полирадиомодификации в комбинированном лечении рака прямой кишки. Эти новые варианты полирадиомодификации обладают приемлемым профилем токсичности, лишь у 11 % больных отмечены токсические проявления. Лечебный патоморфоз в тканях опухоли 3-й степени при использовании трех радиомодификаторов был достигнут у 58,1 % больных, а при двух радиомодификаторах – у 41,9 %.

Использование новых вариантов полирадиомодификации достоверно снизило частоту локорегионарных рецидивов (до 0,5 %) и отдаленных метастазов (до 1,7 %) и улучшило показатели трехлетней безрецидивной выживаемости (до 97,3 %) по сравнению с ПЛТ в монорежиме. Также достоверно увеличилась частота выполнения сфинктеросохраняющих операций (72,1 и 61,6 % соответственно) при использовании полирадиомодификации по сравнению с ПЛТ [42].

В исследование N. A. Janjan были включены 117 больных раком прямой кишки, которым провели пролонгированную ХЛТ. Операция выполнялась через 6 недель. Полная регрессия была отмечена у 27 % пациентов, уменьшение стадии – в 62 % случаев. При этом у 59 % больных удалось выполнить сфинктеросохраняющие оперативные вмешательства. Они были произведены у 93 % пациентов с полной регрессией и у 42 % больных с нижеампулярным раком прямой кишки [165].

О результатах лечения 100 больных раком прямой кишки нижеампулярной локализации доложила A. Nabr-Gama. После проведения пролонгированной ХЛТ регрессия опухоли была отмечена в 70 % наблюдений, в связи с чем этим пациентам были выполнены сфинктеросохраняющие операции [151].

Несмотря на большое количество работ, в которых доказывается положительная роль проведения ХЛТ, имеется немало публикаций, ставящих под сомнение эффективность лучевого воздействия. Ряд исследователей утверждают, что использование лучевой терапии в классическом режиме фракционирования дозы малоперспективно ввиду относительно низкого

уровня радиочувствительности аденогенного рака прямой кишки, длительности митотического цикла и высокой способности к репарации после сублетальных повреждений. Многие авторы считают, что локализация опухоли, дистальная граница резекции и высота формирования анастомоза являются основными факторами прогноза онкологических и функциональных результатов. Таким образом, согласно литературным данным, воздействие ионизирующего излучения на частоту выполнения операций с сохранением замыкательного аппарата прямой кишки не имеет однозначной оценки.

По мнению ряда исследователей, отрицательный эффект лучевого воздействия имеет следующие проявления: ухудшение общего состояния больных, расстройство гомеостаза, удлинение сроков хирургического лечения, наличие дополнительных технических трудностей в ходе операции, повышение риска послеоперационных осложнений, нарушение иммунной защиты (появление радиочувствительных лимфоцитов в крови). Перечисленные отрицательные эффекты характерны для традиционного фракционирования ПЛТ (по 2 Гр до СОД 40–44 Гр). Кроме этого, методы лучевого воздействия имеют целый ряд противопоказаний, таких, например, как анемия, сердечно-сосудистые заболевания, часто встречающиеся у пожилых пациентов со злокачественными опухолями прямой кишки. Применение лучевой терапии также ограничено полостью малого таза и применяется при раке прямой кишки ниже- и среднеампулярного отдела. Часто местнораспространенные опухоли имеют достаточно большую протяженность и переходят на верхнеампулярный отдел прямой кишки – в брюшную полость, туда, где лучевая терапия не применяется в связи с возможным облучением тонкой кишки, что связано с риском серьезных осложнений. Наконец, одним из абсолютных противопоказаний для проведения ПЛТ является осложненный характер течения рака прямой кишки. Основными осложнениями заболевания являются нарушение

кишечной проходимости, а также перифокальное воспаление, реже – кровотечение из опухоли и абсцедирование [99, 130, 149].

В качестве альтернативы предоперационному лучевому воздействию для улучшения отдаленных результатов лечения рака прямой кишки была предложена методика ИВТХГ, которая продемонстрировала свою эффективность в комбинированном лечении распространенных форм рака ободочной кишки (прежде всего местнораспространенных новообразований и канцероматоза брюшины) [7, 36, 37, 54, 111, 120, 121, 235, 249, 252].

Впервые о возможности применения данного метода сообщили М. Takahashi с соавт. У 19 больных раком прямой кишки, составивших основную группу, оперативное лечение было дополнено проведением ИВТХГ, 25 пациентам выполнена только хирургическая операция. ИВТХГ производилась следующим образом: после экстирпации или резекции прямой кишки с расширенной лимфаденэктомией полость таза заполняли нагретым диализатом митомицина С. Затем прибор для проведения ИВТХГ погружали в перфузат для нагрева и поддержания температуры раствора в пределах 45 °С в течение 90 минут. Послеоперационной летальности в обеих группах не было. Локальный рецидив в контрольной группе был выявлен у 3 из 25 пациентов (12 %) и только 1 рецидив – в группе с проведением ИВТХГ (5,3 %). По мнению авторов, эта методика является безопасной и надежной, направленной на уменьшение частоты местных рецидивов рака прямой кишки.

S. Fujimoto с соавт. в 1991 году провели анализ данных хирургического лечения больных раком прямой кишки с применением ИВТХГ для предотвращения возникновения локальных рецидивов. Методика проводилась с использованием диализата митомицина С у 14 пациентов с резектабельным раком прямой кишки. Сразу после удаления прямой кишки и расширенной лимфодиссекции больным проводилось введение диализата, содержащего 40 мкг/мл митомицина С, нагретого до температуры $45,5 \pm 0,6$ °С. Продолжительность процедуры составила 90 минут. Эффективность и осложнения после операции в группе больных с

применением ИВТХГ соотнесены с группой из 12 пациентов, которым было проведено исключительно хирургическое лечение. При изучении смывов до проведения внутритазовой химиотерапии жизнеспособные опухолевые клетки обнаружены у 6 из 14 больных и отсутствовали в смывах после проведения методики во всех наблюдениях. Различий в послеоперационных осложнениях между группами выявлено не было. В срок наблюдения $16,9 \pm 9,7$ месяцев из 12 пациентов в контрольной группе у 2 возник рецидив опухоли, в то время как в основной группе рецидивов выявлено не было [137, 138].

В 1994 году М. Takahashi с соавт. сообщили о хирургическом лечении 123 пациентов с онкопатологией прямой кишки. Пациенты были подразделены на четыре группы. Группу А составили 8 пациентов без поражения региональных лимфоузлов (N0), которым хирургическое лечение было дополнено проведением ИВТХГ. В группу В было включено 22 пациента с позитивными лимфоузлами в мезоректум (N1-N2), которым хирургическое лечение также дополнили проведением внутритазовой химиотерапии. К группе С отнесли 47 пациентов без метастазов в лимфоузлах (N0), которым проводилось только хирургическое лечение. В группу D включено 46 пациентов с метастазами в региональные лимфоузлы (N1-N2), которым проводилось также только оперативное вмешательство. Локальные рецидивы выявлены у 1 (12,5 %) пациента в группе А, у 3 (13,6 %) – в группе В, у 5 (10,6 %) – в группе С и у 16 (34,8 %) – в группе D. Таким образом, частота рецидива опухоли в группе В, в которой была выполнена ИВТХГ, была ниже уровня группы D, пациентам которой методика не проводилась. Однако статистически значимых различий авторы не получили ($p = 0,11$) [238].

В конце 1994 года М. Takahashi с соавт. опубликовали клинические результаты использования интраоперационной внутритазовой химиотерапии у больных раком прямой кишки в стадии С по Dukes. В исследование было включено 2 группы пациентов. Основную группу составили 27 больных

раком прямой кишки в стадии Dukes C, которым после БПЭ или БАР прямой кишки с расширенной лимфаденэктомией проводили внутритазовую перфузию в течение 90 минут нагретым до 45 °С изотоническим раствором митомицина С в концентрации 40 мг/л. В контрольную группу было включено 35 пациентов, которым проводилось только хирургическое лечение. Локальный рецидив возник у 11,1 % (3 пациента) больных в основной группе и у 37,1 % (13 пациентов) в контрольной группе. Несмотря на то, что исследование включало небольшое количество пациентов, авторы предложили применять внутритазовую химиотерапию с гипертермией для профилактики локальных рецидивов после оперативных вмешательств по поводу местнораспространенного рака прямой кишки [237].

Параллельно с японскими учеными в 1994 году были опубликованы две работы итальянских исследователей. F. De Cian и D. Civalleri сообщили о применении ИВТХГ в лечении местнораспространенного рака прямой кишки. F. De Cian представил четыре случая применения данного метода. В двух случаях интраоперационно после удаления опухоли полость малого таза промывалась 3000 мл солевого раствора с температурой 45 °С, содержащего 30 мг митомицина С. В двух других наблюдениях использовалась циркулярная интраоперационная перфузия полости таза в течение 60 минут 2000 мл нагретого солевого раствора (45 °С) с 40 мг митомицина С [122]. D. Civalleri представил два случая лечения больных с опухолью прямой кишки III стадии, у которых осуществлялась 60-минутная циркулярная интраоперационная перфузия полости таза нагретым до 46 °С солевым раствором, содержащим 40 мг митомицина С [113]. В обоих сообщениях не были отмечены местные или системные осложнения во время проведения ИВТХГ. Однако данные, касающиеся отдаленных результатов лечения, авторами не указываются.

В ГНЦК имени А. Н. Рыжих было проведено проспективное нерандомизированное исследование по изучению ИВТХГ, в которое были включены 120 больных раком средне- и нижеампулярного отдела прямой

кишки в стадии T3-4 N0-2 M0. Критериями включения пациентов в исследование стали:

- аденогенный рак средне- и нижеампулярного отдела прямой кишки в стадии T3-4N0-2M0;
- отказ пациента или наличие противопоказаний к проведению ПЛТ или ХЛТ;
- отсутствие отдаленных метастазов рака прямой кишки.

В основную группу включены 60 пациентов, которым с 2003 по 2011 год были выполнены операции на прямой кишке в комбинации с ИВТХГ. Для ее проведения применялся диализат цисплатина (150 мг препарата на 1000 мл физиологического раствора) при гипертермии 45 °С, продолжительность процедуры – 60 минут. Введение диализата цисплатина и поддержание его температуры осуществлялись с помощью нагнетающей помпы и теплообменника с датчиком температуры. Процедуру начинали после удаления операционного препарата, герметизации малого таза и установки дренажей для подачи диализата.

Контрольная группа состояла из 60 пациентов, перенесших в этот же период хирургические вмешательства по поводу рака прямой кишки в аналогичном объеме, что и в основной группе. Авторами было установлено, что ИВТХГ не оказывает влияния на характер и частоту осложнений в послеоперационном периоде (25 % при проведении ИВТХГ и 28,3 % без проведения методики). Проведение этого метода лечения снижает риск возникновения местного рецидива у больных раком средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки в два раза (с 16,7 до 8,3 %, $p = 0,13$) и особенно эффективно у мужчин при отсутствии распространения опухоли на соседние органы (pT3), наличии высоко- или умеренно дифференцированной аденокарциномы (G1-2), а также локализации опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки. Также проведение ИВТХГ цисплатином увеличивает время безрецидивного периода на четыре месяца

(с 15 до 19 месяцев, $p = 0,88$) и улучшает показатели пятилетней безрецидивной выживаемости на 13 % (с 57 до 70 %, $p = 0,21$) [52, 62].

Следовательно, имеющиеся публикации свидетельствуют о целесообразности использования внутрибрюшной химиотерапии при диссеминированных формах колоректального рака (канцероматозе), так как выживаемость этой категории больных улучшается при проведении циторедуктивных операций в сочетании с внутрибрюшной химиотерапией и гипертермией. Но остается не до конца изученным вопрос проведения внутрисосудистой химиотерапии с гипертермией с целью профилактики появления локальных рецидивов опухоли, в частности рака прямой кишки. Комбинация предлагаемого метода с хирургическим удалением первичной опухоли при местнораспространенном раке прямой кишки может улучшить локальный контроль в сравнении с оперативным лечением в монорежиме. Однако отсутствует единый стандарт, и в клинической практике используются различные химиопрепараты, их дозировки, температурный режим, а также длительность экспозиции, что, несомненно, затрудняет объективную оценку эффективности и практической значимости метода.

В конце прошлого века получило развитие новое направление, которое подразумевало длительное внутрисосудистое введение лекарственных средств, заключающееся как в диагностической ценности метода, так и в возможной катетеризации сосудов с лечебной целью для длительного введения лекарственных препаратов и проведения транскатетерных хирургических манипуляций. Рентгеноангиология появилась как новый и весьма перспективный раздел клинической медицины на базе рентгенологии и хирургии. Методика чрескожной пункционной катетеризации, предложенная Seldinger в 1953 году, заслужила всеобщее признание. Длительное время эта дисциплина не имела значительного развития в связи с токсичностью контрастных веществ. В настоящее время данная проблема полностью решена. Наиболее перспективным направлением сегодня является избирательное селективное контрастирование сосудов, применение

комбинированных ангиорадиоизотопных исследований, лечебных инфузий лекарственных препаратов и рентгеноангиохирургических вмешательств [3, 29, 67, 102].

Создание универсальных безопасных эмболизирующих веществ всегда являлось одним из приоритетных направлений рентгеноангиологии. В настоящее время универсального эмболизирующего вещества не существует. В клинической практике применяется большое число эмболов разных видов, которые могут быть абсорбирующимися (аутогемосгустки, оксицеллюлоза, гемостатическая губка, масляные контрастные вещества) и неабсорбирующимися. К последним относятся партикулярные (аутомышца, металлические шарики, сферы с ферромагнетиками, сферы метилметакрилата, акриловые сферы, ивалон), непартикулярные (съёмные баллоны, металлические спирали, фетр медицинский), жидкие (этиблок, авитен, изобутил-2-цианоакрилат, полимеризующийся силикон), склерозирующие (сотрадекол, полидоканол, этиловый спирт, нагретые контрастные вещества). В зависимости от целей предстоящей манипуляции и эмболизируемого органа выбирается один или несколько из вышеперечисленных препаратов [21, 30, 169, 265].

Интервенционно-радиологические методики для проведения эндоваскулярного лечения широко применяются при злокачественных новообразованиях печени и поджелудочной железы [23, 115]. Основными направлениями лечения являются:

- 1) катетеризация чревного ствола с целью адьювантной регионарной химиотерапии после резекций печени по поводу метастатического поражения;
- 2) катетеризация печеночных артерий для проведения транскатетерной эмболизации при неоперабельных первичных и метастатических опухолях печени;
- 3) суперселективная катетеризация для проведения транскатетерной внутриартериальной эмболизации при злокачественных новообразованиях головки поджелудочной железы.

Большинство онкологов, занимающихся лечением данной категории больных, сходятся во мнении, что для определения возможности и целесообразности выполнения артериальной эмболизации необходимо ангиографическое исследование, уточняющее вариант кровоснабжения печени и степень васкуляризации опухолевых узлов [21, 22].

По данным РОНЦ РАМН имени Н. Н. Блохина, суперселективная катетеризация артерий с целью регионарного эндоваскулярного лечения была успешно выполнена у 91,2 % больных, несмотря на неблагоприятные сосудистые варианты. Артериальная эмболизация оказалась эффективна у 32,6 % больных с неоперабельным гепатоцеллюлярным раком. При этом один год прожили $51,0 \pm 7,1$ % больных, два года – $24,5 \pm 6,1$ %, а медиана выживаемости составила 12 месяцев. Выполнение нескольких курсов эндоваскулярного введения цитостатиков позволило достичь лучших результатов лечения гепатоцеллюлярного рака по сравнению с однократной химиоэмболизацией. Различия показателей одно- и двухлетней выживаемости были статистически достоверны ($p = 0,001$). Комбинированное лечение метастазов колоректального рака в печени с использованием адьювантной регионарной артериальной и системной химиотерапии способствовало повышению пятилетней выживаемости с $25,5 \pm 6,1$ до $42,6 \pm 5,7$ %, медианы выживаемости – с 26 до 54 месяцев (в сравнении с хирургическим лечением имеется статистически достоверное различие, $p = 0,012$). Артериальная масляная эмболизация продемонстрировала высокую эффективность у пациентов с неоперабельными метастазами карциноида в печени: один год прожили $60,6 \pm 11,6$ % больных, два года – $53,9 \pm 12,1$ %, пять лет – $19,2 \pm 11,5$ % (медиана выживаемости составила 25,4 месяцев). Достигнута более высокая эффективность при выполнении нескольких курсов по сравнению с однократной химиоэмболизацией. При этом имелась статистически достоверная разница между трех- и пятилетней выживаемостью ($p = 0,038$). Неoadьювантная масляная эмболизация головки поджелудочной железы

позволила достигнуть однолетней выживаемости в $69\pm 17\%$, двухлетней – в $37\pm 19\%$ наблюдений и медианы выживаемости – 14 месяцев. Серьезные осложнения артериальной эмболизации были отмечены у $8,0\%$ пациентов с неоперабельными злокачественными опухолями печени и зарегистрированы в $3,1\%$ случаев от общего числа выполненных эндоваскулярных процедур, при этом летальность не превышала $2,0\%$. Осложнения масляной эмболизации панкреатических артерий при раке головки поджелудочной железы наблюдались у $7,9\%$ больных. Летальности, связанной с проведением масляной эмболизации при злокачественных новообразованиях головки поджелудочной железы, не было [16].

С. А. Алентьев (2010) представил результаты применения рентгено-эндоваскулярных методов при лечении первичного и метастатического рака печени. По его данным, комбинированное лечение метастазов колоректального рака в печень, включающее резекцию печени на фоне пред- и послеоперационной регионарной химиотерапии, позволяет достичь высоких показателей выживаемости (средняя продолжительность жизни – $42,3$ месяца). Предоперационная масляная эмболизация печеночной артерии при гепатоцеллюлярном раке не сопровождается повышением частоты послеоперационных осложнений и приводит к лечебному патоморфозу опухоли различной степени [3].

В последнее десятилетие особый интерес представляет применение рентгеноэндоваскулярных операций в онкопроктологии. Наиболее перспективными считаются три направления:

- изучение особенностей сосудистого строения НБА и определение ее роли в планировании сфинктеросохраняющих и первично-восстановительных операций с низведением левых отделов ободочной кишки;

- применение сочетанного эндоваскулярного использования радиомодификаторов и ПЛТ в комбинированном лечении рака прямой кишки;

– комплексное лечение пациентов с метастазами колоректального рака в печень [17, 24].

Согласно экспериментальным работам преимущества селективного способа введения проявляются при скорости объемного кровотока не выше 1000–1200 мл/мин. Существуют различные методы воздействия на скорость тканевой перфузии. Наиболее распространенным способом является редукция кровотока путем окклюзии сосуда в бассейне катетеризированной артерии. Баллонизация артерии после проведения эндоваскулярной инфузии повышает концентрацию химиопрепарата в ткани опухоли в 20–30 раз. С целью замедления кровотока в настоящее время используются спиральные металлические эмболы, гемостатическая губка, частицы поливинилалкоголя и другие химические агенты. Редукция локального кровотока позволяет создать «депо» и увеличить продолжительность контакта препарата с опухолью, а также вызывает уменьшение кровотока и гипоксию, которые приводят к снижению рН в опухолевой ткани [28, 65].

Несмотря на появление в последние годы неинвазивных и высокоинформативных методов исследования (ультразвукового исследования (далее – УЗИ), компьютерной томографии (далее – КТ), магнитно-резонансной томографии (далее – МРТ)), ангиография остается уникальным методом диагностики. За счет усовершенствования техники катетеризации сосудов и аппаратуры, появления малотоксичных неионных контрастных средств эта методика приобретает все большее значение. Но в лечении рака прямой кишки ангиография получила признание в отношении не только диагностического, но и лечебного этапа. В онкопроктологии широкое применение получили РЭВ, включающие в себя широкий диапазон возможностей воздействия на злокачественную опухоль. К показаниям для ангиографии относятся изучение особенностей кровоснабжения органа перед операцией, а также оценка распространенности опухоли и окружающих органов и тканей. Кроме того, использование рентгеноэндоваскулярных методов позволяет до операции исследовать ангиоархитектонику артерий,

питающих прямую кишку, построить план оперативного вмешательства с учетом возможности проведения первичной реконструктивно-восстановительной операции. В то же время оптимизация эндоваскулярных вмешательств и определение их лечебно-диагностических возможностей невозможны без дополнительных знаний о вариантах кровоснабжения опухоли. Относительно рака прямой кишки эта проблема особенно актуальна [34, 68].

По мнению большинства исследователей, при комбинированном лечении рака прямой кишки в сочетании с эндоваскулярными вмешательствами решаются следующие задачи: оценка степени распространенности неопластического процесса, повышение абластичности хирургического вмешательства, селективность доставки противоопухолевых агентов (радиомодификаторов, эмболов и др.) с целью повышения чувствительности опухоли к различным видам физического воздействия, остановки кровотечения при некрозе опухолевой ткани, оценка возможности проведения реконструктивно-восстановительного этапа операции, уменьшение интраоперационной кровопотери, улучшение отдаленных результатов лечения (уменьшение риска развития местных рецидивов и удлинение сроков безрецидивной выживаемости больных). Данные о строении НБА, полученные на диагностическом этапе, позволяют спланировать предполагаемое оперативное вмешательство и с большой долей вероятности предположить возможность низведения сигмовидной и нисходящей ободочной кишки в полость малого таза при выборе сфинктеросохраняющих методик хирургического лечения. К наиболее благоприятному анатомическому варианту относится магистральный тип строения НБА с выраженным краевым сосудом. Такая ангиоархитектоника брыжейки левых отделов ободочной кишки в большинстве случаев позволяет первично выполнить реконструктивно-восстановительный этап операции. При вариантах анатомии НБА с невыраженным краевым сосудом адекватность кровоснабжения левых отделов ободочной кишки достаточно

сомнительна. В такой ситуации во избежание некроза низводимого сегмента ободочной кишки требуется мобилизация ее проксимальных отделов [14, 17].

Можно выделить следующие виды РЭВ: регионарное введение химиопрепаратов и радиоактивных агентов в зону опухоли, дистальная и проксимальная (временная или постоянная) эмболизация артериальных сосудов и эмболизация опухолевых сосудов. В исследованиях Ю. А. Барсукова было показано, что эндоваскулярные вмешательства при раке прямой кишки позволяют селективно подвести к тканям опухоли и депонировать радиосенсибилизатор, тем самым повысить степень лучевого поражения опухоли, создать препятствия к диссеминации опухолевых комплексов и снизить риск развития лучевых реакций и осложнений со стороны окружающих тканей [39].

Наиболее популярным радиосенсибилизатором в лечении рака прямой кишки в настоящее время является метронидазол. Исследования показали эффективность его воздействия на гипоксические клетки. В первую очередь метронидазол сенсibiliзирует их к действию ионизирующего излучения. Во-вторых, имеет избирательную токсичность к гипоксическим клеткам даже в отсутствии излучения. Эти эффекты наиболее выражены в условиях жесткой кислородной недостаточности и при длительном контакте препарата с гипоксическими клетками. Цитотоксическое действие метронидазола объясняют возникновением в данных условиях продуктов анаэробного восстановления нитрогруппы – гидроксиламинов и нитрозосоединений, способных связываться с макромолекулами клеток. Немаловажное значение для эффективной селективной радиосенсибилизации имеет площадь контакта метронидазола с тканью опухоли. Этот фактор полностью детерминируется степенью васкуляризации опухоли. При гиповаскулярных опухолях селективная радиосенсибилизация может быть недостаточно эффективной даже при соблюдении всех прочих условий [42].

В исследовании А. А. Захарченко (2009) изучалась эффективность рентгеноэндоваскулярных методов в лечении больных раком прямой кишки. В основной группе было 63 пациента (комплексное лечение), в контрольной – 72 (хирургический метод). В основной группе локальная эндоваскулярная радиомодификация в сочетании с интенсивной ПЛТ РОД 10 или 13 Гр позволила усилить лечебный патоморфоз до 3-й степени в 76,2 % случаев. Использование однократных «пороговых» очаговых доз на фоне локальной эндоваскулярной радиомодификации не увеличивает частоту и тяжесть общих лучевых реакций (12,8 %), не повышает риск возникновения послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений (7,9 %), а также позволяет выполнять сфинктеросохраняющие операции с первичной хирургической реабилитацией. Автором сделан вывод, что эндоваскулярная локальная перфузия метронидазола в сочетании с неoadьювантной интенсивной лучевой терапией позволяет снизить частоту локорегионарных рецидивов рака прямой кишки более чем в 3 раза, уменьшает частоту метастазов в печени в 3,5 раза, увеличивает общую пятилетнюю выживаемость больных на 18 %, а безрецидивную выживаемость – на 15,8 % [34]. В более поздних работах автор представил следующие результаты. Лекарственный патоморфоз 3-й степени после проведения процедуры масляной химиоэмболизации ректальных артерий был отмечен в 81,1 % наблюдений, 2-й степени – у 18,9 % больных. Частота интраоперационной микроскопической диссеминации составила 13,6 %. При этом у опухолевых эксфолиантов отмечались летальные или сублетальные повреждения. Средняя концентрация 5-ФУ в тканях опухоли через 72 часа составила 218,7 мкг/г. Отмечено активное включение 5-ФУ как в цитоплазме, так и в структурах ядра. Оклюзия локального артериального кровотока и липидол препятствовали быстрой элиминации препарата. Показатель апоптоза составил $7,0 \pm 0,2$, пролиферации – $39,1 \pm 0,15$. Применение масляной химиоэмболизации ректальных артерий привело к усилению апоптоза в 9 раз, а угнетение пролиферации было эффективнее в 2,1 раза. Гнойно-воспалительные хирургические осложнения при проведении данной методики развились в 13,5 % случаев, летальность

составила 2,7 % (умер 1 больной). Местный рецидив развился у 1 пациента (3,1%). Общая и безрецидивная выживаемость составили 100 и 90,6 % соответственно (вне зависимости от стадии) [46].

Следовательно, можно сделать предположение, что сочетанное использование рентгеноэндоваскулярных методик и хирургических вмешательств при лечении рака прямой кишки, в том числе осложненных его форм, позволит уменьшить риск возникновения послеоперационных осложнений, снизить вероятность локального рецидива, а также улучшить отдаленные результаты.

Учитывая вышеизложенное, весьма актуальным является вопрос разработки и изучения возможностей селективного эндартериального метода воздействия на злокачественную осложненную опухоль прямой кишки. Это направление практически не освещено в научной литературе, что повышает интерес к существующей проблеме.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Материалом для проведения данного двухцентрового рандомизированного трехгруппового контролируемого исследования и решения поставленных задач послужил анализ результатов обследования, лечения и послеоперационного наблюдения за 178 больными раком прямой кишки. Эти пациенты находились на лечении в Воронежской областной клинической больнице и Воронежском областном клиническом онкологическом диспансере в период с 2006 по 2016 год включительно.

Для определения контингента пациентов, участвующих в исследовании, были разработаны следующие критерии:

Критерии включения пациентов в исследование:

- верифицированный рак прямой кишки;
- стадия заболевания I–III (T3-4 N0-2 M0);
- локализация опухоли в ниже- или среднеампулярном отделах прямой кишки;
- отсутствие других синхронных или метасинхронных злокачественных новообразований.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- отсутствие гистологической верификации диагноза;
- генерализация онкологического процесса (IV стадия заболевания);
- кахексия;
- лимфопения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия;
- лихорадка;
- гнойно-воспалительные процессы в организме;
- декомпенсированная сопутствующая или фоновая патология;
- психические расстройства;
- первично-множественный неопластический процесс.

На основании обозначенных критериев пациенты были распределены на три группы: основную и две контрольные. Основную группу составили 52 (29,2 %) пациента с раком прямой кишки, которым до хирургического вмешательства была проведена одномоментная многоуровневая селективная внутриартериальная масляная эмболизация верхних, средних и нижних прямокишечных артерий. В первую контрольную группу включено 60 (33,7 %) пациентов, у которых лечение рака прямой кишки было ограничено только хирургическим вмешательством. Во вторую контрольную группу вошли 66 (37,1 %) больных, которые в качестве неоадьювантного лечения получили традиционную ПЛТ мелкими фракциями (по 2 Гр до СОД 40–46 Гр).

Распределение пациентов между основной и первой контрольной группами выполнялось в случайном порядке при помощи непрозрачных конвертов, вторая контрольная группа была сформирована ретроспективно для проведения сравнительного анализа отдаленных результатов с основной группой. Одним из противопоказаний для проведения неоадьювантной лучевой терапии является осложненный характер заболевания, включающий в себя кишечную непроходимость, кровотечение или абсцедирование опухоли. В такой ситуации наиболее оптимальной лечебной тактикой является хирургическая операция или одномоментная многоуровневая селективная внутриартериальная масляная эмболизация верхних, средних и нижних прямокишечных артерий с последующим хирургическим пособием. Таким образом, распределение больных на группы исследования выглядит следующим образом (рис. 1).

В исследуемых группах пациентов с верхнеампулярным раком прямой кишки нет. Это объясняется прежде всего тем, что при одномоментной многоуровневой селективной внутриартериальной масляной эмболизации верхних, средних и нижних прямокишечных артерий особенность методики состоит именно в том, что она позволяет избирательно подводить препарат в

любой сосудистый ствол, питающий тот или иной отдел прямой кишки, и воздействовать на опухоль, расположенную в любом отделе органа.



Рис. 1. Порядок распределения пациентов по группам исследования

Наличие в группах пациентов с верхнеампулярными новообразованиями в данном случае было бы методологически неверно при сравнении предлагаемого метода с хирургическим лечением, так как в этом случае селективная эмболизация средних прямокишечных, и особенно нижних прямокишечных, артерий не имела бы смысла. Также следует учесть, что при расположении верхнего полюса злокачественного новообразования выше перитонеальной складки возможно попадание петель тонкой кишки в поля облучения, что может привести к развитию нежелательных лучевых повреждений.

Анализ результатов проводился у всех больных, включенных в исследование, по принципу «intention-to-treat». В тех случаях, когда при окончательном патоморфологическом исследовании операционного препарата после хирургического лечения выявлялось опухолевое поражение регионарных лимфатических узлов (pN1-2), больному предлагали проведение адъювантной ХЛТ. При этом анализ эффективности предоперационной диагностики, непосредственных и отдаленных онкологических результатов включался в финальный отчет.

2.2. Материалы исследования и анализ клинических наблюдений

При анализе возрастно-половой структуры исследуемых групп выявлено, что в основной группе больных было 29 (55,8 %) мужчин, женщин – 23 (44,2 %). В первую контрольную группу были включены 32 (53,3 %) мужчины и 28 (46,7 %) женщин. Во второй контрольной группе пациентов, получавших ПЛТ, было 32 (48,5 %) мужчины и 34 (51,5 %) женщины. При этом статистически достоверных различий по половому признаку между сравниваемыми группами не отмечено ($p > 0,05$). Распределение мужчин и женщин в группах представлено на диаграмме (рис. 2).

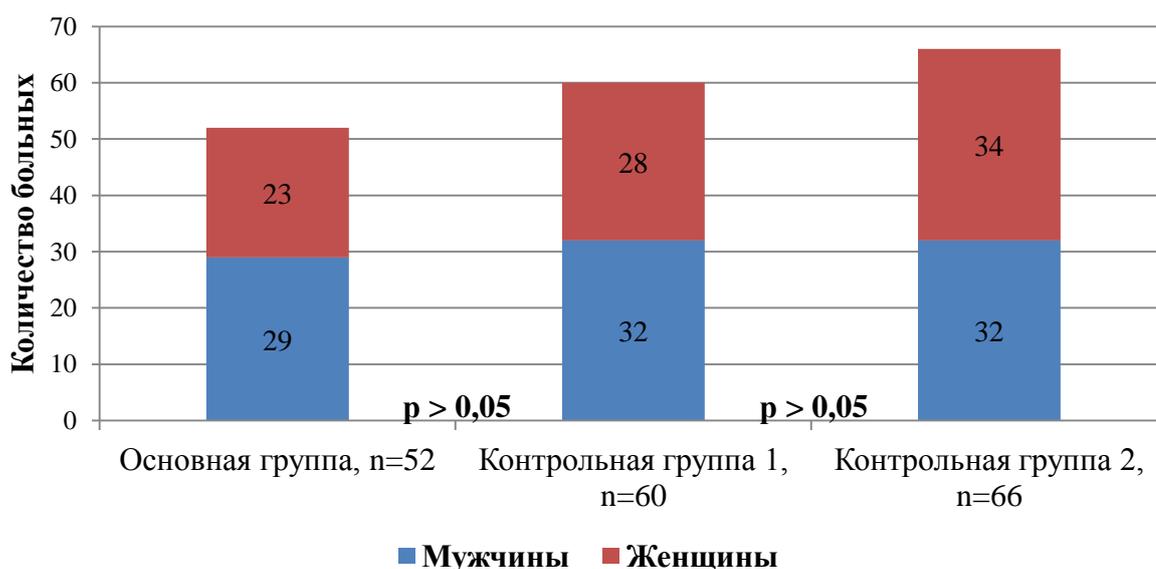


Рис. 2. Распределение мужчин и женщин в сравниваемых группах

Распределение пациентов по возрасту в основной и контрольных группах не имело существенных различий. Средний возраст пациентов основной группы составил $57,7 \pm 13,2$ года (от 44 до 70 лет), первой контрольной – $59,8 \pm 11,5$ лет (от 38 до 69), второй контрольной – $63,8 \pm 10,8$ лет (от 35 до 72 лет). Статистически достоверные отличия по возрастному признаку отсутствуют ($p > 0,05$) (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Распределение больных в группах по возрасту

Возраст (лет)	Основная группа		Первая контрольная группа		Вторая контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
30–39	1	1,9	2	3,3	4	6,1
40–49	8	15,4	10	16,7	14	21,2
50–59	23	44,2	23	38,3	20	30,3
60–69	20	38,5	25	41,7	26	39,4
≥ 70	–	–	–	–	2	3,0
Итого:	52	100,0	60	100,0	66	100,0

Несмотря на относительно молодой возраст пациентов, в исследуемых группах был достаточно большой удельный вес лиц с сопутствующими заболеваниями, нередко имеющими выраженный характер. В основной группе сопутствующие заболевания выявлены в 73,1 % наблюдений (у 38 больных из 52 пациентов), в первой контрольной группе – в 78,3 % (47 из 60), а во второй контрольной этот показатель составил 80,3 % (53 из 66). Структура сопутствующих заболеваний в группах практически не различалась. Во всех группах преобладали пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В каждой из исследуемых групп были больные с сочетанием нескольких сопутствующих заболеваний (табл. 2).

В контрольных группах по сравнению с основной не было статистически достоверного отличия в распределении пациентов по характеру и частоте сопутствующей патологии ($p > 0,05$).

Сопутствующие заболевания у больных исследуемых групп

Заболевания	Основная группа		Первая контрольная группа		Вторая контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Сердечно-сосудистой системы	34	65,4	37	61,7	43	65,2
ЖКТ	19	36,5	26	43,3	27	40,9
Органов дыхания	15	28,8	20	33,3	23	34,8
Мочеполовой системы	7	13,5	9	15,0	9	13,6
Опорно-двигательного аппарата	3	5,8	6	10,0	8	12,1
Центральной нервной системы	2	3,8	5	8,3	8	12,1
Обмена веществ (ожирение, диабет и др.)	9	17,3	14	23,3	17	25,8
Сочетания различных заболеваний	18	34,6	23	38,3	27	40,9

При определении расположения злокачественного новообразования использовалась принятая в настоящее время в мире классификация отделов прямой кишки: нижеампулярный отдел – от края ануса до 5 см, среднеампулярный отдел – от 5 до 10 см и вышеампулярный отдел – свыше 10 см от края анального канала. Локализация опухоли, расположение дистального полюса новообразования определялись с помощью пальцевого исследования и при ректороманоскопии по отметкам на тубусе жесткого ректоскопа. При этом было установлено, что как в основной, так и в контрольных группах злокачественные новообразования несколько чаще располагались в нижеампулярном отделе прямой кишки. Статистически достоверных различий по этому показателю не было ($p > 0,05$) (табл. 3).

Предоперационное стадирование опухоли для определения клинической стадии заболевания базировалось на ректальном осмотре, УЗИ ректальным датчиком, а также КТ и МРТ органов малого таза. Необходимо отметить, что результаты, полученные при различных инструментальных

методах обследования (УЗИ, МРТ и КТ), используемые для клинического стадирования опухоли, и интраоперационные данные не всегда соответствовали друг другу. В этом случае предпочтение отдавали большей распространенности опухоли.

Т а б л и ц а 3

Локализация опухоли в прямой кишке больных исследуемых групп

Локализация опухоли в прямой кишке	Основная группа		Первая контрольная группа		Вторая контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Среднеампулярный отдел	25	48,1	27	45,0	28	42,4
Нижнеампулярный отдел	27	51,9	33	55,0	38	57,6
Итого:	52	100	60	100	66	100

Для определения клинической стадии злокачественного новообразования, оценки распространенности опухолевого процесса до начала лечения применялась международная классификация по системе TNM (7-я редакция, 2009 год). При инструментальном предоперационном исследовании в основной группе пациентов стадия cT3 была установлена в 37 (71,2 %) наблюдениях, в первой контрольной – в 46 (76,7 %), а во второй контрольной – в 50 (75,8 %) случаях соответственно. Местнораспространенные злокачественные новообразования (cT4a, cT4b) определялись у 15 (28,8 %) пациентов в основной группе, в 14 (23,3 %) наблюдениях в первой контрольной и в 16 (24,2 %) случаях во второй контрольной группах ($p > 0,05$). Подозрение на метастатическое поражение регионарных лимфоузлов (N1-2) в основной и второй контрольной группах наблюдалось несколько чаще, чем у больных первой контрольной группы, однако различия не имеют статистической достоверности ($p > 0,05$) (табл. 4).

*Распределение пациентов по степени распространенности опухоли
(клиническое предоперационное стадирование)*

Стадия сTNM	Основная группа		Первая контрольная группа		Вторая контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
сТ3N0M0	19	36,5	26	43,3	26	39,4
сТ4N0M0	7	13,5	8	13,3	8	12,1
сТ3N1-2M0	18	34,6	20	33,3	24	36,4
сТ4N1-2M0	8	15,4	6	10,0	8	12,1
Итого:	52	100	60	100	66	100

После выполнения оперативного вмешательства проводилось патоморфологическое изучение удаленных препаратов. Гистологическая структура опухоли наиболее часто была представлена аденокарциномой той или иной степени дифференцировки (табл. 5).

Гистологическая структура опухолей в исследуемых группах

Гистологическая структура опухолей	Основная группа		Первая контрольная группа		Вторая контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Высокодифференцированная аденокарцинома	12	23,08	10	16,67	12	18,18
Умеренно дифференцированная аденокарцинома	27	51,92	36	60,0	39	59,09
Низкодифференцированная аденокарцинома	6	11,54	8	13,33	7	10,61
Слизистая аденокарцинома	6	11,54	5	8,33	6	9,09
Перстневидноклеточный рак	1	1,92	1	1,67	2	3,03
Итого:	52	100	60	100	66	100

Наиболее часто удаленные операционные препараты являлись умеренно дифференцированными аденокарциномами. Слизеобразующие формы рака (слизистая аденокарцинома, перстневидноклеточный рак) встречались относительно редко. Распределение больных исследуемых групп по гистологическому строению злокачественных новообразований статистических различий не имело ($p > 0,05$).

Различные осложнения опухолевого процесса, которые явились противопоказанием к применению стандартных методов предоперационного лечения (лучевая терапия, ХЛТ), были отмечены у всех больных основной и первой контрольной групп. Причем сочетания этих осложнений отмечались практически у половины больных каждой из исследуемых групп. Структура данных осложнений и их сочетаний была следующей (табл. 6).

Т а б л и ц а 6

Характер и частота осложнений злокачественных опухолей прямой кишки в основной и первой контрольной группах

Характер осложнения	Основная группа		Первая контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%
Нарушение кишечной проходимости	22	42,3	26	43,3
Перифокальное воспаление	5	9,6	4	6,7
Вторичная анемия	3	5,8	4	6,7
Нарушение кишечной проходимости + вторичная анемия	17	32,7	18	30,0
Нарушение кишечной проходимости + перифокальное воспаление	4	7,7	6	10,0
Перифокальное воспаление + вторичная анемия	1	1,9	2	3,3
ИТОГО:	52	100	60	100

Наиболее частым осложнением опухолевого процесса в сравниваемых группах являлось нарушение кишечной проходимости, которое как изолированно, так и в сочетании с другими осложнениями было зарегистрировано у 43 (82,7 %) пациентов основной группы и у 48 (80,0 %) больных первой контрольной группы. Во всех случаях наблюдался субкомпенсированный характер нарушений кишечной проходимости, при котором имелась возможность подготовки пациентов к проведению эндоваскулярных манипуляций и хирургических вмешательств. У 18 (34,6 %) пациентов основной группы и 19 (31,7 %) больных первой контрольной группы с сочетаниями нарушений кишечной непроходимости с анемией параллельно проводилась коррекция показателей крови в зависимости от степени тяжести анемии. Присоединение перифокального воспаления к нарушениям кишечного пассажа определяло необходимость проведения системной антибиотикотерапии. Обычно она включала препараты фторхинолонов или цефалоспоринов III поколения в сочетании с метронидазолом. Эндоваскулярные процедуры и хирургические вмешательства выполняли после купирования гипертермии и оптимизации лабораторных показателей крови.

У пяти (9,6 %) больных основной группы и трех (5,0 %) пациентов первой контрольной группы перифокальное воспаление являлось самостоятельным осложнением опухолевого процесса. Оно было подтверждено клиническими, лабораторными данными, а также показателями УЗИ. Проведение противовоспалительной терапии сопровождалось положительной динамикой и позволило провести одномоментную многоуровневую селективную внутриартериальную масляную эмболизацию верхних, средних и нижних прямокишечных артерий у больных основной группы и выполнить хирургические вмешательства в первой контрольной группе.

Достаточно часто встречающимся осложнением в основной и первой контрольной группах больных была анемия. В ее развитии главную роль

играли два фактора: рецидивирующие кровотечения, обусловленные наличием злокачественного новообразования прямой кишки и его распадом, травматизацией плотными каловыми массами, а также непосредственное гемотоксическое действие опухоли. Снижение уровня гемоглобина крови было отмечено в исследуемых группах пациентов как единственное осложнение или в сочетании с явлениями нарушения пассажа по ЖКТ и с перифокальным воспалением. Изолированная анемия средней степени выраженности (по классификации А. И. Воробьева) имела место у двух (3,8 %) пациентов основной группы и четырех (6,7 %) больных первой контрольной группы. Тяжелая анемия на фоне рецидивирующих кровотечений была отмечена в каждой из этих групп в одном наблюдении. В периоперационном периоде у таких пациентов корректировали выявленные нарушения с целью снижения риска послеоперационных осложнений. При умеренно выраженной анемии использовались препараты железа и стимуляторы гемопоэза, больным с анемией тяжелой степени (< 75 г/л) выполнялась трансфузия одногруппной эритроцитарной массы.

Таким образом, наличие таких осложнений рака прямой кишки, как субкомпенсированное нарушение кишечной проходимости, перифокальное воспаление, вторичная анемия, развившаяся вследствие рецидивирующих кишечных кровотечений и гемотоксичности опухоли, не являлось показанием к выполнению экстренных операций. Тем не менее данные осложнения заболевания не позволили провести в основной и первой контрольной группах больных стандартное предоперационное лечение, каким является лучевая терапия. В связи с этим у онкологов возникла необходимость разработки других методов неoadьювантного воздействия на злокачественное новообразование.

При сравнении исследуемых групп пациентов обращает на себя внимание однородность клинического материала практически по всем основным показателям, применяемым в онкологии. Единственным отличительным признаком является метод предпринятого лечения больных.

Этот факт позволяет надеяться на объективность полученных результатов и успешное решение задач, поставленных в диссертационной работе.

Работа выполнена с соблюдением необходимых деонтологических норм (протокол № 31 заседания Этического комитета при БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» от 13.12.2012), исследование одобрено и зарегистрировано в реестре ClinicalTrials.gov PRS, ID: NCT02022553.

2.3. Методы обследования

Всем пациентам основной и первой контрольной групп, поступающим в стационар с осложненными формами рака прямой кишки, прежде всего проводилась стандартная и уточняющая диагностика. Она была направлена на исключение ургентного состояния, требующего экстренного хирургического вмешательства. Уточнялись анамнез заболевания, длительность существования заболевания и осложнений, выяснялась динамика состояния. Тщательно изучалась медицинская документация, если таковая имелась.

Первичный осмотр включал в себя оценку тяжести состояния пациента, исследование состояния его кожных покровов, тургор тканей, выраженность вздутия живота, наличие гипертермии. Прежде всего выполнялась обзорная рентгенография брюшной полости для оценки выраженности нарушений кишечной проходимости. После этого, если отсутствовали показания к ургентному оперативному вмешательству, устанавливали субкомпенсированный характер имеющегося осложнения и переходили к локальному обследованию.

В первую очередь выполнялось пальцевое исследование прямой кишки и ректороманоскопия. При пальцевом исследовании обращали внимание на локализацию опухоли по окружности, определяли расстояния от дистального полюса опухоли до гребешковой линии и наружного края анального канала.

При выполнении ректороманоскопии оценивали состояние слизистой оболочки прямой кишки, характер роста опухоли, диаметр просвета кишки и степень его сужения, а также по отметкам на тубусе ректоскопа уточняли расстояние от нижнего края опухоли до анального канала. Определение морфологического строения опухоли прямой кишки производилось посредством цитологического и гистологического исследования мазков-отпечатков и биопсийного материала.

Для исключения признаков отдаленного метастазирования выполнялись рентгенологическое исследование легких, исследование органов брюшной полости и малого таза с помощью линейных и конвексных ультразвуковых датчиков с частотой от 2,5 до 5 МГц. Оценивались следующие признаки: размеры новообразования, прорастание опухоли в мезоректум и соседние органы, наличие групп увеличенных лимфоузлов (парааортальные, подвздошные, параректальные, запирательные, паховые), наличие отдаленных метастазов. Кроме того, проводилась диагностика возможной сопутствующей патологии органов брюшной полости и малого таза.

С помощью трансректального УЗИ (далее – ТРУЗИ) изучали глубину инвазии в центре и на периферии опухоли, основываясь на ультразвуковой картине изменения структуры кишечной стенки, также оценивали распространение неопластического процесса на окружающие органы и структуры, состояние параректальных, подвздошных, запирательных лимфатических узлов, определяли степень вовлечения в опухолевый процесс сфинктерного аппарата прямой кишки и выявляли возможную сопутствующую патологию со стороны органов малого таза. У женщин при невозможности выполнения ТРУЗИ ввиду опухолевого стеноза проводили трансвагинальное УЗИ. Анализ ультразвукового изображения выполняли на основе пятислойной модели строения стенки толстой кишки с чередованием слоев повышенной и пониженной интенсивности отраженных ультразвуковых сигналов. Слизистой оболочке соответствует первый

(гиперэхогенный) и второй (гипоэхогенный) слои, подслизистой основе – третий (гиперэхогенный) слой, мышечной оболочке – четвертый (гипоэхогенный) слой, серозной оболочке или прилежащей клетчатке – пятый. Для стадирования опухоли применялась ультразвуковая классификация, предложенная U. Hildebrandt (1985). При uT1 опухоль ограничена слизистой оболочкой и подслизистым слоем, что соответствует поражению первого, второго и третьего ультразвукового слоев. При uT2 опухоль распространяется на мышечную оболочку без нарушения целостности всей толщи стенки кишки, то есть до пятого ультразвукового слоя, исключая последний. При uT3 опухоль инфильтрирует все слои, то есть имеется нарушение целостности всех ультразвуковых слоев кишечной стенки. При стадии uT4 опухоль вовлекает мезоректальную фасцию и распространяется на окружающие структуры (органы, стенки таза).

Для уточнения распространенности опухолевого процесса выполнялась также КТ брюшной полости и малого таза. Исследование проводили с болюсным контрастным усилением в артериальную, портальную и интерстициальную фазы; скорость введения контрастного вещества (Ультравист-370[®], Оптирей-350[®]) от 2,5 до 3 мл/с.

При анализе полученных данных учитывали следующие параметры:

- 1) локализация и протяженность опухоли;
- 2) толщина кишечной стенки;
- 3) характер наружного контура опухоли;
- 4) состояние мезоректум;
- 5) состояние латерального края опухоли – ее отношение к мезоректальной фасции и соседним анатомическим структурам;
- 7) размеры, количество и структура регионарных, подвздошных, парааортальных лимфатических узлов, лимфатических узлов гепатодуоденальной зоны и тому подобное;
- 8) наличие отдаленных метастазов (прежде всего в печень).

Для исключения синхронных заболеваний верхних отделов ЖКТ производили эзофагогастродуоденоскопию. При наличии технической возможности выполнялась фиброколоноскопия (рис. 3).



Рис. 3. Эндофотография опухоли прямой кишки пациента Б., и. б. 17184/2.

Эндофитная форма рака прямой кишки.

Фиброколоноскопия и эзофагогастродуоденоскопия выполнялись специалистами эндоскопического отделения с использованием стандартных колоно- и гастроскопов для диагностики возможных патологических изменений ободочной и прямой кишки проксимальнее опухоли, а также для выявления сопутствующих заболеваний пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки.

Рентгенологическое исследование ободочной и прямой кишки выполняли в условиях рентгенологического отделения на стандартном оборудовании методом трехэтапной ирригоскопии в двух (прямой и боковой) проекциях (полутугое-тугое наполнение, двойное контрастирование с нагнетанием воздуха). При этом оценивали локализацию и протяженность опухоли, наличие сопутствующей патологии толстой кишки (синхронные

опухоли, дивертикулез, доброкачественные пролиферативные заболевания толстой кишки и др.), а также длину ободочной кишки (рис. 4).



Рис. 4. Проктограмма больного Н., и. б. 08295/6.

Рак прямой кишки, протяженность опухоли – 10,5 см.

С целью конкретизации локального распространения опухоли и отношения ее к соседним органам и элементам сфинктерного аппарата использовалась МРТ органов малого таза. Для более точной оценки степени инвазии опухоли применяли изображения высокого разрешения с толщиной среза 3 мм, выполненные в перпендикулярной плоскости относительно сегмента стенки кишки с опухолью. Производилась оценка глубины опухолевой инфильтрации слоев стенки кишки и мезоректальной клетчатки. Визуализировалась собственная фасция прямой кишки с оценкой латеральной границы роста опухоли, а также визуализировались мезоректальные лимфатические узлы и оценивались их структура и размеры.

Гистологическое исследование удаленного препарата рака прямой кишки осуществлялось в лаборатории патоморфологии. Препарат (прямая кишка с опухолью) погружали в 5% раствор формалина на 24 часа, затем просвет кишки вскрывали продольным разрезом. Размеры и характер роста опухоли, расстояние до границ резекции оценивали визуально и морфометрическим методом. После этого, начиная от дистальной границы резекции, в поперечном направлении выполняли рассечение кишечной стенки с мезоректальной клетчаткой с шагом в 5 мм до уровня ВРА. Оценивали цвет, размеры и локализацию выявленных лимфатических узлов. Определяли глубину распространения неопластического процесса в кишечной стенке, а также латеральную границу роста опухоли с учетом опухолевых депозитов в клетчатке мезоректума. Затем после необходимой обработки образцов тканей изготавливались парафиновые блоки. Для окрашивания препаратов использовали гематоксилин-эозин.

Микроскопическое исследование включало оценку глубины инфильтрации опухолью кишечной стенки, структуры опухоли, состояния лимфатических узлов, а также наличие перинеуральной и перивазальной инвазии.

Пациенты второй контрольной группы с неосложненным течением рака прямой кишки проходили практически аналогичное обследование в плановом порядке. После проведения курса лучевой терапии им проводилось повторное обследование через 4–6 недель, включающее УЗИ и МРТ, для оценки регрессии злокачественного новообразования. Для оценки лучевого патоморфоза в опухоли использовали классификацию Mandard, адаптированную для рака прямой кишки. Количественная оценка патоморфоза включала 5 степеней регрессии опухолевой ткани: 1-я (полная регрессия) – отсутствие опухоли, 2-я – редкие фокусы опухоли, 3-я – преобладание фиброзной ткани над опухолевой, 4-я – преобладание опухолевой ткани над фиброзной и 5-я – отсутствие изменений в опухоли.

2.4. Оценка эффективности лечения

После выписки пациентов из клиники обязательным было динамическое наблюдение. Мониторинг проводился в первый год после операции каждые 3 месяца. Начиная со второго года, проводилось комплексное обследование, включающее клинические, инструментальные и лабораторные исследования с периодичностью 1 раз в 6 месяцев.

Эффективность лечения оценивали на основе анализа таких показателей непосредственных результатов, как интраоперационная кровопотеря и длительность хирургического вмешательства, а также интраоперационные и послеоперационные осложнения и летальность. При оценке отдаленных результатов лечения исследовались следующие показатели: безрецидивная и общая выживаемость, средняя продолжительность жизни, число местных рецидивов и отдаленных метастазов, длительность безрецидивного периода, качество жизни.

При возникновении рецидивов заболевания (при наличии считываемых очагов) эффективность химиотерапии оценивалась по Туринской шкале (1983):

- полный эффект: исчезновение всех опухолевых очагов, определяемое дважды с интервалом не менее 4 недель;
- частичный эффект: уменьшение площади всех измеряемых очагов на 50 % и более, определяемое дважды с интервалом не менее 4 недель, при этом не должно быть появления новых очагов;
- стабилизация: уменьшение площади опухоли меньше чем на 50 % или увеличение менее чем на 25 %, при этом не должно наблюдаться появления новых очагов;
- прогрессирование: увеличение площади опухоли на 25 % и более или появление новых очагов.

Качество жизни больных представляет собой один из основных критериев эффективности проведенного лечения. Согласно определению

ВОЗ, качество жизни – это интегральная характеристика физического, психического и социального функционирования человека. Данный показатель у больных раком прямой кишки является одной из основных параметральных составляющих.

При оценке качества жизни у онкологических больных применялась шкала общего состояния пациента ECOG-ВОЗ и шкала Карновского. Если качество жизни больного оценивалось на 80–100 баллов по шкале Карновского или 0–1 балл по ECOG-ВОЗ, то оно считалось хорошим. При 60–70 баллах по шкале Карновского или 2 баллах по шкале ECOG-ВОЗ этот показатель считался удовлетворительным. При более низких значениях качество жизни расценивалось как плохое (табл. 7).

Т а б л и ц а 7

Качество жизни больных по шкале Карновского и ECOG-ВОЗ

Шкала Карновского		ECOG-ВОЗ	
Состояние нормальное, жалоб нет	100	0	Нормальная активность без затруднений
Способны к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания.	90	1	Физические нагрузки с усилием. Способны выполнять легкую работу, ходят
Нормальная активность с усилием	80		
Обслуживают себя самостоятельно, не способны к нормальной деятельности или активной работе.	70	2	Способны себя обслуживать. Не могут работать. В постели менее 50 % дневного времени.
Нуждаются порой в помощи, но способны сами удовлетворять большую часть своих потребностей	60		
Нуждаются в значительной помощи и медицинском обслуживании. Инвалиды.	50	3	Способны себя обслуживать лишь частично. Не могут работать. В постели более 50 % дневного времени.
Нуждаются в специальной помощи, в том числе медицинской	40		
Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть не грозит.	30	4	Нетрудоспособны, не могут себя обслуживать, не встают.
Тяжелые больные, госпитализация необходима, показано активное лечение.	20		
Умирающие.	10		

2.5. Кровоснабжение прямой кишки и его особенности

Изучение особенностей кровоснабжения прямой кишки являлось обязательной процедурой при проведении у 52 больных основной группы методики одномоментной многоуровневой селективной внутриартериальной масляной эмболизации верхних, средних и нижних прямокишечных артерий.

В классическом варианте кровоснабжение прямой кишки происходит главным образом за счет верхней прямокишечной артерии, являющейся дистальной ветвью НБА, парных средних прямокишечных артерий (из системы ВПА), а также парных нижних прямокишечных артерий (как продолжения срамных артерий) (рис. 5).

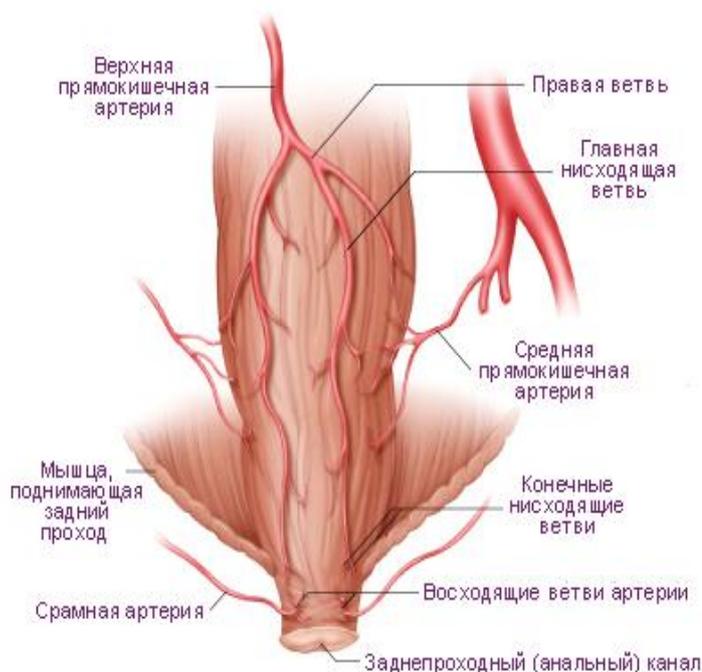
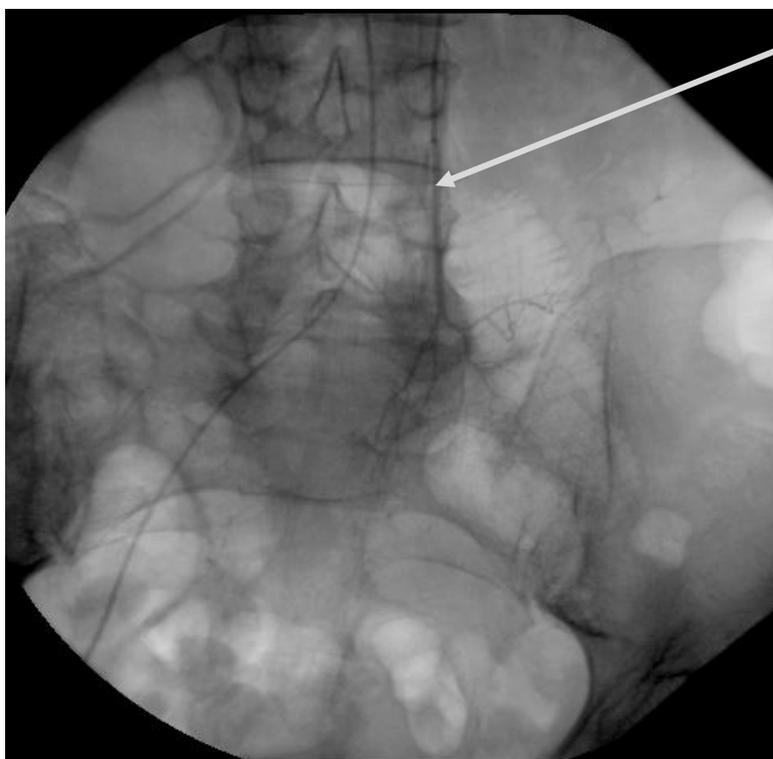


Рис. 5. Схема артериального кровоснабжения прямой кишки (Модификация: Gray Н. (1821–1865), Standring S., Ed. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. 39th ed., Churchill Livingstone, 2008)

Васкуляризация прямой кишки имеет значительную вариабельность, что следует учитывать как при планировании хирургических вмешательств на этом органе, так и при подготовке пациентов к эндоваскулярным вмешательствам. Основное представление об ангиоархитектонике прямой

кишки, особенностях ее кровоснабжения дает ангиография. Учитывая тот факт, что основным источником кровоснабжения прямой кишки является верхняя прямокишечная артерия, в первую очередь проводилось изучение ее анатомических особенностей и расположения (рис. 6).

Верхняя прямокишечная артерия наиболее часто является самой крупной ветвью НБА. Но существуют различные варианты деления НБА на мелкие сосудистые ветви. В проведенном исследовании у 52 пациентов основной группы верхняя прямокишечная артерия отходила от НБА единым стволом у 39 (75,0 %) пациентов, при этом у 14 (26,9 %) из них она была слабо развита. У 3 (5,8 %) больных мы выявили сразу три ВРА, отходящие отдельными стволами, а в 5 (9,6 %) наблюдениях диагностировали два крупных ствола ВРА. Кроме этого, еще в 5 (9,6 %) случаях ВРА были тонкими и множественными. Это обстоятельство насторожило нас в связи с потенциальным риском осложнений при изолированной катетеризации верхней брыжеечной артерии и побудило к разработке индивидуального подхода к лечению каждого конкретного больного.



Верхняя прямокишечная артерия

Рис. 6. Ангиограмма больного К., и. б. 15634/2. Верхняя прямокишечная артерия.

Полученные результаты показали, что предложенные ранее другими авторами эндоваскулярные методы лечения в такой ситуации просто неэффективны, поскольку предусматривают введение лекарственных субстанций именно в верхние прямокишечные артерии, которые почти в трети случаев слабо развиты или имеют рассыпной тип строения. Вместе с тем у большинства больных в наших наблюдениях средние прямокишечные артерии, которые другие авторы не использовали для выполнения эмболизации, были умеренно или хорошо выражены (рис. 7).

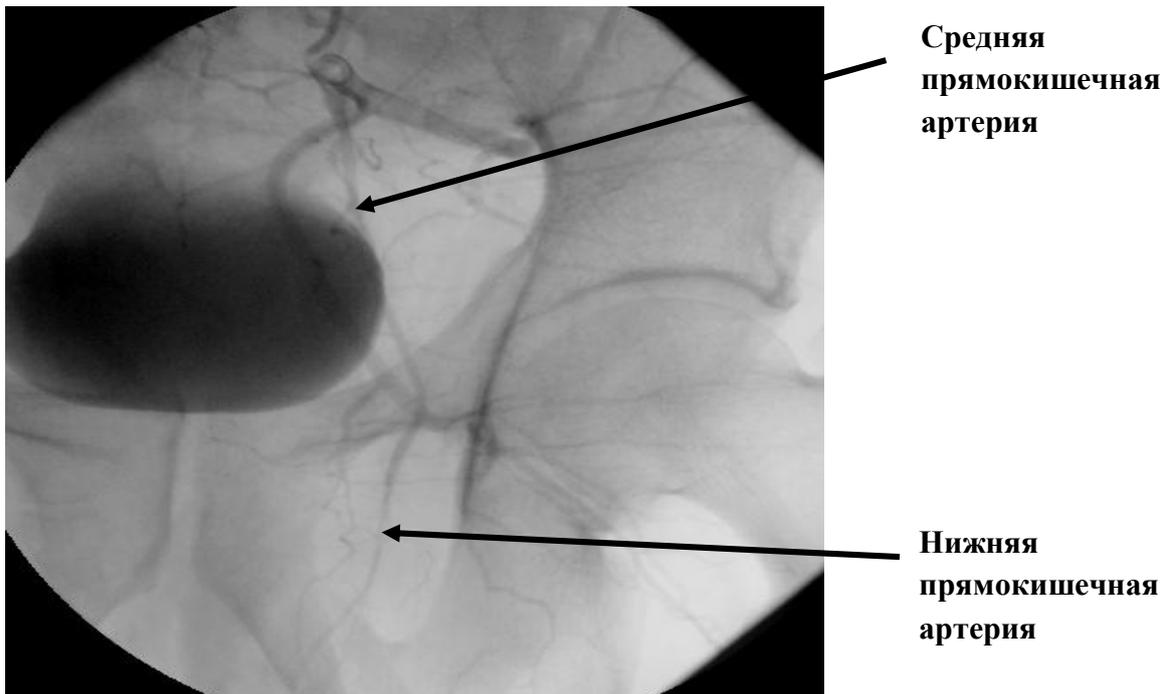


Рис. 7. Ангиограмма больного Е., и. б. 14387/2.

Средняя и нижняя прямокишечные артерии.

При этом имелось достоверное преимущественное развитие левой средней прямокишечной артерии: в 71,1 % наблюдений правая средняя прямокишечная артерия отсутствовала или была слабо выражена и почти не контрастировалась, напротив, левая средняя прямокишечная артерия в большинстве случаев была хорошо и умеренно развита (80,8 %) ($p < 0,05$).

Нижние прямокишечные артерии визуализировались в 36,5 % случаев и являлись самостоятельными стволиками внутренней половой артерии. В

остальных случаях кровоснабжение нижеампулярного отдела прямой кишки осуществлялось посредством терминальных ветвей верхней и средних прямокишечных артерий (табл. 8).

При анализе связи средних прямокишечных артерий с другими артериями таза обнаружено, что во всех случаях имелись хорошо выраженные коллатерали с верхней прямокишечной артерией, кроме того были выявлены анастомозы с пузырьными и маточными артериями (26,7 и 13,3 % наблюдений соответственно).

Т а б л и ц а 8

Выраженность прямокишечных артерий у пациентов основной группы

Выраженность артерии	Верхняя прямокишечная артерия, n (%)	Средние прямокишечные артерии, n (%)		Нижние прямокишечные артерии, n (%)
		правая	левая	
Артерия отсутствует	–	14 (26,9)	–	33 (63,5)
Артерия слабо развита	14 (26,9)	23 (44,2)	10 (19,2)	8 (15,4)
Рассыпной тип	5 (9,6)	–	–	–
Несколько крупных стволов	8 (15,4)	–	8 (15,4)	–
Артерия хорошо развита	25 (48,1)	15 (28,9)	34 (65,4)	11 (21,2)

Таким образом, наличие двух (трех) крупных сосудистых бассейнов, принимающих участие в кровоснабжении прямой кишки (бассейна НБА и бассейнов ВПА), делает сложным выполнение эффективной рентгенэндоваскулярной процедуры при злокачественных опухолях прямой кишки. Именно этим обстоятельством объясняется недостаточная эффективность методов эндоваскулярного лечения рака прямой кишки, предложенных другими авторами.

2.6. Одномоментная селективная масляная эмболизация

прямокишечных артерий

Эмболизация (Embolization), как малоинвазивная рентгенохирургическая эндоваскулярная процедура, направленная на уменьшение просвета или полную окклюзию кровеносных сосудов, питающих опухоль-мишень, является относительно молодой хирургической манипуляцией: впервые эмболотерапия сосудов была описана в 1904 году американским исследователем Dawbain R.H.M., который выполнил инъекцию расплавленного парафин-петролата в наружную сонную артерию с целью дооперационной подготовки у двух больных с опухолевидными образованиями шеи и головы. Однако, данный способ предоперационного воздействия не нашел должного отклика ученой общественности, и метод был оставлен. Вторая волна интереса к эндоваскулярной эмболизации появилась в 70-е годы прошлого века с развитием интервенционной радиологии и хирургии: в 1973 году французский доктор С. Regensberg с соавторами (1973) опубликовал результаты 250 выполненных рентгеноэндоваскулярных эмболизаций печеночных артерий у больных с метастазами печени взвесью кариолизина, гемостатической губки и тромбовара. Эмболизация сосудов гемостатической губкой и тромбоваром приводила к некрозу опухолевого узла. В 1979 году группа японских ученых во главе с Nakakuma K. провела первые исследования по введению масляной суспензии липиодола в лигированную печеночную артерию в качестве вспомогательной терапии при лечении первичной гепатоцеллюлярной карциномы. Описанный эффект масляной эмболизации позволил использовать липиодол в качестве эмболизирующего агента при локальной химиотерапии первичного рака печени через печеночную артерию в исследовании другого японского врача – Т. Konno в 1983 году. В 1986 году в ЦНИРРИ Грановым А. М. и Борисовым А. Е. впервые была предложена

методика комбинированной масляной артерио-портальной эмболизации при лечении злокачественных опухолей печени.

В настоящее время эмболизация проводится перед радикальным хирургическим вмешательством, в частности, для профилактики послеоперационных кровотечений, рецидивов опухолей или для стимуляции компенсаторного роста тканей [70].

2.6.1. Показания и противопоказания к одномоментной селективной масляной эмболизации прямокишечных артерий

Безусловно, как и любая хирургическая манипуляция, эндоваскулярная эмболизация сопряжена с некоторыми рисками. К наиболее частым из них относятся: повреждение стенки сосуда, кровоизлияние или кровотечение, образование гематомы, отека или ложной аневризмы в области пунктируемой артерии. Всегда существует вероятность попадания эмболизирующего вещества в здоровые ткани, что сопровождается нарушением их кровотока и питания. Имеется риск возникновения инфекции, даже при назначении антибактериальной терапии. Отмечается невысокий риск повреждения почек контрастным материалом, особенно у пациентов с сахарным диабетом или на фоне уже имеющегося заболевания почек, развитие аритмий, вазовагальные реакции, такие как побледнение, холодный пот, снижение артериального давления, урежение пульса. В редких случаях манипуляция может сопровождаться травматизацией стенки прямой кишки, а также отмечается крайне невысокий риск развития аллергической реакции на контрастный материал. Нельзя не отметить острые жизнеугрожающие состояния, которыми, несмотря на крайне низкую их частоту, может осложниться выполнение интервенционной эмболизации: инфаркт миокарда, ишемия головного мозга, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии, массивное кровотечение.

В связи с вышесказанным, в своем исследовании мы определили строгие показания и противопоказания к выполнению одномоментной многоуровневой селективной внутриартериальной масляной эмболизации ректальных артерий. Показанием для предложенной манипуляции является осложненный (кишечная непроходимость, кровотечение, абсцедирование опухоли) верифицированный рак ниже- или среднеампулярного отделов прямой кишки в клинической стадии заболевания I–III (T3-4 N0-2 M0) при отсутствии других синхронных или метакронных злокачественных новообразований.

Противопоказаниями для проведения селективной эндоваскулярной масляной эмболизации явились:

Абсолютные:

1. Почечная недостаточность (концентрация креатинина крови больше 150 ммоль/л);
2. Острые нарушения мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда;
3. Декомпенсированная сердечная недостаточность III-IV класса (по шкале Killip) или N_{IIb}-N_{III} (классификация по В.Х. Василенко, Н.Д. Стражеско, Г.Ф. Ланга);
4. Выраженный атеросклероз подвздошно-бедренного сегмента и аорты;
5. Выраженная извитость и аномалии развития подвздошных сосудов;
6. Неконтролируемая артериальная гипертензия;
7. Неконтролируемая желудочковая аритмия;
8. Непереносимость пациентом конкретного рентгенконтрастного препарата;
9. Нарушения системы гемостаза, прием антикоагулянтов и/или дезагрегантов;
10. Активное кровотечение любой природы (желудочно-кишечное, геморроидальное, меноррагия и прочие);

11. Неконтролируемая гипокалиемия;
12. Острый тромбоз, наличие флотирующих тромбов.

Относительные:

1. Декомпенсация сахарного диабета;
2. Инфекционный эндокардит;
3. Острые инфекционные заболевания;
4. Тяжелая анемия, лимфопения, лейкопения, тромбоцитопения;
5. Лихорадка;
6. Декомпенсация фоновых заболеваний;
7. Беременность и лактация;
8. Нарушения психики;
9. Неопластическая интоксикация.

Если у пациента имеет место одно или несколько заболеваний, относящихся к относительным противопоказаниям, селективную эндоваскулярную эмболизацию прямокишечных артерий следует отложить до устранения патологии или стабилизации состояния. Людям, страдающим различными тяжелыми заболеваниями, следует выполнять манипуляцию с одновременным мониторингом показателей гемодинамики и регистрацией ЭКГ. После успешного проведения эмболизации ректальных артерий таким больным необходимо в течение суток продолжать контролировать ЭКГ и показатели гемодинамики.

Для подготовки к лечебной процедуре необходимо купировать явления инфекционных и простудных заболеваний, а также стабилизировать хронические патологии приемом медикаментозных препаратов. Накануне рентгенохирургической манипуляции специалист по интервенционной радиологии, который будет проводить лечение, должен осмотреть планируемого к вмешательству пациента, предоставить пациенту подробные инструкции по подготовке к процедуре, в том числе рассказать о любых необходимых изменениях в привычной схеме лекарственной терапии. За 8

часов до операции следует ограничить прием пищи и тщательно выбрать анатомическую область тела предполагаемой пункции артерии. За два-три дня до процедуры следует отменить прием антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов, а также нестероидных противовоспалительных средств. Женщинам, при планировании эндоваскулярного вмешательства, необходимы консультация и осмотр гинеколога на предмет возможной беременности. Перед процедурой проводится ряд анализов крови, позволяющие оценить функцию почек и печени, количественный состав периферической крови, а также работу свертывающей системы.

2.6.2. Методика одномоментной селективной масляной эмболизации прямокишечных артерий

В основной группе пациентов лечебному эндоваскулярному вмешательству предшествовало обязательное выполнение диагностической ангиографии, включающей аортографию, артериографию таза (пельвиографию) и собственно селективную и суперселективную ангиографию прямокишечных артерий. Все рентгенэндоваскулярные вмешательства проводились нами в специально оборудованных рентгеноперационных, оснащенных цифровыми ангиографическими комплексами: Angiostar Plus (Siemens), Infinix (Toshiba), Innova-3100 (General Electric), ArtisZee – MP (Siemens). Селективная катетеризация сосудов осуществлялась различными катетерами в зависимости от анатомических особенностей исследуемого сосудистого региона. Контраст использовали только нейонный: «Ультравист» (Bayer) или «Омнипак» (Nycomed, GE). Наилучшая визуализация мелких сосудов обеспечивалась в наших наблюдениях при помощи контраста «Ультравист-370». У всех больных перед рентгенэндоваскулярным вмешательством получали добровольное информированное согласие, одобренное этическим комитетом.

Основные этапы эндоваскулярного вмешательства

Диагностический этап I

1. После стандартной обработки операционного поля в правой паховой области под местной инфильтрационной анестезией 20 мл 0,25% раствора новокаина (в случае если больной не переносит новокаин, использовали другой местный анестетик) производится пункция правой общей бедренной артерии на 2 см ниже пупартовой связки. По методике Сельдингера выполняется установка оболочечного катетера – интродьюсера 6F в общую бедренную артерию. Интродьюсер промывается физиологическим 0,9% раствором натрия хлорида с добавлением гепарина (из расчета 5000 ЕД гепарина на 1 литр физиологического раствора). В дальнейшем все манипуляции осуществляются через порт интродьюсера.

2. Катетер pigtail 6F по диагностическому проводнику Bentson J 0,035 проводится в нисходящий отдел брюшной аорты и устанавливается в проекции позвонка L2, после чего выполняется аортография нисходящего отдела аорты для определения уровня отхождения основных непарных ветвей нисходящей аорты.

3. После замены катетера pigtail на модифицированный JR 5F или многофункциональный катетер «MP» осуществляется катетеризация НБА и выполняется нижняя мезентерикография путем мануального введения нейонного контраста «Ультравист» или «Омнипак» в объеме 7–8 мл со скоростью 3–4 мл/с.

4. После хорошей визуализации сигмовидных и верхних прямокишечных артерий выполняется отдельная суперселективная катетеризация всех ВРА.

5. Проводится тщательная оценка полученных ангиограмм.

Лечебный этап II

1. После суперселективной катетеризации выполняется масляная эмболизация верхних прямокишечных артерий с использованием эмульсии

липидола (к 2 мл нейонного контраста «Омнипак» или «Ультравист» добавляются 4 мл жирорастворимого контраста – липидола, после чего вручную производится встряхивание шприца в течение трех минут до образования однородной эмульсии). Эмульсию вводят в целевые сосуды (все прямокишечные артерии диаметром 2 мм) из обычного шприца объемом 10 мл, добиваясь стойкого замедления кровотока в верхних прямокишечных артериях, но избегая при этом ретроградного заброса смеси и резкого стаза. В зависимости от типа строения верхней прямокишечной артерии используется различное количество эмульсии (липидола и нейонного контраста), вводимой в целевой сосуд до момента появления любых трех из указанных ниже критериев завершения вмешательства (рис. 8).



Рис. 8. Ангиограмма больного Х., и. б. 09845/2.

Эмболизация верхней прямокишечной артерии

Критерии завершения вмешательства на целевом сосуде (верхней прямокишечной артерии):

- 1) *замедление кровотока в целевом сосуде при ангиографии на 30 % и более;*

2) выраженное замедление пассажа контраста из целевого сосуда с задержкой контрастирования более двух секунд;

3) резкое возрастание сопротивления при введении препарата путем надавливания на поршень шприца, ощущаемое мануально;

4) появление маятникообразных движений капелек липиодола, определяемых флюороскопически в сосудах исследуемой области;

5) появление заброса контрастной смеси в нецелевой сосуд;

6) флюороскопически отмечаемое появление контуров стенки кишки, не видимой ранее;

7) кроме того, основанием для прекращения вмешательства может быть проявление у больного любых жалоб или состояний, не связанных с данным вмешательством, но требующих прекращения вмешательства (например, резкий подъем артериального давления, появление аритмии сердца и тому подобное).

Выделенные курсивом пункты (п. 1, 2, 4, 6) характеризуют функциональные изменения регионарного кровотока, обусловленные жировой эмболизацией верхних прямокишечных артерий.

Длительность введения препарата в сосуды данного бассейна составляла во всех случаях более 45 минут. Временной фактор при инфузии жирорастворимого препарата может играть определенную роль в клиническом эффекте.

Диагностический этап III

1. Из того же феморального доступа осуществляется селективная катетеризация обеих общих бедренных артерий, а затем ВПА. Катетеризация правой подвздошной артерии из правостороннего феморального доступа может отнимать некоторое время.

2. Выполняется ангиография ВПА. Введение контраста осуществляется вручную со скоростью 3–4 мл/с. Под флюороскопической визуализацией контролируется мануальное усилие подачи контраста таким образом, чтобы не было ретроградного заброса контраста. Память мышечного усилия при

селективном введении контраста важна для оценки степени последующей дозировки эмульсии при выполнении эмболизации.

3. Оцениваются полученные ангиограммы. Необходимо установить, какую роль в кровоснабжении прямой кишки играют ипси- и контрлатеральные средние прямокишечные артерии. Селективная ангиография правой ВПА может показать, что артериальные ветки, идущие справа к прямой кишке, слабо развиты или отсутствуют. Поэтому у таких больных возможно ограничиться вмешательством только на крупной левой средней прямокишечной артерии.

4. Добиваются суперселективной катетеризации наиболее крупной средней прямокишечной артерии, проводя катетер ниже всех артериальных ветвей, которые нежелательно эмболизировать.

Лечебный этап IV

1. Выполняется масляная эмболизация каждой ветви средней прямокишечной артерии диаметром 2 мм (рис. 9).



*Рис. 9. Ангиограмма больного Х., и .б. 09845/2.
Эмболизация средней прямокишечной артерии.*

Аналогично используются эмульсия липиодола (к 2 мл нейонного контраста «Омнипак» или «Ультравист» добавляются 4 мл жирорастворимого контраста – липиодола, после чего вручную производится встряхивание шприца в течение трех минут до образования однородной эмульсии). Эмульсию вводят в целевые сосуды (все ветви средней прямокишечные артерии диаметром 2 мм) от руки, добиваясь стойкого замедления кровотока в целевых артериях, но избегая ретроградного заброса смеси и резкого стаза. В зависимости от типа строения средних ректальных артерий используется различное количество эмульсии (липиодола и нейонного контраста), вводимой в целевой сосуд до момента появления любых трех из указанных ниже критериев завершения вмешательства.

Критерии завершения вмешательства на целевом сосуде (средней прямокишечной артерии):

- 1) *замедление кровотока в целевом сосуде при ангиографии на 30 % и более;*
- 2) *выраженное замедление пассажа контраста из целевого сосуда с задержкой контрастирования более двух секунд;*
- 3) резкое возрастание сопротивления при введении препарата путем надавливания на поршень шприца, ощущаемое мануально;
- 4) *появление маятникообразных движений капелек липиодола, определяемых флюороскопически в сосудах исследуемой области;*
- 5) появление заброса контрастной смеси в нецелевой сосуд;
- 6) *флюороскопически отмечаемое появление контуров стенки кишки, не видимой ранее;*
- 7) кроме того, основанием для прекращения вмешательства может быть, как указано ранее, проявление у больного любых жалоб или состояний, не связанных с данным вмешательством, но требующих прекращения вмешательства.
- 8) Выделенные курсивом пункты (п. 1, 2, 4, 6) характеризуют функциональные изменения регионарного кровотока, обусловленные жировой эмболизацией средних прямокишечных артерий.

Длительность введения препарата в сосуды данного бассейна составляла во всех случаях более 45 минут.

Диагностический этап V

На основании анализа ангиограмм, полученных ранее (все этапы I–IV), оценивается анатомия нижней прямокишечной артерии. Если нижняя прямокишечная артерия является продолжением средней прямокишечной артерии, то вмешательство завершается сразу после выполнения лечебного этапа IV. Если нижняя прямокишечная артерия отходит самостоятельной ветвью от других сосудов, которые нежелательно эмболизировать, то выполняется их селективная катетеризация с использованием коаксиальной техники и микрокатетеров. Выполняется суперселективная ангиография нижней прямокишечной артерии.

Лечебный этап VI

1. Аналогично описанным выше принципам (лечебные этапы II и IV) выполняется масляная эмболизация нижней прямокишечной артерии с использованием эмульсии липиодола и контрастного агента.



Рис. 10. Ангиограмма больного X., и .б. 09845/2.
Эмболизация нижней прямокишечной артерии

Критерии завершения эндоваскулярного вмешательства на целевом сосуде (нижней прямокишечной артерии):

- 1) *замедление кровотока в целевом сосуде при ангиографии на 30 % и более;*
- 2) *выраженное замедление пассажа контраста из целевого сосуда с задержкой контрастирования более двух секунд;*
- 3) резкое возрастание сопротивления при введении препарата путем надавливания на поршень шприца, ощущаемое мануально;
- 4) *появление маятникообразных движений капелек липиодола, определяемых флюороскопически в сосудах исследуемой области;*
- 5) *флюороскопически отмечаемый сброс капель эмульсии, содержащей жирорастворимый контраст (липиодол), в пузырьные артерии или лобковые ветви, или крупные ветви других нецелевых сосудов;*
- 6) *флюороскопически отмечаемое появление контуров стенки кишки, не видимой ранее;*
- 7) кроме того, основанием для прекращения вмешательства может быть, как указано ранее, проявление у больного любых жалоб или состояний, не связанных с данным вмешательством, но требующих прекращения вмешательства.

Выделенные курсивом пункты (п. 1, 2, 4, 5, 6) характеризуют функциональные изменения регионарного кровотока, обусловленные жировой эмболизацией нижних прямокишечных артерий.

Общее количество липиодола на одну процедуру для введения во все прямокишечные артерии не должно превышать 20 мл.

Завершающий этап VII

1. Катетеры извлекаются.
2. Интродьюсер удаляется.
3. Осуществляется гемостаз путем мануальной компрессии места пункции бедренной артерии в течение 5 минут.
4. На место пункции накладывается давящая асептическая повязка.

5. Больному тщательно разъяснялись стандартные правила поведения после РЭВ (строгое соблюдение постельного режима в течение 24 часов и прямое положение конечности со стороны вмешательства).

Следует подчеркнуть, что, в отличие от других авторов, мы использовали эндоваскулярные вмешательства не на одной какой-либо артерии (другие авторы описывают вмешательства на верхней прямокишечной артерии, происходящей из бассейна НБА), а с учетом индивидуальных особенностей кровоснабжения прямой кишки у каждого конкретного пациента.

Во всех наших наблюдениях мы тщательно анализировали все возможные источники кровоснабжения у каждого индивидуума и на основе этих данных принимали решение о персонифицированном (индивидуальном для каждого конкретного больного) объеме вмешательства. Следует подчеркнуть, что нами отмечены различные анатомические варианты отхождения средних прямокишечных артерий: от ягодичной артерии, от внутренней срамной артерии и непосредственно от ВПА. Во всех случаях выполнялась селективная катетеризация наиболее крупной средней прямокишечной артерии, а при их равнозначности выполнялась двухсторонняя селективная катетеризация. Вмешательства на средних прямокишечных артериях другими специалистами не используются. Описанные выше критерии завершения эндоваскулярного вмешательства на каждом сосудистом бассейне являются существенными для обеспечения наибольшей эффективности и безопасности вмешательств.

2.7. Методы статистического анализа

Для расчета статистических показателей использовался персональный компьютер с программным обеспечением Microsoft Excel 2010 и Graph Pad Prism 5.0 в операционной среде Windows 7 Professional. Вариационный ряд при нормальном распределении описывали с помощью средней и среднеквадратичного отклонения. Для сравнения средних использовали непарный

t-тест. При негауссовом распределении вариационный ряд описывали с помощью медианы, а сравнение медиан проводили при помощи теста Манна – Уитни. Для сравнения качественных величин в разных группах применяли точный критерий Фишера или критерий χ^2 -Пирсона с поправкой Йетса. Для анализа выживаемости больных использовали метод Каплана – Мейера, сравнения кривых выживаемости проводили с помощью логарифмического рангового критерия. Во всех статистических расчетах применяли оценку границ 95 % доверительных интервалов. В качестве события считали выявление у пациента рецидива рака прямой кишки или обнаружение отдаленных метастазов. Различия считали достоверными, если величина p была менее 0,05.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЭМБОЛИЗАЦИИ И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

Основной задачей предоперационных комбинированных методов противоопухолевого воздействия является понижение стадии злокачественного новообразования, уменьшение его размеров, а также купирование клинических проявлений заболевания. Оценка эффективности лечения проводится на основании субъективных ощущений больного, улучшения его общего состояния за счет уменьшения выраженности осложнений опухолевого процесса, а также базируется на данных объективных клинических и инструментальных исследований.

Изменение расстояния от края ануса до дистального полюса опухоли определялось с помощью пальцевого исследования и ректороманоскопии. При этом обращали внимание на изменение подвижности злокачественного новообразования, уменьшение ригидности кишечной стенки. Уменьшение экзофитного компонента злокачественного новообразования, увеличение просвета кишки в зоне опухолевого стеноза регистрировались с помощью проктографии. Наиболее часто для оценки степени регрессии использовались лучевые методы диагностики – ТРУЗИ и МРТ. Изменение объема опухоли рассчитывалось по формуле Шрека в модификации Амосова (для образований неправильной формы).

3.1. Оценка регрессии опухоли прямой кишки после проведения селективной масляной эмболизации ректальных артерий

Субъективно все пациенты хорошо перенесли процедуру эмболизации. Во всех наблюдениях отсутствовали серьезные жалобы как во время проведения эндоваскулярной методики, так и в течение последующих нескольких дней до хирургического вмешательства. Отсутствовали

выраженные проявления постэмболизационного синдрома. Болевой синдром не возник ни у одного больного. Субфебрильная температура наблюдалась у трех пациентов в срок до 18 часов после вмешательства. Это свидетельствует о хорошей переносимости масляной эмболизации прямокишечных артерий.

У всех пациентов основной группы, перенесших селективную масляную эмболизацию ректальных артерий, была проведена детальная оценка регрессии опухоли. Прежде всего уменьшение злокачественного новообразования в размерах выразилось в изменении расстояния между краем анального канала и дистальным полюсом опухоли. До начала лечения среднее расстояние от края ануса до дистального полюса опухоли составляло $5,4 \pm 1,6$ см. На момент операции, через 72 часа после проведения процедуры селективной масляной эмболизации прямокишечных артерий, за счет регрессии опухоли данный показатель равнялся $5,8 \pm 2,2$ см. При этом положительная динамика была отмечена у 22 (42,3 %) пациентов. У остальных 30 (57,7 %) больных изменения высоты расположения рака прямой кишки не произошло.

Кроме изменения высоты расположения злокачественного новообразования в прямой кишке, важным фактором лечебного патоморфоза является регрессия экзофитного компонента опухоли. Наглядно это продемонстрировали данные проктографии, выполненные до и после проведения селективной масляной эмболизации ректальных артерий. У 33 (63,5 %) из 52 пациентов основной группы была отмечена регрессия экзофитного компонента (от несущественной до практически полного его исчезновения).

Таким образом, проявлением регрессии опухоли являлось увеличение расстояния между краем анального канала и дистальным полюсом опухоли, уменьшение размеров экзофитного компонента, увеличение диаметра просвета кишки в зоне опухолевого стеноза, а также снижение ригидности и появление эластичности стенки прямой кишки.

Для оценки степени регрессии применялись также лучевые методы диагностики – ТРУЗИ и МРТ.

Выбор метода ТРУЗИ был основан на том, что он позволяет четко дифференцировать слои стенки кишки и оценивать глубину инвазивного опухолевого роста в пределах кишечной стенки и клетчатке мезоректума (чувствительность метода до 90 %). Кроме этого, с его помощью можно с достаточно большой долей объективности (до 70 %, по данным литературы) оценить состояние параректальных лимфатических узлов.

При выполнении ТРУЗИ до проведения селективной масляной эмболизации ректальных артерий в большинстве наблюдений опухоли были представлены uT3 – 39 (75,0 %) пациентов; у 13 (25,0 %) пациентов выявлена стадия uT4. У 22 (42,3 %) из 52 пациентов, по данным ТРУЗИ, были выявлены измененные лимфатические узлы мезоректальной клетчатки, имеющие гипоэхогенную или идентичную по эхогенности с первичным опухолевым очагом эхоструктуру, округлой формы, что принималось за метастатическое поражение.

Проявлениями регрессии опухоли было уменьшение глубины инвазии, изменение толщины стенки кишки, редукции объема злокачественного новообразования. Основываясь на анализе данных ТРУЗИ до и после проведения эндоваскулярного предоперационного лечения, регрессия опухоли была зарегистрирована у 24 (46,2 %) больных.

В 15 наблюдениях, изначально представленных опухолями uT3, неопластические изменения в кишечной стенке после проведения селективной масляной эмболизации прямокишечных артерий были интерпретированы как uT2. УЗ-картина проявлялась в виде нарушения структуры стенки или изъязвления на уровне слизисто-подслизистого и мышечного слоев. Регрессия uT4 в uT3 после проведения эндоваскулярного лечения наблюдалась у 9 больных. Полное исчезновение ультразвуковых признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов после выполнения селективной масляной эмболизации ректальных артерий

было отмечено у 7 из 22 пациентов с выявленными до начала эндоваскулярной терапии измененными лимфоузлами. Еще у 11 больных отмечено уменьшение размеров и числа регистрируемых ранее лимфатических узлов.

Таким образом, редукция объема опухоли и/или регрессия пораженных лимфатических узлов была выявлена у 24 (46,2 %) из 52 пациентов (у 24 – по критерию uT и у 18 – по критерию uN). Согласно классификации cTNM отмечены достоверное увеличение cT2N– и, соответственно, статистически значимое уменьшение частоты cT3N+ и cT4N+ в результате проведения селективной масляной эмболизации ректальных артерий.

Для определения диагностической ценности метода ТРУЗИ у пациентов после проведения эндоваскулярного лечения был проведен сравнительный анализ результатов ТРУЗИ и данных патоморфологического исследования. Совпадение заключений при определении глубины прорастания опухоли (критерий T) составило 65,4 %. Кроме того, немаловажным фактором, характеризующим информативность метода, является и анализ состояния лимфатических узлов мезоректальной клетчатки. По этому параметру общая точность (частота совпадений) составила 69,2 %. Таким образом, диагностическая ценность ТРУЗИ в проведенном исследовании не превысила 70 % (что соответствует данным мировой литературы).

В настоящее время стандартным исследованием для предоперационного определения клинической стадии новообразования прямой кишки является МРТ органов малого таза.

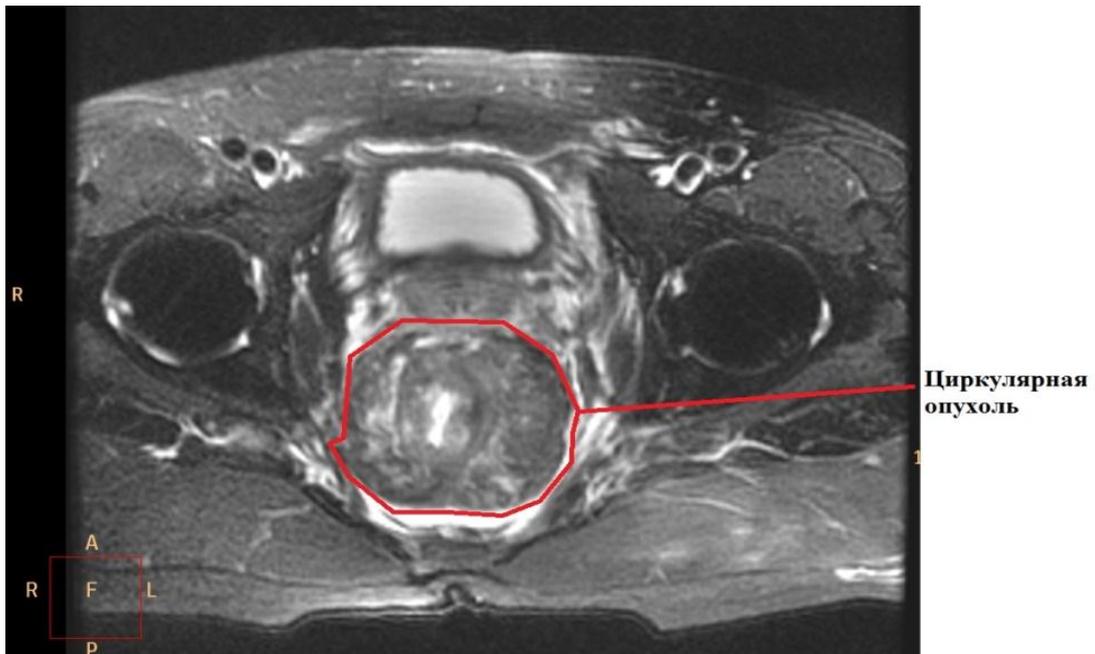


Рис. 11. Магнитно-резонансная томограмма больного М., и. б. 15502/6.

Циркулярная опухоль прямой кишки, прорастание в мезоректум.

Оценка состояния регионарных лимфатических узлов, латеральной границы опухолевого роста относительно висцеральной фасции прямой кишки позволяет точно установить стадию опухолевого процесса. В нашем исследовании опухоли до начала лечения были представлены стадией mT3 в 71,2 % случаев (37 пациентов), а стадией mT4 – в 28,8 % наблюдений (15 больных) (рис. 11 и 12).

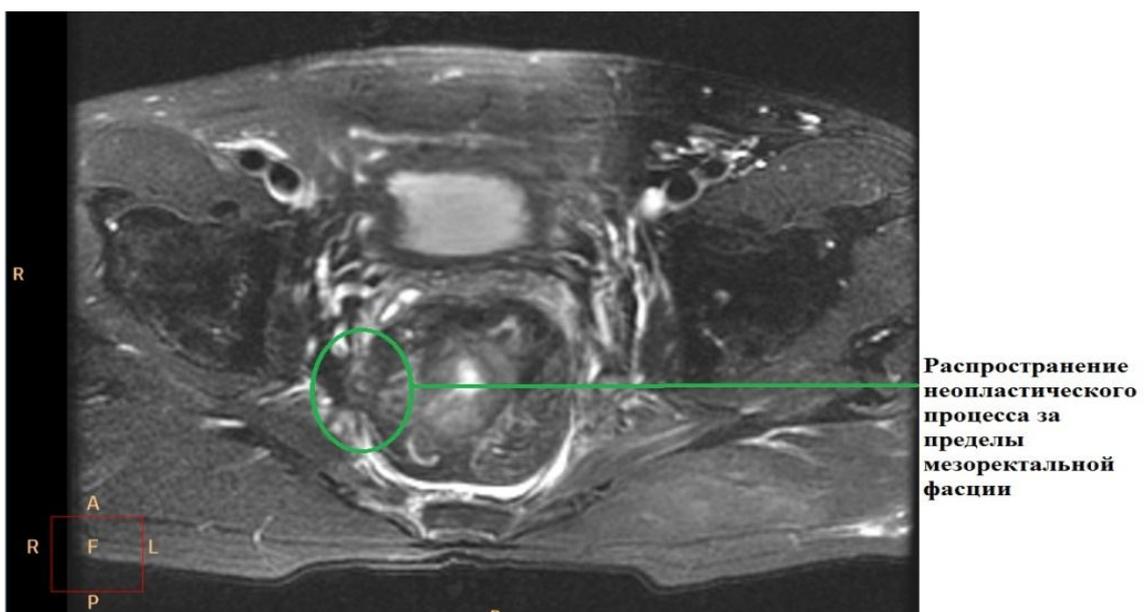


Рис. 12. Магнитно-резонансная томограмма больного С., и. б. 11457/6.

Рак прямой кишки, прорастание мезоректальной фасции.

Сравнительное исследование, проведенное до и после выполнения селективной масляной эмболизации ректальных артерий, продемонстрировало положительную динамику, которая проявлялась в регрессии стадии mrT у 25 (48,1 %) пациентов.

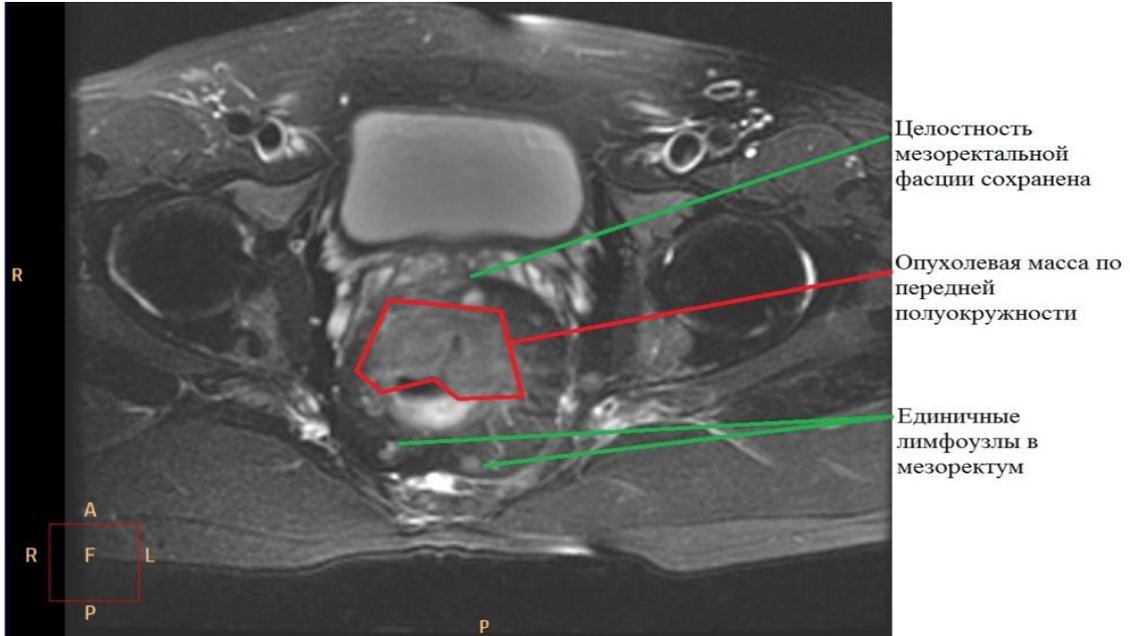


Рис. 13. Магнитно-резонансная томограмма больного П., и. б. 17510/6.

Опухоль прямой кишки после эндоваскулярного лечения.

Было отмечено достоверное уменьшение количества как mrT3 (с 71,2 до 38,5 %), так и mrT4 (с 28,8 до 13,5 %) (рис. 13 и 14).

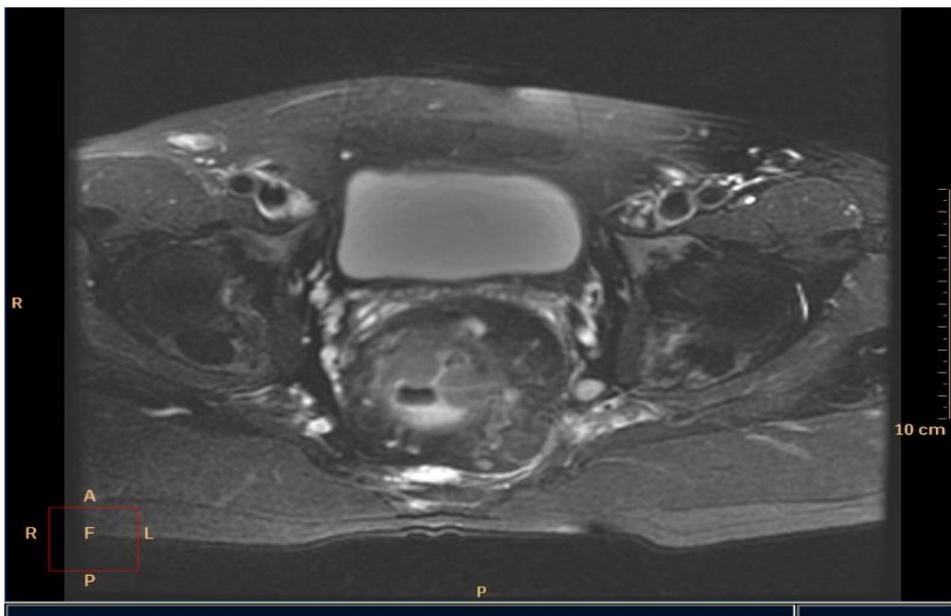


Рис. 14. Магнитно-резонансная томограмма больного Р., и. б. 19883/6.

Рак прямой кишки после эндоваскулярного лечения: регрессия опухоли с T3 до T2.

При МРТ лимфатические узлы, располагающиеся как в пределах, так и вне мезоректальной клетчатки, размеры которых превышали 5 мм, расценивались как метастатические. До начала лечения стадия mrN+ была установлена в 26 (50,0 %) случаев. Из них в 15 наблюдениях отмечена положительная динамика, выражающаяся в регрессии метастатически измененных регионарных лимфатических узлов.

Для оценки диагностической ценности метода МРТ после проведения предоперационного эндоваскулярного лечения также проводился сравнительный анализ результатов МРТ и патоморфологического исследования. По критерию mrT совпадение заключений при определении глубины прорастания опухоли составило 78,8 %. По критерию mrN общая точность (частота совпадений) составила 73,1 %. Таким образом, диагностическая ценность МРТ несколько превышает возможности ТРУЗИ, однако в данном исследовании статистически достоверных различий получено не было.

3.2. Осложнения предоперационной лучевой терапии и оценка ее эффективности

У ряда больных второй контрольной группы, которым была проведена ПЛТ, развились побочные эффекты ионизирующего излучения. Оценка ранних лучевых реакций, развивающихся на фоне проведения ПЛТ, проводилась с помощью критериев RTOG/EORTC (Cox J. D., 1995) (табл. 9). Общие и местные лучевые реакции, потребовавшие перерыва в лечении и проведения симптоматической корригирующей терапии, возникли у 21 из 66 (31,8 %) пациента.

Наиболее часто регистрировались осложнения со стороны ЖКТ – у 11 (16,7 %) пациентов. Из них у 5 (7,6 %) больных проявлением лучевой реакции был энтерит, характеризующийся учащением стула, болями в

животе спастического характера. Реакция со стороны тонкой кишки спровоцировала перерыв в проведении курса лучевой терапии на 4–5 дней и проведение симптоматической (внутривенные инфузии, спазмолитики, лоперамид) терапии. У 6 (9,1 %) пациентов имели место явления лучевого проктита, проявлениями которого являлись тенезмы, выделение слизи и крови, болевой синдром в области ануса. При возникновении этих явлений проводилось местное лечение: назначались микроклизмы с ромазуланом, свечи и микроклизмы с месалазином, инстилляции в прямую кишку геля с альгинатом натрия или с димексидом. Проведенное консервативное лечение имело положительный эффект у всех пациентов.

Т а б л и ц а 9

*Осложнения проведения ПЛТ у больных раком прямой кишки
второй контрольной группы*

Характер осложнения	Вторая контрольная группа	
	абс.	%
Осложнения со стороны ЖКТ	11	16,7
Лучевой цистит	3	4,5
Эпидермит промежности	4	6,1
Гематологическая токсичность	3	4,5
Итого:	21	31,8
Всего больных:	66	100

В 3 (4,5 %) наблюдениях был выявлен лучевой цистит I степени, сопровождающийся частым болезненным мочеиспусканием. Лучевая реакция со стороны мочевого пузыря развивалась при дозе СОД равной и выше 32 Гр. Проводилась симптоматическая терапия, включавшая уросептики и спазмолитики, – с положительным эффектом. Ни в одном наблюдении не было необходимости в перерыве курса лучевой терапии или уменьшении дозы ионизирующего излучения.

Эпидермит промежности, проявляющийся к концу курса лучевой терапии, был отмечен у 4 (6,1 %) пациентов с нижеампулярной локализацией опухоли прямой кишки ввиду того, что в этом случае кожа промежности находилась в поле облучения. У этих больных проявлением эпидермита была слабая эритема, что было расценено как I степень лучевых реакций.

Лейкопения II степени как проявление гематологической токсичности была выявлена у 3 (4,5 %) пациентов. Это потребовало перерыва в лечении на 7 дней, после корректирующей терапии ПЛТ была продолжена.

Таким образом, несмотря на развитие у 28,8 % пациентов осложнений при проведении ПЛТ, своевременное проведение корректирующей симптоматической терапии позволило подвести запланированную СОД ПЛТ всем 66 больным второй контрольной группы.

При анализе результатов проведения ПЛТ применялись те же методы исследования, что и в основной группе больных. Для оценки степени регрессии использовались ТРУЗИ и МРТ.

На этапе первичной диагностики УЗИ ректальным датчиком в полном объеме было выполнено у 62 (93,9 %), а после окончания ПЛТ – у всех пациентов. Четырем больным до операции выполнить ТРУЗИ не представлялось возможным ввиду опухолевого стеноза на уровне нижеампулярного отдела прямой кишки. МРТ органов малого таза до и после ХЛТ выполнена всем пациентам. Кроме этих методов исследований, стадия опухоли зависела от клинических данных, результатов пальцевого ректального исследования и других методов обследования (УЗИ органов брюшной полости, рентгенологического исследования кишечника, КТ органов брюшной полости и малого таза).

При первичном обследовании среднее расстояние от края ануса до дистального полюса опухоли равнялось $5,2 \pm 1,8$ см, а через 4–5 недель после лучевой терапии в результате регрессии опухоли данный показатель составил $5,6 \pm 1,9$ см. По данным проктографии, у 47 (71,2 %) из 66 пациентов выявлена

регрессия опухоли от несущественной до полной редукции экзофитного компонента. Проявлением регрессии опухоли было уменьшение размеров экзофитного компонента, увеличение диаметра просвета кишки и расстояния между краем анального канала и дистальным полюсом новообразования.

До проведения ПЛТ при выполнении ТРУЗИ опухоли имели стадию uT3 в 50 (75,8 %) случаях; в 16 (24,2 %) наблюдениях была установлена стадия uT4. У 32 (48,5 %) пациентов, по данным ТРУЗИ, были выявлены измененные параректальные лимфатические узлы и расценивались как метастатически измененные.

Основываясь на анализе данных ТРУЗИ до и после проведения предоперационного лучевого лечения, регрессия опухоли была установлена у 35 (53,0 %) больных. В пяти наблюдениях, которые изначально были представлены опухолями uT3, опухолевые изменения в стенке кишки после проведения лучевой терапии были интерпретированы как uT1. УЗ-картина проявлялась в виде нарушения четкой структуры кишечной стенки или изъязвления на уровне слизисто-подслизистого слоя. Регрессия uT3 в uT2 была зарегистрирована в 21 наблюдении. По данным ТРУЗИ, имелись изменения структуры стенки кишки на уровне слизисто-подслизистого и мышечного слоев. Регрессия uT4 в uT3 после проведения эндоваскулярного лечения наблюдалась у 9 из 16 больных.

Исчезновение ультразвуковых признаков метастатического поражения параректальных лимфатических узлов после проведения ПЛТ было отмечено у 14 из 32 пациентов с выявленными до начала лучевой терапии измененными лимфоузлами. У 7 больных отмечено уменьшение размеров и числа регистрируемых ранее лимфатических узлов. В 3 наблюдениях, напротив, после окончания ПЛТ при ТРУЗИ были выявлены измененные увеличенные параректальные лимфатические узлы, которые не определялись до проведения лучевой терапии.

Таким образом, по данным ТРУЗИ, регрессия опухоли и/или лимфатических узлов была выявлена у 35 (53,0 %) из 66 пациентов (у 35 – по критерию uT и у 21 из них – по критерию uN). У 3 (4,5 %) отмечена прогрессия

опухолевого процесса по критерию uN. В соответствии с классификацией cTNM отмечено достоверное увеличение cT2N– и cT1N– и, соответственно, статистически значимое уменьшение частоты cT3N+ и cT4N+ в результате проведения ПЛТ.

По данным МРТ малого таза было установлено, что злокачественные новообразования прямой кишки были представлены стадией mT3 в 77,3 % случаев (51 пациент), а стадией mT4 – в 22,7 % наблюдений (15 больных).

Сравнительное исследование, проведенное до и после проведения ПЛТ, продемонстрировало положительную динамику, которая проявлялась в регрессии стадии mT у 33 (50,0 %) пациентов. Было отмечено достоверное уменьшение количества как mT3 (с 77,3 до 37,9 %), так и mT4 (с 22,7 до 12,1 %).

Метастатически измененные лимфатические узлы, располагающиеся в пределах и вне мезоректальной клетчатки (стадия mN+), до начала лечения были выявлены в 32 (48,5 %) случаях. Из них в 19 наблюдений отмечена положительная динамика. У 11 пациентов установлено полное исчезновение увеличенных лимфоузлов после проведенной ПЛТ, а в 8 случаях регрессия метастатически измененных регионарных лимфатических узлов выражалась в уменьшении их количества и размеров. В трех наблюдениях отмечена прогрессия, проявляющаяся в появлении метастатически измененных параректальных лимфоузлов после проведенного лучевого лечения.

Таким образом, проведенный сравнительный анализ результатов неoadьювантных методов лечения – селективной масляной эмболизации ректальных артерий и ПЛТ – не выявил статистически значимых преимуществ того или иного метода в плане регрессии злокачественных новообразований прямой кишки. Тем не менее отсутствие побочных эффектов лечения и значительное сокращение его сроков, а также возможность проведения эндоваскулярных методов при осложненном течении заболевания свидетельствуют о том, что селективная масляная эмболизация прямокишечных артерий является эффективным и конкурентоспособным методом лечения.

3.3. Результаты морфологического исследования удаленных препаратов

После выполнения хирургических вмешательств проводилось патоморфологическое исследование препаратов удаленной прямой кишки, при котором устанавливалась окончательная стадия заболевания (pTNM). В оценке стадии опухоли и дальнейшего прогнозирования выживаемости это исследование играет главную роль. После неoadьювантных методов лечения, таких как селективная масляная эмболизация ректальных артерий и предоперационное облучение, патоморфологическое исследование приобретает особое значение, так как происходит оценка опухолевого патоморфоза и конечной стадии рака. Сравнение патоморфологических показателей основной и второй контрольной групп являлось одним из показателей эффективности проведенного комбинированного лечения. Микроскопическая картина в исследуемых группах была следующей.

При стандартном патоморфологическом исследовании удаленных препаратов больных основной группы в опухолевой ткани определялись умеренные дистрофические и некробиотические изменения в клетках и строме. Имелись некоторое снижение объема паренхимы за счет участков некроза, а также деформация железистых структур. В просвете ряда желез отмечались скопления гибнущих опухолевых клеток и нейтрофилов. В ткани опухоли определялся отчетливый клеточный и ядерный полиморфизм. Опухолевые клетки были различной величины и неправильной формы с эозинофильной цитоплазмой, как правило в виде узкого ободка, в которой имелось умеренное количество светлых вакуолей. Ядра клеток были гиперхромные, увеличенного размера, неправильной округлой или уродливой формы. Хроматин был набухший с плохо различимой структурой, неравномерный, с просветлениями и формированием крупных глыбок. На отдельных участках наблюдались явления некробиоза – кариопикноз и кариорексис. Строма характеризовалась умеренным отеком и диффузной воспалительной инфильтрацией, представленной лимфоцитами,

плазматическими клетками с примесью нейтрофилов и эозинофилов. Стенка мелких артерий, артериол и венул была умеренно отечна, имело место ее набухание с разволокнением волокон. На некоторых участках отмечалось коллабирование просвета сосудов. Для более точной оценки динамики злокачественных новообразований после проведения селективной масляной эмболизации ректальных артерий проводилась электронная микроскопия.

Методика электронно-микроскопического исследования

Материал фиксировали в 2,5% растворе глутарового альдегида на S-коллидиновом буфере в течение двух часов, одноразовым лезвием вырезали из взятых фрагментов опухолей кусочки кубической формы размером $1 \times 1 \times 1$ мм, пригодные для изготовления полутонких и ультратонких срезов. Их погружали в чистый раствор S-коллидинового буфера и промывали в трех сменах его: две смены промывки по 15 минут, а в третьей, последней, смене материал оставляли до утра следующих суток. Затем материал дофиксировали в 1% водном растворе осмиевой кислоты OsO_4 и дегидрировали в спиртах восходящей концентрации, включая абсолютный спирт, предварительно обезвоженный силикагелем. В процессе дегидратации кусочки дополнительно контрастировали 2% раствором ацетата уранила $\text{UO}_2(\text{CH}_3\text{COO})_2$ на 70% спирте, оставляя в нем до утра следующих суток, и только потом продолжали дегидратацию до абсолютного спирта. Затем материал погружали в две смены чистого ацетона, дегидрированного силикагелем (абсолютный ацетон), продолжительностью 15 минут каждая. После этого материал погружали в смесь ацетона и эпоксидной смолы в соотношении 2 : 1 и 1 : 1 и в чистую смолу (эпон) без ацетона на один час для каждой концентрации. Для дальнейшей пропитки в чистой смоле кусочки оставляли до утра следующих суток в термостате при $t = 60$ °С. Затем материал высушивали на воздухе на фильтровальной бумаге для удаления остатков ацетона в течение 1–2 минут. После этого кусочки помещали в специальные капсулы и заливали в смесь эпоксидных смол эпон

812 – DDSA – аралдит М – DMP-30. Капсулы оставляли на ночь в термостате при $t = 60\text{ }^{\circ}\text{C}$ для полимеризации и затвердевания смолы. На следующий день готовые твердые блоки с залитыми кусочками вынимали из капсул и изготавливали из них на ультрамикротоме Tesla BS 490A (Чехия) полутонкие срезы толщиной 1 мкм. Их окрашивали 2% водным раствором метиленового синего и просматривали в световом микроскопе для ориентировки срезов и выбора фрагментов ткани, наиболее информативных в диагностическом отношении. Из отобранных таким образом эпоксидных блоков на том же микротоме изготавливали ультратонкие срезы толщиной 100–150 нм, которые немедленно монтировали на специальных сетках, используемых в качестве подложки. Их дополнительно контрастировали 5% водным раствором ацетата уранила в течение 20 минут и 6% водным раствором цитрата свинца $\text{Pb}(\text{C}_6\text{H}_2\text{O}_7)_2 \times 3\text{H}_2\text{O}$ в течение 3–5 минут, затем высушивали на фильтровальной бумаге и помещали в контейнеры для хранения до утра следующих суток. Готовые ультратонкие срезы просматривали в электронном микроскопе Tesla B 560C (рис. 15).



Рис. 15. Фотография просвечивающего электронного микроскопа Tesla B 560C (Чехия)

Информативные поля зрения фотографировали с помощью встроенной фотокамеры прибора на негативные фотопластинки для ядерных исследований, которые затем проявляли сверхконтрастным проявителем А-90 и закрепляли водным раствором гипосульфита. С полученных негативов электронограммы отпечатывали на контрастную гляцевую фотобумагу. Фотоснимки сканировали с помощью сканера EpsonPerfection 2480 PHOTO (Япония) с разрешением 600 dpi в режиме GrayScale.

При изучении снимков электронограмм было отмечено, что при наличии лечебного эффекта эндоваскулярного лечения имелись четкие гистологические признаки опухолевого патоморфоза. При исследовании данных электронной микроскопии выявлялись ядра с электронно-плотным крупноглыбчатым хроматином, отдельные крупные глыбки его были расположены под ядерной мембраной (маргинация хроматина). Ядерная мембрана имела глубокую инвагинацию. В цитоплазме находились мелкие митохондрии, часть из них была гомогенизирована, крипты отсутствовали. В других митохондриях крипты были сохранены, обладали четким рисунком (рис. 16).

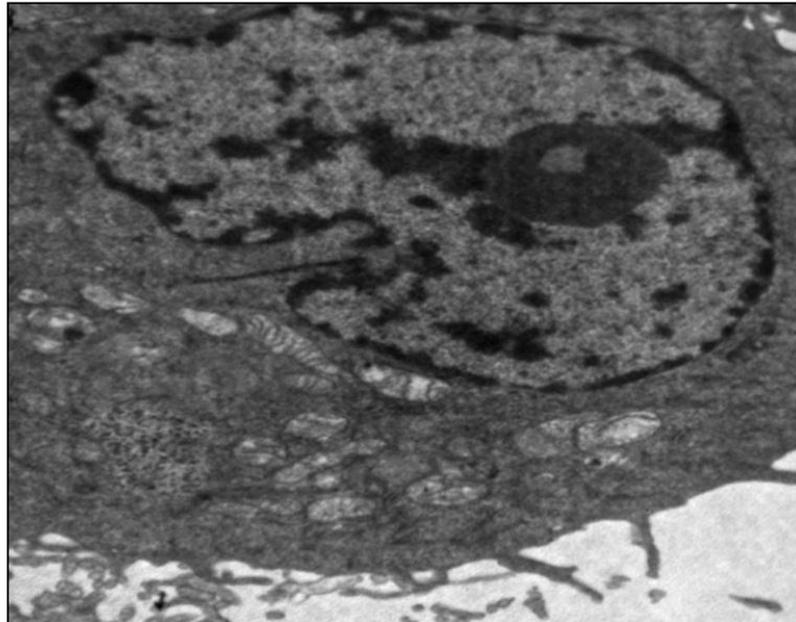


Рис. 16. Электронная микрофотография опухоли больного А., и. б. 14356/6.

Фрагмент опухолевой клетки с лекарственным патоморфозом.

Увеличение $\times 22400$

При большем увеличении выявлялись ядра с крупнодисперсным и мелкоглыбчатым хроматином, были видны многочисленные маргинации, ядерная мембрана с глубокими инвагинациями. В цитоплазме определялась группа вакуолей низкой электронной плотности. В ряде наблюдений клеточные ядра были неправильной формы, средней электронной плотности с мелкодисперсным, равномерно расположенным хроматином. Ядрышки имели низкую электронную плотность, ядерная мембрана была преимущественно гладкой. В цитоплазме располагались митохондрии с отсутствием крист, гранулярным содержимым, а также слоистые миелиновые тельца высокой электронной плотности. Кроме этого, в цитоплазме находилась группа фагосом с содержимым высокой электронной плотности и светлыми ободками по краям. При еще большем увеличении цитоплазма была низкой электронной плотности, митохондрии мелкие, гомогенизированные, в стадии запустевания, двухконтурные мембраны в некоторых из них были разрушены. Микроворсинки в апикальной части цитоплазмы были атрофичными, цитоплазматическая мембрана в некоторых из них разрушена (рис. 17).

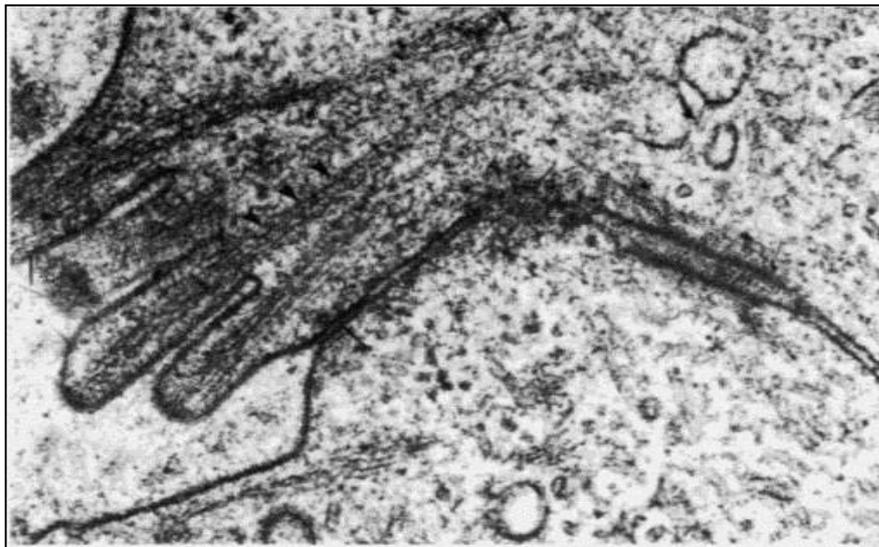


Рис. 17. Электронная микрофотография опухоли больного А., и. б. 14356/6.

Фрагмент опухолевой клетки с лекарственным патоморфозом.

Увеличение $\times 78300$

При отсутствии эффекта от проведения селективной масляной эмболизации ректальных артерий гистологическая картина при электронной микроскопии оказалась иной. Ядра были овальной формы с мелкоглыбчатым, равномерно распределенным хроматином. Ядерная мембрана была гладкой. В апикальной части цитоплазмы имелись многочисленные митохондрии, цистерны шероховатого эндоплазматического ретикулума, единичные вакуоли низкой электронной плотности. Микроворсинки были равномерно расположены на апикальных поверхностях клеток, имели одинаковый размер (рис. 18).

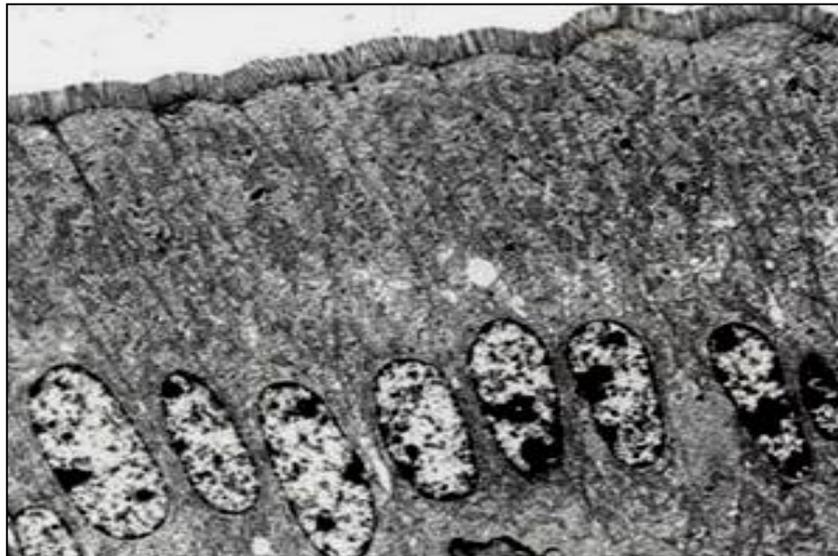


Рис. 18. Электронная микрофотография опухоли больного В., и. б. 10478/2.

Группа малоизмененных опухолевых клеток покровного эпителия.

Увеличение $\times 2500$

Во второй контрольной группе патоморфологические изменения в удаленных препаратах рака прямой кишки наиболее часто соответствовали 3-й степени лучевого патоморфоза по Mandard. Выявлены выраженные некротические и дистрофические изменения опухолевых клеток с тенденцией к повышенному слизиобразованию. Также были выражены изменения стромы и кровеносных сосудов. В опухолевой ткани имелись обширные некрозы паренхимы, отмечалось как внеклеточное

слизиеобразование с формированием «озер», так и внутриклеточное накопление слизи. Имел место выраженный клеточный и ядерный полиморфизм. Цитоплазма клеток была эозинофильной с резко выраженной вакуолизацией, не имела четких контуров, то есть подвергалась лизису и распаду с образованием пикнотичных «голых» ядер. Гликоген либо отсутствовал, либо выявлялся в форме мелких глыбок. Ядра опухолевых клеток были резко увеличены в размерах, набухшие, гиперхромные, рисунок хроматина не просматривался. Встречались крупные светлые пенистые ядра. Количество ядрышек было увеличено с преобладанием гипертрофии, величина их была различна. РНК распределялась неравномерно, чаще по периферии опухолевых комплексов. Количество ДНК было резко уменьшено. Часто встречались патологические митозы в виде «ежа». В строме присутствовал выраженный отек. Коллагеновые волокна были набухшими, на некоторых участках фрагментированы или в состоянии лизиса. Сосуды расширены, капилляры чаще определялись в виде щелей, стенки сосудов с выраженным отеком. В строме преобладала неравномерная воспалительная полиморфноклеточная инфильтрация.

При макроскопической оценке удаленных препаратов было выявлено, что среднее расстояние от дистального полюса опухоли до границы резекции в основной группе составило $2,1 \pm 0,8$ см, а во второй контрольной группе – $1,9 \pm 0,6$ см ($p > 0,05$). В 3 (5,8 %) наблюдениях в основной группе и у 6 (9,1 %) больных второй контрольной группы были обнаружены признаки внутривенного роста опухоли протяженностью от 0,8 до 1,5 см. Во всех случаях инфильтративное внутривенное распространение происходило у пациентов с низкодифференцированными или слизеобразующими злокачественными новообразованиями. Несмотря на это, ни в одном случае не было выявлено опухолевых клеток в краях резекции.

Патоморфологическое исследование не выявило достоверных различий (кроме стадии pT1) между основной и второй контрольной группами в

понижении стадии заболевания в результате регрессии опухоли (изменение стадии T) на фоне проведенного неoadьювантного лечения (табл. 10).

Т а б л и ц а 10

Глубина инвазии опухоли (pT) в основной и второй контрольной группах до и после неoadьювантного лечения

T	Основная группа (n = 52)		Вторая контрольная группа (n = 66)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
T1	–	–	–	4 (6,1 %)
T2	–	14 (26,9 %)	–	20 (30,3 %)
T3	37 (71,2 %)	31 (59,6 %)	50 (75,8 %)	34 (51,5 %)
T4	15 (28,8 %)	7 (13,5 %)	16 (24,2 %)	8 (12,1 %)

Таким образом, существенная регрессия опухоли на фоне неoadьювантного лечения в исследуемых группах привела к снижению стадии опухоли, статистически значимому увеличению доли начальных и уменьшению количества местнораспространенных форм рака прямой кишки. Это в значительной степени отразилось на увеличении возможностей выполнения сфинктеросохраняющих операций.

Во второй контрольной группе 1-я степень патоморфоза, по Mandard, не была выявлена ни в одном наблюдении; 2-я степень отмечена в 7 (10,6 %) случаях, 3-я – в 39 (59,1 %), 4-я – в 17 (25,8 %) и 5-я – в 10 (15,2 %) наблюдениях.

В 5 (9,6 %) препаратах после селективной масляной эмболизации ректальных артерий и 6 (9,1 %) препаратах после ПЛТ были выявлены опухолевые депозиты в мезоректальной клетчатке. Периневральная инвазия в основной группе была отмечена в 8 (15,4 %) наблюдениях, во второй контрольной группе – в 9 (13,6 %) случаях. Перивазальная инвазия была диагностирована в основной группе у 4 (7,7 %) больных, а во второй контрольной группе – у 7 (10,6 %) ($p > 0,05$).

Среднее количество регионарных лимфатических узлов, выявленных в препарате, у пациентов после эндоваскулярного лечения не имело

статистически достоверных отличий по сравнению с препаратами больных второй контрольной группы, перенесших ПЛТ: $6,7 \pm 2,3$ (0–14) в основной группе и $5,9 \pm 1,8$ (0–12) в контрольной группе ($p > 0,05$). В основной группе у 25 (48,1 %) препаратов количество выявленных лимфатических узлов было более 12, что соответствует рекомендациям Международного противоракового союза. Во второй контрольной группе 27 (40,9 %) удаленных препаратов рака прямой кишки соответствовали данному критерию ($p > 0,05$) (табл. 11).

Т а б л и ц а 11

Сравнительная характеристика количества регионарных лимфоузлов, выявленных в препаратах основной и второй контрольной групп

Среднее число лимфоузлов	Основная группа (n = 52)	Вторая контрольная группа (n = 66)
< 3 лимфоузлов	5 (9,6 %)	9 (13,6 %)
3–5 лимфоузлов	12 (23,1 %)	17 (25,8 %)
6–11 лимфоузлов	10 (19,2 %)	14 (21,2 %)
≥ 12 лимфоузлов	25 (48,1 %)	27 (40,9 %)

Статистически значимых различий в частоте метастазирования в регионарные лимфатические узлы в основной и второй контрольной группах не отмечено. В основной группе метастазы в регионарные лимфоузлы были выявлены в 20 (38,5 %) наблюдениях, во второй контрольной группе – в 24 (36,4 %) ($p > 0,05$). При этом метастазы в 1–3 лимфатических узлах (N1) имелись у 13 (25,0 %) пациентов основной группы и у 18 (27,3 %) второй контрольной группы. Метастазирование в 4 и более лимфатических узла (N2) встречалось несколько чаще в основной группе: в 7 (13,5 %) случаях по сравнению с 6 (9,1 %) во второй контрольной группе, однако различия статистически не достоверны ($p > 0,05$).

Уменьшение количества лимфатических узлов после проведения неoadьювантных методов воздействия, вероятно, обусловлено сложностями их

выявления в мезоректальной клетчатке вследствие уменьшения их размеров и склерозирования на фоне лечебного патоморфоза. Его признаки выявляли как в интактных лимфатических узлах, так и при их метастатическом поражении.

Таким образом, при патоморфологическом исследовании удаленных препаратов не было выявлено статистически значимых различий после проведения селективной масляной эмболизации ректальных артерий или ПЛТ. Показатели регрессии злокачественных новообразований как по критерию pT , так и по критерию pN существенно не отличались в исследуемых группах. Следует отметить, что установленная до начала лечения клиническая стадия заболевания (сTNM) достоверно отличалась от патологоанатомической стадии (pTNM) рака прямой кишки, что было зарегистрировано в сравниваемых группах, где проводилось неoadьювантное лечение.

ГЛАВА 4. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

Хирургический метод был, есть и в обозримом будущем останется основным в лечении рака прямой кишки. При этом совершенно очевидно, что результаты лечения рака этой локализации, как и любой другой, определяются прежде всего адекватностью оперативного вмешательства с позиций соблюдения всех онкологических принципов, а также высокой квалификацией оперирующего хирурга. В открытой хирургии рака прямой кишки в последние десятилетия сформировались общие оперативные приемы, которые со временем и внедрением современных технологий развивались и эволюционировали. Разработка и широкое внедрение в хирургическую практику степлерной техники (различных циркулярных и линейных аппаратов) совершили настоящий прорыв в хирургии рака прямой кишки, позволили значительно расширить возможности колоректальных хирургов.

4.1. Техника операций по поводу рака прямой кишки

Открытое полостное хирургическое вмешательство после широкой обработки операционного поля и разметки мест возможного формирования кишечных стом начинается с выполнения нижнесрединной лапаротомии. Производится ревизия органов брюшной полости, прежде всего осмотр и пальпация печени, на предмет признаков отдаленного метастазирования, а также для выявления других заболеваний, не диагностированных на предоперационном этапе. Также внимание уделяется визуальному осмотру (если он возможен) и пальпации парааортальных, подвздошных лимфатических узлов, париетальной и висцеральной брюшины, яичников и матки у женщин. При подозрении на наличие отдаленных метастазов выполняется интраоперационное УЗИ, экспресс-патолого-гистологическое или

цитологическое исследование увеличенных регионарных лимфоузлов или биоптата из выявленных в печени очагов.

После окончания интраабдоминальной ревизии оценивается расположение опухоли по отношению к тазовой брюшине и, если достижение через нее оказывается возможным, определяются размеры новообразования, его подвижность и связь с окружающими органами.

Далее рассекается брюшина левого латерального канала и начинается мобилизация брыжейки сигмовидной кишки. Особое внимание уделяется четкой визуализации левого мочеточника во избежание его травмирования. После этого рассекается брюшина, покрывающая основание брыжейки сигмовидной кишки с правой стороны, и отдельно выделяются нижнебрыжеечные артерия и вена.

Гипогастральное сплетение и отходящие от него гипогастральные нервы прослеживаются и отводятся в сторону аорты. С целью исключения повреждения двенадцатиперстной кишки особое внимание уделяется ее нижнегоризонтальной ветви, находящейся в непосредственной близости от устья НБА. При необходимости рассекается связка Трейтца. Лигирование НБА осуществляется у места отхождения сосудистого ствола от аорты после отделения элементов верхнего гипогастрального сплетения. Выделенный сосуд по возможности скелетизируется, пересекается и дважды перевязывается с оставлением культи не менее 1,0 см. Отдельно выделяется и перевязывается нижняя брыжеечная вена сразу у нижнего края поджелудочной железы. При перевязке НБА вместе с нижней брыжеечной веной дистальнее отхождения левой ободочной артерии целесообразно выполнять лимфодиссекцию вдоль остающегося ствола артерии от ее устья. Дальнейшая мобилизация брыжейки сигмовидной кишки и перевязка сосудов выполняются в зависимости от необходимой длины трансплантата низводимой кишки. После мобилизации брыжейки и пересечения сигмовидных сосудов оставлялся нужный участок брыжейки и пересекался краевой сосуд.

Расположенный не менее чем на 15 см участок кишки проксимальнее верхнего полюса опухоли очищается от брыжейки и жировых подвесков на протяжении 5–6 см и на этом уровне изолируется марлевыми салфетками от брюшной полости. После наложения кисетных швов кишка пересекается между линейными сшивающими аппаратами. Культы пересеченной кишки погружаются с помощью кисетных швов, проксимальная культя укладывается в левом боковом канале (или выводится через отверстие в передней брюшной стенке при планируемой БПЭ прямой кишки).

Мобилизация прямой кишки производится с соблюдением принципов тотальной мезоректумэктомии. Выделение производится острым путем под контролем зрения с сохранением фасциальной оболочки кишки. Рассекается фасциальная оболочка у основания брыжейки сигмовидной кишки, культя прямой кишки отводится кпереди. Далее, поэтапно, острым путем, производится отделение задней поверхности мезоректум от верхнего гипогастрального сплетения. После отделения гипогастральных нервов задняя полуокружность прямой кишки подтягивается и оттесняется кпереди. Острым путем рассекаются ткани в межфасциальном пространстве вплоть до диафрагмы таза.

Мобилизация в межфасциальном слое является условием сохранности крестцовых вен, парасимпатических и симпатических нервов, контролирующей половую функцию и функцию мочевого пузыря.

Следующим этапом осуществляется мобилизация боковых полуокружностей тазовой части прямой кишки. При выделении данного участка кишки имеется риск ранения мочеточников или повреждение подвздошных сосудов и их ветвей, расположенных на стенке таза. Осуществляется тракция прямой кишки в противоположную сторону, после которой появляется хорошая визуализация для выделения боковых полуокружностей до тазового дна без вскрытия собственной фасции. Далее лигируются и пересекаются средние прямокишечные сосуды. Их простая коагуляция иногда приводит к развитию кровотечений.

Следующим этапом производится мобилизация прямой кишки по передней полуокружности. Это представляет технические трудности в тех случаях, когда опухоль расположена близко к влагалищу у женщин, к предстательной железе у мужчин. В этой ситуации мочевой пузырь у мужчин, а матка с придатками у женщин поднимаются длинным зеркалом и отводятся кпереди, а прямая кишка оттесняется к крестцу. Острым путем под строгим визуальным контролем поэтапно пересекаются ткани до верхнего края анального канала. При этом особое внимание уделяется целостности задней стенки влагалища у женщин и семенных пузырьков и простаты у мужчин. При манипуляциях следует стараться избегать повреждения тазовых нервных сплетений. В этой области границей выполнения мезоректумэктомии является фасция Денонвиллье.

После выделения прямой кишки с опухолью до тазового дна, если выполняется низкая передняя резекция, дистальнее опухоли на 2–3 см накладывается Г-образный зажим. Линейным степлером кишка прошивается под Г-образным зажимом и пересекается, препарат удаляется из брюшной полости. Наиболее удобно прошивание и пересечение кишки осуществлять аппаратом Contour, так как он позволяет одномоментно прошить и пересечь кишку. Колоректальный анастомоз формируется циркулярным сшивающим аппаратом, обязательно проверяется его герметичность (проводится воздушная проба).

При выполнении БАР прямой кишки после полной мобилизации прямая кишка перевязывается дистальнее опухоли толстой лигатурой для предупреждения имплантационного метастазирования в область анального канала и колоанального анастомоза. Со стороны промежности кишка пересекается выше зубчатой линии на 1 см и формируется ручной колоанальный анастомоз отдельными швами. Этот способ наиболее предпочтителен, нежели низведение сигмовидной кишки в анальный канал с избытком. Последний все реже применяется в онкопроктологической практике вследствие его неудовлетворительных функциональных результатов в виде анальной инконтиненции, частого фрагментированного

стула с ложными позывами на дефекацию. Еще одна разновидность БАР прямой кишки – формирование колостомы после пересечения кишки над зубчатой линией.

БАР прямой кишки с резекцией внутреннего сфинктера является в настоящее время распространенным реконструктивно-восстановительным вмешательством и выполняется следующим образом. После дивульсии и экспозиции анального канала с помощью ретрактора или провизорных швов с помощью электрокоагулятора намечается граница резекции на уровне зубчатой линии. Края захватываются зажимами Алиса, производится пересечение проксимальной части внутреннего сфинктера и мобилизация его до соединения с абдоминальной бригадой. Препарат удаляется со стороны брюшной полости. В дистальной части низводимой кишки формируется толстокишечный тазовый резервуар (J-образный, С-образный или однопетлевой колопластический). Далее формируется колоанальный анастомоз узловыми швами. Если БАР прямой кишки сопровождается резекцией внутреннего сфинктера, целесообразно формирование гладкомышечной манжетки.

При локализации злокачественных новообразований на уровне зубчатой линии выполняется оперативное вмешательство в объеме проктэктомии. Единственным отличием от техники выполнения БАР является то, что для формирования резервуара, гладкомышечной манжетки и их последующего низведения в таз длина толстокишечного трансплантата должна быть на 13–15 см больше. Прямая кишка выделяется со стороны брюшной полости по межфасциальному пространству, согласно принципам тотальной мезоректумэктомии, до верхнего края анального канала. Затем начинается промежностный этап. После обработки анального канала и промежности антисептиком проводится небольшая дивульсия. Анальный канал разводится ранорасширителем или лигатурами (6–8 штук). В 4 точки интерсфинктерного пространства вводится 10 мл 0,0001% раствора адреналина. Просвет анального канала закрывается кисетным швом

дистальнее нижнего полюса опухоли. Слизистая рассекается по всей окружности по межсфинктерной борозде. После проникновения в слой между внутренним сфинктером и подкожной порцией наружного сфинктера с помощью электроножа по периметру единым блоком выделяется прямая кишка и удаляется с внутренним сфинктером и глубокой порцией наружного сфинктера. Операционный препарат удаляется через лапаротомную рану. Обязательным условием является формирование превентивной илео- или колостомы.

Формирование гладкомышечной манжетки

Гладкомышечная манжетка формируется из серозно-мышечного слоя стенки толстой кишки. Вначале освобождается от жировых подвесков и брыжейки дистальный отдел трансплантата на протяжении 3–4 см. Затем циркулярно рассекается серозно-мышечный слой толстой кишки до подслизистого слоя и в виде цилиндра отсепаровывается в проксимальном направлении от слизистой оболочки на всем протяжении освобожденного сегмента до брыжейки. Из полученного серозно-мышечного цилиндра спиралевидным разрезом выкраивается лоскут на ножке шириной 1,5–2 см и длиной 6–8 см. После обработки полученного лоскута раствором антисептика он растягивается по длине и ширине, а затем спирально оборачивается вокруг низводимой кишки. Производится фиксация туров между собой и серозно-мышечным слоем кишки швами на атравматической игле, с каждым витком натяжение лоскута ослабляется, чтобы избежать сдавления краевого сосуда. Таким образом, получается конусовидная манжетка длиной 3–4 см (рис. 19).

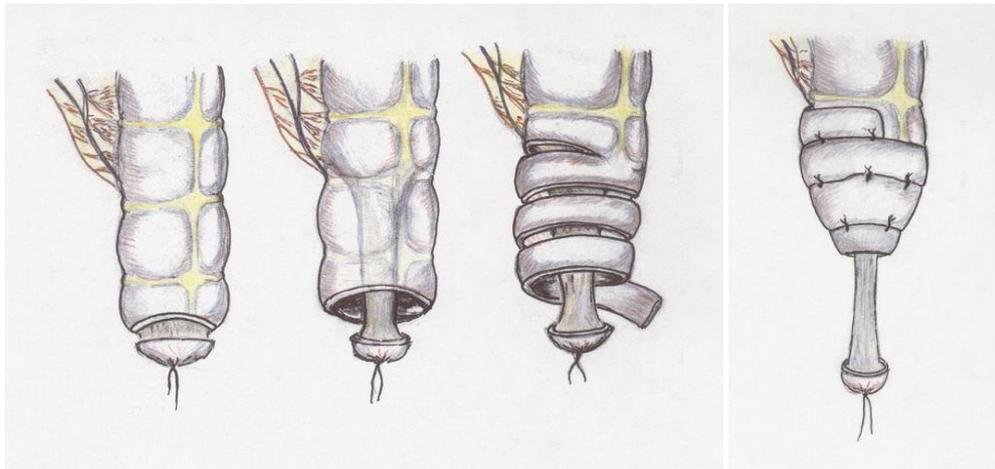


Рис. 19. Схема формирования гладкомышечной манжетки.

Формирование толстокишечных тазовых резервуаров

Метод формирования того или иного вида толстокишечных тазовых резервуаров определяется в зависимости от вида выполняемого оперативного вмешательства. В настоящее время наиболее распространены J-, С-образный или колопластический однопетлевой толстокишечный тазовый резервуар. J-образный резервуар формируется при БАР прямой кишки. Дистальный конец низводимого кишечного трансплантата складывается в виде буквы J так, чтобы длина колена не превышала 6–7 см. Вдоль свободной тени вскрывается просвет кишки, разрезы у верхушки соединяются. Внутренние края стенок кишки сшиваются одно- или двухрядным непрерывным или узловым швами. При формировании резервуара с помощью аппаратного шва в области верхушки производится колотомия. Через нее в просвет кишки вводятся бранши аппарата и производится пересечение стенок кишки с прошиванием и формированием резервуара. После удаления аппарата через колотомическое отверстие вводится силиконовая трубка, посредством которой резервуар заполняется водой для оценки его герметичности. После удаления трубки отверстие затягивается кисетным швом, резервуар низводится в полость таза и формируется резервуаро-анальный анастомоз.

При таких анатомических особенностях, как узкий длинный таз, или при избыточном отложении жировой клетчатки формирование резервуаро-

анального анастомоза представляло технические сложности и предпочтительнее было формирование С-образного или однопетлевого колопластического резервуара. Техника формирования С-образного резервуара была идентичной J-образному. Низводимая кишка складывается на 3–4 см проксимальнее места предполагаемого колоанального анастомоза с длиной колена не более 6–7 см. Формирование резервуара осуществляется аппаратным или ручным швом. После проверки герметичности резервуарная конструкция низводится в полость таза и накладывается колоанальный анастомоз (рис. 20).

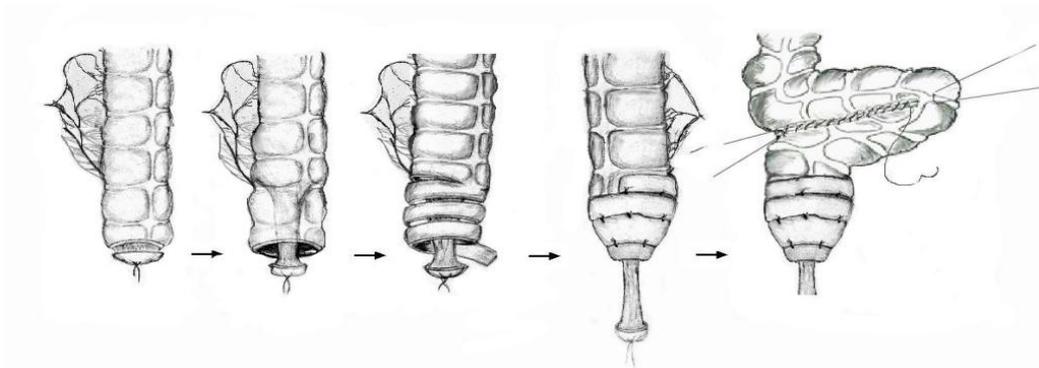


Рис. 20. Схема формирования С-образного резервуара и гладкомышечной манжетки.

При формировании однопетлевого колопластического резервуара на 3–4 см проксимальнее ушитой культи по свободной тени производится продольный разрез всех слоев кишечной стенки на протяжении 8–10 см, что составляет три ее диаметра. Разводятся края кишечной стенки в поперечном направлении. Восстановление целостности кишечной стенки выполняется в поперечном направлении относительно оси кишечного цилиндра с применением ручного двухрядного шва, начиная с латерального угла раны. Как и в вышеописанных случаях, обязательным условием является проверка герметичности швов сформированного резервуара. Подготовленная кишка низводится в полость малого таза, ориентируясь брыжеечным краем к передней поверхности крестца без натяжения кишечной стенки, формируется колоанальный анастомоз отдельными швами (рис. 21).

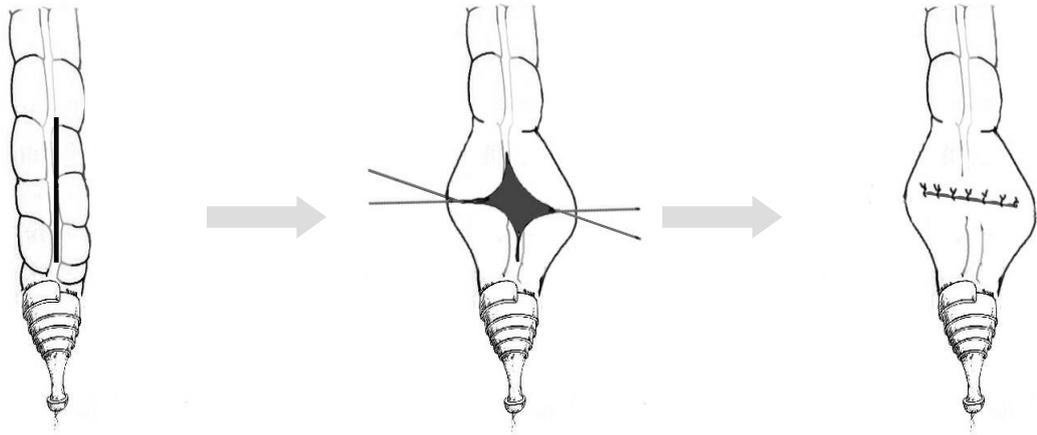


Рис. 21. Схема формирования однопетлевого колопластического резервуара

Все вышеописанные операции (с сохранением естественного пассажа, формированием резервуаров) должны сопровождаться формированием временной илео- или трансверзостомы.

БПЭ прямой кишки выполняется при расположении опухоли на уровне или ниже зубчатой линии с признаками вовлечения висцеральной фасции, внутреннего и наружного сфинктера, а также леваторов. Техника этого оперативного вмешательства давно отработана, после полной мобилизации прямой кишки и ее запирающего аппарата, пересечения леваторов производится удаление препарата промежуточной бригадой. Методика формирования постоянной колостомы остается по настоящее время предметом дискуссий. Большинство хирургов отдают предпочтение забрюшинным колостомам, при формировании которых кишка проводится через канал в предбрюшинной клетчатке между брюшиной левой латеральной области и поперечной фасцией. Применение этого метода позволяет значительно уменьшить число парастомальных осложнений.

4.2. Виды оперативных вмешательств в сравниваемых группах

Объем хирургического вмешательства определялся в зависимости от локализации опухоли и характера поражения прямой кишки, при этом учитывались данные дооперационного обследования, а также степень

распространенности патологического процесса. В основной и второй контрольной группах больных, у которых было предпринято комбинированное лечение (селективная масляная эмболизация ректальных артерий и ПЛТ), планирование объема операции проводилось с учетом данных эффекта проведения неoadьювантных методов лечения. При этом мы руководствовались соблюдением онкологических принципов и основное внимание уделяли соблюдению адекватных латеральной и дистальной границ резекции (так называемого хирургического клиренса). Выполнение сфинктеросохраняющих оперативных вмешательств мы считали возможным при условии соблюдения адекватной циркулярной границы резекции прямой кишки. При местнораспространенных злокачественных новообразованиях, когда имелось подозрение на инвазию париетальной фасции таза и даже экстрафасциальное оперативное вмешательство с резекцией смежных органов не позволяло обеспечить адекватную латеральную границу резекции, предпочтение отдавалось выполнению резекции или экстирпации прямой кишки с формированием колостомы, независимо от расположения опухоли.

Всем пациентам основной и контрольных групп были выполнены клинически радикальные операции, при которых производилось удаление первичной опухоли с соблюдением современных принципов онкологического радикализма без признаков отдаленного метастазирования на момент выполнения хирургического вмешательства.

В исследуемых группах пациентов были выполнены различные по объему оперативные вмешательства, применяемые в хирургии рака прямой кишки (табл. 12).

Оперативные вмешательства с формированием одноствольной концевой колостомы (БПЭ прямой кишки с колостомой, БАР прямой кишки с колостомой, операция Гартмана) выполнены у 17 (32,7 %) пациентов в основной группе, у 42 (70,0 %) – в первой контрольной группе и у 26 (39,4 %) – во второй контрольной группе. При этом имеются статистически достоверные различия между этими показателями у пациентов основной и первой контрольной групп ($p < 0,05$). Данные различия были достигнуты за счет

уменьшения числа БПЭ прямой кишки в основной группе (вследствие увеличения расстояния от дистального полюса опухоли до края анального канала и понижения стадии заболевания), а также уменьшения количества операций Гартмана (за счет купирования осложнений опухолевого процесса). При сравнении аналогичных показателей между основной и второй контрольной группами статистически достоверных отличий не получено ($p > 0,05$).

Т а б л и ц а 12

Виды хирургических вмешательств в основной и контрольных группах

Виды хирургических вмешательств	Основная группа		Первая контрольная группа		Вторая контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Низкая передняя резекция	17	32,7	7	11,7	20	30,3
БАР с формированием колоанального анастомоза	6	11,6	1	1,7	3	4,5
БАР с формированием тазового толстокишечного резервуара	5	9,6	1	1,7	2	3,0
БАР с резекцией внутреннего сфинктера и формированием неоректум	2	3,8	–	–	3	4,5
Проктэктомия с удалением внутреннего сфинктера и формированием «неоректум»	3	5,8	1	1,7	2	3,0
БАР с низведением с избытком	2	3,8	8	13,3	10	15,2
БАР с колостомой	4	7,7	5	8,3	3	4,5
Операция Гартмана	3	5,8	13	21,7	5	7,6
БПЭ с колостомой	10	19,2	24	40,0	18	27,3
Всего:	52	100,0	60	100,0	66	100,0

Реконструктивно-пластические хирургические вмешательства, сопровождающиеся формированием неоректум, ультранизкого

колоректального или колоанального анастомоза, были выполнены в 33 (63,5 %) случаях в основной группе, в 10 (16,7 %) – в первой контрольной группе, в 30 (45,5 %) наблюдениях во второй контрольной группе. По данному показателю между основной и первой контрольной группами имеются статистически достоверные различия ($p < 0,05$). При сравнении числа реконструктивно-пластических операций между основной и второй контрольной группами достоверных отличий не достигнуто ($p > 0,05$).

Оперативное вмешательство в объеме БАР прямой кишки с низведением сигмовидной в анальный канал с избытком достоверно чаще выполнялось в контрольных группах (13,3 % в первой контрольной группе и 15,2 % во второй контрольной группе) по сравнению с основной группой (3,8 %) ($p < 0,05$).

Комбинированные операции, при которых производились вмешательства на соседних органах, вовлеченных в опухолевый процесс за счет местного распространения или перифокального воспаления, были выполнены у 9 (17,3 %) пациентов основной группы, у 15 (25,0 %) в первой контрольной группе и у 10 (15,2 %) больных во второй контрольной группе. Сочетанные хирургические вмешательства, выполненные при раке прямой кишки и на других органах по поводу их сопутствующих заболеваний, были произведены у 4 (6,7 %) пациентов основной группы, у 6 (10,0 %) – в первой контрольной группе и у 6 (9,1%) – во второй контрольной группе (табл. 13).

Т а б л и ц а 13

Комбинированные и сочетанные операции в исследуемых группах

Хирургические вмешательства	Основная группа		Первая контрольная группа		Вторая контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Комбинированные	9	17,3	15	25,0	10	15,2
Сочетанные	4	6,7	6	10,0	6	9,1
Стандартные	39	75,0	39	65,0	50	75,8
Всего:	52	100,0	60	100,0	66	100,0

Сравнение показателей частоты выполнения комбинированных и сочетанных оперативных вмешательств между основной и контрольными группами статистически достоверных различий не выявило ($p > 0,05$).

Наиболее часто комбинированные оперативные вмешательства в исследуемых группах проводились в связи с вовлечением в опухолевый процесс предстательной железы у мужчин (в 12 наблюдениях) и влагалища у женщин (в 9 случаях). Кроме этого, с одинаковой частотой было отмечено вовлечение мочевого пузыря и матки с придатками (по 7 наблюдений соответственно). В 6 наблюдениях имелось распространение опухоли на семенные пузырьки. В 6 случаях хирургические вмешательства производились на 2 и более смежных органах. Сочетанные операции были выполнены по поводу доброкачественных новообразований и кист матки и придатков (в 10 наблюдениях), при хроническом калькулезном холецистите (в 5 случаях), а также в связи с выявленным при интраоперационной ревизии мукоцеле червеобразного отростка (у 1 больного) (табл. 14).

Т а б л и ц а 14

Резецируемые, или удаляемые, органы при комбинированных и сочетанных операциях в основной и контрольных группах

Резецируемые, или удаляемые, органы	Основная группа		Первая контрольная группа		Вторая контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Простата	3	5,8	4	6,7	5	7,6
Влагалище	2	3,8	4	6,7	3	6,5
Семенные пузырьки	1	1,9	3	5,0	2	2,2
Мочевой пузырь	2	3,8	3	5,0	2	2,2
Матка, придатки	5	9,6	8	13,3	4	6,1
Желчный пузырь	1	1,9	2	3,3	2	3,0
Аппендикс	–	–	1	1,7	–	–
Всего:	14	26,9	25	41,7	18	27,3

Таким образом, хирургические вмешательства в первой контрольной группе можно рассматривать как более травматичные, учитывая большее число комбинированных операций, а также резецируемых, или удаляемых, органов. Это обусловлено прежде всего большим количеством местнораспространенных форм заболевания в данной группе пациентов, а также случаев перифокального воспаления.

4.3. Факторы прогноза выполнения сфинктеросохраняющих операций

Частота выполнения сфинктеросохраняющих операций в основной группе достоверно превысила аналогичный показатель в первой контрольной группе, где было предпринято только хирургическое лечение ($p < 0,05$). При сравнении данных основной и второй контрольной групп статистически достоверные различия отсутствовали ($p > 0,05$) (табл. 15).

Т а б л и ц а 15

Соотношение сфинктеросохраняющих операций и экстирпаций прямой кишки в основной и контрольных группах

Виды хирургических вмешательств	Основная группа		Первая контрольная группа		Вторая контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Сфинктеросохраняющие операции	42	80,8	36	60,0	48	72,7
БПЭ прямой кишки	10	19,2	24	40,0	18	27,3
Всего:	52	100,0	60	100,0	66	100,0

Был проведен анализ влияния различных факторов на частоту выполнения сфинктеросохраняющих операций в основной и контрольных группах. Исследуемыми факторами являлись:

– пол;

- возраст;
- локализация опухоли;
- клиническая стадия заболевания;
- метод предпринятого лечения.

В сравниваемых группах пациентов их пол не имел существенного значения в планировании выполнения сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств. Возраст больных основной группы, перенесших сфинктеросохраняющие операции, был менее 60 лет у 30 (71,4 %) из 42 пациентов. БПЭ прямой кишки (всего 10 операций) были выполнены 6 (60,0 %) больным пожилого возраста и 4 (40,0 %) пациентам младших возрастных групп. В первой контрольной группе сфинктеросохраняющие операции производились у 10 (40,0 %) из 25 больных пожилого возраста и у 26 (74,3 %) из 35 пациентов младше 60 лет. Соответственно, БПЭ прямой кишки выполнялись в 15 (60,0 %) случаях у больных старше 60 лет и в 9 (25,7 %) наблюдениях в более молодом возрасте. Во второй контрольной группе хирургические вмешательства с сохранением анального сфинктера были выполнены у 30 (78,9 %) из 38 пациентов младше 60 лет и у 18 (64,3 %) из 28 больных пожилого возраста. БПЭ прямой кишки производились в 10 (35,7 %) наблюдениях в возрасте 60 лет и старше и в 8 (21,1 %) случаях у пациентов младших возрастных групп. Ни в одной из исследуемых групп статистически достоверного влияния возраста больных на характер хирургического лечения не отмечено ($p > 0,05$).

Локализация опухоли являлась значимым фактором при определении показаний к выполнению сфинктеросохраняющих операций. Тенденция к сохранению сфинктерного аппарата прямой кишки с увеличением расстояния от края анального канала до дистального полюса опухоли прослеживается во всех исследуемых группах больных. У пациентов основной группы низкие передние резекции и БАР прямой кишки с полным сохранением сфинктера выполнялись при достоверно более низкой локализации первичной опухоли по сравнению с первой контрольной

группой ($p < 0,05$). Полностью сохранить все элементы наружного и внутреннего сфинктеров при среднем расстоянии от края анального канала до дистального полюса опухоли $5,3 \pm 1,5$ см удалось вследствие регрессии последней под влиянием селективной масляной эмболизации ректальных артерий, в результате проведения которой данное расстояние увеличилось до $5,7 \pm 2,2$ см. При исследовании данных показателей во второй контрольной группе получены сходные результаты с основной группой. За счет регрессии злокачественного новообразования и увеличения среднего расстояние от края анального канала до дистального полюса опухоли с $5,1 \pm 1,6$ см до $5,5 \pm 1,8$ см в результате проведения ПЛТ сфинктеросохраняющие операции удалось выполнить у 35 (76,1 %) больных ($p > 0,05$).

При исследовании прогностической ценности такого фактора, как клиническая стадия заболевания, было установлено, что в основной и второй контрольной группах T2 и T3 стадии достоверно коррелировали с частотой сфинктеросохраняющих оперативных вмешательств в отличие от клинической T4. Клиническая стадия опухоли (подразумевающая глубину ее инвазии) является непосредственным критерием, определяющим онкологический радикализм латеральной границы резекции прямой кишки, так как лишь при условии ее адекватного соблюдения выполнение сфинктеросохраняющих операций оправданно. Значимое уменьшение клинической стадии T в основной группе за счет проведения предоперационного эндоваскулярного лечения позволило выполнить достоверно больше сфинктеросохраняющих операций по сравнению с первой контрольной группой ($p < 0,05$). Во второй контрольной группе снижение клинической стадии T за счет проведения ПЛТ достоверно не отличалось от основной группы, как и количество выполненных сфинктеросохраняющих оперативных вмешательств ($p > 0,05$).

Проведенный анализ показал, что проведенное неoadьювантное лечение позволило достоверно ($p < 0,05$) увеличить частоту выполнения сфинктеросохраняющих операций в основной и второй контрольной группах

(за счет регрессии опухоли, выражающейся в изменении клинической стадии заболевания и расстояния от дистального полюса злокачественного новообразования до края анального канала), при этом статистически значимых различий по данному показателю между указанными группами не наблюдалось ($p > 0,05$). Отсутствие предоперационного противоопухолевого воздействия у пациентов первой контрольной группы привело к значительному увеличению числа БПЭ прямой кишки и, соответственно, к снижению частоты выполнения сфинктеросохраняющих оперативных вмешательств.

Проведенный анализ позволил выявить основные факторы, которые влияли на частоту выполнения сфинктеросохраняющих операций. Такой фактор, как расстояние от края анального канала до дистального полюса опухоли после проведения предоперационного лечения (эндоваскулярных методов или лучевой терапии), в отличие от аналогичного показателя до начала терапии, свидетельствует о важности регрессии злокачественного новообразования, выражающейся в уменьшении его размеров, увеличении так называемого «дистального клиренса», что значительно увеличивает шансы на сохранение анального жома при соблюдении адекватной дистальной границы резекции прямой кишки. Клиническая T-стадия опухоли не менее важна как критерий онкологического радикализма латеральной границы резекции прямой кишки. Ведущим фактором, определяющим частоту выполнения сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств, является метод предпринятого лечения, поскольку он оказывает непосредственное влияние на динамику вышеуказанных показателей.

ГЛАВА 5. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

В трех исследуемых группах больных ($n = 178$) у 133 (74,7 %) пациентов отмечено неосложненное проведение хирургических вмешательств и течение послеоперационного периода. Осложнения во время выполнения операций отмечены в 5 (9,6 %) наблюдениях в основной группе, в 13 (21,7 %) в первой контрольной группе и у 16 (24,2 %) больных второй контрольной группы. Все они были расценены как хирургические. Послеоперационные осложнения развились у 6 (11,5 %) пациентов основной группы, у 9 (15,0 %) больных первой контрольной группы и в 10 (15,2 %) случаях во второй контрольной группе. Эти осложнения также являлись хирургическими, среди которых основное место занимали гнойно-воспалительные. У 14 (7,9 %) пациентов сравниваемых групп имели место осложнения как во время проведения операции, так и в послеоперационном периоде. Послеоперационная летальность в основной и контрольных группах отсутствовала.

Длительность послеоперационного койко-дня в основной группе была меньше по сравнению с контрольными группами, однако статистически достоверных отличий не отмечено ($p > 0,05$). Среднее значение этого показателя составило $12,6 \pm 5,4$ суток в основной группе, $15,0 \pm 4,6$ – в первой контрольной группе и $14,2 \pm 4,0$ – во второй контрольной группе. Некоторое увеличение времени пребывания пациентов контрольных групп в клинике после операции объясняется тем, что у них отмечено несколько большее количество послеоперационных осложнений, а также тем, что в первой и второй контрольных группах было больше больных, которым выполнялись БАР прямой кишки с низведением сигмовидной в анальный канал с избытком. Выполнение 2-го этапа операции (отсечение избытка низведенной кишки и формирование колоанального анастомоза), которое производилось

на 12–14 дни после БАР прямой кишки, приводило к увеличению продолжительности послеоперационного койко-дня.

5.1. Интраоперационная кровопотеря и продолжительность операций

Показатели интраоперационной кровопотери и продолжительности хирургических вмешательств у больных сравниваемых групп имели незначительные различия, не являющиеся достоверными ($p > 0,05$). Это является косвенным подтверждением сопоставимости исследуемых групп пациентов (табл. 16).

Т а б л и ц а 16

Интраоперационная кровопотеря и продолжительность операций у больных раком прямой кишки в сравниваемых группах

Группы больных	Интраоперационная кровопотеря, мл	Продолжительность операции, минут
Основная, n = 52	265,0±23,8	225,8±55,2
Первая контрольная, n = 60	310,4±20,5	204,5±50,6
Вторая контрольная, n = 66	325,5±19,0	238,0±44,5
p	> 0,05	> 0,05

Интраоперационная кровопотеря в контрольных группах несколько превышала аналогичный показатель в основной группе. Это обусловлено большим числом комбинированных и сочетанных операций в первой контрольной группе, а также постлучевыми изменениями мягких тканей малого таза во второй контрольной группе. Во время хирургических вмешательств постлучевые изменения были выявлены не у всех больных, которым была проведена ПЛТ. У 12 (18,2 %) из 66 пациентов второй контрольной группы имелись явления выраженного склероза мезоректальной клетчатки, распространяющегося на стенки таза. Еще у 15 (22,7 %) больных имелись умеренно выраженные постлучевые изменения. Оперативные

вмешательства у этих больных протекали с техническими трудностями, которые были обусловлены повышенной кровоточивостью тканей за счет постлучевого фиброза анатомических структур, а также сложностью дифференцировки клетчаточных пространств.

Продолжительность операций в первой контрольной группе больных, у которых было проведено только хирургическое лечение, была несколько меньше, чем в основной и второй контрольной группах. Различия между основной и первой контрольной группами объясняются значительно большим числом реконструктивно-пластических хирургических вмешательств, сопровождающихся формированием неоректум, ультранизкого колоректального или колоанального анастомоза, которые были выполнены в 33 (63,5 %) случаях в основной группе и лишь в 10 (16,7 %) в первой контрольной группе ($p < 0,05$). Увеличение времени операций в основной группе произошло в связи с необходимостью частой мобилизации левого изгиба ободочной кишки, формирования толстокишечных резервуаров, гладкомышечной манжетки при реконструктивно-пластических хирургических вмешательствах. Во второй контрольной группе увеличение продолжительности операций было связано с постлучевыми изменениями и повышенной кровоточивостью тканей, требующих более тщательного проведения гемостатических мероприятий, а также большим числом реконструктивно-пластических оперативных вмешательств по сравнению с первой контрольной группой.

Еще одним фактором, влияющим на показатели интраоперационной кровопотери и продолжительности хирургических вмешательств, являлся характер предпринятой операции. Установлено, что при сравнении данных показателей у больных исследуемых групп, перенесших сфинктеросохраняющие операции или БПЭ прямой кишки, имеющиеся различия были незначительны. Несколько больше отличались интраоперационная кровопотеря и продолжительность хирургических

вмешательств при выполнении комбинированных и сочетанных операций по сравнению со стандартными хирургическими вмешательствами (табл. 17).

Несмотря на имеющиеся различия в показателях интраоперационной кровопотери и продолжительности операций у больных сравниваемых групп, перенесших стандартные хирургические вмешательства или комбинированные и сочетанные операции, статистически достоверных отличий получено не было ($p > 0,05$).

Т а б л и ц а 17

*Интраоперационная кровопотеря и продолжительность операций
у больных раком прямой кишки в сравниваемых группах*

Группы больных	Характер операции	Интраоперационная кровопотеря, мл	Продолжительность операции, минут
Основная	Стандартная	215,0±180,8	185,3±62,6
	Комбинированная или сочетанная	284,5±210,2	270,0±68,0
Первая контрольная	Стандартная	228,8±205,8	204,5±50,6
	Комбинированная или сочетанная	310,0±220,3	266,0±56,8
Вторая контрольная	Стандартная	268,5±195,8	210,4±54,0
	Комбинированная или сочетанная	358,0±245,5	285,8±68,5

5.2. Интраоперационные осложнения оперативных вмешательств в сравниваемых группах больных

Наиболее опасным осложнением, произошедшим во время операции, было кровотечение, развившееся в результате ранения ВПА или венозного крестцового сплетения. В основной группе повреждение стенки ВПА произошло у 1 (1,9 %) пациента с местнораспространенным злокачественным

новообразованием прямой кишки. Кровотечение было остановлено с помощью прошивания и лигирования сосуда. В первой контрольной группе интраоперационное кровотечение развилось у 3 (5,0 %) больных: у 1 (1,7 %) больной вследствие ранения ВПА (гемостаз достигнут с помощью прошивания кровоточащего участка) и в 2 (3,3 %) случаях – в связи с травмой вен крестцового сплетения (у 1 больного выполнена тугая тампонада малого таза; у 1 пациентки кровотечение остановлено с помощью гемостатической губки). У всех этих больных кровотечение развилось при выполнении комбинированных операций по поводу местнораспространенного рака прямой кишки. Во второй контрольной группе в 3 (4,5 %) наблюдениях отмечено кровотечение из ВПА (кровоточащий сосуд был прошит и лигирован). В 2 (3,0 %) случаях произошло повреждение крестцового венозного сплетения. У 1 больной удалось остановить кровотечение с помощью применения спрей-коагуляции и гемостатической губки, а у 1 пациента потребовалось выполнение тугий тампонады малого таза.

Повреждение стенки прямой кишки с вскрытием ее просвета на уровне опухоли было отмечено у 3 (5,8 %) из 52 пациентов основной группы. Это осложнение возникло при мобилизации прямой кишки. В 1 случае злокачественное новообразование было расположено по переднебоковой полуокружности, а в 2 наблюдениях имело циркулярный характер. У 1 из больных это осложнение наступило при выполнении комбинированной операции по поводу местнораспространенного рака. В первой контрольной группе вскрытие просвета кишки при мобилизации последней произошло у 6 (10,0 %) пациентов с циркулярными новообразованиями. У 4 из них были выполнены комбинированные вмешательства с резекцией смежных органов. Ранение прямой кишки с вскрытием ее просвета было отмечено в 7 (10,6 %) случаях во второй контрольной группе. При этом у 6 больных опухоли имели циркулярный характер, а у 1 пациентки злокачественное новообразование

располагалось по переднебоковой полуокружности. В 3 случаях осложнение развилось при выполнении комбинированных операций.

У 1 (1,9 %) пациентки основной группы при мобилизации прямой кишки по передней полуокружности был вскрыт просвет влагалища. Выполнено ушивание дефекта. Аналогичное осложнение было отмечено в 4 (6,7 %) наблюдениях в первой контрольной группе и в 4 (6,1 %) случаях во второй контрольной группе. Общая структура и число интраоперационных осложнений представлены в табл. 18.

Т а б л и ц а 18

Интраоперационные осложнения в исследуемых группах

Интраоперационные осложнения	Основная группа, n (%)	Первая контрольная группа, n (%)	Вторая контрольная группа, n (%)
Кровотечение	1 (1,9)	3 (5,0)	5 (7,6)
Ранение прямой кишки с вскрытием ее просвета	3 (5,8)	6 (10)	7 (10,6)
Повреждение влагалища с вскрытием его просвета	1 (1,9)	4 (6,7)	4 (6,1)
Всего:	5 (9,6)	13 (21,7)*	16 (24,2)**

* Различия между основной группой и первой контрольной статистически значимы ($p < 0,05$);

** Различия между основной группой и второй контрольной статистически значимы ($p < 0,05$).

При изучении частоты развития интраоперационных осложнений было выявлено, что их количество у больных основной группы достоверно меньше, чем в контрольных группах ($p < 0,05$). Это обусловлено тем, что проведение селективной масляной эмболизации ректальных артерий не приводит к изменениям тканевых структур малого таза и позволяет понизить стадию заболевания (прежде всего по критерию T). В основной группе все осложнения были хирургически зависимыми и не были взаимосвязаны с проведением предоперационного эндоваскулярного лечения. Различия между основной и первой контрольной группами отмечены в связи с большим

числом местнораспространенных злокачественных новообразований в группе больных, получивших только хирургическое лечение, а также обусловленным этим фактором увеличением количества комбинированных операций. Более высокий уровень интраоперационных осложнений во второй контрольной группе по сравнению с основной группой был вызван техническими трудностями, которые возникли в связи с постлучевым фиброзом анатомических структур малого таза и значительной сложностью дифференцировки клетчаточных пространств. У некоторых больных даже при регрессии опухоли наличие постлучевых явлений оказало значительное негативное влияние на ход операции и существенно изменило план хирургического вмешательства. Так, в ряде случаев за счет постлучевого фиброза и сложностей дифференцировки тканей планируемые реконструктивно-пластические операции заканчивались формированием одноствольной колостомы.

Приведем клинический пример:

Больной В., 58 лет, поступил в отделение колопроктологии БУЗ ВО ВОКБ № 1 в плановом порядке с жалобами на тянущую боль в промежности, общую слабость, периодическое выделение темной крови и слизи из прямой кишки вне зависимости от акта дефекации, потерю аппетита, снижение массы тела более чем на 20 кг с момента появления первых признаков заболевания. Из анамнеза известно, что болен в течение 6 месяцев, когда стал отмечать приступы выраженной слабости (привычные физические нагрузки стали непереносимыми), отметил выделение темной крови и слизи из ануса, бледность кожных покровов. Обратился в поликлинику по месту жительства, где на основании проведенных обследований был установлен диагноз «рак прямой кишки с нарушением кишечной проходимости». Пациент был направлен в приемное отделение БУЗ ВО ВОКБ № 1 с клинической картиной декомпенсированной толстокишечной непроходимости. При осмотре выявлена обтурирующая просвет прямой кишки опухоль на

расстоянии 5 см от наружного края анального канала. По жизненным показаниям больной был оперирован. Выполнена лапаротомия, ревизия органов брюшной полости и полости малого таза, при которой выявлена опухоль прямой кишки каменистой плотности, полностью обтурирующая просвет кишки. Учитывая локализацию неопластического процесса и обтурационную толстокишечную непроходимость, было решено первый этап комплексного лечения завершить двустольной петлевой сигмостомией. Послеоперационный период протекал гладко. В отделении было выполнено МРТ малого таза (рис. 22).

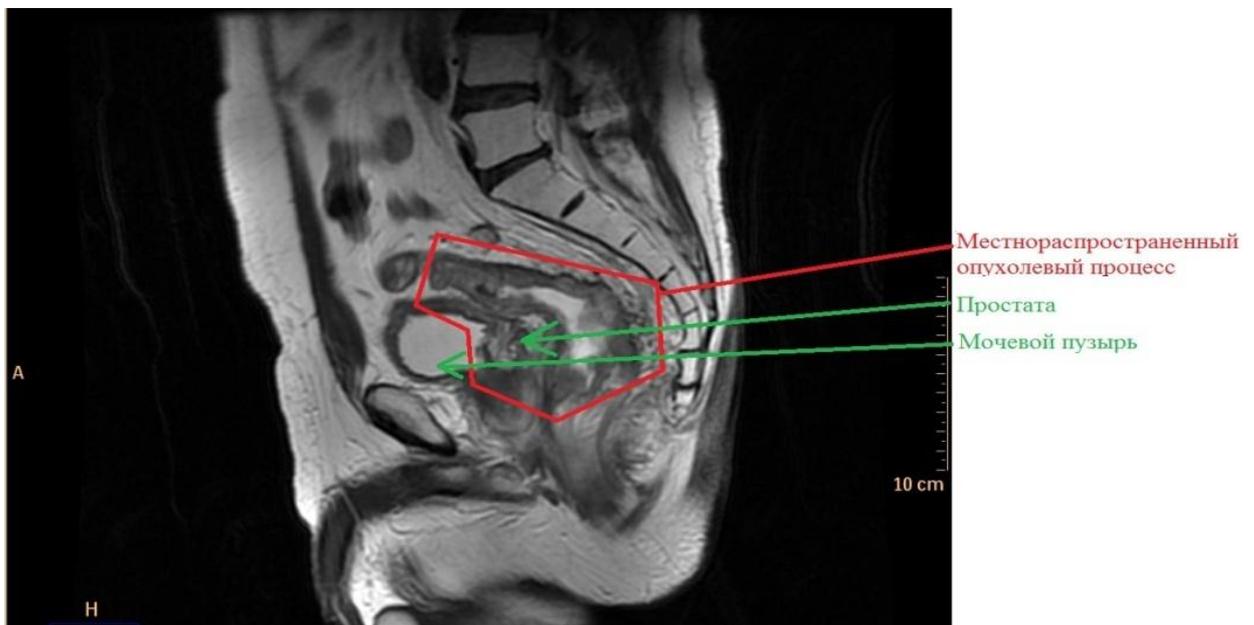


Рис. 22. МРТ малого таза больного В., и. б. 06789/6.

Местнораспространенный рак прямой кишки до проведения лучевой терапии.

По данным обследования, в неопластический процесс были вовлечены соседние структуры: семенные пузырьки, простата, задняя стенка мочевого пузыря, определяется лимфоаденопатия пресакральной клетчатки.

Больной был выписан для дальнейшего амбулаторного лечения у хирурга по месту жительства. Для проведения второго этапа лечения – неoadъювантной лучевой терапии – пациент направлен в БУЗ ВО ВОКОД.

В течение 1 месяца больной находился на лучевом лечении (СОД 44 Гр, РОД = 2 Гр) в БУЗ ВО ВОКОД. При динамическом обследовании выявлены

следующие изменения. При ректороманоскопии имеется регрессия опухоли, расстояние от края анального канала до дистального полюса опухоли – 6,5 см. Контрольная биопсия и патолого-гистологическое исследование показали выраженный хронический неактивный проктит с очагами фиброза в строме. В дальнейшем больной был направлен для дообследования и выполнения третьего этапа комплексного лечения в колопроктологическое отделение БУЗ ВО ВОКБ № 1. В отделении была выполнена контрольная МРТ малого таза (рис. 23).



Рис. 23. МРТ малого таза больного В. , и. б. 06789/6.

Рак прямой кишки, регрессия после проведения лучевой терапии.

С учетом локализации и клинической стадии опухоли, положительной динамики после проведения лучевой терапии пациенту предполагалось выполнение БАР прямой кишки с формированием С-образного резервуара, превентивной трансверзостомии. Во время операции был выявлен выраженный постлучевой фиброз в малом тазу, клетчаточные пространства практически не дифференцировались. Отмечалась повышенная кровоточивость тканей. При мобилизации прямой кишки по задней полуокружности произошло ранение вен крестцового сплетения, развилось обильное кровотечение. Попытки остановить его с помощью

прошивания и спрей-коагуляции не были успешными. В связи с нарастающей кровопотерей была произведена БАР прямой кишки, тугая тампонада малого таза, сформирована одноствольная колостома.

Таким образом, в данном наблюдении, несмотря на хорошие результаты неoadъювантного лучевого лечения, операция закончилась формированием постоянной колостомы в связи с развитием осложнений, обусловленных постлучевыми изменениями тканей малого таза.

Проведено исследование зависимости частоты интраоперационных осложнений от характера хирургического вмешательства (табл. 19).

Т а б л и ц а 19

*Зависимость частоты интраоперационных осложнений
от характера операции*

Группы больных	Количество осложнений, n (%)		
	Стандартные операции	Комбинированные, сочетанные операции	Всего
Основная, n = 52	2 (5,1) из 39	3 (23,1) из 13	5 (9,6)
Первая контрольная, n = 60	5 (12,8) из 39	8 (38,1) из 21	13 (21,7)
Вторая контрольная, n = 66	9 (18,0) из 50	7 (43,8) из 16	16 (24,2)

Полученные данные свидетельствуют о том, что во всех исследуемых группах имеются статистически достоверные различия в частоте интраоперационных осложнений в зависимости от характера операции ($p < 0,05$). При стандартных операциях этот показатель имел наибольшее значение у пациентов, которым была проведена ПЛТ.

В то же время на частоту интраоперационных осложнений в исследуемых группах больных практически не влияло выполнение сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств или БПЭ прямой кишки (табл. 20).

*Интраоперационные осложнения
при сфинктеросохраняющих операциях и БПЭ прямой кишки*

Группы больных	Число осложнений	БПЭ прямой кишки	Сфинктеросохраняющие операции
Основная, n = 32	5 (9,6 %)	1 (10,0 %) из 10	4 (9,5 %) из 42
Первая контрольная, n = 40	13 (21,7 %)	5 (20,8 %) из 24	8 (22,2 %) из 36
Вторая контрольная, n = 46	16 (24,2 %)	5 (27,8 %) из 18	11 (22,9 %) из 48

Таким образом, основным фактором, влияющим на частоту интраоперационных осложнений, являлся метод проведенного лечения. Наиболее предпочтительные результаты были получены при проведении одномоментной селективной масляной эмболизации ректальных артерий. Это было обусловлено регрессией стадии заболевания и отсутствием осложнений при проведении эндоваскулярного лечения.

5.3. Послеоперационные осложнения в исследуемых группах больных

Изучение частоты послеоперационных осложнений в сравниваемых группах пациентов показало, что существенные различия по данному показателю зарегистрированы не были. Структура и количество осложнений, которые возникли в послеоперационном периоде у больных раком прямой кишки исследуемых групп, представлены в табл. 21.

Послеоперационные осложнения у больных исследуемых групп

Интраоперационные осложнения	Основная группа, n (%)	Первая контрольная группа, n (%)	Вторая контрольная группа, n (%)
Несостоятельность анастомоза	2 (3,8)	1 (1,7)	2 (3,0)
Некроз низведенной кишки	–	1 (1,7)	1 (1,5)
Серозоцеле малого таза	1 (1,9)	3 (5,0)	3 (4,5)
Эвентерация	1 (1,9)	–	–
Ретракция колостомы	–	–	1 (1,5)
Атония мочевого пузыря	1 (1,9)	3 (5,0)	2 (3,0)
Псевдомембранозный колит	1 (1,9)	1 (1,7)	1 (1,5)
Всего осложнений:	6 (11,5)	9 (15,0)	10 (15,2)
Всего больных:	52 (100)	60 (100)	66 (100)

Несостоятельность колоректального и колоанального анастомозов была диагностирована на 4-е и 5-е сутки после операции у 2 (3,8 %) пациентов основной группы после выполнения низкой передней резекции прямой кишки и БАР прямой кишки с формированием превентивных трансверзостом. Лечение данного вида осложнений не потребовало повторного хирургического вмешательства и ограничилось местными лечебными мероприятиями. Аналогичные осложнения развились в 1 (1,7 %) случае в первой контрольной группе и в 2 (3,0 %) наблюдениях во второй контрольной группе больных. При этом ввиду наличия превентивной илео- или трансверзостомы выполнение повторной операции не потребовалось. Состояние пациентов стабилизировалось после проведения консервативной местной терапии.

Некроз низведенной кишки после БАР прямой кишки с низведением сигмовидной в анальный канал с избытком в первой контрольной группе был отмечен у 1 (1,7 %) пациента. В связи с небольшим участком некроза низведенной кишки на уровне верхнего края анального канала повторное оперативное вмешательство в данном случае ограничилось формированием

проксимальной кишечной стомы. Во второй контрольной группе аналогичное осложнение развилось также у 1 (1,5 %) больного. Из-за значительной протяженности некротических изменений ему была выполнена релапаротомия и удаление низведенной кишки с формированием одноствольной колостомы.

После БПЭ прямой кишки у 1 (1,9 %) больного основной группы сформировалось серозоцеле малого таза. Клинически данное осложнение проявлялось обильным выделением серозной жидкости со стороны промежностной раны в течение 2–3 недель. Аналогичное осложнение возникло у 3 (5,0 %) пациентов первой контрольной группы после выполнения БПЭ прямой кишки. Во второй контрольной группе после этой операции формирование серозоцеле малого таза было отмечено в 3 (4,5 %) наблюдениях. При этом оно сопровождалось вялым заживлением промежностной раны, а в двух случаях – прорезыванием швов раны промежности и формированием патологической раневой полости, которая медленно гранулировала в течение 3–4 месяцев.

У 1 (1,9 %) пациента основной группы на 3-й день после операции Гартмана возникла эвентерация. Этому больному было произведено повторное ушивание лапаротомной раны. Во второй контрольной группе в 1 (1,5 %) случае на 5-й день после БПЭ прямой кишки произошла ретракция колостомы. По этому поводу были выполнены релапаротомия, реколостомия.

Такое тяжелое дизурическое расстройство, как атония мочевого пузыря, в послеоперационном периоде было отмечено у 1 (1,9 %) больного основной группы, у 3 (5,0 %) пациентов первой контрольной группы и в 2 (3,0 %) наблюдениях во второй контрольной группе. Нарушение мочеиспускания не удалось ликвидировать в течение двух недель после операции, несмотря на проводимое медикаментозное лечение и электростимуляцию мочевого пузыря. Это осложнение потребовало проведения длительной катетеризации у женщин и пункционной эпицистостомии у мужчин.

Тяжелый псевдомембранозный колит, сопровождающийся высокой гипертермией, постоянной диареей, нарушением водно-электролитного и

белкового баланса, развился в каждой из исследуемых групп в одном наблюдении. Во всех случаях была подтверждена клостридиальная природа колита. Это осложнение потребовало проведения длительной этиотропной антибактериальной терапии (ванкомицин, метронидазол), а также увеличения объема и продолжительности инфузионной терапии.

При изучении факторов, влияющих на частоту послеоперационных осложнений, было установлено, что характер хирургического вмешательства (комбинированная, сочетанная или стандартная операция) не оказывал существенного влияния на этот показатель ($p > 0,05$). Также не отмечено корреляции между количеством интраоперационных осложнений и числом послеоперационных осложнений ($p > 0,05$). Исследование частоты послеоперационных осложнений, возникших после сфинктеросохраняющих операций, было меньше, чем при выполнении БПЭ прямой кишки, однако статистически достоверных различий не наблюдалось ($p > 0,05$) (табл. 22).

Т а б л и ц а 22

*Частота послеоперационных осложнений
после сфинктеросохраняющих операций и БПЭ прямой кишки*

Группы больных	Количество осложнений	БПЭ прямой кишки	Сфинктеросохра- няющие операции
Основная, n = 32	6 (11,5 %)	2 (20,0 %) из 10	4 (9,5 %) из 42
Первая контрольная, n = 40	9 (15,0 %)	5 (20,8 %) из 24	4 (11,1 %) из 36
Вторая контрольная, n = 46	10 (15,2 %)	4 (22,2 %) из 18	6 (12,5 %) из 48

Таким образом, частота послеоперационных осложнений в сравниваемых группах не имела существенных различий ($p > 0,05$). Факторов, свидетельствующих о значимом увеличении частоты осложнений течения послеоперационного периода, выявлено не было.

ГЛАВА 6. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

Мониторинг пациентов исследуемых групп в течение первого года наблюдения после операции проводился через каждые 3 месяца, в течение 2–5 лет – каждые 6 месяцев, в более поздние сроки – 1 раз в год. Послеоперационный контроль предполагал пожизненное наблюдение за больными. Информацию о состоянии пациентов получали при их поликлиническом обследовании, а также при общении с ними или их родственниками по телефону. Кроме этого, у 96 (53,9 %) из 178 пациентов, вошедших в исследование, лечение было дополнено адъювантной системной химиотерапией, при проведении которой выполнялись клинические и инструментальные контрольные исследования. Показания для проведения противоопухолевого лекарственного лечения были следующими:

- местное распространение злокачественного новообразования;
- метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов;
- наличие опухолевых депозитов в мезоректальной клетчатке;
- перинеуральная, перивазальная инвазия;
- низкодифференцированный и слизеобразующий рак прямой кишки;
- интраоперационная перфорация прямой кишки на уровне опухоли.

Наиболее часто (в 68 случаях) в качестве I линии системной химиотерапии использовались схемы FOLFOX (оксалиплатин + 5-ФУ + лейковорин) и XELOX (оксалиплатин + капецитабин). Адъювантное лечение в режиме Mayo (5-ФУ + лейковорин), бывшее некогда «золотым стандартом», было проведено 28 пациентам. При развитии рецидивов заболевания больные переводились на II, а в ряде наблюдений и на III линию противоопухолевого лекарственного лечения. При этом применялись схемы FOLFIRI (иринотекан + 5-ФУ + лейковорин), XELIRI (иринотекан + капецитабин), FOLFOXIRI (оксалиплатин + иринотекан + 5-ФУ +

лейковорин), монотерапия капецитабином, таргетные препараты (бевацизумаб, цетуксимаб).

Анализ отдаленных результатов лечения проводился на основании изучения частоты возникновения местных рецидивов опухоли и отдаленных метастазов, безрецидивной истинной и актуариальной выживаемости, а также оценки качества жизни. Местными рецидивами рака прямой кишки являлись все случаи возврата заболевания в полости малого таза. К отдаленным метастазам относили все проявления опухолевого процесса (лимфогенные, гематогенные, имплантационные, интраканаликулярные), которые развились вне полости малого таза. При расчете безрецидивной выживаемости «событием» считали любое проявление местного рецидива или метастазов злокачественного новообразования. Расчет истинной трехлетней безрецидивной выживаемости проводился на основании наблюдения за пациентами, у которых с момента операции прошло не менее трех лет. При расчете актуариальной выживаемости проводился анализ лечения всех больных за все время наблюдения. Если пациенты выбывали из-под наблюдения ранее трех лет после выполнения первичной операции по удалению злокачественного новообразования прямой кишки, то они не включались в анализ трехлетней безрецидивной выживаемости. При расчете актуариальной выживаемости эти больные учитывались.

В основной группе известны отдаленные результаты лечения 50 (96,2 %) из 52 пациентов. Сроки прослеженности оперированных больных составили 10–72 месяца, а медиана наблюдения – 42 месяца. В первой контрольной группе из 60 прослежено 53 (88,3 %) пациента. Время наблюдения за ними составило 12–76 месяцев, медиана наблюдения – 43,5 месяца. Во второй контрольной группе известна судьба 60 (90,9 %) из 66 больных. У них сроки прослеженности были 12–80 месяцев, а медиана наблюдения составила 45 месяцев.

6.1. Отдаленные результаты лечения больных осложненным раком прямой кишки, перенесших эндоваскулярное лечение

6.1.1. Рецидивы заболевания и выживаемость больных

При анализе результатов лечения 50 прослеженных больных раком прямой кишки, которым была проведена предоперационная одномоментная селективная масляная эмболизация ректальных артерий, установлено, что в 12 (24,0 %) наблюдениях был отмечен возврат заболевания. Местные рецидивы в полости малого таза выявлены у 3 (6,0 %) пациентов, отдаленные метастазы – у 9 (18,0 %) больных.

В основной группе сроки возникновения рецидивов заболевания составили от 9 до 36 месяцев (в среднем $19,5 \pm 4,0$ месяца) (табл. 23).

Т а б л и ц а 23

Сроки возникновения рецидивов заболевания в основной группе больных

Сроки возникновения рецидивов заболевания	Число рецидивов	Местные рецидивы	Отдаленные метастазы
6–12 месяцев	1 (8,3 %)	–	1 (8,3 %)
12–18 месяцев	4 (33,3 %)	–	4 (33,3 %)
18–24 месяцев	3 (25,0 %)	1 (8,3 %)	2 (16,7 %)
24–30 месяцев	2 (16,7 %)	1 (8,3 %)	1 (8,3 %)
30–36 месяцев	2 (16,7 %)	1 (8,3 %)	1 (8,3 %)
Всего:	12 (100,0 %)	3 (25,0 %)	9 (75,0 %)

Местные рецидивы рака прямой кишки в основной группе больных диагностировались в более поздние сроки, чем отдаленные метастазы. Длительность безрецидивного периода при развитии местных рецидивов составила $24,5 \pm 4,5$ месяца. При появлении отдаленных метастазов этот показатель был достоверно менее продолжительным – $15,0 \pm 3,0$ месяца ($p < 0,05$).

Местный рецидив в одном наблюдении был диагностирован у пациента, перенесшего БАР прямой кишки с формированием колоанального анастомоза. Больной поступил в клинику с диагнозом «рак прямой кишки на 6 см от края анального канала, осложненный нарушением кишечной проходимости, клиническая стадия заболевания T3N2M0». Проведенная предоперационная одномоментная селективная масляная эмболизация ректальных артерий не привела к лечебному патоморфозу и изменению клинической стадии болезни. Патоморфологическая стадия соответствовала клинической, опухоль являлась низкодифференцированной аденокарциномой, прорастала в параректальную клетчатку, где были выявлены 13 лимфатических узлов, в 5 из которых были обнаружены метастазы. Больному проводилась адъювантная системная химиотерапия в режиме FOLFOX (8 курсов). Через 18 месяцев после хирургического лечения при контрольном обследовании был выявлен локальный возврат заболевания в левом запирательном пространстве. Больной переведен на II линию химиотерапии.

Во втором наблюдении местный рецидив на боковой стенке малого таза по передне-правой полуокружности выявлен у больной, которой была выполнена комбинированная БПЭ прямой кишки. При поступлении у пациентки имелась циркулярная местнораспространенная опухоль прямой кишки на 4 см от края анального канала, на уровне зубчатой линии, осложненная нарушением кишечной проходимости и перифокальным воспалением, клиническая стадия заболевания T4N1M0. Проведенное предоперационное эндоваскулярное лечение не имело лечебного эффекта и не изменило клиническую стадию. При хирургическом вмешательстве в связи с техническими трудностями был вскрыт просвет прямой кишки, выполнена резекция влагалища. Опухоль имела строение слизистой аденокарциномы, прорастала мезоректальную фасцию, заднюю стенку влагалища. В параректальной клетчатке было выявлено 8 лимфатических узлов, в 1 из них обнаружен метастаз аналогичного строения. Больной проведено 8 курсов адъювантной системной химиотерапии в режиме FOLFOX. Местный рецидив в полости малого таза диагностирован через 25 месяцев после операции.

Пациентке проводилась лучевая терапия и II линия противоопухолевого лекарственного лечения.

Еще у одной пациентки через 32 месяца после комбинированной БПЭ прямой кишки с резекцией задней стенки влагалища по поводу местнораспространенного рака прямой кишки T4N1M0 на 5 см был выявлен местный рецидив. Первичное злокачественное новообразование являлось низкодифференцированной аденокарциномой, имелось истинное прорастание в стенку влагалища. В 3 из 14 выявленных лимфатических узлах мезоректум имелись метастазы опухоли, а также признаки периневральной инвазии. Больной было проведено 8 курсов системной химиотерапии в режиме XELOX. Рецидив заболевания локализовался в полости таза, распространялся на промежностный рубец. При обследовании было установлено, что рецидивная опухоль имеет местнораспространенный характер, интимно прилежит к крестцу, вовлекает мочевой пузырь и матку. Больной проводилась II линия паллиативной химиотерапии.

Отдаленные метастазы в печени были диагностированы у 6 больных в различные сроки после операции (у 5 пациентов выполнены стандартные хирургические вмешательства, у 1 – комбинированная операция). У трех из них опухоль прямой кишки имела строение умеренно дифференцированной аденокарциномы, у одного больного – низкодифференцированной, в одном наблюдении – слизистой аденокарциномы, еще в одном случае – перстневидноклеточного рака. Метастазы в регионарных лимфатических узлах были выявлены у четырех пациентов, у трех из них они сочетались с перивазальной и периневральной инвазией. Положительный эффект от проведения предоперационной селективной масляной эмболизации ректальных артерий был отмечен в 2 наблюдениях, в 4 – отсутствовал. Из этих 6 больных в 1 случае (при солитарном метастазе в III сегмент печени) была выполнено хирургическое вмешательство на печени в объеме левосторонней гемигепатэктомии, а у 5 пациентов, учитывая множественное очаговое поражение, в дальнейшем проводилась II линия системной химиотерапии.

В одном случае через 11 месяцев после операции было отмечено метастатическое поражение печени и легких у больного раком прямой кишки на 8 см T3N0M0. У этого пациента была умеренно дифференцированная аденокарцинома, после проведения эндоваскулярного лечения (с положительным эффектом, который проявлялся в регрессии экзофитного компонента, а также в уменьшении размеров и количества лимфатических узлов в мезоректальной клетчатке) ему была выполнена низкая передняя резекция прямой кишки с превентивной трансверзостомой. Адьювантная системная химиотерапия, учитывая стадию опухолевого процесса, больному не назначалась. В связи с множественным метастатическим поражением печени и легких после выявления рецидива заболевания больному начато проведение паллиативной системной химиотерапии.

У одного пациента развились метастазы в паховых, подвздошных и парааортальных лимфатических узлах, которые были диагностированы через 17 месяцев после БПЭ прямой кишки по поводу рака на 3 см от края анального канала, на уровне зубчатой линии, стадия заболевания T3N1M0. Предоперационная одномоментная селективная масляная эмболизация ректальных артерий не привела к изменению стадии злокачественного новообразования. Опухоль являлась умеренно дифференцированной аденокарциномой, в 2 из 10 исследованных лимфоузлов имелись метастазы и единичные опухолевые депозиты в мезоректальной клетчатке и периневральной инвазия. Больному после операции начато проведение адьювантной системной химиотерапии в режиме XELOX (проведено 3 курса), однако лечение было прекращено в связи с развившимися побочными эффектами противоопухолевой терапии. После выявления признаков генерализованного лимфогенного метастазирования пациент был переведен на II линию системного лечения.

В одном наблюдении через 20 месяцев после операции диагностировано метастатическое поражение легких у больного раком прямой кишки на 9 см T2N1M0, перенесшего низкую переднюю резекцию прямой кишки. После проведения предоперационного эндоваскулярного лечения был отмечен

положительный эффект, который проявлялся в регрессии злокачественного новообразования и понижении стадии заболевания (с T3 на T2). Опухоль являлась низкодифференцированной аденокарциномой, в 2 из 8 лимфатических узлов имелись метастазы. Адьювантная системная химиотерапия проводилась в режиме FOLFOX (8 курсов). Учитывая множественное метастатическое поражение легких, больному начато проведение II линии паллиативной системной химиотерапии.

Проведен анализ причин возникновения рецидивов заболевания у данной группы пациентов, при этом рассматривалось влияние различных факторов. Так как местные рецидивы развились лишь у троих больных, проведение анализа факторов риска их возникновения было невозможным из-за малого числа клинических наблюдений. Поэтому было предпринято изучение частоты возникновения всех случаев возврата заболевания.

Анализ базировался на определении роли и влияния различных факторов на частоту рецидивов заболевания. Исследовались следующие показатели:

- возраст больных;
- локализация опухоли в прямой кишке;
- гистологическая структура новообразования;
- глубина инвазии опухоли (стадия pT);
- наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфоузлах (pN);
- периневральная, перивазальная инвазия;
- характер хирургического вмешательства (комбинированные или стандартные);
- сфинктеросохраняющие операции или БПЭ прямой кишки.

При проведении одновариантного анализа лечения больных, которым была выполнена предоперационная одномоментная селективная масляная эмболизация ректальных артерий, частота возникновения рецидивов заболевания, в зависимости от исследуемых факторов, была следующей (табл. 24).

Как свидетельствуют полученные данные, рецидивы заболевания с одинаковой частотой возникали у пациентов разных возрастных групп. Изучение влияния расположения злокачественного новообразования в прямой кишке также не продемонстрировало значимых отличий между средне- и нижеампулярным раком. Исследование зависимости числа рецидивов от гистологической структуры опухоли выявило достоверно значимое увеличение количества возвратов заболевания при низкодифференцированных и слизистых аденокарциномах. Также статистически достоверные различия были получены при изучении влияния глубины инвазии опухоли (стадии pT).

Т а б л и ц а 24

Факторы риска развития рецидивов заболевания в основной группе

Факторы риска возникновения рецидивов заболевания		Число больных	Число рецидивов	p
Возраст больных	до 60 лет	30	7 (23,3 %)	p > 0,05
	60 лет и старше	20	5 (25,0 %)	
Локализация опухоли	нижеампулярный отдел	25	7 (28,0 %)	p > 0,05
	среднеампулярный отдел	25	5 (20,0 %)	
Гистологическая структура опухоли	высоко- и умеренно дифференцированные	36	5 (13,9 %)	p < 0,05
	низкодифференцированные и слизееобразующие	14	7 (50,0 %)	
Глубина инвазии опухоли (pT)	pT2	13	1 (7,7 %)	p < 0,05
	pT3-4	37	11 (29,7 %)	
Метастазы в регионарные лимфоузлы (pN)	pN0	31	3 (9,7 %)	p < 0,05
	pN1-2	19	9 (47,4 %)	
Периневральная, перивазальная инвазия	есть	10	5 (50,0 %)	p < 0,05
	нет	40	7 (17,5 %)	
Характер хирургического вмешательства	стандартные	41	9 (21,9 %)	p > 0,05
	комбинированные	9	3 (33,3 %)	
Тип операции	сфинктеросохраняющие	40	9 (22,5 %)	p > 0,05
	БПЭ прямой кишки	10	3 (30,0 %)	

Установлено, что во всех наблюдениях при развитии местных рецидивов первичная опухоль имела стадию pT3-4. Лишь в одном случае развитие отдаленных метастазов наступило при стадии pT2. Наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы также являлось неблагоприятным фактором и оказывало достоверное влияние на число рецидивов заболевания. Отдельное сравнение pN1 и pN2 не проводилось в связи с небольшим числом наблюдений.

Исследование значения периневральной и перивазальной инвазии показало, что при ее наличии число возвратов болезни увеличивается, при этом зафиксированы статистически достоверные различия. Сравнение количества рецидивов заболевания после выполнения стандартных операций и комбинированных хирургических вмешательств не продемонстрировало достоверных отличий. Возврат заболевания у пациентов после БПЭ прямой кишки возникал чаще, чем после сфинктеросохраняющих операций, однако полученные данные были статистически недостоверными.

Таким образом, достоверно значимыми факторами, влияющими на частоту возврата заболевания, оказались гистологическая структура злокачественных новообразований и патоморфологическая стадия опухоли, включающая как глубину инвазии опухоли (pT), так и состояние регионарных лимфатических узлов (pN). Кроме этого, наличие периневральной, перивазальной инвазии также достоверно увеличивало число рецидивов рака прямой кишки.

Проведение мультивариантного анализа показало, что кроме гистологического строения рака прямой кишки и патоморфологической стадии заболевания на возникновение возврата болезни другие факторы достоверного влияния не оказывали.

Проанализированы результаты лечения 38 пациентов с раком прямой кишки основной группы, чьи сроки наблюдения были 36 месяцев и более. Трехлетняя безрецидивная выживаемость, по Каплан – Мейер, составила 76,3 % (табл. 25).

*Трехлетняя безрецидивная выживаемость
больных раком прямой кишки основной группы*

Метод лечения	Число больных	Безрецидивная выживаемость (месяцы)				
		12	18	24	30	36
Селективная масляная эмболизация ректальных артерий + операция	38	38	34	32	30	29
	100,0 %	100,0 %	89,5 %	84,2 %	78,9 %	76,3 %

В то же время актуаральная пятилетняя выживаемость в общей группе прослеженных больных составила 73,5 %. Также было проведено исследование влияния различных показателей на пятилетнюю актуаральную выживаемость пациентов. При одновариантном анализе установлено несколько прогностически значимых факторов (табл. 26).

*Влияние различных факторов на пятилетнюю выживаемость
больных основной группы*

Факторы, влияющие на пятилетнюю выживаемость		Пятилетняя выживаемость	p
Возраст больных	до 60 лет	76,7 %	p > 0,05
	60 лет и старше	80,0 %	
Локализация опухоли	нижнеампулярный отдел	72,0 %	p > 0,05
	среднеампулярный отдел	84,0 %	
Гистологическая структура опухоли	высоко- и умеренно дифференцированные	88,9 %	p < 0,05
	низкодифференцированные и слизееобразующие	50,0 %	
Глубина инвазии опухоли (pT)	pT2	92,3 %	p < 0,05
	pT3-4	73,0 %	

Факторы, влияющие на пятилетнюю выживаемость		Пятилетняя выживаемость	p
Метастазы в регионарные лимфоузлы (pN)	pN0	90,3 %	p < 0,05
	pN1-2	57,9 %	
Периневральная, перивазальная инвазия	есть	50,0 %	p < 0,05
	нет	85,0 %	
Характер хирургического вмешательства	стандартные	80,5 %	p > 0,05
	комбинированные	66,7 %	
Тип операции	сфинктеросохраняющие	80,0 %	p > 0,05
	БПЭ прямой кишки	70,0 %	

Проведенное сравнительное исследование показало, что такие факторы, как возраст пациентов, локализация опухоли в прямой кишке, характер хирургических вмешательств (комбинированные или стандартные), а также выполнение операций с сохранением анального сфинктера или БПЭ прямой кишки не оказали статистически достоверного влияния на показатели актуаральной пятилетней выживаемости ($p > 0,05$). В то же время у больных с наиболее агрессивными злокачественными новообразованиями (низкодифференцированные и слизееобразующие аденокарциномы) пятилетняя выживаемость составила 50,0 %, что было достоверно меньше аналогичного показателя при высокодифференцированных и умеренно дифференцированных аденокарциномах (пятилетняя выживаемость 88,9 %) ($p < 0,05$). Морфологическая стадия рака прямой кишки как результат регрессии опухоли в результате проведения предоперационной одномоментной селективной масляной эмболизации ректальных артерий оказала значимое влияние на отдаленные результаты. Актуаральная пятилетняя выживаемость при стадии pT2 составила 92,3 %, в то время как

при стадии pT3-4 аналогичный показатель был 73,0 % ($p < 0,05$). Состояние регионарных лимфатических узлов также имело достоверное влияние на результаты лечения. При их метастатическом поражении показатель пятилетней актуаральной выживаемости составил 57,9 %, в то время как при стадии pN0 – 90,3 % ($p < 0,05$). Наличие перивазальной, периневральной инвазии значимо ухудшало показатели пятилетней выживаемости (50,0 %), а при отсутствии этого признака они были выше – 85,0 % ($p < 0,05$).

Проведение мультивариантного анализа подтвердило прогностическую значимость таких факторов, как гистологическое строение злокачественного новообразования прямой кишки, глубина прорастания опухоли (стадия pT), метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов и наличие перивазальной, периневральной инвазии. Другие факторы, в том числе, локализация опухоли и метод хирургического лечения, статистически достоверного влияния на актуаральную пятилетнюю выживаемость не оказали.

6.1.2. Качество жизни пациентов

Для оценки качества жизни использовалась шкала ECOG-ВОЗ (шкала общего состояния человека) и шкала Карновского. Результаты опроса пациентов и объективное обследование составляли количество баллов, соответствующее состоянию больного в момент обращения. Определение качества жизни пациентов проводилось в течение первых 5 лет после операции через каждые 6 месяцев, а в дальнейшем – через каждые 12 месяцев (при контрольном динамическом обследовании). Также учитывались случаи активного обращения пациентов в связи с появившейся отрицательной динамикой их состояния. Следует также учитывать, что у ряда пациентов не только основное онкологическое, но и сопутствующие заболевания оказывали влияние на общее состояние.

На основании результатов количественного определения у 50 прослеженных больных основной группы качество жизни было расценено как хорошее, удовлетворительное или плохое (табл. 27).

Т а б л и ц а 27

Качество жизни больных основной группы

Качество жизни больных	Время наблюдения (месяцы)									
	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Хорошее	43 86,0 %	43 86,0 %	40 80,0 %	37 74,0 %	36 72,0 %	35 70,0 %	34 68,0 %	33 66,0 %	32 64,0 %	32 64,0 %
Удовлетворительное	7 14,0 %	7 14,0 %	9 18,0 %	9 18,0 %	8 16,0 %	6 12,0 %	7 14,0 %	7 14,0 %	7 14,0 %	7 14,0 %
Плохое	–	–	1 2,0 %	2 4,0 %	3 6,0 %	2 4,0 %	1 2,0 %	–	–	–

В течение первого года после операции качество жизни было хорошим у 43 (86,0 %) больных основной группы. Удовлетворительное качество жизни отмечено у 7 (14,0 %) пациентов. Снижение этого показателя обусловлено тем, что 6 из 17 больных с одноствольными колостомами, перенесшие хирургические вмешательства в объеме БПЭ, БАР прямой кишки с колостомой и операции Гартмана, плохо адаптировались к постоянному противоестественному заднему проходу. Еще у одного пациента, перенесшего БАР прямой кишки с низведением сигмовидной в анальный канал с избытком, также произошло снижение качества жизни за счет развития после операции недостаточности анального сфинктера 2–3-й степени. Консервативные мероприятия по лечению недержания кишечного содержимого не имели успеха. Больной пожизненно пользуется гигиеническими прокладками, очистительными клизмами и закрепляющими стул препаратами.

При наблюдении за больными в течение последующих двух лет качество жизни ухудшалось за счет прогрессирования болезни. Рецидивы

заболевания, развившиеся у 12 (24,0 %) из 50 прослеженных пациентов, являлись причиной ухудшения состояния и смерти 11 из них. Один больной, перенесший резекцию печени по поводу метастаза в III сегмент, в настоящее время жив без признаков повторного рецидива, качество его жизни хорошее.

Таким образом, наблюдается отчетливая зависимость качества жизни больных раком прямой кишки от показателей выживаемости, количества рецидивов заболевания и длительности безрецидивного периода. Также значительно улучшает показатели качества жизни выполнение реконструктивно-пластических хирургических вмешательств по сравнению с операциями, закончившимися формированием концевой колостомы. Приведем наглядный клинический пример.

Пациентка П., 46 лет, поступила в отделение колопроктологии ВОКБ № 1 с диагнозом «местнораспространенный рак нижнеампулярного отдела прямой кишки». Субкомпенсированная толстокишечная непроходимость. При поступлении больная была обследована, per rectum – на 5 см от наружного края анального канала по правой боковой полуокружности определяется плотное, бугристое, малоподвижное образование, болезненное при пальпации. RRS: на 5 см по шкале аппарата по правой боковой полуокружности определяется образование с неровными краями, в центре – изъязвление. Взята биопсия. Цитологическое исследование: выраженные признаки атипии и дистрофии, крайне подозрительные по принадлежности к аденокарциноме. Гистологическое исследование: умеренно дифференцированная аденокарцинома.

Ирригоскопия: по передней стенке прямой кишки на 5 см имеется опухоль протяженностью 5,5 см. В других отделах толстой кишки патологии не выявлено. Колоноскопия: в нижнеампулярном отделе прямой кишки имеется злокачественное новообразование до 5 см размерами. УЗИ органов брюшной полости: данных за отдаленное метастазирование нет.

УЗИ ректальным датчиком: на глубине 6 см по передней полуокружности имеется образование с усилением кровотока в центре с зоной разряжения. МРТ малого таза, заключение: опухоль средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки.

Первым этапом больной была выполнена селективная ангиография ветвей НБА и средней прямокишечной артерии слева, селективная внутриартериальная эмболизация ректальных артерий. Под местной анестезией установлен интродьюсер 6F в правую общую бедренную артерию. Диагностический катетер JR 5.0F установлен в устье НБА. Выполнена ангиография НБА в режиме DSA. Выявлено отсутствие ВРА. Катетер удален. Произведена замена катетера. Диагностический катетер JL 5.0 с использованием маневра Вальдмана установлен в устье левой ВПА (контралатерально). Выполнена ангиография в режиме DSA, затем катетер JR 5.0F проведен до устья средней прямокишечной артерии. Отмечено слабое контурирование прямой кишки и средней прямокишечной артерии, отходящей ниже устья запирающей артерии от ВПА. С техническими трудностями катетер селективно установлен в устье средней прямокишечной артерии.

Выполнена селективная внутриартериальная эмболизация ветвей средней и нижней прямокишечных артерий путем введения эмульсии 12 мл липиодола. Катетер и интродьюсер удалены. Осложнений не отмечено.

Через 4 дня после селективной внутриартериальной эмболизации ректальных артерий выполнена операция: комбинированная проктэктомия с сохранением подкожной порции наружного сфинктера, формирование двухпетлевого внутритазового С-образного толстокишечного резервуара, неосфинктера и коло-перианального анастомоза, резекция задней стенки влагалища, превентивная илеостомия по Торнболлу. При ревизии метастазов не выявлено. Опухоль локализуется ниже уровня тазовой брюшины. Брюшина по ходу левого латерального канала рассечена.

Перевязаны и пересечены нижние брыжеечные сосуды ниже отхождения левой брыжеечной артерии. Кишка пересечена с прошиванием между аппаратами УО-60. Кровоснабжение низводимой кишки адекватное. На проксимальной культе кишки сформирована гладкомышечная манжетка протяженностью 5 см. На 4 см выше сформированного «неосфинктера» однорядным непрерывным швом создан двухпетлевой С-образный толстокишечный резервуар размером 7 см. Проверка на герметичность – швы состоятельны. Прямая кишка мобилизована до уровня леваторов со стороны брюшной полости.

Промежностной бригадой кишка затянута в кисетный шов на 1 см выше зубчатой линии. Выполнен циркулярный разрез по межсфинктерной борозде. Прямая кишка выделена с сохранением подкожной порции наружного сфинктера и пересечением леваторов. При дальнейшей ревизии выявлено, что опухолевый инфильтрат переходит на заднюю стенку влагалища. Опухоль резецирована единым блоком с задней стенкой влагалища. Препарат удален со стороны промежности. Рана влагалища ушита непрерывным швом. Полость малого таза со стороны промежности дренирована. Кишечный трансплантат, несущий неосфинктер и неоректум, низведен в полость таза. Путем подшивания культей леватора к верхнему краю манжетки сформировано тазовое дно. Дистальный край манжетки фиксирован к перианальной коже. Сформирована илеостома по Торнболлу. В послеоперационном периоде осложнений не было.

Гистологическое заключение: опухоль является высокодифференцированной аденокарциномой прямой кишки с очагами некроза, ростом через все слои с врастанием в жировую клетчатку и стенку влагалища. В 12 исследованных лимфоузлах метастазов не выявлено.

Через 12 дней больная была выписана из стационара. Спустя 3 месяца выполнено обследование, включая ирригоскопию (рис. 24).

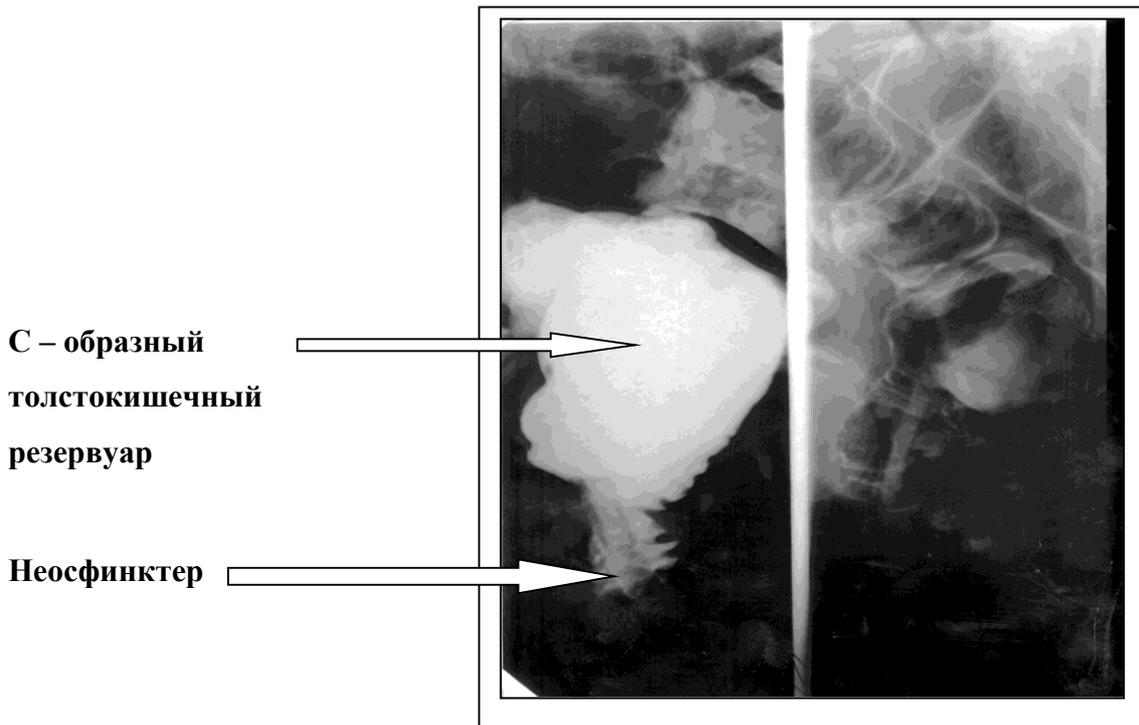


Рис. 24. Рентгенограмма больной П., и .б. 23215/2 после проктэктомии прямой кишки с формированием тазового С-образного резервуара и концевой гладкомышечной манжетки через 12 недель после операции

После обследования выполнено оперативное вмешательство в объеме внутрибрюшного закрытия петлевой илеостомы. Послеоперационный период протекал гладко. Самостоятельный стул на 4 сутки после операции. Спустя 10 дней с момента операции больная выписана из стационара.

При контрольном обследовании через 1 год данных о рецидиве заболевания нет, больная удерживает и дифференцирует все компоненты кишечного содержимого, стул до 2 раз в дневное время, гигиеническими прокладками пользуется только в ночное время.

Пациентке проводилось контрольное обследование в течение 5 лет каждые 6 месяцев, далее – ежегодно. В настоящее время она жива без признаков рецидива заболевания, качество жизни у нее оценивается как хорошее.

6.2. Отдаленные результаты хирургического лечения осложненного рака прямой кишки

6.2.1. Рецидивы заболевания и выживаемость больных

Проведено изучение отдаленных результатов лечения 53 прослеженных пациентов с раком прямой кишки первой контрольной группы, которым было предпринято только хирургическое лечение. Местные рецидивы в полости малого таза были выявлены у 10 (18,9 %) пациентов, отдаленные метастазы – у 13 (24,5 %) больных. Таким образом, было установлено, что возврат заболевания был отмечен в данной группе пациентов в 23 (43,4 %) наблюдениях.

Сроки возникновения местных рецидивов составили от 7 до 32 месяцев (в среднем – $17,0 \pm 3,5$ месяца). Отдаленные метастазы диагностировались в сроки от 6 до 38 месяцев (в среднем через $15,5 \pm 3,0$ месяца) (табл. 28).

Т а б л и ц а 28

Сроки возникновения рецидивов заболевания в первой контрольной группе больных раком прямой кишки

Сроки возникновения рецидивов заболевания	Число рецидивов, n (%)	Местные рецидивы, n (%)	Отдаленные метастазы, n (%)
6–12 месяцев	4 (17,4 %)	1 (4,3 %)	3 (13,0 %)
12–18 месяцев	7 (30,4 %)	3 (13,0 %)	4 (17,4 %)
18–24 месяцев	6 (26,1 %)	3 (13,0 %)	3 (13,0 %)
24–30 месяцев	3 (13,0 %)	2 (8,7 %)	1 (4,3 %)
30–36 месяцев	2 (8,7 %)	1 (4,3 %)	1 (4,3 %)
Позднее 36 месяцев	1 (4,3 %)	–	1 (4,3 %)
Всего:	23 (100,0 %)	10 (43,5 %)	13 (56,5 %)

Таким образом, в большинстве случаев (73,9 %) возврат заболевания был диагностирован в течение первых двух лет после хирургического вмешательства. Сроки выявления местных рецидивов рака прямой кишки в первой контрольной группе пациентов несущественно отличались от времени появления отдаленных проявлений болезни. Длительность безрецидивного периода при развитии тех или иных рецидивов заболевания ($17,0 \pm 3,5$ месяца при местных рецидивах и $15,5 \pm 3,0$ месяца при отдаленных метастазах) не имела достоверных отличий ($p > 0,05$).

В течение первого года наблюдения местный рецидив был диагностирован у больной, перенесшей комбинированную БАР прямой кишки с низведением сигмовидной в анальный канал с избытком. Пациентка была оперирована по поводу местнораспространенного рака прямой кишки на 7 см от края анального канала, осложненного нарушением кишечной проходимости и перифокальным воспалением, стадия заболевания T4N0M0. При выполнении хирургического вмешательства имело место повреждение стенки прямой кишки со вскрытием ее просвета. Опухоль являлась умеренно дифференцированной аденокарциномой, прорастала в заднюю стенку влагалища и интимно была спаяна с маткой (за счет перифокального воспаления). В мезоректальной клетчатке выявлены 11 лимфатических узлов, в которых метастазы обнаружены не были. Больной проведено 6 курсов адьювантной системной химиотерапии в режиме клиники Mayo. Через 7 месяцев после операции был выявлен местный рецидив в области колоанального анастомоза. Пациентка была повторно оперирована, ей выполнена БПЭ низведенной кишки и назначена II линия противоопухолевого лекарственного лечения. В настоящее время больная жива без признаков повторного рецидива.

В 6 случаях местные рецидивы были диагностированы в течение второго года наблюдения. У одного пациента, перенесшего БАР с колостомой по поводу осложненного рака прямой кишки на 6 см T3N1M0, диагностированная рецидивная опухоль располагалась по задне-боковой

полуокружности на стенке малого таза и была фиксирована к крестцу. Первичная опухоль прямой кишки являлась слизистой аденокарциномой, в параректальной клетчатке было выявлено 6 лимфатических узлов, в 2 из них обнаружены метастазы аналогичного строения и отдельные опухолевые депозиты. Больному проводилась адьювантная системная химиотерапия в режиме XELOX (8 курсов). Местный рецидив диагностирован через 13 месяцев после операции. Больному назначалась лучевая терапия и II линия противоопухолевого лекарственного лечения.

Через 16 месяцев после операции местный рецидив развился на боковой стенке малого таза по передне-левой полуокружности у больной, которая перенесла комбинированную БПЭ прямой кишки по поводу местнораспространенного рака прямой кишки на 5 см T4N2M0. Хирургическое вмешательство проходило с техническими трудностями, обусловленными местным распространением рака прямой кишки. Во время операции был вскрыт просвет прямой кишки. Опухоль имела строение перстневидноклеточного рака, она прорастала мезоректальную фасцию, заднюю стенку влагалища. В параректальной клетчатке было выявлено 18 лимфатических узлов, в 12 из них обнаружены метастазы аналогичного строения. Также были выявлены опухолевые депозиты в мезоректальной клетчатке и признаки перинеуральной инвазии. Проведено 8 курсов адьювантной системной химиотерапии в режиме FOLFOX. После выявления рецидива проведена лучевая терапия и назначена II линия паллиативного лекарственного лечения.

Местный рецидив у одного больного был диагностирован через 18 месяцев после низкой передней резекции прямой кишки по поводу рака T3N1M0 на 9 см от края анального канала. Опухоль являлась низкодифференцированной аденокарциномой, прорастала в мезоректум, где были выявлены 16 лимфатических узлов, в 3 из них обнаружены метастазы. Пациенту проведена адьювантная системная химиотерапия в режиме FOLFOX4 (6 курсов). Местный возврат заболевания локализовался в

запирательном пространстве слева. Больной был переведен на II линию химиотерапии.

Еще в одном наблюдении местный возврат заболевания был выявлен через 18 месяцев после БПЭ прямой кишки по поводу перстневидноклеточного рака на 3 см T3N2M0. В 6 из 15 исследованных регионарных лимфатических узлов имелись метастазы опухоли, а также признаки периневральной и перивазальной инвазии. Проводилась системная химиотерапия по схеме FOLFOX4 (8 курсов). Выявленный местный рецидив занимал практически весь малый таз, распространялся на промежностный рубец. Кроме него, отмечено метастатическое поражение паховых и подвздошных лимфатических узлов. Больной была назначена II линия системной химиотерапии.

У одного больного через 23 месяца после комбинированной БПЭ прямой кишки с резекцией простаты, семенных пузырьков по поводу местнораспространенного рака прямой кишки на 4 см T4N0M0 был диагностирован местный рецидив в области промежностного рубца. Первичная опухоль являлась низкодифференцированной аденокарциномой, в 6 исследованных лимфоузлах мезоректум метастазов не выявлено. Во время операции произошло вскрытие просвета прямой кишки. В дальнейшем проведена системная химиотерапия в режиме FOLFOX6 (6 курсов). Пациенту выполнено иссечение рецидива промежностным доступом, назначено противоопухолевое системное лечение II линии. Через 1 год у больного выявлены метастазы в печень, начато проведение III линии паллиативной химиотерапии.

В одном наблюдении рецидив рака прямой кишки был диагностирован через 24 месяца после операции Гартмана в области культи прямой кишки. Опухоль имела строение умеренно дифференцированной аденокарциномы, стадия T3N0M0. Была выполнена комбинированная резекция культи прямой кишки, проводилась системная химиотерапия по

схеме FOLFOX4 (8 курсов). В настоящее время больной жив без признаков повторного рецидива заболевания.

У троих больных местные рецидивы были выявлены на третьем году наблюдения. В одном случае это произошло через 26 месяцев после низкой передней резекции прямой кишки по поводу рака на 9 см T3N1M0. Злокачественное новообразование имело строение умеренно дифференцированной аденокарциномы с перинеуральной инвазией, в 1 из 8 выявленных регионарных лимфатических узлов имелись метастазы. Больному была проведена системная химиотерапия по схеме FOLFOX4 (8 курсов). Рецидивная опухоль располагалась в правом запирательном пространстве, кроме этого при МРТ и УЗИ были выявлены измененные лимфатические узлы вдоль подвздошных сосудов и по аорте. Пациенту назначена II линия системной химиотерапии.

У одной пациентки через 28 месяцев после комбинированной операции Гартмана, экстирпации матки с придатками по поводу местнораспространенного рака прямой кишки T4N1M0 на 10 см был выявлен местный рецидив. Первичное злокачественное новообразование имело строение низкодифференцированной аденокарциномы, отмечено истинное прорастание в тело матки. В 2 из 12 выявленных лимфатических узлов мезоректум имелись метастазы опухоли, а также единичные опухолевые депозиты и перинеуральная инвазия. Больной было проведено 8 курсов системной химиотерапии в режиме XELOX. Рецидив заболевания локализовался в области культи прямой кишки, при попытке его удаления было установлено, что рецидивная опухоль имеет местнораспространенный характер, интимно прилежит к крестцу и вовлекает мочевого пузыря в области треугольника. Больная была переведена на II линию паллиативной химиотерапии.

В одном наблюдении через 30 месяцев после БПЭ прямой кишки по поводу рака прямой кишки на 5 см T3N1M0 был диагностирован местный рецидив на стенке таза по задне-боковой полуокружности. Первичная

опухоль имела строение умеренно дифференцированной аденокарциномы, в 2 из 9 исследованных лимфоузлов были метастазы. После операции проведена системная химиотерапия в режиме FOLFOX6 (8 курсов). В дальнейшем по поводу местного рецидива проводилось противоопухолевое системное лечение II линии.

Таким образом, у 3 (30,0 %) из 10 больных с местными рецидивами рака прямой кишки удалось выполнить повторные хирургические вмешательства по их удалению.

Предпринято изучение причин возникновения местных рецидивов рака прямой кишки у пациентов, лечение которых было ограничено хирургическим вмешательством. При этом рассматривалась прогностическая ценность тех же факторов, которые учитывались при исследовании отдаленных результатов лечения больных основной группы. Кроме них, изучено влияние такого показателя, как интраоперационное повреждение стенки прямой кишки с вскрытием ее просвета.

При проведении одновариантного анализа частота возникновения местных рецидивов рака прямой кишки в зависимости от исследуемых показателей была следующей (табл. 29).

Изучение отдаленных результатов лечения больных первой контрольной группы показало, что возраст пациентов не влиял на частоту возникновения местных рецидивов рака прямой кишки. Локализация опухоли (высота расположения от края анального канала) также не являлась значимым фактором.

*Факторы риска возникновения местных рецидивов
у больных раком прямой кишки первой контрольной группы*

Факторы риска возникновения местных рецидивов		Число больных	Число местных рецидивов	p
Возраст больных	до 60 лет	30	5 (16,7 %)	p > 0,05
	60 лет и старше	23	5 (21,7 %)	
Локализация опухоли	нижнеампулярный отдел	29	6 (20,7 %)	p > 0,05
	среднеампулярный отдел	24	4 (16,7 %)	
Гистологическая структура опухоли	высоко- и умеренно дифференцированные	40	4 (10,0 %)	p < 0,05
	низкодифференцированные и слизееобразующие	13	6 (46,2 %)	
Глубина инвазии опухоли (pT)	pT3	41	6 (14,6 %)	p > 0,05
	pT4	12	4 (33,3 %)	
Метастазы в регионарные лимфоузлы (pN)	pN0	31	3 (9,7 %)	p > 0,05
	pN1-2	22	7 (31,8 %)	
Периневральная, перивазальная инвазия	есть	11	4 (36,4 %)	p > 0,05
	нет	42	6 (14,3 %)	
Характер хирургического вмешательства	стандартные	39	5 (12,8 %)	p > 0,05
	комбинированные	14	5 (35,7 %)	
Тип операции	сфинктеросохраняющие	31	6 (19,4 %)	p > 0,05
	БПЭ прямой кишки	22	4 (18,7 %)	
Вскрытие просвета прямой кишки во время операции	было	6	2 (33,3 %)	p > 0,05
	не было	47	8 (17,0 %)	

Имелись различия при оценке влияния стадии заболевания (глубины инвазии опухоли и наличия метастазов в регионарные лимфатические узлы), однако они не являлись статистически достоверными. Такой фактор, как наличие периневральной, перивазальной инвазии, увеличивал количество местных возвратов болезни, но к статистически достоверным различиям не привел. Число местных рецидивов после выполнения комбинированных хирургических вмешательств не продемонстрировало достоверных отличий по сравнению со стандартными операциями. Также аналогичный показатель не

имел значительных отличий у больных, перенесших БПЭ прямой кишки или сфинктеросохраняющие операции. Такое интраоперационное осложнение, как вскрытие просвета прямой кишки, увеличивало частоту местных рецидивов в два раза, однако полученные данные были статистически недостоверными.

Только изучение зависимости частоты развития местных рецидивов от гистологической структуры опухоли показало достоверно значимое увеличение количества местных возвратов заболевания при низкодифференцированных и слизеобразующих раках по сравнению с высоко- и умеренно дифференцированными аденокарциномами.

При мультивариантном анализе было установлено, что кроме гистологической структуры злокачественного новообразования значимым фактором, достоверно влияющим на частоту возникновения местных рецидивов рака прямой кишки, является наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (патоморфологическая стадия заболевания pN) ($p < 0,05$).

Отдаленные проявления заболевания в течение первого года после операции возникли у трех пациентов. У одного из них выявлены метастазы в V и VI сегментах печени. Этому больному ранее была выполнена операция Гартмана по поводу осложненного рака прямой кишки на 9 см T3N0M0. Опухоль имела строение умеренно дифференцированной аденокарциномы, метастазов в исследованных 8 регионарных лимфоузлах выявлено не было. Адьювантная системная химиотерапия не проводилась. Рецидив заболевания в печени обнаружен при ревизии во время выполнения реконструктивно-восстановительной операции. Была выполнена бисегментарная резекция печени, сформирован колоректальный анастомоз. В дальнейшем пациенту назначена химиотерапия по схеме XELOX (проведено 8 курсов). Через 1,5 года у больного диагностировано множественное метастатическое поражение печени и легких, он был направлен на II линию противоопухолевого лекарственного лечения.

В другом наблюдении через 11 месяцев после БПЭ прямой кишки по поводу осложненного рака на 5 см T3N1M0 были диагностированы множественные метастазы в печень. Первичная опухоль являлась низкодифференцированной аденокарциномой, в 3 из 14 лимфоузлов обнаружены метастазы. Кроме этого, имелись единичные опухолевые депозиты в мезоректальной клетчатке и перивазальная инвазия. Пациентке проводилась системная химиотерапия в режиме FOLFOX (8 курсов). После выявления очагов в печени больная была переведена на II линию паллиативной химиотерапии.

Еще у одной пациентки через 12 месяцев после операции Гартмана по поводу слизистой аденокарциномы прямой кишки T3N1M0 на 9 см и проведения адъювантной системной химиотерапии в режиме XELOX (8 курсов) был выявлен канцероматоз брюшины. В дальнейшем проводилась химиотерапия Бевацизумабом (без эффекта), симптоматическая терапия.

В семи наблюдениях отдаленные метастазы развились в течение второго года после операции. Отдаленные метастазы в печени диагностированы у трех больных. Ранее у двух пациентов были выполнены стандартные хирургические вмешательства, у одного – комбинированная операция. У двух из них опухоль прямой кишки имела строение умеренно дифференцированной аденокарциномы, у одного пациента – низкодифференцированной. Метастазы в регионарных лимфатических узлах были выявлены у двух пациентов, у одного из них они сочетались с перивазальной и периневральной инвазией. Из этих трех больных в одном случае при солитарном метастазе в VI сегмент печени была выполнена сегментарная резекция печени (пациент жив в настоящее время без признаков рецидива). У двух пациентов, учитывая множественное метастатическое поражение, в дальнейшем проводилась II линия системной химиотерапии.

Поражение паховых лимфатических узлов было выявлено через 14 месяцев после БПЭ прямой кишки по поводу рака на 3 см T3N2M0 у одного

пациента. Опухоль прямой кишки имела строение умеренно дифференцированной аденокарциномы, метастазы были выявлены в 4 регионарных лимфатических узлах из 14 исследованных. Больному проведено 5 курсов системной химиотерапии по схеме FOLFOX6, противоопухолевое лечение было прекращено из-за развившихся осложнений. По поводу выявленных метастазов пациенту выполнена операция Дюкена с двух сторон, начато проведение II линии химиотерапии. Через 6 месяцев диагностированы метастазы в парааортальные лимфоузлы и множественное поражение легких.

У одной пациентки через 15 месяцев после комбинированной операции Гартмана по поводу местнораспространенного рака прямой кишки на 10 см T4N0M0 был выявлен канцероматоз брюшины. Первичная опухоль являлась слизистой аденокарциномой, распространялась на матку, мочевого пузыря, регионарные лимфоузлы были интактны. Больной проводилась системная химиотерапия в режиме FOLFOX4 (8 курсов). Имплантационные метастазы по париетальной и висцеральной брюшине, в большом сальнике были выявлены при попытке выполнения реконструктивно-восстановительного хирургического вмешательства (до операции диагностированы не были). Пациентка направлена на проведение II линии химиотерапии.

В одном случае через 17 месяцев после комбинированной БАР прямой кишки с низведением сигмовидной в анальный канал с избытком выявлено метастатическое поражение легких у больного раком прямой кишки на 7 см T4N1M0. У этого пациента была слизистая аденокарцинома, имелся метастаз в 1 из 5 исследованных регионарных лимфоузлов. Адьювантная системная химиотерапия ему не проводилась (пациент отказался). В связи с множественным метастатическим поражением легких больному начато проведение паллиативной системной химиотерапии.

У одной пациентки развились метастазы в парааортальных лимфатических узлах и легких. Они были диагностированы через 20 месяцев после низкой передней резекции прямой кишки по поводу рака на 9 см

T3N1M0. Опухоль являлась низкодифференцированной аденокарциномой, в 2 из 8 исследованных лимфоузлов имелись метастазы и признаки перинеуральной инвазии. Больной после операции проведено 8 курсов адьювантной химиотерапии в режиме XELOX. После выявления признаков отдаленного метастазирования пациентка была переведена на II линию системного лечения.

В течение третьего года наблюдения в одном случае отмечено появление множественных метастазов в печень. Ранее больная была оперирована по поводу рака нижнеампулярного отдела T3N1M0, произведена БПЭ прямой кишки. Опухоль имела структуру умеренно дифференцированной аденокарциномы, в 2 из 6 регионарных лимфоузлов имелись метастазы, также была выявлена перивазальная инвазия. Больной было проведено 6 курсов системной химиотерапии в режиме FOLFOX6. После установления диагноза метастазов в печени начато проведение II линии противоопухолевого лечения.

У одного больного периферический метастаз в нижнюю долю правого легкого был диагностирован через 36 месяцев после БАР прямой кишки с формированием тазового толстокишечного резервуара по поводу рака на 5 см T3N0M0. Злокачественное новообразование являлось низкодифференцированной аденокарциномой, был выявлен 1 метастаз в регионарных лимфатических узлах из 12 исследованных. Пациенту проведена системная химиотерапия по схеме FOLFOX4 (8 курсов). После выявления солитарного очага в правом легком и верификации его вторичной природы с помощью пункционной биопсии произведена резекция легкого в объеме лобэктомии. Затем пациент был направлен на II линию системного лечения. При динамическом наблюдении через 12 месяцев у него диагностированы множественные метастатические очаги в левом легком, пациенту начато проведение III линии системной химиотерапии.

В одном наблюдении через 38 месяцев после БАР прямой кишки с низведением сигмовидной в анальный канал с избытком по поводу низкодифференцированной аденокарциномы на 6 см T3N0M0 были

диагностированы метастазы в тела поясничных позвонков L3-4, метастаз в крыло правой подвздошной кости. Проводились симптоматическая лучевая местная терапия и паллиативная системная химиотерапия.

Таким образом, у 3 (23,1 %) из 13 больных с диагностированными в различные сроки отдаленными метастазами рака прямой кишки были предприняты хирургические вмешательства по их удалению. При одновариантном анализе причин возникновения отдаленных метастазов в первой контрольной группе проведено изучение влияния тех факторов, которые могли оказать существенное значение на течение заболевания (табл. 30).

Т а б л и ц а 30

*Факторы риска развития отдаленных метастазов
в первой контрольной группе больных*

Факторы риска возникновения отдаленных метастазов		Число больных	Число отдаленных метастазов	p
Возраст больных	до 60 лет	30	8 (26,7 %)	p > 0,05
	60 лет и старше	23	5 (21,7 %)	
Локализация опухоли	нижнеампулярный отдел	29	7 (24,1 %)	p > 0,05
	среднеампулярный отдел	24	6 (16,7 %)	
Гистологическая структура опухоли	высоко- и умеренно дифференцированные	40	5 (12,5 %)	p < 0,05
	низкодифференцированные и слизеобразующие	13	8 (61,5 %)	
Глубина инвазии опухоли (pT)	pT3	41	10 (24,4 %)	p > 0,05
	pT4	12	3 (25,0%)	
Метастазы в регионарные лимфоузлы (pN)	pN0	31	5 (16,1%)	p > 0,05
	pN1-2	22	8 (36,4%)	
Периневральная, перивазальная инвазия	есть	11	4 (36,4%)	p > 0,05
	нет	42	9 (21,4 %)	
Характер хирургического вмешательства	стандартные	39	8 (20,5 %)	p > 0,05
	комбинированные	14	5 (35,7 %)	
Тип операции	сфинктеросохраняющие	31	8 (25,8 %)	p > 0,05
	БПЭ прямой кишки	22	5 (22,7 %)	

Полученные данные свидетельствуют о том, что на частоту возникновения отдаленных метастазов в первой контрольной группе больных существенно повлиял лишь один фактор – гистологическое строение злокачественных новообразований. Другие исследованные показатели не имели статистически достоверного значения. При проведении мультивариантного анализа было установлено, что ни один из факторов не являлся статистически значимым ($p > 0,05$).

Была изучена прогностическая ценность показателей, которые могли повлиять на частоту всех случаев возврата болезни. При проведении однофакторного и мультивариантного анализа было установлено, что достоверно значимыми факторами, влияющими на уровень рецидивов заболевания, оказались гистологическая структура злокачественных новообразований и состояние регионарных лимфатических узлов (pN) ($p < 0,05$). Другие факторы в этом исследовании не продемонстрировали своего прогностического значения.

Проведено изучение трехлетней безрецидивной выживаемости 44 больных раком прямой кишки первой контрольной группы, сроки наблюдения за которыми превышали 36 месяцев. Показатели трехлетней безрецидивной выживаемости, по Каплан – Мейер, были следующими (табл. 31).

Т а б л и ц а 31

*Трехлетняя безрецидивная выживаемость
больных раком прямой кишки первой контрольной группы*

Метод лечения	Число больных	Безрецидивная выживаемость (месяцы)				
		12	18	24	30	36
Хирургическое лечение	44	41	35	30	28	26
	100,0 %	93,2 %	79,5 %	68,2 %	63,6 %	59,1 %

Таким образом, трехлетняя безрецидивная выживаемость в исследуемой группе больных составила 59,1 %. При этом актуаральная

пятилетняя выживаемость в общей группе прослеженных больных была 56,6%.

Проведен анализ влияния различных показателей на пятилетнюю актуариальную выживаемость пациентов (табл. 32).

Т а б л и ц а 32

*Факторы, влияющие на пятилетнюю выживаемость
в первой контрольной группе больных*

Факторы, влияющие на пятилетнюю выживаемость		Пятилетняя выживаемость	р
Возраст больных	до 60 лет	57,9 %	р > 0,05
	60 лет и старше	56,2 %	
Локализация опухоли	нижнеампулярный отдел	61,1 %	р > 0,05
	среднеампулярный отдел	53,9 %	
Гистологическая структура опухоли	высоко- и умеренно дифференцированные	69,2 %	р < 0,05
	низкодифференцированные и слизееобразующие	16,7 %	
Глубина инвазии опухоли (pT)	pT3	64,3 %	р < 0,05
	pT4	28,6 %	
Метастазы в регионарные лимфоузлы (pN)	pN0	73,7 %	р < 0,05
	pN1-2	37,5 %	
Периневральная, перивазальная инвазия	есть	33,3 %	р < 0,05
	нет	66,7 %	
Характер хирургического вмешательства	стандартные	60,0 %	р > 0,05
	комбинированные	50,0 %	
Тип операции	сфинктеросохраняющие	60,9 %	р > 0,05
	БПЭ прямой кишки	50,0 %	

При одновариантном анализе было установлено несколько прогностически значимых факторов. Ими оказались гистологическая структура злокачественных новообразований, патоморфологическая стадия заболевания (как по показателю pT, так и по pN), а также наличие периневральной, перивазальной опухолевой инвазии. Другие факторы на показатели пятилетней актуариальной выживаемости влияния не оказывали. Однако при проведении мультивариантного анализа значимость таких

показателей, как глубина распространения опухоли (стадия pT) и наличие перинеуральной или перивазальной инвазии, нивелировалась ($p > 0,05$). Статистически достоверные различия определяло гистологическое строение опухолей ($p < 0,05$). Отмечено значимое улучшение показателей пятилетней актуариальной выживаемости при наличии высоко- и умеренно дифференцированных злокачественных новообразований по сравнению с агрессивными формами рака (низкодифференцированной аденокарциномой, слизистой аденокарциномой, перстневидноклеточным раком). Кроме этого, на пятилетнюю выживаемость статистически достоверно повлияло наличие или отсутствие метастазов в лимфатические узлы мезоректальной клетчатки (при стадии pN0 показатели выживаемости были достоверно выше, чем при pN1-2) ($p < 0,05$).

6.2.2. Качество жизни пациентов

У пациентов первой контрольной группы оценка качества жизни проводилась по шкале ECOG-ВОЗ и шкале Карновского. Оно определялось в баллах каждые 6 месяцев в течение первых 5 лет после операции, в более поздние сроки – наблюдения ежегодно. Кроме этого, учитывались случаи обращения больных в связи с ухудшением их общего состояния, которое, как правило, было обусловлено клиническими проявлениями при развитии рецидивов заболевания и прогрессией опухолевого процесса. При изучении результатов количественного определения качества жизни у 53 прослеженных пациентов первой контрольной группы этот показатель считался хорошим, удовлетворительным или плохим в зависимости от числа баллов у исследуемых больных (табл. 33).

Качество жизни больных раком прямой кишки первой контрольной группы

Качество жизни больных	Время наблюдения (месяцы)									
	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Хорошее	36 67,9 %	34 64,2 %	30 56,6 %	27 50,9 %	25 47,2 %	23 43,4 %	22 41,5 %	20 37,7 %	19 35,8 %	19 35,8 %
Удовлетворительное	17 32,1 %	19 35,8 %	17 32,1 %	14 26,4 %	12 22,6 %	12 22,6 %	11 20,8 %	11 20,8 %	11 20,8 %	11 20,8 %
Плохое	–	–	2 3,8 %	5 9,4 %	3 5,7 %	2 3,8 %	1 1,9 %	1 1,9 %	–	–

В первой контрольной группе качество жизни больных в течение первого года после операции являлось хорошим у 34 (64,2 %) пациентов. У 19 (35,8 %) больных отмечено удовлетворительное качество жизни. Снижение качества жизни объяснялось значительным числом пациентов (36 из 53 прослеженных больных), у которых были выполнены хирургические вмешательства с формированием концевых колостом: БПЭ прямой кишки, БАР прямой кишки с колостомой, операция Гартмана. Следует отметить, что, несмотря на то, что БАР прямой кишки с формированием колостомы и операция Гартмана являются по сути своей сфинктеросохраняющими операциями, качество жизни больных после выполнения этих хирургических вмешательств незначительно отличается от аналогичного показателя у пациентов, перенесших БПЭ прямой кишки с колостомой. При том что имеющуюся техническую возможность восстановления кишечного пассажа и ликвидации одноствольной колостомы у больных, которым были произведены БАР кишки с формированием колостомы, реконструктивно-восстановительные операции у них практически никогда не выполняются в связи с их высокой травматичностью и неудовлетворительными функциональными результатами. Формирование реконструктивно-восстановительных колоректальных анастомозов после операций Гартмана,

произведенных по поводу среднеампулярного рака прямой кишки, также выполняется крайне редко из-за их травматичного характера, необходимости двухэтапного лечения, а также частого развития нарушений дефекации и функции держания за счет очень короткой культы прямой кишки.

Из 19 больных снижение качества жизни было обусловлено плохой адаптацией к постоянной колостоме 12 пациентов. Кроме этого, у 7 из 8 больных, которые перенесли БАР прямой кишки с низведением сигмовидной в анальный канал с избытком, имело место ухудшение качества жизни в связи с развитием послеоперационной недостаточности анального сфинктера 2–3-й стадии. Данное осложнение является характерным для этого вида операций, и в последние десятилетия все чаще высказывается мнение о нецелесообразности выполнения БАР прямой кишки с низведением сигмовидной в анальный канал с избытком. Консервативное лечение анального недержания не привело к значительному улучшению состояния пациентов, они вынуждены были в течение всей жизни пользоваться памперсами или гигиеническими прокладками, очистительными клизмами, а также соблюдать строгую диету и применять лекарственные средства, закрепляющие стул и замедляющие моторику кишечника.

При дальнейшем мониторинге было установлено, что ухудшение качества жизни пациентов в течение последующих трех лет происходило главным образом за счет развития рецидивов заболевания, которые возникли у 23 (43,4 %) из 53 прослеженных больных. В 20 наблюдениях появившиеся местные рецидивы или отдаленные метастазы являлись причиной прогрессивного снижения качества жизни и смерти пациентов первой контрольной группы. В трех случаях после хирургических вмешательств по поводу рецидивов заболевания больные живы при хорошем качестве жизни, признаки повторного рецидива у них отсутствуют.

Таким образом, основными факторами, оказывающими существенное влияние на качество жизни пациентов, оперированных по поводу рака прямой кишки, являются частота развития рецидивов заболевания и показатели

выживаемости. Кроме этого, ухудшение показателей качества жизни происходит после выполнения хирургических вмешательств, при которых были сформированы концевые колостомы, а также после БАР прямой кишки с низведением сигмовидной кишки в анальный канал с избытком.

6.3. Отдаленные результаты комплексного лечения больных раком прямой кишки с применением предоперационной лучевой терапии

6.3.1. Рецидивы заболевания и выживаемость больных

У 60 прослеженных больных раком прямой кишки, которым проводилась пролонгированная ПЛТ, различные формы возврата заболевания были зарегистрированы у 15 (25,0 %) пациентов. Местные рецидивы в полости малого таза были выявлены в 4 (6,7 %) случаях, отдаленные метастазы различной локализации – в 11 (18,3 %) наблюдениях. Сроки, когда были диагностированы рецидивы заболевания у больных второй контрольной группы, варьировали от 11 до 36 месяцев (в среднем – $22,0 \pm 3,0$ месяца) (табл. 34).

Т а б л и ц а 34

Сроки возникновения рецидивов заболевания во второй контрольной группе

Сроки возникновения рецидивов заболевания	Число рецидивов	Местные рецидивы	Отдаленные метастазы
6–12 месяцев	2 (13,3 %)	–	2 (13,3 %)
12–18 месяцев	5 (33,3 %)	1 (6,7 %)	4 (26,7 %)
18–24 месяцев	3 (20,0 %)	–	3 (20,0 %)
24–30 месяцев	3 (20,0 %)	2 (13,3 %)	1 (6,7 %)
30–36 месяцев	2 (13,3 %)	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)
Всего:	15(100,0 %)	4 (26,7 %)	11 (73,3 %)

Во второй контрольной группе местные рецидивы рака прямой кишки были выявлены в более поздние сроки, чем отдаленные метастазы. Длительность безрецидивного периода при развитии местных рецидивов была $26,0 \pm 1,5$ месяца. Длительность этого показателя при возникновении отдаленных проявлений заболевания была достоверно меньше и составила $16,5 \pm 3,5$ месяца ($p < 0,05$).

В одном наблюдении через 16 месяцев после операции местный рецидив развился на боковой стенке малого таза по передне-левой полуокружности у больной, которая перенесла комбинированную БПЭ прямой кишки по поводу местнораспространенного рака прямой кишки на 5 см T4N2M0. Предоперационное лучевое лечение не привело к регрессии злокачественного новообразования (5 стадия по Mandard), напротив, было отмечено появление в мезоректальной клетчатке измененных увеличенных лимфоузлов. Хирургическое вмешательство проходило с техническими трудностями, обусловленными местным распространением рака прямой кишки и выраженными постлучевыми изменениями тканей. Во время операции был вскрыт просвет прямой кишки и влагалища. Опухоль имела строение перстневидноклеточного рака, она прорастала мезоректальную фасцию, заднюю стенку влагалища. В параректальной клетчатке выявлено 14 лимфатических узлов, в 8 из них обнаружены метастазы аналогичного строения. Также были выявлены опухолевые депозиты в мезоректальной клетчатке и периневральной инвазия. Пациентке проведено 8 курсов адъювантной системной химиотерапии в режиме FOLFOX4. После выявления рецидива проведена лучевая терапия и назначена II линия противоопухолевого лекарственного лечения.

У одного больного через 26 месяцев после БПЭ прямой кишки с резекцией простаты, семенных пузырьков по поводу рака прямой кишки на 4 см T3N1M0 был диагностирован местный рецидив в области промежностного рубца. ПЛТ привела к лечебному патоморфозу 4-й степени

по Mandard. Первичная опухоль являлась низкодифференцированной аденокарциномой, в 2 из 9 исследованных лимфоузлов мезоректум выявлены метастазы. Проведена системная химиотерапия в режиме FOLFOX6 (8 курсов). Пациенту выполнено иссечение рецидива промежностным доступом, назначено противоопухолевое системное лечение II линии. Через 14 месяцев у больного выявлены метастазы в паховые и парааортальные лимфатические узлы, очаги в печени. Пациенту начато проведение III линии паллиативной химиотерапии.

Местный рецидив у одного больного был диагностирован через 28 месяцев после низкой передней резекции прямой кишки по поводу рака T3N1M0 на 9 см от края анального канала. Проведенная ПЛТ привела к лечебному патоморфозу 3-й степени по Mandard и изменению клинической стадии болезни (с T4 на T3). Патоморфологическая стадия соответствовала клинической, опухоль являлась низкодифференцированной аденокарциномой, прорастала в мезоректум, где были выявлены 12 лимфатических узлов, в 2 из них были выявлены метастазы. Пациенту проведена адьювантная системная химиотерапия в режиме FOLFOX4 (6 курсов). Местный возврат заболевания локализовался в запирательном пространстве слева. Больной был переведен на II линию химиотерапии.

В течение третьего года наблюдения местный рецидив в малом тазу был выявлен после комбинированной БАР прямой кишки с формированием колостомы по поводу местнораспространенного рака на 6 см T4N0M0. ПЛТ не привела к лечебному патоморфозу злокачественного новообразования (5-я степень по Mandard). Опухоль являлась умеренно дифференцированной аденокарциномой и распространялась на предстательную железу и семенные пузырьки. В 7 исследованных лимфатических узлах метастазов не обнаружено. Проводилась системная химиотерапия в режиме Mayo (6 курсов). Рецидивная опухоль диагностирована через 34 месяца после

операции, она занимала практически весь малый таз. Пациенту проведена II линия противоопухолевого лекарственного лечения.

Отдаленные метастазы в печени были диагностированы у двух больных в течение первого года наблюдения. Одному из них выполнена БАР прямой кишки с низведением сигмовидной в анальный канал с избытком по поводу рака на 5 см T3N1M0, имеющего строение низкодифференцированной аденокарциномы. Метастазы были в 3 регионарных лимфатических узлах из 12 исследованных, они сочетались с перивазальной и периневральной инвазией. Положительный эффект от проведения ПЛТ был незначительным (4-я степень по Mandard). Учитывая множественное метастатическое поражение, в дальнейшем больному проводилась II линия системной химиотерапии.

Другой пациент был оперирован по поводу перстневидноклеточного рака на 8 см T3N2M0 (из 15 исследованных лимфоузлов в 11 имелись метастазы, перивазальная инвазия), ему выполнена БАР прямой кишки с колостомой. Эффект от проведения ПЛТ отсутствовал (5-я степень по Mandard). Проведена системная химиотерапия в режиме XELOX (8 курсов). Множественные очаги в печени выявлены через 10 месяцев после операции, больной направлен на симптоматическое лечение.

У 7 больных отдаленные метастазы появились в течение второго года наблюдения после операции. В одном случае это были метастазы в паховые лимфатические узлы справа, которые появились через 13 месяцев у больного, перенесшего комбинированную БПЭ прямой кишки с резекцией предстательной железы по поводу местнораспространенного рака T4N1M0 на уровне зубчатой линии с переходом на анальный канал. Эффект от проведения ПЛТ отсутствовал (5-я степень по Mandard). Опухоль имела строение слизистой аденокарциномы, в 2 из 8 исследованных лимфоузлов были метастазы, имелись также признаки периневральной инвазии. Больному после операции проводилась адъювантная системная

химиотерапия в режиме XELOX (8 курсов). По поводу рецидива заболевания была выполнена правосторонняя паховая лимфодиссекция, назначена II линия системного лечения. Через 6 месяцев у пациента выявлены множественные метастазы в легкие и печень, паховые лимфатические узлы слева, он был направлен на симптоматическое лечение.

В одном наблюдении через 15 месяцев после операции было диагностировано метастатическое поражение печени у больного раком прямой кишки на 8 см T2N1M0, перенесшего низкую переднюю резекцию прямой кишки. После проведения ПЛТ отмечен положительный эффект (3-я степень по Mandard), который проявлялся в регрессии злокачественного новообразования и понижении стадии заболевания (с T3 на T2). Опухоль являлась умеренно дифференцированной аденокарциномой, в 1 из 10 лимфатических узлов имелся метастаз. Адьювантная системная химиотерапия назначалась в режиме FOLFOX4 (6 курсов). В связи с множественным метастатическим поражением печени больному начато проведение II линии паллиативной системной химиотерапии.

У одного пациента через 16 месяцев после БПЭ прямой кишки по поводу рака на 4 см от края анального канала, на уровне зубчатой линии, стадия заболевания T3N2M0, развились метастазы в паховых и подвздошных лимфатических узлах, а также в легких. ПЛТ не привела к изменению стадии злокачественного новообразования и его регрессии (5-я степень по Mandard). Опухоль являлась низкодифференцированной аденокарциномой, в 4 из 13 исследованных лимфоузлов имелись метастазы. Кроме этого, были выявлены опухолевые депозиты в мезоректальной клетчатке и периневральной инвазия. Больному проводилась адьювантная системная химиотерапия в режиме XELOX (проведено 8 курсов). После выявления отдаленных проявлений заболевания пациент был переведен на II линию системного лечения.

Отдаленные метастазы в печени диагностированы у 3 больных через 18 месяцев после операции при контрольных обследованиях (у 2 пациентов были выполнены стандартные операции: БПЭ прямой кишки и низкая передняя резекция, у 1 больной – комбинированная БАР прямой кишки с низведением сигмовидной в анальный канал с избытком). У двух из них опухоль прямой кишки имела строение умеренно дифференцированной аденокарциномы, в одном наблюдении – слизистой аденокарциномы. Метастазы в регионарных лимфатических узлах были выявлены у двух пациентов, у одного из них они сочетались с перивазальной и периневральной инвазией. Положительный эффект от проведения ПЛТ (3–4-я степень по Mandard) был отмечен в двух наблюдениях, в одном – отсутствовал. У этих пациентов, учитывая множественное очаговое поражение печени, в дальнейшем проводилась II линия системной химиотерапии.

В одном наблюдении через 22 месяца у пациентки после операции Гартмана по поводу рака прямой кишки на 9 см T3N1M0 были диагностированы множественные метастазы в печени и парааортальных лимфатических узлах. ПЛТ была достаточно эффективной (3-я степень по Mandard) и привела к регрессии стадии заболевания (с T4 на T3). Опухоль являлась умеренно дифференцированной аденокарциномой, в 1 из 8 исследованных лимфоузлов имелись метастазы. Больной проведено 8 курсов адьювантной системной химиотерапии в режиме XELOX. После выявления признаков отдаленного метастазирования пациентка была переведена на II линию противоопухолевого системного лечения.

В течение третьего года наблюдения у одного больного отмечено появление множественных метастазов в печени и легких. Ранее ему была произведена БПЭ прямой кишки по поводу рака нижеампулярного отдела T3N0M0. После проведения ПЛТ изменения стадии заболевания не произошло (4-я степень по Mandard). Злокачественное новообразование

имело структуру умеренно дифференцированной аденокарциномы, в регионарных лимфоузлах метастазы отсутствовали. Учитывая стадию заболевания, системная химиотерапия пациенту не проводилась. После выявления отдаленных метастазов в печени и легких было назначено системное противоопухолевое лечение.

У одной пациентки, перенесшей проктэктомия с удалением внутреннего сфинктера, формированием гладкомышечной манжетки и S-образного толстокишечного резервуара по поводу рака на 5 см T3N0M0, солитарный метастаз в VII сегменте печени был диагностирован через 31 месяц после операции. ПЛТ (3-я степень по Mandard) привела к снижению стадии заболевания (с T4 на T3). Злокачественное новообразование являлось умеренно дифференцированной аденокарциномой, метастазов в регионарных лимфатических узлах обнаружено не было. Системное лечение больной не назначалось. После выявления солитарного очага в печени была выполнена резекция VII сегмента. Затем пациентке проводилась системная химиотерапия в режиме FOLFOX6 (8 курсов). Через 9 месяцев у больной были обнаружены множественные очаги в обеих долях печени, и она переведена на II линию противоопухолевого системного лечения.

При проведении анализа причин появления рецидивов болезни у пациентов второй контрольной группы была изучена частота возникновения всех случаев возврата заболевания, так как местные рецидивы возникли только в 4 наблюдениях. Таким образом, исследование факторов риска их развития было невозможным из-за незначительного количества клинических наблюдений.

При одновариантном анализе результатов лечения больных раком прямой кишки, которые перенесли ПЛТ, частота развития рецидивов заболевания, в зависимости от различных факторов, была следующей (табл. 35).

Факторы риска возникновения рецидивов заболевания у больных раком прямой кишки второй контрольной группы

Факторы риска возникновения рецидивов заболевания		Число больных	Число рецидивов	р
Возраст больных	до 60 лет	35	9 (25,7%)	р > 0,05
	60 лет и старше	25	6 (24,0%)	
Локализация опухоли	нижнеампулярный отдел	34	10 (29,4%)	р > 0,05
	среднеампулярный отдел	26	5 (19,2%)	
Гистологическая структура опухоли	высоко- и умеренно дифференцированные	47	7 (14,9%)	р < 0,05
	низкодифференцированные и слизеобразующие	13	8 (61,5%)	
Глубина инвазии опухоли (pT)	pT1-2	23	1 (4,3%)	р < 0,05
	pT3-4	37	14 (37,8%)	
Метастазы в регионарные лимфоузлы (pN)	pN0	39	4 (10,3%)	р < 0,05
	pN1-2	21	11 (52,4%)	
Периневральная, перивазальная инвазия	есть	14	6 (42,9%)	р > 0,05
	нет	46	9 (19,6%)	
Характер хирургического вмешательства	стандартные	50	11 (22,0%)	р > 0,05
	комбинированные	10	4 (40,0%)	
Тип операции	финктеросохраняющие	44	9 (20,5%)	р > 0,05
	БПЭ прямой кишки	16	6 (37,5%)	

Возврат заболевания одинаково часто возникал у больных разных возрастных групп (р > 0,05). Влияние высоты расположения опухоли в прямой кишке также не продемонстрировало существенных отличий между ниже- и среднеампулярной локализацией злокачественных новообразований (р > 0,05).

Изучение зависимости числа рецидивов от гистологической структуры опухоли выявило достоверное увеличение числа возвратов заболевания при агрессивных формах рака прямой кишки (низкодифференцированных, слизистых аденокарциномах и перстневидноклеточном раке) (р < 0,05). Статистически достоверные различия также были получены при исследовании влияния глубины инвазии опухоли (стадии pT) (р < 0,05). Установлено, что лишь в одном наблюдении (4,3 %) при развитии рецидива

заболевания первичная опухоль имела стадию pT2. Кроме этого, неблагоприятным фактором, оказывающим достоверное влияние на число рецидивов заболевания, являлось наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах ($p < 0,05$). Отдельное сравнение показателей при pN1 и pN2 не проводилось, так как количество наблюдений было недостаточно большим.

Исследование прогностического значения перинеуральной и перивазальной инвазии показало, что при их наличии число рецидивов заболевания увеличивается более чем в два раза, однако статистически достоверных различий получено не было ($p > 0,05$). Сравнение общего количества возвратов заболевания после выполнения стандартных операций и комбинированных хирургических вмешательств не продемонстрировало статистически достоверных отличий ($p > 0,05$). Возврат заболевания у больных, которые перенесли БПЭ прямой кишки, возникал чаще, чем после выполнения сфинктеросохраняющих операций, однако полученные данные не были статистически достоверными ($p > 0,05$).

Таким образом, факторами, достоверно влияющими на частоту случаев развития рецидивов заболевания, оказались гистологическое строение опухоли и патоморфологическая стадия злокачественных новообразований (pTN). При проведении мультивариантного исследования было установлено, что кроме гистологического строения рака прямой кишки и стадии заболевания (pTN) другие показатели не имели прогностически существенного значения.

Проведено изучение результатов лечения 48 пациентов с раком прямой кишки, перенесших ПЛТ, у которых сроки наблюдения были не менее 36 месяцев. Было установлено, что трехлетняя безрецидивная выживаемость у пациентов второй контрольной группы составила 75,0 % (табл. 36).

*Трехлетняя безрецидивная выживаемость
больных раком прямой кишки второй контрольной группы*

Метод лечения	Число больных	Безрецидивная выживаемость (месяцы)				
		12	18	24	30	36
ПЛТ + хирургическое лечение	48 100,0 %	46 95,8 %	42 87,5 %	39 81,3 %	37 77,1 %	36 75,0 %

Исследование показало, что актуаральная пятилетняя выживаемость во второй контрольной группе у прослеженных больных составила 72,5 %. Было предпринято изучение влияния различных показателей на пятилетнюю актуаральную выживаемость пациентов второй контрольной группы. При моновариантном анализе установлено несколько прогностически значимых факторов (табл. 37).

Проведенный сравнительный анализ позволил установить те факторы, которые оказывали значимое влияние на показатели пятилетней выживаемости. Такие показатели, как возраст пациентов, локализация опухоли в прямой кишке, характер операций (комбинированные или стандартные), а также выполнение хирургических вмешательств с сохранением анального сфинктера или БПЭ прямой кишки, не оказали статистически достоверного влияния на выживаемость пациентов ($p > 0,05$).

*Влияние различных факторов на актуариальную
пятилетнюю выживаемость больных второй контрольной группы*

Факторы, влияющие на пятилетнюю выживаемость		Пятилетняя выживаемость	р
Возраст больных	до 60 лет	74,3 %	р > 0,05
	60 лет и старше	76,0 %	
Локализация опухоли	нижнеампулярный отдел	70,6 %	р > 0,05
	среднеампулярный отдел	80,8 %	
Гистологическая структура опухоли	высоко- и умеренно дифференцированные	85,1 %	р < 0,05
	низкодифференцированные и слизеобразующие	38,5 %	
Глубина инвазии опухоли (pT)	pT2	95,7 %	р < 0,05
	pT3-4	62,2 %	
Метастазы в регионарные лимфоузлы (pN)	pN0	89,7 %	р < 0,05
	pN1-2	47,6 %	
Перинеуральная, перивазальная инвазия	есть	57,1 %	р > 0,05
	нет	80,4 %	
Характер хирургического вмешательства	стандартные	78,0 %	р > 0,05
	комбинированные	60,0 %	
Тип операции	сфинктеросохраняющие	79,5 %	р > 0,05
	БПЭ прямой кишки	62,5 %	

Достоверные различия были установлены при сравнении показателей пятилетней выживаемости больных с низкодифференцированными и слизеобразующими злокачественными новообразованиями и пациентов с высоко- и умеренно дифференцированными аденокарциномами. При агрессивных опухолях прямой кишки показатели пятилетней выживаемости были значительно хуже и составили 38,5 % по сравнению с 85,1 % у больных с более высокой дифференцировкой рака (р < 0,05). Морфологическая стадия заболевания как результат регрессии злокачественных новообразований в результате проведения ПЛТ имела достоверное влияние на отдаленные результаты лечения. Актуариальная пятилетняя выживаемость при стадии pT2 составила 95,7 %, в то время как при стадии pT3-4 аналогичный

показатель был 62,2 % ($p < 0,05$). Наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах также имело прогностическую ценность. При метастатическом поражении лимфоузлов мезоректум пятилетняя выживаемость составила 47,6 %, а при стадии pN0 – 89,7 % ($p < 0,05$). Наличие перивазальной, периневральной инвазии привело к снижению пятилетней выживаемости до 57,1% против 80,4% при отсутствии этого признака ($p < 0,05$).

Проведение мультивариантного анализа показало прогностическую значимость гистологической структуры злокачественных новообразований прямой кишки, глубины инвазии опухоли (стадия pT) и метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. Другие факторы, в том числе наличие перивазальной, периневральной инвазии, статистически достоверного влияния на показатели пятилетней выживаемости не оказали.

6.3.2. Качество жизни пациентов

Оценка качества жизни пациентов второй контрольной группы по шкале ECOG-ВОЗ и шкале Карновского проводилась в соответствии с разработанной программой мониторинга, а также при активных обращениях больных за медицинской помощью при появлении отрицательной динамики течения заболевания.

Показатели качества жизни у 60 прослеженных пациентов, перенесших ПЛТ, расценивались как хорошие, удовлетворительные или плохие в зависимости от количества баллов, которые соответствовали состоянию больных (табл. 38).

Качество жизни больных раком прямой кишки второй контрольной группы

Качество жизни больных	Время наблюдения (месяцы)									
	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Хорошее	42 70,0 %	42 70,0 %	40 66,7 %	37 61,7 %	34 56,7 %	31 51,7 %	30 50,0 %	28 46,7 %	28 46,7 %	28 46,7 %
Удовлетворительное	18 30,0 %	18 30,0 %	20 33,3 %	16 26,7 %	15 25,0 %	16 26,7 %	17 28,3 %	17 28,3 %	17 28,3 %	17 28,3 %
Плохое	–	–	–	3 5,0 %	4 6,7 %	2 3,3 %	1 1,7 %	1 1,7 %	–	–

На протяжении первого года наблюдения после операции качество жизни было хорошим у 42 (70,0 %) больных второй контрольной группы. Удовлетворительное качество жизни за этот период отмечено у 18 (30,0 %) пациентов. При исследовании причин снижения данного показателя было установлено, что у 10 из 24 прослеженных больных, которые перенесли хирургические вмешательства в объеме БПЭ, БАР прямой кишки с колостомой, операции Гартмана, отмечалось значительное ухудшение физического, психического и социального состояния в связи с наличием постоянного противоестественного заднего прохода. Кроме этого, снижение показателей качества жизни было отмечено у 8 из 9 прослеженных пациентов, которые перенесли БАР прямой кишки с низведением сигмовидной в анальный канал с избытком. Это произошло за счет развития после выполнения данного оперативного вмешательства выраженных функциональных расстройств, проявляющихся отсутствием позывов на дефекацию и недостаточностью анального сфинктера 2–3-й степени. Такие нарушения в значительной степени изменили образ жизни больных и ухудшили качество их жизни. Консервативное лечение указанных расстройств не привело к значительной положительной динамике.

При дальнейшем мониторинге отмечалось прогрессивное ухудшение показателей качества жизни больных за счет возникновения местных и отдаленных проявлений болезни. Местные рецидивы в малом тазу, развившиеся у 4 пациентов, и отдаленные метастазы, возникшие у 11 больных, привели к ухудшению их состояния и гибели в те или иные сроки во всех наблюдениях.

Таким образом, имеется четкая тенденция ухудшения показателей качества жизни при выполнении хирургических операций, сопровождающихся формированием постоянной одноствольной колостомы, а также после БАР прямой кишки с низведением сигмовидной кишки в анальный канал с избытком. Основным фактором, приводящим к снижению качества жизни, является прогрессирование заболевания при развитии его рецидивов.

6.4. Сравнительный анализ отдаленных результатов проведения предоперационной эмболизации ректальных артерий и хирургического лечения осложненного рака прямой кишки

Для изучения эффективности предоперационной селективной масляной эмболизации ректальных артерий при осложненном раке прямой кишки было проведено сравнительное исследование отдаленных результатов лечения больных основной группы с пациентами первой контрольной группы (хирургическое лечение). Учитывались следующие показатели:

- частота развития местных рецидивов и отдаленных метастазов;
- длительность безрецидивного периода;
- безрецидивная трех- и пятилетняя актуаральная выживаемость;
- качество жизни больных.

Сроки развития местных рецидивов и отдаленных метастазов в сравниваемых группах больных были следующими (табл. 39).

В основной группе возврат заболевания был отмечен в 12 (24,0 %) наблюдениях из 50 прослеженных больных. Местные рецидивы в полости малого таза выявлены у 3 (6,0 %) пациентов, отдаленные метастазы – у 9 (18,0 %) больных. В первой контрольной группе возврат заболевания был зарегистрирован в 23 (43,4 %) случаях. При этом местные рецидивы в полости малого таза выявлены у 10 (18,9 %) пациентов, отдаленные метастазы – у 13 (24,5 %) больных.

Т а б л и ц а 39

*Сроки развития и число рецидивов заболевания
в основной и первой контрольной группах больных*

Сроки развития рецидивов	Основная группа		Первая контрольная группа	
	местные	отдаленные	местные	отдаленные
6–12 месяцев	–	1 (2,0 %)	1 (1,9 %)	3 (5,7 %)
12–18 месяцев	–	4 (8,0 %)	3 (5,7 %)	4 (7,5 %)
18–24 месяцев	1 (2,0 %)	2 (4,0 %)	3 (5,7 %)	3 (5,7 %)
24–30 месяцев	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	2 (3,8 %)	1 (1,9 %)
30–36 месяцев	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (1,9 %)	1 (1,9 %)
Более 36 месяцев	–	–	–	1 (1,9 %)
Всего рецидивов:	3 (6,0 %)	9 (18,0 %)	10 (18,9 %)	13 (24,5 %)
Всего больных:	50 (100,0 %)		53 (100,0 %)	

Таким образом, при сравнении общего количества возвратов заболевания было установлено, что частота развития рецидивов болезни была достоверно меньше в основной группе ($p < 0,05$). Это различие обусловлено значимым увеличением числа местных возвратов заболевания в первой контрольной группе (табл. 40).

*Частота и характер рецидивов заболевания
в основной и первой контрольной группах*

Сравниваемые группы больных	Число рецидивов	Местные рецидивы	Отдаленные метастазы
Основная группа (n = 50)	12 (24,0 %)	3 (6,0 %)	9 (18,0 %)
Первая контрольная группа (n = 53)	23 (43,4 %)	10 (18,9 %)	13 (24,5 %)
p	< 0,05	< 0,05	> 0,05

Длительность безрецидивного периода (то есть время от выполнения оперативного вмешательства до срока диагностики рецидива заболевания) являлась одним из показателей эффективности того или иного метода предпринятого лечения. В основной группе сроки возникновения рецидивов заболевания составили от 9 до 36 месяцев (в среднем – $19,5 \pm 4,0$ месяца). В первой контрольной группе случаи возврата болезни диагностировались в период от 6 до 38 месяцев (в среднем через $16,0 \pm 2,5$ месяца). Местные рецидивы у больных основной группы были выявлены через $24,5 \pm 4,5$ месяца, отдаленные очаги – через $15,0 \pm 3,0$ месяца. Местные возвраты заболевания в первой контрольной группе больных наступали в среднем через $17,0 \pm 3,5$ месяца, отдаленные метастазы были диагностированы через $15,5 \pm 3,0$ месяца (табл. 41).

Т а б л и ц а 41

*Длительность безрецидивного периода
в основной и первой контрольной группах*

Сравниваемые группы больных	Длительность безрецидивного периода (месяцы)		
	общий возврат заболевания	местные рецидивы	отдаленные метастазы
Основная группа	$19,5 \pm 4,0$	$24,5 \pm 4,5$	$15,0 \pm 3,0$
Первая контрольная группа	$16,0 \pm 2,5$	$17,0 \pm 3,5$	$15,5 \pm 3,0$
p	> 0,05	< 0,05	> 0,05

Длительность безрецидивного периода при развитии рецидивов заболевания у пациентов основной группы была продолжительнее, чем в первой контрольной группе, однако статистически достоверные различия отсутствовали ($p > 0,05$). Тем не менее при сравнении аналогичных показателей при местных рецидивах рака прямой кишки имелись значимые отличия, и в основной группе больных случаи местного возврата болезни диагностировались в более поздние сроки, чем в первой контрольной группе ($p < 0,05$). При возникновении отдаленных метастазов длительность безрецидивного периода была практически одинаковой ($p > 0,05$).

При сравнительном изучении влияния различных показателей на частоту развития рецидивов заболевания в основной и первой контрольной группах было установлено, что достоверно значимыми прогностическими факторами течения болезни являются гистологическая структура злокачественных новообразований и патоморфологическая стадия опухоли, включающая как глубину ее инвазии (pT), так и состояние регионарных лимфатических узлов (pN). Использование предоперационной селективной масляной эмболизации ректальных артерий за счет регрессии стадии опухоли привело к достоверному уменьшению частоты местных рецидивов у пациентов основной группы.

Проведен сравнительный анализ трехлетней безрецидивной выживаемости у пациентов основной и первой контрольной групп, сроки наблюдения за которыми составили 36 и более месяцев (табл. 42).

Т а б л и ц а 42

Трехлетняя безрецидивная выживаемость больных раком прямой кишки основной и первой контрольной групп

Метод лечения	Число больных	Безрецидивная выживаемость (месяцы)				
		12	18	24	30	36
Основная группа	38 100,0 %	38 100,0 %	34 89,5 %	32 84,2 %	30 78,9 %	29 76,3 %
Первая контрольная группа	44 100,0 %	41 93,2 %	35 79,5 %	30 68,2 %	28 63,6 %	26 59,1 %

При сравнении показателей трехлетней безрецидивной выживаемости было выявлено ее увеличение у пациентов основной группы по сравнению с первой контрольной группой. При этом были достигнуты статистически достоверные отличия между сравниваемыми группами больных ($p < 0,05$).

Актуариальная пятилетняя выживаемость в основной группе прослеженных больных (73,5 %) также достоверно превышала аналогичный показатель в первой контрольной группе, где он составил 56,6 % (рис. 25).

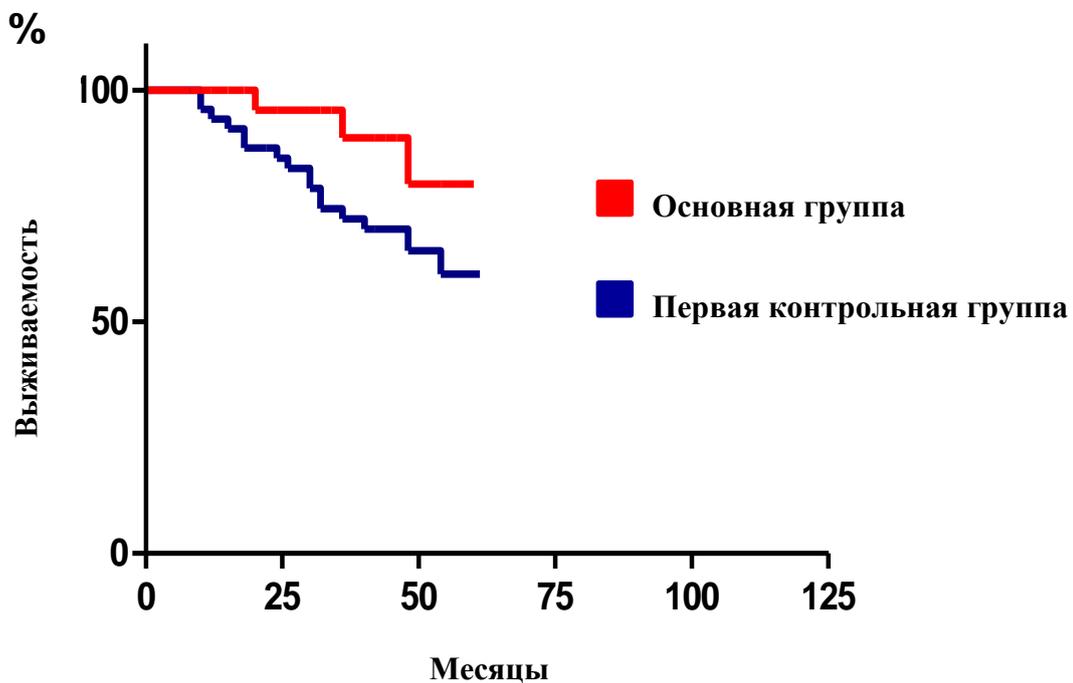


Рис. 25. Актуариальная пятилетняя выживаемость у больных основной и первой контрольной групп

Регрессионный анализ Кокса выявил некоторые клинико-морфологические критерии, достоверно влияющие на актуариальную безрецидивную выживаемость пациентов исследуемых групп. Существенное влияние на выживаемость пациентов оказала глубина опухолевой инвазии. У больных с T2 актуариальная выживаемость была статистически достоверно выше, чем при T3-4.

Гистологическое строение злокачественного новообразования было другим статистически значимым фактором, от которого зависели показатели безрецидивной выживаемости. При высокодифференцированных и умеренно дифференцированных аденокарциномах показатели трехлетней безрецидивной и пятилетней актуаральной выживаемости были достоверно выше, чем при низкодифференцированной и слизистой аденокарциномах, а также перстневидноклеточном раке. Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах также значительно ухудшало показатели выживаемости.

При оценке качества жизни использовались шкала ECOG-ВОЗ (общего состояния человека) и шкала Карновского. На основании сравнения показателей качества жизни у больных основной и первой контрольной групп было установлено, что они имеют статистически достоверные отличия ($p < 0,05$). При проведении анализа учитывалась динамика показателей хорошего качества жизни в сравниваемых группах (табл. 43).

Т а б л и ц а 43

Динамика качества жизни у больных основной и первой контрольной группы

Качество жизни больных	Время наблюдения (месяцы)									
	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Основная группа (n = 50)	43 86,0 %	42 84,0 %	40 80,0 %	37 74,0 %	36 72,0 %	35 70,0 %	34 68,0 %	33 66,0 %	32 64,0 %	32 64,0 %
Первая контрольная группа (n = 53)	36 67,9 %	34 64,2 %	30 56,6 %	27 50,9 %	25 47,2 %	23 43,4 %	22 41,5 %	20 37,7 %	19 35,8 %	19 35,8 %

Различия в показателях качества жизни имелись уже с первого года после операции, однако статистически значимыми они становились спустя 18 месяцев наблюдения после хирургического вмешательства. Появление существенного улучшения качества жизни у пациентов основной группы произошло в связи с регрессией стадии заболевания за счет проведения

предоперационной селективной масляной эмболизации ректальных артерий, которая является независимым предиктором частоты возникновения местных рецидивов рака прямой кишки и динамики показателей пятилетней выживаемости (рис. 26).

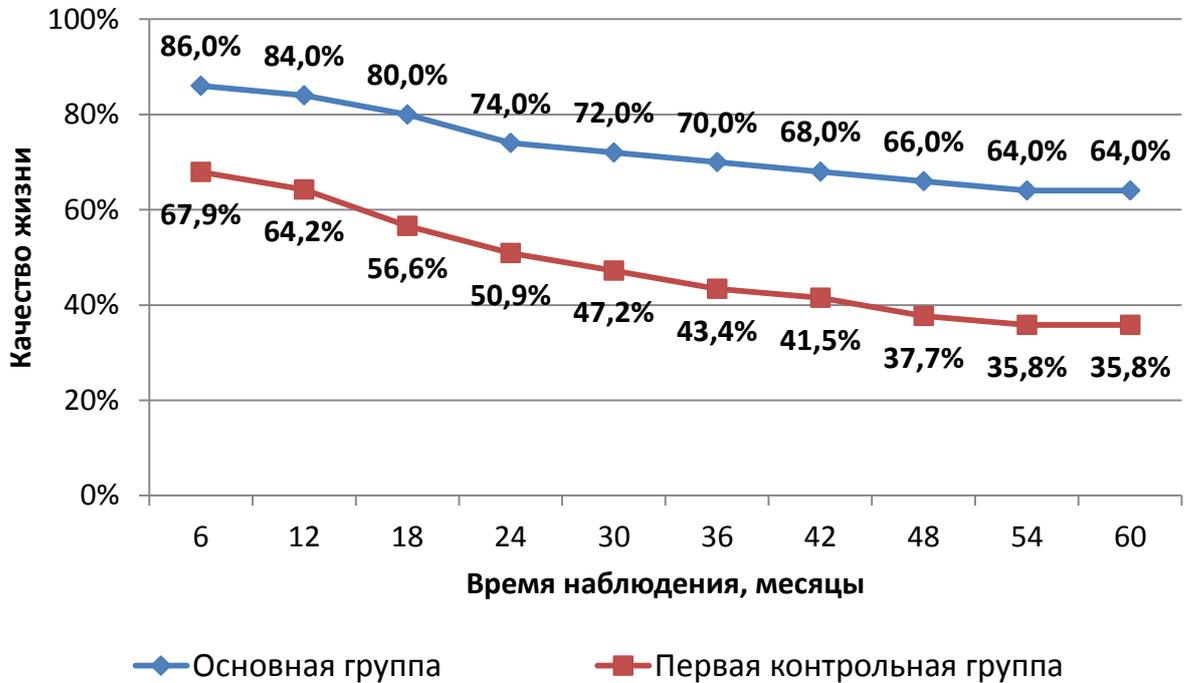


Рис. 26. Динамика качества жизни больных раком прямой кишки основной и первой контрольной групп

Таким образом, за счет снижения патоморфологической стадии заболевания (pTN) проведение эндоваскулярного лечения привело к уменьшению количества рецидивов заболевания (прежде всего местных рецидивов), а также к значительному увеличению возможностей выполнения сфинктеросохраняющих операций, в том числе реконструктивно-пластических хирургических вмешательств по поводу рака прямой кишки средне- и нижеампулярной локализации.

Проведение сравнительного исследования отдаленных результатов лечения больных осложненным раком прямой кишки основной и первой контрольной групп показало, что имеется необходимость неoadьювантного воздействия на злокачественное новообразование. Выполнение хирургического вмешательства как единственного метода лечения у данной

категории пациентов может быть целесообразно и онкологически оправданно только при неотложных жизнеугрожающих состояниях.

6.5. Сравнительный анализ отдаленных результатов применения предоперационной эмболизации ректальных артерий и предоперационной лучевой терапии при раке прямой кишки

При оценке эффективности двух неoadьювантных методов лечения был проведен сравнительный анализ отдаленных результатов у больных основной и второй контрольной групп. Для этого предпринято изучение таких показателей, как число возвратов заболевания (местных рецидивов и отдаленных метастазов), продолжительность безрецидивного периода, безрецидивная трех- и пятилетняя актуарияльная выживаемость и качество жизни прослеженных пациентов.

Местные рецидивы и отдаленные метастазы в сравниваемых группах больных были диагностированы в следующие сроки (табл. 44).

Т а б л и ц а 44

*Сроки развития и число рецидивов заболевания
в основной и второй контрольной группах больных*

Сроки развития рецидивов	Основная группа		Вторая контрольная группа	
	местные	отдаленные	местные	отдаленные
6–12 месяцев	–	1 (2,0 %)	–	2 (3,3 %)
12–18 месяцев	–	4 (8,0 %)	1 (1,7 %)	4 (6,7 %)
18–24 месяцев	1 (2,0 %)	2 (4,0 %)	–	3 (5,0 %)
24–30 месяцев	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	2 (3,3 %)	1 (1,7 %)
30–36 месяцев	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (1,7 %)	1 (1,7 %)
Всего рецидивов:	3 (6,0 %)	9 (18,0 %)	4 (6,7 %)	11 (18,3 %)
Всего больных:	50 (100,0 %)		60 (100,0 %)	

Возврат заболевания у больных основной группы был отмечен у 12 (24,0 %) из 50 прослеженных пациентов. Местные рецидивы в полости малого таза развились в 3 (6,0 %) наблюдениях, а отдаленные метастазы возникли в 9 (18,0 %) случаях. Во второй контрольной группе возврат заболевания был зарегистрирован у 15 (25,0 %) больных. Из них у 4 (6,7 %) пациентов были выявлены местные рецидивы, а в 11 (18,3 %) наблюдениях – отдаленные метастазы различной локализации. Таким образом, число рецидивов заболевания (как местных возвратов в полости малого таза, так и отдаленных метастазов) в сравниваемых группах не имело значимых отличий ($p > 0,05$) (табл. 45).

Т а б л и ц а 45

*Частота и характер рецидивов заболевания
в основной и второй контрольной группах*

Сравниваемые группы больных	Число рецидивов	Местные рецидивы	Отдаленные метастазы
Основная группа (n = 50)	12 (24,0 %)	2 (6,0 %)	6 (18,0 %)
Вторая контрольная группа (n = 60)	15 (25,0 %)	4 (6,7 %)	7 (18,3 %)
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05

В основной группе сроки возникновения рецидивов заболевания составили от 9 до 36 месяцев (в среднем – $19,5 \pm 4,0$ месяца). Во второй контрольной группе случаи возврата болезни выявлялись в период от 11 до 36 месяцев (в среднем через $22,0 \pm 3,0$ месяца). Местные рецидивы у пациентов основной группы были диагностированы через $24,5 \pm 4,5$ месяца, отдаленные метастазы – через $15,0 \pm 3,0$ месяцев. Во второй контрольной группе время от операции до появления местных рецидивов составило $26,0 \pm 1,5$ месяца, а при возникновении отдаленных проявлений заболевания этот показатель был $16,5 \pm 3,5$ месяца (табл. 46).

Таким образом, при сравнении показателей длительности безрецидивного периода у пациентов основной и второй контрольной групп статистически достоверные различия отсутствовали ($p > 0,05$). Следует отметить, что при возникновении местных рецидивов рака прямой кишки как в основной, так и во второй контрольной группах больных длительность безрецидивного периода была значительно больше, чем при развитии отдаленных метастазов.

Т а б л и ц а 46

*Длительность безрецидивного периода у больных
основной и второй контрольной групп*

Сравниваемые группы больных	Длительность безрецидивного периода (месяцы)		
	Общий возврат заболевания	Местные рецидивы	Отдаленные метастазы
Основная группа	19,5±4,0	24,5±4,5	15,0±3,0
Вторая контрольная группа	22,0±3,0	26,0±1,5	16,5±3,5
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05

При проведении анализа частоты возникновения местных рецидивов установлена прогностическая ценность таких факторов, как метод лечения, глубина инвазии опухоли, состояние регионарных лимфатических узлов и гистологическая структура злокачественного новообразования. Количественный показатель соотношения общего количества лимфатических узлов к позитивным («lymph-noderatio») не имел статистически значимого влияния. Применение предоперационной селективной масляной эмболизации ректальных артерий в основной группе и ПЛТ во второй контрольной группе привело к снижению стадии заболевания и улучшению отдаленных результатов лечения больных раком прямой кишки.

При проведении сравнения трехлетней безрецидивной выживаемости в основной и второй контрольной группах учитывались лишь те пациенты, сроки наблюдения за которыми были не менее 36 месяцев (табл. 47).

Сравнение показателей трехлетней безрецидивной выживаемости у пациентов основной и второй контрольной групп статистически достоверных отличий не выявило ($p > 0,05$). Актуариальная пятилетняя выживаемость в основной группе составила 73,5 % и практически не отличалась от аналогичного показателя во второй контрольной группе, где он составил 72,5 %.

Т а б л и ц а 47

Трехлетняя безрецидивная выживаемость больных раком прямой кишки основной и второй контрольной групп

Метод лечения	Число больных	Безрецидивная выживаемость (месяцы)				
		12	18	24	30	36
Основная группа	38 (100,0 %)	38 100,0 %	34 89,5 %	32 84,2 %	30 78,9 %	29 76,3 %
Вторая контрольная группа	48 (100,0 %)	46 95,8 %	42 87,5 %	39 81,3 %	37 77,1 %	36 75,0 %

К факторам, достоверно влияющим на актуариальную безрецидивную выживаемость пациентов исследуемых групп, относились глубина инвазии опухоли, наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах (стадия pTN), а также гистологическое строение злокачественных новообразований.

При оценке качества жизни по шкале ECOG-ВОЗ и шкале Карновского учитывалось изменение значений хорошего качества жизни в сравниваемых группах пациентов (табл. 48).

Динамика качества жизни у больных основной и второй контрольной группы

Качество жизни больных	Время наблюдения (месяцы)									
	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Основная группа (n = 30)	43 86,0%	42 84,0%	40 80,0%	37 74,0%	36 72,0%	35 70,0%	34 68,0%	33 66,0%	32 64,0%	32 64,0%
Вторая контрольная группа (n = 40)	42 70,0%	42 70,0%	40 66,7%	37 61,7%	34 56,7%	31 51,7%	30 50,0%	28 46,7%	28 46,7%	28 46,7%

На основании сравнения показателей качества жизни в основной и второй контрольной группах было установлено, что они имеют статистически достоверные различия ($p < 0,05$), проявляющиеся после второго года наблюдения за пациентами. При исследовании динамики снижения качества жизни во второй контрольной группе было установлено, что ухудшение этого показателя произошло за счет меньшего числа пациентов, которым были выполнены реконструктивно-пластические хирургические вмешательства, по сравнению с больными, которым была проведена предоперационная селективная масляная эмболизация ректальных артерий, а также за счет значительного увеличения частоты выполнения БАР прямой кишки с низведением сигмовидной в анальный канал с избытком и операций с формированием постоянной колостомы.

Таким образом, сочетание хирургического лечения рака прямой кишки с тем или иным методом предоперационного воздействия на злокачественное новообразование приводит к улучшению отдаленных результатов в равной мере как у больных, перенесших предоперационное эндоваскулярное лечение, так и пациентов, которым была проведена ПЛТ. Применение этих неoadьювантных методик позволяет уменьшить число рецидивов заболевания и улучшить показатели выживаемости и качества жизни за счет регрессии патоморфологической стадии рака прямой кишки и увеличения возможностей выполнения сфинктеросохраняющих операций. В то же время проведение пролонгированной ПЛТ имеет значительные ограничения при осложненных формах заболевания, а также занимает значительный период времени при

проведении лечения и соблюдении необходимых сроков реализации лучевого воздействия. Кроме этого, развитие у ряда больных местных лучевых реакций, постлучевого фиброза тканей малого таза ведет к повышению травматичности операций, росту числа интраоперационных осложнений и снижает вероятность выполнения реконструктивно-пластических хирургических вмешательств по поводу средне- и нижеампулярного рака прямой кишки. Напротив, проведение предоперационной селективной масляной эмболизации ректальных артерий не увеличивает сроки лечения пациентов и не приводит к изменениям тканевых структур малого таза. Основным достоинством этого метода является возможность его применения при осложненных формах заболевания. Учитывая вышесказанное, разработанная методика эндоваскулярного лечения может являться достойной альтернативой стандартным методам предоперационного противоопухолевого воздействия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак прямой кишки в настоящее время занимает одну из ведущих позиций в структуре злокачественных новообразований пищеварительного тракта. При этом отмечается неуклонное увеличение числа случаев его возникновения. В настоящее время рак прямой кишки лидирует по темпам прироста заболеваемости среди других онкологических заболеваний во всех экономически развитых странах, в том числе и в России. Наиболее сложная категория больных раком прямой кишки – это пациенты с осложненными формами заболевания, прежде всего с местнораспространенными новообразованиями.

До 70–80 % пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу рака прямой кишки, подвергаются стойкой инвалидизации, так как у них формируется пожизненная колостома. Из этого числа больных около 30 % случаев составляет БПЭ прямой кишки с формированием постоянной колостомы на передней брюшной стенке, которая обычно выполняется при нижеампулярной локализации рака прямой кишки. Еще в 40–50 % наблюдений при расположении злокачественных новообразований в средне- и верхнеампулярном отделах выполняются такие хирургические вмешательства, как БАР прямой кишки с формированием колостомы и операция Гартмана. Наиболее часто данному виду оперативных вмешательств подвергаются пациенты с осложненным характером заболевания. Реабилитация этой категории больных представляет значительную социальную проблему и является наиболее сложной задачей реконструктивно-восстановительной колоректальной хирургии.

В зависимости от стадии заболевания лечение рака прямой кишки может быть ограничено хирургическим вмешательством или сочетаться с другими методами противоопухолевого воздействия. Наиболее распространенными из них являются лучевая терапия (пред- и послеоперационная) и химиотерапия (системная и регионарная), а также

различные сочетания этих методов. В последние 20 лет приоритетом в лечении рака прямой кишки обладают ПЛТ и ХЛТ. Однако применение данного метода приводит к значительному увеличению сроков лечения в связи с отсрочкой выполнения радикальной операции, обусловленной длительным периодом проведения облучения, а также может привести к развитию лучевых повреждений и возникновению интра- и послеоперационных осложнений. Кроме этого, имеется мнение, что применение лучевой терапии в классическом режиме фракционирования дозы представляется малоперспективным в силу относительно низкой радиочувствительности аденогенного рака прямой кишки, длительности митотического цикла и высокой способности к репарации после сублетальных повреждений.

Отрицательный эффект лучевого воздействия имеет следующие проявления: ухудшение общего состояния больных, нарушение гомеостаза, затягивание сроков хирургического вмешательства, появление дополнительных технических трудностей во время операции, увеличение риска послеоперационных осложнений, утяжеление нарушений иммунной защиты. Все перечисленные отрицательные эффекты характерны для традиционной ПЛТ мелкими фракциями (по 2 Гр до СОД 40–44 Гр). Кроме этого, методы лучевого воздействия имеют целый ряд противопоказаний, таких, например, как анемия, сердечно-сосудистые заболевания. Применение лучевой терапии также ограничено полостью малого таза: ее используют при раке прямой кишки ниже- и среднеампулярного отдела. Часто местнораспространенные опухоли имеют достаточно большую протяженность и переходят на верхнеампулярный отдел прямой кишки – в брюшную полость, туда, где лучевая терапия не применяется в связи с возможным облучением тонкой кишки, что связано с риском серьезных осложнений. Наконец, одним из абсолютных противопоказаний для проведения ПЛТ является осложненный характер течения рака прямой кишки. Основными осложнениями заболевания выступают нарушение

кишечной проходимости, перифокальное воспаление и рецидивирующие кровотечения.

Поиск путей улучшения результатов лечения рака прямой кишки привел к разработке метода эндоваскулярных вмешательств на сосудах, кровоснабжающих прямую кишку, который пока широко не используется в клинической практике. В качестве неоадьювантной терапии у больных осложненными, в том числе местнораспространенными, формами рака прямой кишки было предложено использовать одномоментную селективную масляную эмболизацию верхней, средней и нижней прямокишечных артерий. Эффективность предлагаемой методики основывается на том, что она за счет нарушения кровоснабжения опухоли и местной гипоксии способна привести к регрессии стадии заболевания. Таким образом, применение новой рентгеноэндоваскулярной методики при лечении рака прямой кишки, в том числе осложненных его форм, позволит снизить вероятность местного рецидивирования и улучшить показатели выживаемости больных. Кроме того, появляется возможность улучшить качество жизни пациентов в связи с увеличением числа сфинктеросохраняющих и реконструктивно-пластических хирургических вмешательств. Следует отметить, что это направление практически не освещено в специальной литературе, что повышает научный и практический интерес к существующей проблеме.

Таким образом, можно говорить об актуальности и большой социальной значимости темы настоящего диссертационного исследования.

Материалом для проведения данного диссертационного исследования и решения поставленных задач послужил анализ результатов обследования, лечения и послеоперационного наблюдения за 178 больными раком прямой кишки. Эти пациенты находились на лечении в БУЗ ВО ВОКБ № 1 и БУЗ ВО ВОКОД за период с 2006 по 2016 год включительно. Больные были распределены по трем группам.

Основную группу составили 52 (29,2 %) больных раком прямой кишки, которым до хирургического вмешательства была проведена одномоментная

многоуровневая селективная внутриартериальная масляная эмболизация верхних, средних и нижних прямокишечных артерий. Критериями включения в данную группу являлись верифицированный осложненный рак прямой кишки, стадия заболевания T3-4N0-2M0, локализация опухоли в ниже- или среднеампулярном отделах прямой кишки, возраст до 70 лет, отсутствие других злокачественных опухолей.

Первая контрольная группа включала 60 (33,7 %) пациентов, у которых лечение рака прямой кишки было ограничено только хирургическим вмешательством. Критерии включения у них были аналогичны с основной группой. Во вторую контрольную группу вошли 66 (37,1 %) больных, которые в качестве неоадьювантного лечения получили традиционную ПЛТ мелкими фракциями (по 2 Гр до СОД 40–46 Гр). Пациенты этой группы отличались от остальных только отсутствием осложнений заболевания.

Распределение пациентов по полу, возрасту, локализации опухолей в прямой кишке и стадии заболевания в группах не имело значимых различий. Гистологическое строение рака прямой кишки у больных исследуемых групп также было идентичным.

Осложнения опухолевого процесса отмечены у всех больных основной и первой контрольной групп. Наиболее часто это было нарушение кишечной проходимости, а также перифокальное воспаление и вторичная анемия, развившаяся за счет рецидивирующих кровотечений. Наличие данных осложнений не являлось показанием к выполнению экстренных операций, но не позволило провести ПЛТ.

При поступлении в клинику производилось стандартное комплексное клиничко-инструментальное обследование, для уточнения стадии заболевания выполнялись ТРУЗИ и МРТ малого таза. У больных основной группы изучали особенности кровоснабжения прямой кишки с помощью ангиографии, учитывая значительную вариабельность анатомии прямокишечных артерий. При этом из 52 пациентов основной группы верхняя прямокишечная артерия отходила от НБА единым стволом у 39 (75,0

%) пациентов, при этом у 14 (26,9 %) из них она была слабо развита. У 3 (5,8 %) больных было выявлено сразу три ВРА, отходящих отдельными стволами, а в 5 (9,6 %) наблюдениях диагностировано два крупных ствола ВРА. Кроме этого, еще в 5 (9,6 %) случаях ВРА оказались тонкими и множественными. Вместе с тем у большинства больных в наших наблюдениях средние прямокишечные артерии, которые другие авторы не использовали для выполнения эмболизации, были умеренно или хорошо выражены, при этом имелось достоверное преимущественное развитие левой средней прямокишечной артерии. У трети пациентов были визуализированы нижние прямокишечные артерии, в остальных случаях кровоснабжение нижнеампулярного отдела прямой кишки осуществлялось посредством терминальных ветвей верхней и средних прямокишечных артерий. При анализе связи средних прямокишечных артерий с другими артериями таза обнаружено, что во всех случаях имелись хорошо выраженные коллатерали с верхней прямокишечной артерией, кроме того выявлены анастомозы с пузырьными и маточными артериями (26,7 и 13,3 % наблюдений соответственно). После оценки ангиограмм проводилась суперселективная внутриартериальная масляная эмболизация верхних прямокишечных артерий с использованием эмульсии липиодола. Затем по аналогичной методике выполнялась суперселективная эмболизация средних и нижних прямокишечных артерий. Следует подчеркнуть, что эндоваскулярные вмешательства проводились с учетом индивидуальных особенностей кровоснабжения прямой кишки у каждого конкретного пациента. Осложнений после выполнения эндоваскулярного лечения не было.

Через трое суток после проведения эндоваскулярного этапа проводилась оценка динамики неoadьювантного лечения. Основными методами диагностики для оценки степени регрессии опухоли являлись ТРУЗИ и МРТ.

До начала лечения среднее расстояние от края ануса до дистального полюса опухоли составляло $5,2 \pm 1,4$ см. На момент операции, через 72 часа

после проведения суперселективной эмболизации ректальных артерий, данный показатель составил $5,6 \pm 2,0$ см. Положительная динамика отмечена у 22 (42,3 %) пациентов. У остальных 30 (57,7 %) изменения высоты расположения рака прямой кишки не было. Регрессия экзофитного компонента опухоли произошла у 33 (63,5 %).

На основании данных ТРУЗИ до и после проведения эндоваскулярного лечения регрессия опухоли и/или лимфатических узлов была выявлена у 24 (46,2 %) из 52 пациентов (у 24 – по критерию uT и у 18 – по критерию uN). В соответствии с классификацией cTNM отмечено достоверное увеличение uT2N- и значимое уменьшение частоты uT3N+ и uT4N+. При МРТ до и после проведения эмболизации ректальных артерий отмечена регрессия стадии mrT у 25 (48,1 %) пациентов. Было установлено достоверное уменьшение количества как mrT3 (с 71,2 до 38,5 %), так и mrT4 (с 28,8 до 13,5 %) ($p < 0,05$).

Во второй контрольной группе на фоне проведения ПЛТ общие и местные лучевые реакции возникли у 19 из 66 (28,8 %) пациентов. Наиболее часто это были осложнения со стороны ЖКТ – у 11 (16,7 %) пациентов. Из них у 6 (9,1 %) пациентов отмечались явления лучевого проктита, а у 5 (7,6 %) больных лучевые реакции протекали по типу лучевого энтерита. В 3 (4,5 %) наблюдениях отмечался лучевой цистит, в 3 (4,5 %) – эпидермит промежности, в 2 (3,0 %) случаях имелась гематологическая токсичность.

При анализе результатов проведения ПЛТ применялись те же методы исследования, что и в основной группе больных. Для оценки степени регрессии использовались ТРУЗИ и МРТ.

Если при первичном обследовании среднее расстояние от края ануса до нижнего полюса опухоли составляло $5,0 \pm 1,5$ см, то через 4–5 недель после облучения в результате регрессии данный показатель составил $5,5 \pm 1,8$ см. По данным проктографии, у 47 (71,2 %) из 66 пациентов отмечена регрессия опухоли от незначительной до полного исчезновения экзофитного компонента. На основании ТРУЗИ до и после проведения ПЛТ регрессия

опухоли была установлена у 35 (53,0 %) больных. В 5 наблюдениях произошло снижение стадии cT3 до uT1. Регрессия uT3 в uT2 была отмечена в 21 наблюдении, а uT4 в uT3 – у 9 из 16 больных. По данным ТРУЗИ, регрессия опухоли и/или лимфатических узлов была выявлена у 35 (53,0 %) из 66 пациентов (у 35 – по критерию uT и у 21 – по критерию uN). У 3 (4,5 %) отмечена прогрессия опухолевого процесса по критерию uN. Было отмечено достоверное увеличение uT2N-и uT1N- и, соответственно, значимое уменьшение частоты uT3N+ и uT4N+ в результате проведения ПЛТ ($p < 0,05$).

При выполнении МРТ отмечено достоверное уменьшение количества как mrT3 (с 77,3 до 37,9 %), так и mrT4 (с 22,7 до 12,1 %) ($p < 0,05$).

Метастатически измененные лимфатические узлы (стадия mrN+) до начала лечения были выявлены в 32 (48,5 %) случаях. В 19 из них отмечена положительная динамика. У 11 пациентов установлено полное исчезновение увеличенных лимфоузлов после проведенной ПЛТ, а в 8 случаях регрессия метастатически измененных регионарных лимфатических узлов выражалась в уменьшении их количества и размеров. В 3 наблюдениях отмечена прогрессия, проявляющаяся в появлении метастатически измененных параректальных лимфоузлов после ПЛТ.

При макроскопической оценке удаленных препаратов было выявлено, что среднее расстояние от дистального полюса опухоли до границы резекции в основной группе составило $2,1 \pm 0,8$ см, а во второй контрольной группе – $1,9 \pm 0,6$ см ($p > 0,05$). В 3 (5,8 %) наблюдениях в основной группе и 6 (9,1 %) во второй контрольной группе были обнаружены признаки внутривенного роста опухоли протяженностью от 0,8 до 1,5 см. Ни в одном случае не было выявлено опухолевых клеток в краях резекции.

Патоморфологическое исследование не выявило достоверных различий (кроме стадии T1) между основной и второй контрольной группой в понижении стадии заболевания в результате регрессии опухоли (изменение стадии T) в результате неoadьювантного лечения ($p > 0,05$).

Во второй контрольной группе 1-я степень патоморфоза, по Mandard, не была выявлена ни в одном наблюдении; 2-я степень отмечена в 7 (10,6 %) случаях, 3-я – в 39 (59,1 %), 4-я – в 17 (25,8 %) и 5-я – в 10 (15,2 %) наблюдениях.

В 5 (9,6 %) препаратах после селективной масляной эмболизации ректальных артерий и 6 (9,1 %) препаратах после ПЛТ были выявлены опухолевые депозиты в мезоректальной клетчатке. Периневральная инвазия в основной группе отмечена в 8 (15,4 %) наблюдениях, во второй контрольной группе – в 9 (13,6 %). Перивазальная инвазия была диагностирована в основной группе у 4 (7,7 %) больных, а во второй контрольной группе – у 7 (10,6 %) ($p > 0,05$).

Среднее количество лимфатических узлов, выявленных в препарате пациентов после эндоваскулярного лечения, не имело статистически достоверных отличий по сравнению с препаратами больных второй контрольной группы, перенесших ПЛТ: $6,7 \pm 2,3$ (0–14) в основной группе и $5,9 \pm 1,8$ (0–12) в контрольной группе ($p > 0,05$). Статистически значимых отличий в частоте метастазирования в регионарные лимфатические узлы в основной и второй контрольной группах не отмечено. В основной группе метастазы в регионарные лимфоузлы были выявлены в 20 (38,5 %) наблюдениях, во второй контрольной группе – в 24 (36,4 %) ($p > 0,05$). При этом метастазы в 1–3 лимфатических узла (N1) имелись у 13 (25,0 %) пациентов основной группы и у 18 (27,3 %) второй контрольной группы. Метастазирование в 4 и более лимфатических узла (N2) встречалось несколько чаще в основной группе, чем во второй контрольной группе (7 (13,5 %) и 6 (9,1%) случаев соответственно), однако различия статистически не достоверны ($p > 0,05$).

Всем пациентам основной и контрольных групп были выполнены клинически радикальные операции, при которых производилось удаление первичной опухоли с соблюдением современных принципов

онкологического радикализма, без признаков отдаленного метастазирования на момент выполнения хирургического вмешательства.

Оперативные вмешательства с формированием одноствольной концевой колостомы (БПЭ прямой кишки с колостомой, БАР прямой кишки с колостомой, операция Гартмана) выполнены у 17 (32,7 %) пациентов в основной группе, у 42 (70,0 %) – в первой контрольной группе и у 15 (39,4 %) – во второй контрольной группе. При этом имеются статистически достоверные различия между данными показателями у пациентов основной и первой контрольной групп ($p < 0,05$). Эти различия были достигнуты за счет уменьшения числа БПЭ прямой кишки в основной группе (вследствие увеличения расстояния от дистального полюса опухоли до края анального канала и понижения стадии заболевания), а также уменьшения количества операций Гартмана (за счет купирования осложнений опухолевого процесса). При сравнении аналогичных показателей между основной и второй контрольной группами статистически достоверных отличий не получено ($p > 0,05$).

Реконструктивно-пластические хирургические вмешательства, сопровождающиеся формированием неоректум, ультранизкого колоректального или колоанального анастомоза, были выполнены в 33 (63,5 %) случаях в основной группе, в 10 (16,7 %) – в первой контрольной группе и в 30 (45,5 %) – во второй контрольной группе. По данному показателю между основной и первой контрольной группами имеются статистически достоверные различия ($p < 0,05$). При сравнении числа реконструктивно-пластических операций между основной и второй контрольной группами достоверных отличий не достигнуто ($p > 0,05$).

БАР прямой кишки с низведением сигмовидной в анальный канал с избытком достоверно чаще выполнялись в контрольных группах (13,3 % в первой контрольной группе и 15,2 % во второй контрольной группе) по сравнению с основной группой (3,8 %) ($p < 0,05$).

Комбинированные операции выполнены у 9 (17,3 %) пациентов основной группы, у 15 (25,0 %) – в первой контрольной группе и у 10 (15,2 %) – во второй контрольной группе. Сочетанные хирургические вмешательства были произведены у 4 (6,7 %) пациентов основной группы, у 6 (10,0 %) – в первой контрольной группе и у 6 (9,1 %) – во второй контрольной группе.

Частота выполнения сфинктеросохраняющих операций в основной группе была достоверно больше, чем в первой контрольной группе ($p < 0,05$). При сравнении данных основной и второй контрольной групп статистически достоверные различия отсутствовали ($p > 0,05$).

В сравниваемых группах пациентов их пол и возраст не имели существенного значения в планировании выполнения сфинктеросохраняющих операций ($p > 0,05$). Локализация опухоли являлась значимым фактором. В основной группе низкие передние резекции и БАР прямой кишки с полным сохранением сфинктера выполнялись при достоверно более низкой локализации первичной опухоли по сравнению с первой контрольной группой ($p < 0,05$). Полностью сохранить все элементы наружного и внутреннего сфинктеров удалось вследствие регрессии первичной опухоли под влиянием эндоваскулярного лечения. При исследовании данных показателей во второй контрольной группе получены сходные с основной группой результаты ($p > 0,05$).

Клиническая стадия опухоли cT являлась критерием, определяющим онкологический радикализм латеральной границы резекции прямой кишки, так как лишь при условии ее адекватного соблюдения обосновано выполнение сфинктеросохраняющих операций. Значимое уменьшение клинической стадии T в основной группе за счет проведения предоперационного эндоваскулярного лечения позволило выполнить достоверно больше сфинктеросохраняющих операций по сравнению с первой контрольной группой ($p < 0,05$). Во второй контрольной группе число

сфинктеросохраняющих операций не отличалось от основной группы ($p > 0,05$).

Проведенный анализ показал, что метод предпринятого лечения являлся определяющим фактором, влияющим на хирургическую тактику. Наблюдалась четкая зависимость частоты выполнения сфинктеросохраняющих операций от проведения неoadьювантных методов лечения в основной и второй контрольной группах. Хирургическое лечение пациентов первой контрольной группы привело к значимому увеличению числа БПЭ прямой кишки и, соответственно, к достоверному уменьшению количества сфинктеросохраняющих оперативных вмешательств ($p < 0,05$).

В исследуемых группах больных ($n = 178$) у 133 (74,7 %) пациентов отмечены неосложненные проведение хирургических вмешательств и течение послеоперационного периода. Осложнения во время выполнения операций отмечены в 5 (9,6 %) наблюдениях в основной группе, в 13 (21,7 %) – в первой контрольной группе и в 16 (24,2%) – во второй контрольной группе. Все они были расценены как хирургические. Послеоперационные осложнения развились у 6 (11,5 %) пациентов основной группы, у 9 (15,0 %) – первой контрольной группы и 10 (15,2 %) – второй контрольной группы. Эти осложнения также являлись хирургическими, среди которых основное место занимали гнойно-воспалительные. У 14 (7,9 %) пациентов сравниваемых групп имели место осложнения как во время проведения операции, так и в послеоперационном периоде. Послеоперационная летальность в основной и контрольных группах отсутствовала.

Показатели интраоперационной кровопотери и продолжительности хирургических вмешательств у больных сравниваемых групп не имели достоверных различий ($p > 0,05$). Интраоперационная кровопотеря в контрольных группах несколько превышала аналогичный показатель в основной группе. Это было обусловлено большим числом комбинированных и сочетанных операций в первой контрольной группе, а также постлучевыми изменениями мягких тканей малого таза во второй контрольной группе. Во

время операции выявлены тяжелые постлучевые изменения тканей у 12 (18,2 %) из 66 пациентов второй контрольной группы, еще у 15 (22,7 %) они были умеренно выраженными. Операции у данных пациентов протекали с техническими трудностями, обусловленными повышенной кровоточивостью тканей за счет постлучевого фиброза анатомических структур, а также сложностью дифференцировки клетчаточных пространств.

Продолжительность операций в первой контрольной группе больных была несколько меньше, чем в основной и во второй контрольной группах. Различия между основной и первой контрольной группами объясняются значительно большим числом реконструктивно-пластических хирургических вмешательств, которые были выполнены в 33 (63,5 %) случаях в основной группе и лишь в 10 (16,7 %) – в первой контрольной группе. Во второй контрольной группе увеличение продолжительности операций было связано с постлучевыми изменениями и большим числом реконструктивно-пластических оперативных вмешательств по сравнению с первой контрольной группой.

Структура интраоперационных осложнений была следующей. Кровотечение, развившееся в результате ранения ВПА, в основной группе произошло у 1 (1,9 %) пациента. В первой контрольной группе – у 3 (5,0 %): у 1 (1,7 %) больной вследствие ранения ВПА и в 2 (3,3%) случаях в связи с травмой вен крестцового сплетения. У всех этих пациентов кровотечение развилось при выполнении комбинированных операций по поводу местнораспространенного рака прямой кишки. Во второй контрольной группе в 3 (4,5 %) наблюдениях отмечено кровотечение из ВПА. В 2 (3,0 %) случаях произошло повреждение крестцового венозного сплетения. Повреждение стенки прямой кишки с вскрытием ее просвета на уровне опухоли было отмечено у 3 (5,8 %) пациентов основной группы. В первой контрольной группе вскрытие просвета кишки произошло у 6 (10,0 %) пациентов, во второй – у 7 (10,6 %). У 1 (1,9 %) пациентки основной группы при мобилизации прямой кишки был вскрыт просвет влагалища.

Аналогичное осложнение отмечено в 4 (6,7 %) наблюдениях в первой контрольной группе и в 4 (6,1 %) случаях во второй контрольной группе.

При изучении частоты развития интраоперационных осложнений выявлено, что их количество у больных основной группы было достоверно меньше, чем в контрольных группах ($p < 0,05$). Это было обусловлено тем, что проведение эндоваскулярного лечения не приводит к изменениям тканевых структур малого таза и позволяет понизить стадию заболевания (прежде всего по критерию T). В основной группе все осложнения оказались хирургически зависимыми и не были взаимосвязаны с проведением неoadьювантного лечения. Различия между основной и первой контрольной группами отмечены в связи с большим числом местнораспространенных опухолей в первой контрольной группе больных. Более высокий уровень интраоперационных осложнений во второй контрольной группе по сравнению с основной группой был обусловлен техническими трудностями, которые возникли в связи с постлучевым фиброзом анатомических структур малого таза.

Частота послеоперационных осложнений в сравниваемых группах существенно не различалась. Структура и количество осложнений, которые возникли в послеоперационном периоде, были следующими. Несостоятельность колоректального и колоанального анастомоза диагностирована после операции у 2 (3,8 %) пациентов основной группы, в 1 (1,7 %) случае – в первой контрольной группе и в 2 (3,0 %) – во второй контрольной группе больных. При этом выполнение повторной операции не потребовалось. Некроз низведенной кишки после БАР прямой кишки с низведением сигмовидной в анальный канал с избытком был отмечен у 1 (1,7 %) пациента в первой контрольной группе и у 1 (1,5 %) больного во второй контрольной группе. После БПЭ прямой кишки у 1 (1,9 %) больного основной группы сформировалось серозоцеле малого таза. Аналогичное осложнение возникло у 3 (5,0 %) пациентов первой контрольной группы и у 3 (4,5 %) второй контрольной группы. У 1 (1,9 %) пациента основной группы

на 3-й день после операции Гартмана развилась эвентерация лапаротомной раны. Во второй контрольной группе в 1 (1,5 %) случае на 5-й день после БПЭ прямой кишки произошла ретракция колостомы. Атония мочевого пузыря в послеоперационном периоде была отмечена у 1 (1,9 %) больного основной группы, у 3 (5,0 %) – первой контрольной группы и у 2 (3,0 %) – второй контрольной группы. Тяжелый псевдомембранозный колит развился в каждой из исследуемых групп в одном наблюдении.

Длительность послеоперационного койко-дня в основной группе была меньше по сравнению с контрольными группами, однако статистически достоверных отличий не отмечено ($p > 0,05$). Среднее значение этого показателя составило $12,6 \pm 5,4$ дней в основной группе, $15,0 \pm 4,6$ дней – в первой контрольной группе и $14,2 \pm 4,0$ – во второй контрольной группе.

Мониторинг пациентов исследуемых групп в течение первого года наблюдения после операции проводился через каждые 3 месяца, в течение 2–5 годов – каждые 6 месяцев, в более поздние сроки – 1 раз в год. У 96 (53,9 %) из 178 пациентов, вошедших в исследование, лечение было дополнено адъювантной системной химиотерапией. Показаниями для проведения противоопухолевого лекарственного лечения являлись местнораспространенные опухоли, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, наличие опухолевых депозитов в мезоректальной клетчатке или перинеуральной, перивазальной инвазии, низкодифференцированный и слизееобразующий рак прямой кишки, интраоперационная перфорация прямой кишки на уровне опухоли. Наиболее часто (в 68 случаях) в качестве I линии системной химиотерапии использовались схемы FOLFOX и XELOX. Адъювантное лечение в режиме Mayo было проведено 28 пациентам. При развитии рецидивов заболевания больные переводились на II линию, а в ряде наблюдений и на III линию противоопухолевого лекарственного лечения.

Анализ отдаленных результатов лечения проводился на основании изучения частоты возникновения местных рецидивов опухоли и отдаленных

метастазов, безрецидивной истинной и актуариальной выживаемости, а также оценки качества жизни. Местными рецидивами рака прямой кишки являлись все случаи возврата заболевания в полости малого таза. К отдаленным метастазам относили все проявления опухолевого процесса (лимфогенные, гематогенные, имплантационные), которые развились вне полости малого таза.

В основной группе известны отдаленные результаты лечения 50 (96,2 %) из 52 пациентов. Сроки прослеженности больных составили 10–72 месяца, а медиана наблюдения – 42 месяца. В первой контрольной группе из 60 пациентов прослежены 53 (88,3 %) больных. Время наблюдения за ними составило 12–76 месяцев, медиана наблюдения – 43,5 месяца. Во второй контрольной группе известна судьба 60 (90,9 %) из 66 больных. У них сроки прослеженности были 12–80 месяцев, а медиана наблюдения – 45 месяцев.

В основной группе в 12 (24,0 %) наблюдениях отмечен возврат заболевания. Местные рецидивы в полости малого таза были выявлены у 3 (6,0 %) пациентов, отдаленные метастазы – у 9 (18,0 %). Сроки возникновения рецидивов заболевания составили от 9 до 36 месяцев (в среднем – $19,5 \pm 4,0$ месяца). Местные рецидивы рака прямой кишки в основной группе больных диагностировались в более поздние сроки, чем отдаленные метастазы. Длительность безрецидивного периода при развитии местных рецидивов составила $24,5 \pm 4,5$ месяца. При появлении отдаленных метастазов этот показатель был достоверно менее продолжительным – $15,0 \pm 3,0$ месяца ($p < 0,05$).

При проведении анализа причин возникновения рецидивов заболевания у данной группы пациентов изучались роль и влияние различных факторов на частоту возврата болезни. Пол и возраст больных, расположение опухоли в прямой кишке не имели прогностической ценности. Сравнение количества рецидивов заболевания после выполнения стандартных и комбинированных операций не продемонстрировало достоверных отличий. Возврат заболевания у пациентов после БПЭ прямой кишки возникал чаще, чем после

сфинктеросохраняющих операций, однако полученные данные были статистически недостоверными. Значимыми факторами, достоверно влияющими на частоту возврата заболевания, оказались гистологическая структура злокачественных новообразований и патоморфологическая стадия опухоли, включающая как глубину инвазии опухоли (pT), так и состояние регионарных лимфатических узлов (pN). Кроме этого, наличие перинеуральной, перивазальной инвазии также достоверно увеличивало число рецидивов рака прямой кишки.

Проведение мультивариантного анализа показало, что кроме гистологического строения рака прямой кишки и патоморфологической стадии заболевания другие факторы на возникновение возврата болезни достоверного влияния не оказывали.

Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 76,3 %. Актуариальная пятилетняя выживаемость прослеженных больных – 73,5 %. При исследовании влияния различных показателей на пятилетнюю актуариальную выживаемость было установлено, что у больных с низкодифференцированными и слизееобразующими опухолями она составила 50,0 %, что было достоверно меньше аналогичного показателя при высокодифференцированных и умеренно дифференцированных аденокарциномах (пятилетняя выживаемость – 88,9 %) ($p < 0,05$). Морфологическая стадия рака прямой кишки оказала значимое влияние на отдаленные результаты. Актуариальная пятилетняя выживаемость при стадии pT2 составила 92,3 %, в то время как при стадии pT3-4 аналогичный показатель был равен 73,0 % ($p < 0,05$). Состояние регионарных лимфатических узлов также имело достоверное влияние на результаты лечения. При их метастатическом поражении показатель пятилетней актуариальной выживаемости составил 57,9 %, в то время как при стадии pN0 – 90,3 % ($p < 0,05$). Наличие перивазальной, перинеуральной инвазии значимо ухудшало показатели пятилетней выживаемости (50,0 %), а при отсутствии этого признака она составляла 85,0 % ($p < 0,05$). Проведение

мультивариантного анализа подтвердило прогностическую значимость таких факторов, как гистологическое строение злокачественного новообразования прямой кишки и метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. Другие факторы, в том числе глубина прорастания опухоли (стадия pT) достоверного влияния на актуариальную пятилетнюю выживаемость не оказали.

При оценке качества жизни использовалась шкала ВОЗ-ЕСОГ (общего состояния человека) и шкала Карновского. На основании результатов количественного определения у больных основной группы качество жизни было расценено как хорошее, удовлетворительное или плохое. В течение первого года после операции качество жизни было хорошим у 43 (86,0 %) больных основной группы. Удовлетворительное качество жизни отмечено у 7 (14,0 %) пациентов. Снижение этого показателя наблюдалось у ряда больных с одноствольными колостомами, а также после БАР прямой кишки с низведением сигмовидной в анальный канал с избытком. При наблюдении за больными в течение последующих лет качество жизни ухудшалось за счет прогрессирования болезни. Рецидивы заболевания, развившиеся у 12 (24,0 %) из 50 прослеженных пациентов, являлись причиной ухудшения состояния и смерти 11 из них. Было установлено, что имеется отчетливая зависимость качества жизни от показателей выживаемости, количества рецидивов заболевания и длительности безрецидивного периода. Также значительно улучшает показатели качества жизни выполнение реконструктивно-пластических хирургических вмешательств по сравнению с операциями, закончившимися формированием концевой колостомы.

Из 53 прослеженных пациентов первой контрольной группы возврат заболевания был отмечен в 23 (43,4 %) наблюдениях. Местные рецидивы в полости малого таза были выявлены у 10 (18,9 %) пациентов, отдаленные метастазы – у 13 (24,5 %). Сроки возникновения местных рецидивов составили от 7 до 32 месяцев (в среднем – $17,0 \pm 3,5$ месяца). Отдаленные метастазы диагностировались в сроки от 6 до 38 месяцев (в среднем через

15,5±3,0 месяца). Длительность безрецидивного периода при развитии тех или иных рецидивов заболевания (17,0±3,5 месяца при местных рецидивах и 15,5±3,0 месяца при отдаленных метастазах) не имела достоверных отличий ($p > 0,05$). У 3 (30,0 %) из 10 больных с местными рецидивами рака прямой кишки и у 3 (23,1 %) из 13 больных с отдаленными метастазами удалось выполнить повторные хирургические вмешательства по их удалению.

Было проведено изучение причин возникновения местных рецидивов у пациентов первой контрольной группы. При этом рассматривалась прогностическая ценность тех же факторов, которые учитывались при исследовании отдаленных результатов лечения больных основной группы. Кроме них, изучено влияние такого показателя, как интраоперационное повреждение стенки прямой кишки с вскрытием ее просвета.

Возраст пациентов и локализация опухоли не являлись значимыми факторами прогноза. Имелись различия при оценке влияния стадии заболевания (глубины инвазии опухоли и наличия метастазов в регионарные лимфатические узлы), однако они не являлись статистически достоверными. Такой фактор, как наличие перинеуральной, перивазальной инвазии, увеличивал количество местных возвратов болезни, но к статистически достоверным различиям не привел. Число местных рецидивов после выполнения комбинированных хирургических вмешательств не продемонстрировало достоверных отличий по сравнению со стандартными операциями. Также аналогичный показатель не имел значительных отличий у больных, перенесших БПЭ прямой кишки или сфинктеросохраняющие операции. Такое интраоперационное осложнение, как вскрытие просвета прямой кишки, увеличивало частоту местных рецидивов в два раза, однако полученные данные были статистически недостоверными. Только изучение зависимости частоты развития местных рецидивов от гистологической структуры опухоли показало достоверно значимое увеличение количества местных возвратов заболевания при низкодифференцированных и слизеобразующих раках по сравнению с высоко- и умеренно

дифференцированными аденокарциномами. При мультивариантном анализе было установлено, что кроме гистологической структуры злокачественного новообразования другим значимым фактором, достоверно влияющим на частоту возникновения местных рецидивов рака прямой кишки, является наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (патоморфологическая стадия заболевания pN) ($p < 0,05$).

На частоту возникновения отдаленных метастазов в первой контрольной группе больных существенно повлиял лишь один фактор – гистологическое строение злокачественных новообразований. Другие исследованные показатели не имели статистически достоверного значения.

Трехлетняя безрецидивная выживаемость в исследуемой группе больных составила 59,1 %. Актуаральная пятилетняя выживаемость в общей группе прослеженных больных была 56,6 %.

При одновариантном анализе установлено несколько прогностически значимых факторов. Ими оказались гистологическая структура злокачественных новообразований, патоморфологическая стадия заболевания (как по показателю pT, так и по pN), а также наличие перинеуральной, перивазальной опухолевой инвазии. Другие факторы на показатели пятилетней актуаральной выживаемости влияния не оказывали. Однако при проведении мультивариантного анализа значимость таких показателей, как глубина распространения опухоли (стадия pT) и наличие перинеуральной или перивазальной инвазии, нивелировалось ($p > 0,05$). Статистически достоверные различия определяло гистологическое строение опухолей ($p < 0,05$). Отмечено значимое улучшение показателей пятилетней актуаральной выживаемости при наличии высоко- и умеренно дифференцированных злокачественных новообразований по сравнению с агрессивными формами рака (низкодифференцированной аденокарциномой, слизистой аденокарциномой, перстневидноклеточным раком). Кроме этого, на пятилетнюю выживаемость статистически достоверно повлияло наличие или отсутствие метастазов в лимфатические узлы мезоректальной клетчатки

(при стадии pN0 показатели выживаемости были достоверно выше, чем при pN1-2) ($p < 0,05$).

При оценке качества жизни у пациентов первой контрольной группы было установлено, что в течение первого года после операции оно являлось хорошим у 34 (64,2 %) пациентов. У 19 (35,8 %) больных было отмечено удовлетворительное качество жизни. Снижение качества жизни объяснялось значительным числом пациентов (36 из 53 прослеженных больных), у которых были выполнены операции с формированием концевых колостом. У 12 из 19 больных снижение качества жизни было обусловлено плохой адаптацией к постоянной колостоме. У 7 больных после БАР прямой кишки с низведением сигмовидной в анальный канал с избытком имело место ухудшение качества жизни в связи с развитием послеоперационной недостаточности анального сфинктера 2–3 степени. При дальнейшем мониторинге было установлено, что ухудшение качества жизни в течение последующих трех лет происходило за счет развития рецидивов заболевания. В 20 наблюдениях появившиеся местные рецидивы или отдаленные метастазы являлись причиной прогрессивного снижения качества жизни и смерти пациентов первой контрольной группы. В трех случаях после операций по поводу рецидивов заболевания больные живы при хорошем качестве жизни, признаки повторного рецидива у них отсутствуют.

У 60 прослеженных больных второй контрольной группы различные формы возврата заболевания зарегистрированы у 15 (25,0 %) пациентов. Местные рецидивы в полости малого таза были выявлены в 4 (6,7 %) случаях, отдаленные метастазы различной локализации – в 11 (18,3 %). Длительность безрецидивного периода при развитии местных рецидивов составила $26,0 \pm 1,5$ месяца. Длительность этого показателя при возникновении отдаленных проявлений заболевания была достоверно меньше – $16,5 \pm 3,5$ месяца ($p < 0,05$).

При проведении моно- и мультивариантного анализа установлено, что кроме гистологического строения рака прямой кишки и стадии заболевания (pTN) другие показатели не имели прогностически существенного значения.

Трехлетняя безрецидивная выживаемость у пациентов второй контрольной группы составила 75,0 %, актуаральная пятилетняя выживаемость – 72,5%. Такие показатели, как возраст пациентов, локализация опухоли в прямой кишке, характер операций (комбинированные или стандартные), а также выполнение хирургических вмешательств с сохранением анального сфинктера или БПЭ прямой кишки, не оказали статистически достоверного влияния на выживаемость пациентов ($p > 0,05$). Достоверные различия были установлены при сравнении показателей пятилетней выживаемости больных с низкодифференцированными и слизееобразующими злокачественными новообразованиями и пациентов с высоко- и умеренно дифференцированными аденокарциномами. При агрессивных опухолях прямой кишки пятилетняя выживаемость была значительно хуже и составила 38,5 % по сравнению с 85,1 % у больных с более высокой дифференцировкой рака ($p < 0,05$). Морфологическая стадия заболевания как результат регрессии злокачественных новообразований в результате проведения ПЛТ имела достоверное влияние на отдаленные результаты лечения. Актуаральная пятилетняя выживаемость при стадии pT2 составила 95,7 %, в то время как при стадии pT3-4 аналогичный показатель был 62,2 % ($p < 0,05$). Наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах также имело прогностическую ценность. При метастатическом поражении лимфоузлов мезоректум пятилетняя выживаемость составила 47,6 %, а при стадии pN0 – 89,7 % ($p < 0,05$). Наличие перивазальной, перинеуральной инвазии привело к снижению пятилетней выживаемости до 57,1 % против 80,4 % при отсутствии этого признака ($p < 0,05$).

В течение первого года наблюдения после операции качество жизни было хорошим у 42 (70,0 %) больных второй контрольной группы.

Удовлетворительное качество жизни за этот период было отмечено у 18 (30,0 %) пациентов. При исследовании причин снижения этого показателя было установлено, что у 10 из 24 прослеженных больных, которые перенесли хирургические вмешательства в объеме БПЭ, БАР прямой кишки с колостомой, операции Гартмана, отмечалось значительное ухудшение физического, психического и социального состояния в связи с наличием постоянного противоестественного заднего прохода. Кроме этого, снижение показателей качества жизни было отмечено у 8 из 9 прослеженных пациентов, которые перенесли БАР прямой кишки с низведением сигмовидной в анальный канал с избытком. Это произошло за счет развития после выполнения данного оперативного вмешательства выраженных функциональных расстройств, проявляющихся отсутствием позывов на дефекацию и недостаточностью анального сфинктера 2–3-й степени. Эти нарушения в значительной степени изменили образ жизни больных и ухудшили качество их жизни. Консервативное лечение указанных расстройств не привело к значительной положительной динамике.

При дальнейшем мониторинге отмечалось прогрессивное ухудшение показателей качества жизни больных за счет возникновения местных и отдаленных проявлений болезни. Местные рецидивы в малом тазу, развившиеся у 4 пациентов, и отдаленные метастазы, возникшие у 11 больных, привели к ухудшению их состояния и гибели во всех наблюдениях. Таким образом, имеется четкая тенденция ухудшения показателей качества жизни при выполнении хирургических операций, сопровождающихся формированием постоянной одностольной колостомы, а также после БАР прямой кишки с низведением сигмовидной кишки в анальный канал с избытком. Основным фактором, приводящим к снижению качества жизни, является прогрессирование заболевания при развитии его рецидивов.

Для изучения эффективности предоперационной селективной масляной эмболизации ректальных артерий при осложненном раке прямой кишки было проведено сравнительное исследование отдаленных результатов лечения

больных основной группы с пациентами первой контрольной группы (хирургическое лечение). Учитывались следующие показатели: частота развития местных рецидивов и отдаленных метастазов, длительность безрецидивного периода, безрецидивная трех- и пятилетняя актуариальная выживаемость, качество жизни больных.

При сравнении общего количества возвратов заболевания установлено, что частота развития рецидивов болезни была достоверно меньше в основной группе: 12 (24,0 %) в основной группе и 23 (43,4 %) в первой контрольной группе ($p < 0,05$). Это различие было обусловлено значимым увеличением числа местных возвратов заболевания в первой контрольной группе – 10 (18,9 %) наблюдений против 3 (6,0 %) случаев в основной группе. Частота развития отдаленных метастазов не имела существенных отличий ($p > 0,05$).

Длительность безрецидивного периода при развитии рецидивов заболевания у пациентов основной группы была продолжительнее, чем в первой контрольной группе ($19,5 \pm 4,0$ месяца против $16,0 \pm 2,5$ месяца), однако статистически достоверные различия отсутствовали ($p > 0,05$). Тем не менее при сравнении аналогичных показателей при местных рецидивах рака прямой кишки имелись значимые отличия и в основной группе больных случаи местного возврата болезни диагностировались в более поздние сроки, чем в первой контрольной группе ($24,5 \pm 4,5$ месяца против $17,0 \pm 3,5$ месяца) ($p < 0,05$). При развитии отдаленных метастазов длительность безрецидивного периода была практически одинаковой ($15,0 \pm 3,0$ месяца против $14,5 \pm 3,0$) ($p > 0,05$).

При изучении влияния различных показателей на частоту развития рецидивов заболевания в основной и первой контрольной группах было установлено, что достоверно значимыми прогностическими факторами течения болезни являются гистологическая структура злокачественных новообразований и патоморфологическая стадия опухоли, включающая как глубину ее инвазии (pT), так и состояние регионарных лимфатических узлов (pN). Использование предоперационной селективной масляной эмболизации

ректальных артерий за счет регрессии стадии опухоли привело к достоверному уменьшению частоты местных рецидивов у пациентов основной группы.

При сравнении показателей трехлетней безрецидивной выживаемости было выявлено ее достоверное увеличение у пациентов основной группы по сравнению с первой контрольной группой (76,3 и 59,1 % соответственно) ($p < 0,05$). Актуариальная пятилетняя выживаемость в основной группе составила 73,5 % и также значимо превышала аналогичный показатель в первой контрольной группе, где он составил 56,6 %. При этом глубина инвазии опухоли оказала существенное влияние на выживаемость пациентов. У больных с T2 актуариальная выживаемость достоверно превосходила таковую при T3-4. Гистологическое строение злокачественного новообразования было другим статистически значимым фактором, от которого зависели показатели безрецидивной выживаемости. При высоко- и умеренно дифференцированных аденокарциномах выживаемость была достоверно выше, чем при низкодифференцированной аденокарциноме и слизистых формах рака. Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах также значительно ухудшило показатели выживаемости.

При оценке качества жизни у больных основной и первой контрольной групп было установлено, что они имеют статистически достоверные отличия ($p < 0,05$). Различия в показателях качества жизни имелись уже с первого года после операции, однако статистически значимыми они становились после 18 месяцев наблюдения. Появление существенного улучшения качества жизни у пациентов основной группы произошло в связи с регрессией стадии заболевания за счет проведения эндоваскулярного лечения, которое является независимым предиктором частоты возникновения местных рецидивов рака прямой кишки и динамики показателей пятилетней выживаемости. Кроме этого, снижение патоморфологической стадии заболевания (pTN) у пациентов основной группы привело к значительному увеличению возможностей выполнения сфинктеросохраняющих операций, и

прежде всего реконструктивно-пластических хирургических вмешательств, по поводу рака прямой кишки средне- и нижеампулярной локализации.

Проведение сравнительного исследования отдаленных результатов лечения больных осложненным раком прямой кишки основной и первой контрольной групп показало, что имеется необходимость неoadьювантного воздействия на злокачественное новообразование. Выполнение хирургического вмешательства как единственного метода лечения у данной категории пациентов может быть целесообразно и онкологически оправданно только при неотложных жизнеугрожающих состояниях.

При оценке эффективности двух неoadьювантных методов лечения был проведен сравнительный анализ отдаленных результатов у больных основной и второй контрольной групп. Число рецидивов заболевания (как местных возвратов в полости малого таза, так и отдаленных метастазов) в сравниваемых группах не имело значимых отличий ($p > 0,05$). При сравнении показателей длительности безрецидивного периода у пациентов основной и второй контрольной групп статистически достоверные различия также отсутствовали ($p > 0,05$).

Сравнение показателей трехлетней безрецидивной выживаемости у пациентов основной и второй контрольной групп статистически достоверных отличий не выявило ($p > 0,05$). Актуаральная пятилетняя выживаемость в основной группе составила 73,5 % и практически не отличалась от аналогичного показателя во второй контрольной группе, где он составил 72,5 %. К факторам, достоверно влияющим на актуаральную безрецидивную выживаемость пациентов исследуемых групп, относились глубина инвазии опухоли, наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах (стадия pTN), а также гистологическое строение злокачественных новообразований.

При оценке качества жизни учитывалось изменение значений хорошего качества жизни в сравниваемых группах пациентов. К пяти годам наблюдения хорошее качество жизни было у 32 (64,0 %) больных основной

группы и у 28 (46,7 %) пациентов контрольной группы. При исследовании динамики снижения качества жизни во второй контрольной группе было установлено, что статистически достоверное ухудшение этого показателя произошло за счет меньшего числа пациентов, которым были выполнены реконструктивно-пластические хирургические вмешательства, по сравнению с больными основной группы.

Таким образом, применение неoadьювантных методик позволяет снизить число рецидивов заболевания и улучшить показатели выживаемости и качества жизни за счет регрессии патоморфологической стадии рака прямой кишки, увеличения возможностей выполнения сфинктеро-сохраняющих и реконструктивно-пластических операций. Однако проведение пролонгированной ПЛТ противопоказано при осложненных формах заболевания, а также имеет большую продолжительность по времени до выполнения хирургического вмешательства. Кроме этого, развитие местных лучевых реакций ведет к повышению травматичности операций, росту числа интраоперационных осложнений и снижает вероятность выполнения реконструктивно-пластических хирургических вмешательств. Проведение предоперационного эндоваскулярного метода не увеличивает сроки лечения больных и не приводит к изменениям тканевых структур малого таза. Наиболее важным фактором выступает возможность применения селективной масляной эмболизации ректальных артерий при осложненных формах заболевания. Учитывая эти обстоятельства, разработанная эндоваскулярная методика является достойной альтернативой другим неoadьювантным методам лечения.

ВЫВОДЫ

1. На основании данных, полученных методом селективной ангиографии при изучении особенностей ангиоархитектоники прямой кишки выявлено, что верхние прямокишечные артерии в 36,5% случаев слабо развиты или имеют рассыпной тип строения, вместе с тем у 94,3% больных средние прямокишечные артерии были умеренно или хорошо выражены, в основном (80,8%) за счет левой средней прямокишечной артерии ($p < 0,05$). Нижние прямокишечные артерии являлись самостоятельными стволиками внутренней половой артерии в 36,6% наблюдений, в остальных случаях кровоснабжение нижеампулярного отдела прямой кишки осуществлялось посредством терминальных ветвей верхней и средних прямокишечных артерий, кроме того, во всех случаях имелись хорошо выраженные коллатерали верхней прямокишечной артерии со средней, а также были выявлены анастомозы средней прямокишечной артерии с пузырьными и маточными артериями в 26,7% и 13,3% наблюдений, соответственно.

2. Разработанный и внедренный в клиническую практику метод одномоментной многоуровневой селективной внутриартериальной масляной эмболизации верхних, средних и нижних прямокишечных артерий у больных осложненными формами рака прямой кишки не приводит к развитию осложнений и побочных эффектов лечения, тогда как при ПЛТ, которая вызывает постлучевые изменения в малом тазу и противопоказана при осложненном течении заболевания, они наблюдаются в 31,8% случаев.

3. На основании клинических, инструментальных и морфологических методов исследования установлено, что одномоментная многоуровневая селективная внутриартериальная масляная эмболизация верхних, средних и нижних прямокишечных артерий позволила добиться существенной регрессии опухоли на каждой из стадий заболевания, что привело к увеличению на 26,9% доли локализованных форм рака прямой кишки (T1-T2) за счет снижения количества распространенных (T3 – с 71,2% до 59,6%; T4 – с 28,8% до 13,5%; $p < 0,05$).

4. Проведение одномоментной многоуровневой селективной внутриартериальной масляной эмболизации прямокишечных артерий у больных основной группы перед хирургическим лечением позволило статистически значимо снизить частоту интраоперационных осложнений до 9,6% (против 21,7% в первой контрольной группе и 24,2% – во второй, $p < 0,05$). При этом, доля выполняемых сфинктеросохраняющих операций пациентам основной группы составила 80,8%, что достоверно больше, чем среди больных первой контрольной группы – 60,0% ($p < 0,05$). При сравнении этого показателя в основной и второй контрольной группах (72,7%) статистическая разница отсутствовала ($p > 0,05$). Реконструктивно-пластические хирургические вмешательства выполнялись в 63,5% наблюдений в основной группе, в 16,7% – в первой контрольной группе ($p < 0,05$) и в 45,5% – во второй контрольной группе ($p > 0,05$). Послеоперационные осложнения развились у 11,5% пациентов основной группы, у 15,0% больных первой контрольной группы ($p > 0,05$) и в 15,2% случаях во второй контрольной группе ($p > 0,05$).

5. При анализе отдаленных результатов лечения больных осложненным раком прямой кишки установлено, что выполнение предоперационной эндоваскулярной селективной масляной эмболизации прямокишечных артерий позволяет статистически значимо снизить частоту развития рецидивов болезни до 24,0% в сравнении с популяцией пациентов, подвергшихся только хирургическому вмешательству, где этот показатель составил 43,4% ($p < 0,05$). Длительность безрецидивного периода среди больных основной группы составила $24,5 \pm 4,5$ месяца, тогда как в первой контрольной группе возврат болезни наступал в среднем в течение $17,0 \pm 3,5$ месяцев ($p < 0,05$). Отдаленные метастазы диагностировались в среднем через $15,0 \pm 3,0$ месяцев у пациентов основной группы и через $15,5 \pm 3,0$ месяцев – у больных первой контрольной группы ($p > 0,05$). Безрецидивная трехлетняя выживаемость пациентов в основной группе составила 76,3%, что достоверно больше, чем в первой контрольной группе – 59,1% ($p < 0,05$). Актуаральная

пятилетняя выживаемость в основной группе составила 73,5% и статистически значимо превышала аналогичный показатель в первой контрольной группе – 56,6% ($p < 0,05$).

6. Сравнительный анализ отдаленных результатов применения ПЛТ и предоперационной эндоваскулярной селективной масляной эмболизации прямокишечных артерий позволил установить, что в основной группе пациентов в 24,0% наблюдений был отмечен возврат заболевания: местные рецидивы в полости малого таза выявлены у 6,0% пациентов, отдаленные метастазы – у 18,0% больных, тогда как среди оперированных пациентов второй контрольной группы у 25,0% был диагностирован возврат рака прямой кишки, при этом, локорегионарные рецидивы составили 6,7% случаев, а в 18,3% наблюдений выявлены отдаленные метастазы различной локализации. Длительность безрецидивного периода в основной группе составила $24,5 \pm 4,5$ месяца, во второй контрольной – $26,0 \pm 1,5$ месяца. При появлении отдаленных метастазов этот показатель был достоверно менее продолжительным в обеих группах: $15,0 \pm 3,0$ месяца в основной группе, и $16,5 \pm 3,5$ месяца – во второй контрольной. Таким образом, статистически достоверных различий по частоте и локализации рецидивирования, а также по длительности безрецидивного периода среди популяций обеих групп не установлено ($p > 0,05$). В основной группе безрецидивная трехлетняя выживаемость составила 76,3%, во второй контрольной группе данный показатель равнялся 75% ($p > 0,05$), актуаральная пятилетняя выживаемость в основной группе составила 73,5% во второй контрольной группе – 72,5% ($p > 0,05$).

7. Хорошее качество жизни к пятому году наблюдения отмечено у 64,0% пациентов основной группы против 35,8% случаев в первой контрольной и 46,7% – во второй контрольной группах ($p < 0,05$). Существенное улучшение качества жизни у пациентов основной группы произошло в связи с купированием осложнений опухолевого процесса, что привело к увеличению возможности выполнения сфинктеросохраняющих

операций и реконструктивно-пластических хирургических вмешательств, а также с регрессией патоморфологической стадии заболевания (pTN), и, как следствие, повышением продолжительности безрецидивной выживаемости.

8. Разработанная одномоментная многоуровневая селективная масляная эмболизация прямокишечных артерий в качестве метода неoadьювантного лечения больных раком прямой кишки расширяет спектр возможностей применения предложенного эндоваскулярного воздействия на опухоль за счет минимизации рисков и побочных эффектов манипуляции, отсутствия системного воздействия на организм, значительного сокращения срока выполнения радикальной операции до 72 часов ($p < 0,05$) и снижения частоты интраоперационных осложнений с 24,2% до 9,6% ($p < 0,05$), а также возможности выполнения эндоваскулярного вмешательства при осложненном течении заболевания без снижения эффективности лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Васкуляризация прямой кишки имеет значительную вариабельность, что следует учитывать при подготовке пациентов к проведению многоуровневой селективной внутриартериальной масляной эмболизации прямокишечных артерий и планировании хирургических вмешательств. Селективная ангиография позволяет определить основные бассейны кровоснабжения прямой кишки и выполнить адекватное суперселективное эндоваскулярное лечение.

2. С целью оценки эффективности неoadьювантного лечения следует отдавать предпочтение ТРУЗИ и МРТ, как основным методам диагностики, позволяющим провести объективный анализ регрессии заболевания на каждой стадии.

3. Многоуровневая селективная масляная эмболизация прямокишечных артерий должна проводиться у пациентов с субкомпенсированным характером осложнений, но может быть выполнена и при неосложненном раке прямой кишки при наличии противопоказаний к лучевой терапии или отсутствии возможности ее проведения.

4. Планирование хирургических вмешательств после проведения неoadьювантных методов лечения следует проводить после оценки динамики со стороны опухоли и выраженности осложнений заболевания.

5. При возможности выполнения сфинктеросохраняющих операций предпочтение следует отдавать реконструктивно-пластическим хирургическим вмешательствам, так как их осуществление позволяет восстановить «образ тела» оперированных больных, что, в свою очередь, приводит к улучшению качества жизни и ранней социальной адаптации пациентов.

6. Применение метода одномоментной многоуровневой селективной внутриартериальной масляной эмболизации ректальных артерий при комплексном лечении рака прямой кишки, целесообразно только в условиях специализированного учреждения с высокой концентрацией больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. 5-летние результаты комплексного лечения рака прямой кишки / Т. С. Одарюк [и др.] // Рос. онкол. журн. – 2004. – № 4. – С. 4–9.
2. Аксель Е. М. Состояние онкологической помощи населению России и стран СНГ в 2004 г. / Е. М. Аксель // Вестн. Рос. онкол. науч. центра РАМН. – 2006. – Т. 17, № 3, прилож. 1. – С. 11–44.
3. Алентьев С. А. Эндоваскулярные и эндобилиарные вмешательства в гепатопанкреатобилиарной хирургии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С. А. Алентьев. – СПб., 2010.
4. Анастомоз «бок в конец» при низких передних резекциях прямой кишки / Ю. А. Шельгин [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2015. – № 2. – С. 42–46.
5. Аортоподвздошно-тазовая лимфаденэктомия в хирургии рака прямой кишки / Г. И. Воробьев [и др.] // Хирургия. – 1998. – № 4. – С. 4–8.
6. Барсуков Ю. А. Комбинированное и комплексное лечение больных раком прямой кишки (результаты рандомизированных исследований) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ю. А. Барсуков. – М., 1991.
7. Беляев А. М. Циторедуктивные операции и гипертермическая внутрибрюшная химиотерапия в комплексном лечении распространенных форм интраабдоминального рака : дис. ... д-ра мед. наук / А. М. Беляев. – СПб., 2004. – С. 312.
8. Бердов Б. А. Адьювантная лучевая терапия рака прямой кишки : анализ рандомизированных исследований / Б. А. Бердов, А. А. Невольских, Л. Н. Титова // Рос. онкол. журн. – 2002. – № 3. – С. 52–56.
9. Бердов Б. А. Лучевая терапия в современном хирургическом лечении резектабельного рака прямой кишки / Б. А. Бердов, А. А. Невольских, Д. В. Ерыгин // Вопросы онкологии. – 2008. – Т. 54, № 3. – С. 354–359.

10. *Бердов Б. А.* Тотальная мезоректумэктомия в лечении больных резектабельным раком прямой кишки / Б. А. Бердов, А. А. Невольских, Д. В. Ерыгин // Колопроктология. – 2008. – № 3. – С. 4–10.

11. Ближайшие и отдаленные результаты сфинктеросохраняющих операций с формированием толстокишечного J-образного резервуара / Г. И. Воробьев [и др.] // Хирургия. – 2000. – № 6. – С. 41–47.

12. *Бондарь Г. В.* Наданальная резекция в лечении рака прямой кишки / Г. В. Бондарь, В. Х. Башеев, С. Э. Золотухин // Актуальные вопросы колопроктологии. – Самара, 2003. – С. 185–186.

13. *Бондарь Г. В.* Низкая брюшно-анальная резекция в лечении больных раком прямой кишки / Г. В. Бондарь, В. Х. Башеев, Г. Г. Псарас // Онкология. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 59–61.

14. *Браун Е. М.* Внутривартериальная селективная полихимиотерапия в комбинированном лечении местнораспространенного рака прямой кишки : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 1993.

15. *Васильев С. В.* Использование методики трансанальной эндоскопической микрохирургии в лечении новообразований прямой кишки / С. В. Васильев, Д. Е. Попов, В. В. Григорян // Амбулаторная хирургия. – 2007. – № 2. – С. 53–56.

16. *Виришке Э. Р.* Рентгеноэндоваскулярные технологии в лечении больных со злокачественными опухолями печени и поджелудочной железы : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Э. Р. Виришке. – М., 2009.

17. Внутритазовая диссеминация опухолевых комплексов при комбинированном лечении ректального рака с применением рентгеноэндоваскулярных вмешательств / А. Э. Штоппель [и др.] // Актуальные проблемы колопроктологии. – 2005. – С. 326–328.

18. *Воробьев Г. И.* Операции при злокачественных опухолях прямой кишки / Г. И. Воробьев, В. И. Чиссов, Ю. А. Шельгин // Атлас онкологических операций / под ред. В. И. Чиссова, А. Х. Трахтенберга, А. И. Пачеса. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008.

19. *Воробьев Г. И.* Хирургия рака толстой кишки / Г. И. Воробьев // 50 лекций по хирургии. – М., 2004. – С. 331–345.
20. Высокая частота малигнизации ворсинчатых опухолей прямой кишки как фактор, определяющий необходимость трансанальных эндоскопических операций / С. В. Чернышов [и др.] // Колопроктология. – 2013. – № 2. – С. 3–8.
21. *Гранов А. М.* Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии) / А. М. Гранов, М. И. Давыдов. – СПб. : Фолиант, 2007. – 344 с.
22. *Гранов А. М.* Рентгеноэндоваскулярные вмешательства в лечении злокачественных опухолей печени / А. М. Гранов, П. Г. Таразов. – СПб. : Фолиант, 2002. – 287 с.
23. *Гранов Д. А.* Масляная артериальная химиоэмболизация : новый способ терапии рака поджелудочной железы / Д. А. Гранов // Вопр. онкологии. – 2003. – Т. 49, № 5. – С. 579–583.
24. *Грекса Э.* Внутриартериальная катетерная эмболизация при злокачественных опухолях прямой кишки / Э. Грекса, Л. Хорват, Г. Гечер // Вестн. Рентгенологии и радиологии. – 1988. – № 2. – С. 36–40.
25. *Давыдов М. И.* Злокачественные образования в России и странах СНГ / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель // Онкология. – 2012. – № 2.
26. *Давыдов М. И.* Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2010 г. / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель // Вест. Рос. онкол. науч. центра РАМН. – 2010. – Т. 22, № 51.
27. Дистальный край резекции в хирургии рака прямой кишки / Г. И. Воробьев [и др.] // Анналы хирургии. – 2001. – № 4. – С. 22–26.
28. *Долгушин Б. И.* Эндобилиарная интервенционная онкорadiология / Б. И. Долгушин, М. В. Авалиани, Ю. В. Будейнок ; под ред. Б. И. Долгушина. – М. : Медицинское информационное агентство, 2004. – 224 с.

29. *Дударев В. С.* Методы рентгеноэндоваскулярных вмешательств и показания к их использованию в онкологии : метод. рекомендации / В. С. Дударев. – Минск : НИИОИМР, 1994. – 13 с.

30. *Дударев В. С.* Эмболотерапия в интервенционной радиологии / В. С. Дударев, В. В. Акинфеев, Е. М. Жолнерович // Новости лучевой диагностики. – 1998. – № 2. – С. 28–29.

31. *Жаринов Г. М.* Регионарная внутриартериальная химиотерапия злокачественных образований / Г. М. Жаринов, П. Г. Таразов // Вестн. рентгенол. – 1999. – № 1. – С. 48–52.

32. *Загребин В. М.* Количественная морфология рака прямой кишки при лучевом и комбинированном лечении : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. М. Загребин. – М., 1990. – 43 с.

33. *Захараш М. П.* Брюшно-анальная резекция в хирургическом лечении нижнеампулярного рака прямой кишки / М. П. Захараш, А. И. Пойда, В. М. Мельник // Хирургия. – 2005. – № 4. – С. 52–56.

34. *Захарченко А. А.* Клиническое обоснование применения эндоваскулярных вмешательств в диагностике и лечении заболеваний прямой кишки : дис. ... д-ра мед. наук / А. А. Захарченко. – Красноярск, 2009.

35. *Каприн А. Д.* Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М. : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – 236 с.

36. *Китаев А. В.* Интраоперационная внутриволокнистая гипертермическая химиотерапия в лечении распространенного колоректального рака : дис. ... д-ра мед. наук / А. В. Китаев. – М., 2009. – 260 с.

37. Комбинированное лечение больных раком ободочной кишки с применением интраоперационной внутрибрюшной и ранней системной химиотерапии / Г. И. Воробьев [и др.] // Рос. онкол. журн. – 2005. – № 6. – С. 12–17.

38. Комбинированное лечение рака прямой кишки / В. И. Чиссов [и др.] // Рос. онкол. журнал. – 1998. – № 6. – С. 9–13.
39. Комбинированное лечение рака прямой кишки с использованием полирадиомодификации / Ю. А. Барсуков [и др.] // Вопр. онкологии. – 2008. – Т. 54, № 3. – С. 350–353.
40. Комбинированное лечение рака прямой кишки с поражением метастазами регионарных лимфатических узлов / Ю. А. Барсуков [и др.] // Вопр. онкологии. – 2006. – Т. 52, № 5. – С. 521–524.
41. *Кравченко А. Ю.* Результаты сохранения вегетативной нервной системы таза в хирургии рака прямой кишки / А. Ю. Кравченко, Д. Ф. Ермаков, А. Г. Йулдашев // Креат. хир. и онкол. – 2011. – № 2. – С. 14–20.
42. *Кузьмичев Д. В.* Комбинированное лечение больных раком прямой кишки с использованием новых вариантов полирадиомодификации : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д. В. Кузьмичев. – М., 2009.
43. Лапароскопические операции у больных раком прямой кишки / Ю. А. Шелыгин [и др.] // Практическая онкология : Избранные лекции. – СПб., 2004. – С. 181–195.
44. *Мерабишвили В. М.* Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге / В. М. Мерабишвили. – СПб. : Коста, 2007. – 424 с.
45. *Невольских А. А.* Латеральный край резекции как фактор прогноза при раке прямой кишки / А. А. Невольских, Б. А. Бердов, Ю. Е. Неборак // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 5. – С. 5–10.
46. Неoadьювантная масляная химиоэмболизация ректальных артерий в комбинированном лечении рака прямой кишки / А. А. Захарченко [и др.] // Колопроктология. – 2015. – № 1 (51). – С. 69.
47. Непосредственные результаты выполнения тотальной мезоректумэктомии в хирургическом лечении рака прямой кишки // Д. В. Сидоров [и др.] // Онкохирургия. – 2010. – № 1 (прил. 1). – С. 121.

48. Низкая передняя резекция прямой кишки / Абелевич А. И. [и др.] // Хирургия. – 2008. – № 6. – С. 63–66.

49. Новая сфинктерсохраняющая операция при нижеампулярном раке прямой кишки / Т. С. Одарюк [и др.] // Российский онкологический журнал. – 1998. – № 6. – С. 16–20.

50. Новые технологии в хирургическом лечении местнораспространенного рака прямой кишки / П. В. Царьков [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2008. – Т. 1. – С. 3–12.

51. Новый взгляд на интерсфинктерные резекции при раке нижеампулярного отдела прямой кишки / И. А. Тулина [и др.] // Рос. мед. журнал. – 2014. – № 2. – С. 22–23.

52. Обоснованность применения интраоперационной внутритазовой химиотерапии в сочетании с гипертермией при лечении рака прямой кишки / М. В. Алексеев [и др.] // Вопр. онкол. – 2011. – Т. 57. – С. 173–178.

53. *Одарюк Т. С.* Хирургия рака прямой кишки / Т. С. Одарюк, Г. И. Воробьев, Ю. А. Шелыгин. – М. : Дедалус, 2005. – 254 с.

54. Паллиативные и циторедуктивные операции при раке ободочной кишки с канцероматозом брюшины. Паллиативная медицина и реабилитация / А. П. Жученко [и др.]. – 2009. – № 4. – С. 37–41.

55. Патоморфологическая оценка качества хирургического лечения рака прямой кишки / Т. А. Белоус [и др.] // Первая международная конференция по торако-абдоминальной хирургии : сб. тезисов. – М., 2008. – С. 51–52.

56. *Переводчикова Н. И.* Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Н. И. Переводчикова. – М. : Практическая медицина, 2005. – 155 с.

57. Передняя резекция как способ выбора хирургического лечения рака прямой кишки / М. Д. Ханевич // Вестн. хирургии. – 2005. – Т. 164, № 2. – С. 26–28.

58. *Петров В. П.* Лечебная тактика при раке прямой кишки / В. П. Петров, Г. В. Лазарев, С. Н. Переходов // Хирургия. – 2000. – № 1. – С. 37–40.
59. Предоперационная лучевая терапия с использованием 5-фторурацила как радиомодификатора в лечении местно-распространенного рака прямой кишки (3-летние результаты) / Г. И. Воробьев [и др.] // Рос. онкол. журн. – 2001. – № 1. – С. 4–9.
60. Предоперационная масляная химиоэмболизация верхней прямокишечной артерии при раке прямой кишки / С. А. Алентьев // Невский радиологический форум «Новые горизонты». – СПб., 2007.
61. Прогностическое значение латерального края резекции у больных Т3 раком прямой кишки / А. А. Невольских // Материалы Третьей междунар. конф. «Российская школа колоректальной хирургии». – М., 2010. – С. 43.
62. Профилактика возникновения рецидивов рака прямой кишки с помощью интраоперационной внутритазовой химиотерапии с гипертермией / Г. И. Воробьев [и др.] // Колопроктология. – 2007. – № 3. – С. 3–7.
63. Рак прямой кишки / В. Д. Федоров [и др.]. – М. : Медицина, 1987. – С. 320.
64. Роль лучевой терапии в комбинированном лечении больных раком прямой кишки / А. А. Невольских [и др.] // Невский радиологический форум «Новые горизонты». – СПб., 2007. – С. 676–677.
65. *Рощин Е. М.* Возможности регионарной химиотерапии в лечении злокачественных опухолей печени : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е. М. Рощин. – М., 1996. – 32 с.
66. *Сидоров Д. В.* Современные принципы лечения рака прямой кишки / Д. В. Сидоров, Л. А. Вашакмадзе // Российский онкологический журнал. – 2010. – № 1. – С. 50–54.
67. *Таразов П. Г.* Артериальная инфузия и эмболизация в лечении нерезектабельных злокачественных опухолей печени / П. Г. Таразов // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2004. – № 1–2. – С. 115–120.

68. *Тиболов А. М.* Артериальная химиоэмболизация в лечении неоперабельных опухолей органов малого таза, осложненных кровотечением / А. М. Тиболов, С. А. Маргиев, М. С. Байматов // *Материалы Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы интервенционной радиологии (рентгенохирургии)».* – Владикавказ : РСО – Алария, 2004. – С. 67–69.

69. *Троицкий А. А.* Расширенная латеральная лимфаденэктомия в лечении рака нижнеампулярного отдела прямой кишки : дис. ... канд. мед. наук / А. А. Троицкий. – М., 2007.

70. *Федоров В. Д.* Возможности выполнения одномоментных сочетанных, расширенных и комбинированных операций в брюшной полости / В. Д. Федоров, Ю. А. Шельгин // *Клиническая оперативная колопроктология.* – М. – 1994. – С. 88–104.

71. Хирургическая тактика при осложненных формах рака прямой кишки / Ю. Л. Шевченко [и др.] // *Колопроктология.* – 2008. – № 2 (24). – С. 29–33.

72. *Хубезов Д. А.* Выбор методики и границ лапароскопической передней резекции прямой кишки : дис. ... д-ра мед. наук / Д. А. Хубезов. – Рязань, 2009.

73. *Хубезов Д. А.* Лапароскопическая передняя резекция прямой кишки при раке / Д. А. Хубезов, К. В. Пучков // *Эндоскоп. хирургия.* – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 27–33.

74. *Хубезов Д. А.* Эффективность механического шва при низкой передней резекции прямой кишки / Д. А. Хубезов, А. Ю. Огорельцев // *Колопроктология.* – 2007. – № 2 (20). – С. 27–30.

75. *Царьков П. В.* Использование принципа расширенного экстрафасциального выделения прямой кишки в хирургическом лечении : местнораспространенных форм ректального рака / П. В. Царьков // *Онкохирургия.* – 2008. – № 1. – С. 29.

76. *Царьков П. В.* Расширенные экстрафасциальные резекции при местнораспространенных первичных опухолях прямой кишки / П. В. Царьков, И. А. Тулина, А. Ю. Кравченко // *Материалы I съезда колопроктологов СНГ.* – Ташкент, 2009. – С. 189–190.

77. *Черкес В. Л.* Подвздошно-тазовая лимфодиссекция при раке прямой кишки / В. Л. Черкес, Ю. А. Барсуков // *Российский онкологический журнал.* – 2007. – № 2. – С. 54–56.

78. *Чернышов С. В.* Скрининг колоректального рака : обзор литературы / С. В. Чернышов // *Колопроктология.* – 2009. – № 2. – С. 55–59.

79. *Чиссов В. И.* Злокачественные заболевания в России в 2011 году / В. И. Чиссов, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – М. : ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена», 2013. – 289 с.

80. *Чиссов В. И.* Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность) / В. И. Чиссов, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – М. : ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена», 2009. – 244 с.

81. *Чиссов В. И.* Онкология. Национальное руководство / В. И. Чиссов, М. И. Давыдов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1072 с.

82. Экспериментальное обоснование применения цисплатина при интраоперационной внутритазовой химиотерапии с гипертермией при лечении рака прямой кишки / Ю. А. Шельгин [и др.] // *Вопросы онкологии.* – 2010. – Т. 56, № 2. – С. 191–195.

83. *Ярмоненко С. П.* Клиническая радиобиология / С. П. Ярмоненко. – М. : Медицина, 1992. – С. 318.

84. *AJCC Cancer Staging manual.* American Joint Committee on Cancer. 7th ed. – New York : Springer-Verlag. – 2010. – P. 143–164.

85. *Akasu T., Sugihara K., Moriya Y.* Male urinary and sexual function after mesorectal excision alone or in combination with extended lateral pelvic lymph node dissection for rectal cancer // *Ann. Surg. Oncol.* – 2009. – Vol. 16, no. 10. – P. 2779–2786.

86. *Allaix M. E., Arezzo A., Giraudo G., Morino M.* Transanal endoscopic microsurgery vs. laparoscopic total mesorectal excision for T2N0 rectal cancer // *J Gastrointest Surg.* – 2012; 16: 2280-7.

87. *American Cancer Society.* Global Cancer Facts & Figures 3rd Edition. 2017. 61 p.

88. *Anovak J., Fabian P.* Comments on the TNM classification of malignant tumours – 7th edition // *Klin Onkol.* – 2011; 2: 24: p. 149–150.

89. *Arredondo J., Baixauli J., Beorlegui C.* et al. Prognosis factors for recurrence in patients with locally advanced rectal cancer preoperatively treated with chemoradio-therapy and adjuvant chemotherapy // *Dis Colon Rectum.* – 2013. – Vol. 56. – P. 416–421.

90. *Baik S. H., Kim N. K., Lee Y. C.* et al. Prognostic significance of circumferential resection margin following total mesorectal excision and adjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer // *Arm. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol. 14, no. 2. – P. 462–469.

91. *Balani A., Tuoldo A., Braini A.* et al. Local excision for rectal cancer // *J Surg Oncol.* – 2000. – Vol. 74. – P. 158–162.

92. *Balfour D. C.* A Method of Anastomosis between Sigmoid and Rectum // *Ann. Surg.* – 1910. – Vol. 51. – P. 239–241.

93. *Baxter N. N., Guillem J. G.* Colorectal cancer: epidemiology, etiology, and molecular basis // *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery.* – New York : Springer Science + Business Media, LLC, 2007. – P. 335–354.

94. *Beretta E., Mariani L., Valvo F.* et al. Capecitabine chemoradiation for rectal cancer after curative surgery // *J Chemother.* – 2006. – no. 18 (1). – P. 85–89.

95. *Bernstein T. E., Endreseth B. H., Romundstad P.* et al. What is a Safe Distal Resection Margin of Rectal Cancer Patients Treated by Low Anterior Resection Without Preoperative Radioteherapy? // *Colorectal Dis.* – 2012. – Vol. 14. – no. 2. – P. 48–55.

96. *Bernstein T. E., Endreseth B. H., Romundstad P.* Norwegian Colorectal Cancer Group. Circumferential resection margin as prognostic factor in rectal cancer // *Br J Surg.* – 2009. – Vol. 96. – P. 1948–1957.

97. *Birbeck K. F.* et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery // *Ann. Surg.* – 2002. – Vol. 235. – P. 449–457.

98. *Berrino F., De Angelis R., Sant M.* et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995–99: results of EUROCORE-4 study // *Lancet Oncol.* 2007. – Vol. 8, no. 9. – P. 773–783.

99. *Birgisson H., Pahlman L., Gunnarsson U.* Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial // *J Clin Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 8697–8705.

100. *Bissett L., Chau K.* Extrafascial excision of the rectum. Surgical anatomy of the fascia propria // *Dis. Colon Rectum.* 2000. – Vol. 43, no. 7. – P. 903–910.

101. *Blair S., Ellenhorn J.* Transanal excision for low rectal cancers is curative in early-stage disease with favorable histology // *Am Surg.* – 2000. – Vol.66. – P. 817–820.

102. *Bloomston M., Al-Saif O., Klemanski D.* et al. Hepatic Artery Chemoembolization in 122 Patients with Metastatic Carcinoid Tumor: Lessons Learned *J Gastrointest Surg*, 2007, no. 11. P. 264–271.

103. *Bonnetain F., Bosset J. F., Gerard J. P.* et al. What is the clinical benefit of preoperative chemoradiotherapy with 5FU/leucovorin for T3-4 rectal cancer in a pooled analysis of EORTC 22921 and FFCD 9203 trials: Surrogacy in question? // *Eur J Cancer.* – 2012. – Vol. 48. – P. 1781–1790.

104. *Boiler A. M., Cima R. R.* Impact of pre- and postoperative multimodality therapy on rectal cancer // *J. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol. 96. – P. 665–670.

105. *Bosset J. F., Collette L., Calais G. et al.* Chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355, no. 11. – P. 1114–1123.

106. *Braendengen M., Tveit K. M., Berglund A., Birkemeyer E., Frykholm G., Pahlman L., Wiig J. N., Bystrom P., Bujko K., Glimelius B.* Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer // *J Clin Oncol.* – 2008. – Vol. 26, no. 22. – P. 3687–3694.

107. *Bujko K., Nowacki M. P., Nasierowska-Guttmejer A. et al.* Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer // *Br. J. Surg.* – 2006. – no. 93. – P. 1215–1223.

108. *Buunen M., Lange M. M., Ditzel M.* Level of arterial ligation in total mesorectal excision (TME): an anatomical study // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2009. – no. 24. – P. 1317–1320.

109. *Capirci C., Valentini V., Cionini L. et al.* Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: Long-term analysis of 566 ypCR patients // *Int J Radiat Biol Phys.* – 2008. – no. 72. – P. 99–107.

110. *Ceelen W. P., Boterberg T., Pattyn P. et al.* Neoadjuvant chemoradiation versus hyperfractionated accelerated radiotherapy in locally advanced rectal cancer // *Ann. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol. 14, no. 2. – P. 424–431.

111. *Ceelen W. P., Flessner M. F.* Intraperitoneal therapy for peritoneal tumors: biophysics and clinical evidence // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2010. – no. 7 (2). – P. 108–115.

112. *Chiappa A., Biffi R., Bertani E. et al.* Surgical outcomes after total mesorectal excision for rectal cancer // *J. Surg. Oncol.* – 2006. – Vol. 94, no. 3. – P. 182–193.

113. *Civalleri D., DeCian F., Balletto N.* Hyperthermia in adjuvant therapy of locally advanced carcinoma of the rectum. Study protocol and initial clinical experience // *Minerva Chir.* – 1994. – no. 49 (6). – P. 539–551.
114. *Cho Y. B., Lee W. Y., Yun H. R.* et al. Tumor localization for laparoscopic colorectal surgery // *World J. Surg.* – 2007. – Vol. 31, no. 7. – P. 1491.
115. *Cohen A. D., Kemeny N. E.* An update on hepatic arterial infusion chemotherapy for colorectal cancer // *Oncologist.* – 2003. – no. 8 (6). – P. 553–566.
116. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P. 1291–304.
117. *Compton C.* et al. Pathologic prognostic factors in the recurrence of rectal cancer // *Clin Colorectal Cancer.* – 2002. – no. 2. – P. 149–160.
118. Consensus statement on the multidisciplinary management of patients with recurrent and primary rectal cancer beyond total mesorectal excision planes // *Br J Surg.* – 2013. – Vol. 100, no. 8. – P. E1-33.
119. *Cotte E., Passot G., Gilly F. N.* et al. Selection of patients and staging of peritoneal surface malignancies // *World J Gastrointest Oncol.* – 2010. – no. 15. – P. 31–35.
120. *Dahl O.* Mechanisms of thermal enhancement of chemotherapeutic cytotoxicity // *Hyperthermia and Oncology.* – 1994. – no. 4. – P. 9–28.
121. *da Silva R. G., Sugarbaker P. H.* Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer // *J Am Coll Surg.* – 2006. – no. 203 (6). – P. 878-886.
122. *DeCian F., Bachi V., Mondini G.* Pelvic perfusion in the adjuvant therapy of locally advanced rectal cancer. Feasibility trial and initial clinical experience // *Dis. Colon Rectum.* – 1994. – no. 37 (2). – P. 106–114.

123. *Dixon C. F.* Anterior Resection for Malignant Lesions of the Upper Part of the Rectum and Lower Part of the Sigmoid // *Ann Surg.* – 1948. – Vol. 128. – P. 425–442.

124. *Dobie S. A., Warren J. L., Matthews B.* et al. Survival benefits and trends in use of adjuvant therapy among elderly stage II and III rectal cancer patients in the general population // *Cancer.* – 2008. – Vol. 112, no. 4. – P. 789–799.

125. *Dukes C. E.* The spread of cancer of the rectum // *Br J Surg.* – 1930. – Vol. 17. – P. 643–648.

126. *Elferink M. A., van Steenberghe L. N., Krijnen P.* et al. Marked improvements in survival of patients with rectal cancer in the Netherlands following changes in therapy, 1989–2006 // *Eur. J. Cancer.* – 2010. – Vol. 46, no. 8. – P. 1421–1429.

127. *Elias D.* Is intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery efficient? Knowing whether it is or not appears secondary! // *Ann Surg Oncol.* – 2012. – no. 19 (1). – P. 5–6.

128. *Elwanis M. A., Maximous D. W., Elsayed M. I., Mikhail N. N.* Surgical treatment for locally advanced lower third rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation with capecitabine: prospective phase II trial // *World J. Surg. Oncol.* – 2009. – Vol. 9, no. 7. – P. 52.

129. *Enker W. E., Levi G. S.* Macroscopic assessment of mesorectal excision // *Cancer.* – 2009. – Vol. 15, no. 1. – P. 4890–4894.

130. *Enrquez-Navascus J. M., Borda N., Lizerazu A.* et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer after a multidisciplinary approach // *World Journal of Gastroenterology* – 2011. – Vol. 17. – P. 1674–1684.

131. *Eriksen M. T., Wibe A., Haffner J.* et al. Prognostic groups in 1676 patients with T3 rectal cancer treated without preoperative radiotherapy // *Dis. Colon Rectum.* – 2007. – Vol. 50, no. 2. – P. 156–164.

132. *Faerden A. E., Naimy N., Wiik P.* et al. Total mesorectal excision for rectal cancer: difference in outcome for low and high rectal cancer // *Dis. Colon Rectum.* – 2005. – Vol. 548, no. 12. – P. 2224–2231.

133. *Fazio V. W.* et al. Colonic «coloplasty»: novel technique to enhance low colorectal or coloanal anastomosis // *Dis. Colon Rectum.* – 2000. – Vol. 43, no. 10. – P. 1448–1450.

134. *Feo C. V., Lanzara S., Sortini D.* et al. Fast track postoperative management after elective colorectal surgery: a controlled trail // *Am. Surg.* 2009. – Vol. 75, no. 12. – P. 1247–1251.

135. *Ferenschild F. T., Vermaas M., Verhoef C.* et al. Total pelvic exenteration for primary and recurrent malignancies // *World J. Surg.* – 2009. – Vol. 33, no. 7. – P. 1502–1508.

136. *Frileux P., Burdy G., Aegerter P.* et al. Surgical treatment of rectal cancer: results of a strategy for selective preoperative radiotherapy // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2007. Vol. 31, no. 1. – P. 934–940.

137. *Fujimoto S., Takahashi M., Endoh F.* A clinical pilot study combining surgery with intraoperative pelvic hyperthermochemotherapy to prevent the local recurrence of rectal cancer // *Ann.Surg.* – 1991. – no. 213 (1). – P. 43–47.

138. *Fujimoto S., Takahashi M., Kobayashi K.* Combined treatment of pelvic exenterative surgery and intra-operative pelvic hyperthermochemotherapy for locally advanced rectosigmoid cancer: report of a case // *Surg.Today.* – 1993. – no. 23 (12). – P. 1094–1098.

139. *Fujita S., Yamamoto S., Akasu T.* et al. Risk factors of lateral pelvic lymph node metastasis in advanced rectal cancer // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2009. – Vol. 24, no. 9. – P. 1085–1090.

140. *Fucunada Y.* Laparoscopic colorectal surgery for neoplasm. A large series by a single surgeon // *Surg. Endosc.* – 2008. – Vol. 22, no. 6. – P. 1452–1457.

141. *Gamagami R. A.* et al. Coloanal anastomosis for distal thring rectal cancer: prospective study of oncologic resalts // *Dis. Colon Rectum.* – 1999. – Vol. 42, no. 10. – P. 1272–1275.
142. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the desease-free interval in surgically treated rectal carcinoma // *N. Engl. J. Med.* – 1985. – Vol. 312, no. 23. – P. 1465–1472.
143. *Gerard J., Conroy T., Bonnetain F.* et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: Results of FFCD 9203 // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – no. 24 (28). – P. 4620–4625.
144. *Golingher J. C., Dukes C. E., Bussey H. J.* Local recurrences after sphincter saving excicions for carcinoma of the rectum and rectosigmoid // *Br J Surg.* – 1951. – Vol. 39, no. 155. – P. 199–211.
145. *Gouvas N., Tan E., Windsor A.* et al. Fast-track vs standard care in colorectal surgery: a meta-analysis update // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2009. – Vol. 24, no. 10. – P. 1119-1131.
146. *Grinell R. S.* Distal intramaral spread of carcinoma of the rectum and Rectosigmoid // *Surg. Gynecol.Obstet.* – 1954. – Vol. 99, no. 4. – P. 421–430.
147. *Guillem J. G.* As in fly fishing, matching the hatch" should govern the management of locally advanced rectal cancer // *Ann Surg.* – 2007. – Vol. 246. – P. 702–704.
148. *Guillem J. G., Chessin D. B., Shia J.* et al: A prospective pathological analysis using whole-mount sections of rectal cancer following preoperative combined modality therapy: Implications for sphincter preservation // *Ann Surg.* – 2007. – Vol. 245. – P. 88–93.
149. *Guillem J. G., Diaz-Gonzalez J. A., Minsky B. D.* et. al. T3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted // *J Clin Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 368–373.
150. *Gunderson L. L., Callister M., Marschke R.* et al. Stratification of rectal cancer stage for selection of postoperative chemoradiotherapy: current status // *Gastrointest. Cancer Res.* – 2008. – Vol. 2, no. 1. – P. 25–33.

151. *Haabr-Gama A.* et al. Nonoperative approaches to rectal cancer: a critical evaluation // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2011. – Vol. 21, no. 3. – P. 234–239.
152. *Hamada M.* New laparoscopic double technique (LDST) for the rectal cancer // Abstract book of the 15-th International Congress of the European Association of Endoscopic Surgery. Athens. – 2007. – P. 145.
153. *Hansen M. H., Kjave J., Revhaug A.* et al. Impact of radiotherapy on local recurrence of rectal cancer in Norway // *Br. J. Surg.* – 2007. – Vol. 94, no. 1. – P. 113–118.
154. *Harnsberger J. R., Vernava V. M., Longo W. E.* Radical abdominopelvic lymphadenectomy: historic perspective and current role in the surgical management of rectal cancer // *Dis Colon Rectum.* – 1994. – Vol. 37. – P. 73–87.
155. *Heald R. J.* Total mesorectal excision is optimal surgery for rectal cancer: a Scandinavian consensus // *Br. J. Surg.* – 1995. – no. 82 (10). – P. 1297–1299.
156. *Heald R. J., Moran B. J., Ryall R. D.* et al. Rectal cancer: The Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997 // *Arch. Surg.* – 1998. – Vol. 133, no. 8. – P. 894–899.
157. *Henry L., Sigurdson E., Ross E.* Resection of isolated pelvic recurrences after colorectal surgery: long-term results and predictors of improved clinical outcome // *Ann. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol. 14, no. 3. – P. 1081–1091.
158. *Herbst F., Widder J., Maier A.* Diagnosis and therapy of rectal cancer // *Eur. Surg.* – 2006. – Vol. 38, no. 2. – P. 129–134.
159. *Hermanek P., Junginger T.* The circumferential resection margin in rectal carcinoma surgery // *Tech Coloproctol.* – 2005. – no. 9. – P. 193–200.
160. *Hermanek P., Merkel S., Fietkau R., Rödel C., Hohenberger W.* Regional lymph node metastasis and locoregional recurrence of rectal carcinoma in the era of TME surgery. Implications for treatment decisions // *Int J Colorectal Dis.* – 2010. – no. 25 (3). – P. 359–368.

161. *Hernanz F., García-Somacarrera E., Fernández F.* The assessment of lymph nodes missed in mesenteric tissue after standard dissection of colorectal cancer specimens // *Colorectal Dis.* – 2009. – Vol. 12, no. 7. – P. 57–60.
162. *Holm T., Ljung A., Haggmark T.* et al. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer // *Br J Surg.* – 2007. – no. 94. – P. 232–238.
163. *Horisberger K., Hofheinz R. D., Palma P.* et al. Tumor response to neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer: predictor for surgical morbidity? // *Int J Colorectal Dis.* – 2008. – no. 23. – P. 257–264.
164. *Horisberger K., Palma P.* Side effects of neoadjuvant treatment in locally advanced rectal cancer // *Rectal Cancer A Multidisciplinary Approach to Management.* – 2011. – P. 353–363.
165. *Janjan N. A., Crane C., Feig B. W.* Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer // *J Clin Oncol.* – 2001. – Vol. 24. – P. 107–112.
166. *Jemal A., Siegel R., Ward E.* Cancer Statistics // *Cancer J. Clin.* – 2010. – no. 60 (5). – P. 277–300.
167. *Jemal A.* et al. Global cancer Statistics // *CA: Cancer J. Clin.* – 2011. – Vol. 61, no. 2. – P. 69–90.
168. *Jhaveri K. S., Sadaf A.* Role of MRI for staging of rectal cancer // *Expert Rev. Anticancer Ther.* – 2009. – Vol. 9, no. 4. – P. 469–481.
169. *Jie Wu, Zhi-Guo Su, Guang-Hui Ma.* A thermo- and pH-sensitive hydrogel composed of quaternized chitosan/glycerophosphate // *International Journal of Pharmaceutics.* – 2006. – Vol. 315, issue 12. – P. 1–11.
170. *Jotautas V., Poskus E., Zeromskas P., Seinins D., Strupas K.* Treatment of rectal tumours with transanal endoscopic microsurgery: six year's experience in Lithuania // *Novosti khirurgii.* – 2010. – no. 1 (18). – P. 67–74.
171. *Kapiteijn E.* et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345, no. 9. – P. 709–715.

172. *Kim Y. W., Kim N. K., Min B. S.* et al. Factors associated with anastomotic recurrence after total mesorectal excision in rectal cancer patients // *J. Surg. Oncol.* – 2009. – Vol. 99, no. 1. – P. 58–64.
173. *Kim Y. S., Kim J. H., Yoon S. M.* et al. Lymph node ratio as a prognostic factor in patients with stage III rectal cancer treated with total mesorectal excision followed by chemoradiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2009. – Vol. 74. – P. 796–802.
174. *Kim S. H., Bae K. B., Kim J. M.* et al. Oncologic outcomes and risk factors for recurrence after Tumor-specific Mesorectal Excision of Rectal Cancer: 782 Cases // *J Korean Soc Coloproctol.* – 2012. – Vol. 28. – P. 100–107.
175. *Klessen C., Rogalla P., Taupitz M.* Local staging of rectal cancer: the current role of MRI // *Eur. Radiol.* – 2007. – Vol. 17, no. 2. – P. 379–389.
176. *Kobayashi H., Mochizuki H., Morita T.* et al. Timing of relapse and outcome after curative resection for colorectal cancer: a Japanese multicenter study // *Dig. Surg.* – 2009. – Vol. 26, no. 3. – P. 249–255.
177. *Krook J. E.* et al. Effective surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 14. – P. 709–715.
178. *Kuo L. J., Liu M. C., Jian J. J.* et al. Is final TNM staging a predictor for survival in locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy? // *Ann Surg Oncol.* – 2007. – no. 14. – P. 2766–2772.
179. *Marijnen C. A., van de Velde C. J.* et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2010. – Vol. 36, no. 5. – P. 470–476.
180. *Kwok S. P., Lau W. Y., Leung K. L., Liew C. T.* et al. Prospective analysis of the distal margin of clearance in anterior resection for rectal cancer // *Br. J. Surg.* – 1996. – Vol. 83, no. 7. – P. 969–972.
181. *Larsson S. C., Wolk A.* Meat consumption and risk of colorectal cancer: a metaanalysis of prospective studies // *Int J Cancer.* – 2006. – no. 119 (11). – P. 2657–2664.

182. *Law W. L., Chu K. W.* Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients // *Annals of Surgery*. – 2004. – Vol. 240. – P. 260–269.

183. *Law W. L., Ho J. W., Chan R.* Outcome of anterior resection for stage II rectal cancer without radiation: the role of adjuvant chemotherapy // *Dis Colon Rectum*. – 2005. – Vol. 48. – P. 218–226.

184. *Lee H. Y., Choi H. J., Park K. J.* et al. Prognostic significance of metastatic lymph node ratio in node-positive colon carcinoma // *Ann. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol. 14, no. 5. – P. 1712–1717.

185. *Leo E., Belli F., Miceli R.* et al. Distal clearance margin of 1 cm or less: a safe distance in lower rectum cancer surgery // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2009. – Vol. 24, no. 3. – P. 317–322.

186. *Lim Y. K., Law W. L., Liu R.* et al. Impact of neoadjuvant treatment on total mesorectal excision for ultra-low rectal cancers // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2010. – no. 8. – P. 23.

187. *Lujan J., Valero G., Hernandez Q., Sanchez A., Frutos M. D., Parrilla P.* Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery in patients with rectal cancer // *Br J Surg.* – 2009. – no. 96. – P. 982–989.

188. *Mackay G., Downey M., Molloy R. G.* Is preoperative radiotherapy necessary in T1-T3 rectal cancer with TME? // *Colorectal Dis.* – 2006. – Vol. 8. – P. 34–36.

189. *Madbouly K. M., Remzi F. H., Erkek B. A.* Recurrence after transanal excision of T1 rectal cancer: should we be concerned? // *Dis Colon Rectum*. – 2005. – no. 48 (4). – P. 711–719.

190. *Madoff R. D.* Rectal cancer: optimum treatment leads to optimum results // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373. – P. 790–792.

191. *Marijnen C. A., den Dulk M., Putter H.* Risk factors for adverse outcome in patients with rectal cancer treated with an abdominoperineal resection in the total mesorectal excision trial // *Ann Surg.* – 2007. – Vol. 246. – P. 83–90.

192. *Marr R., Birbeck K., Garvican J. et al.* The modern abdominoperineal excision: the next challenge after total mesorectal excision // *Ann Surg.* – 2005. – Vol. 242. – P. 74–82.
193. *Martling A., Singnomklao T., Holm T., Rutqvist L. E., Cedermark B.* Prognostic significance of both surgical and pathological assessment of curative resection for rectal cancer // *Br J Surg.* – 2004. – Vol. 91. – P. 1040–1045.
194. *Maslekar S., Sharma A., MacDonald A. et al.* Mesorectal grades predict recurrences after curative resection for rectal cancer // *Dis. Colon Rectum.* – 2007. – Vol. 50, no. 2. – P. 168–175.
195. *McCall J. L., Cox M. R., Wattchow D. A.* Analysis of local recurrence rates after surgery alone for rectal cancer // *Int. J. Colorectal Dis.* – 1995. – № 10. – P. 126–132.
196. *Miles W. E.* A method of performing abdominoperineal excision for carcinoma of the rectum and the terminal portion of the pelvic colon // *Lancet.* – 1908. – no. 2. – P. 1812.
197. *Miles W. E., Eng F. R. C. S.* The radical abdominoperineal operation for cancer of the rectum and of the pelvic colon // *Brit. Med. J.* – 1910. – Vol. 2. – P. 941–943.
198. *Minchinton A. I., Tannock I. F.* Drug penetration in solid tumours // *Nat. Rev. Cancer.* – 2006. – no. 6 (8). – P. 583–592.
199. *Miyoshi M., Ueno H., Hashiguchi Y. et. al.* Extent of mesorectal tumor invasion as a prognostic factor after curative surgery for T3 rectal cancer patients // *Ann Surg.* – 2006. – Vol. 243. – P. 492–498.
200. *Moore H. G., Baxter N. N., Guillem J. G.* Colorectal Cancer: Epidemiology, Etiology, and Molecular Basis. The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery. – New York : Springer Science, 2011. – P. 669–690.
201. *Nagy V. M.* Updating the management of rectal cancer // *J. Gastrointestin. Liver Dis.* – 2008. – Vol. 17, no. 1. – P. 69–74.

202. *Nagtegaal I. D., Quirke P.* What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? // *J Clin Oncol.* – 2008. – no. 26. – P. 303–312.

203. *Nagtegaal I. D., Marijnen C. A., Kranenbar E. K.* et al. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2002. – Vol. 26, no. 3. – P. 350–357.

204. *Nicholls R. J., Tekkis P. P.* Multidisciplinary treatment of cancer of the rectum: a European approach // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* – 2008. – Vol. 17, no. 3. – P. 533–551.

205. *Ono C., Yoshinaga K., Enomoto M.* Discontinuous rectal cancer spread in the mesorectum and the optimal distal clearance margin in situ // *Dis. Colon Rectum.* – 2002. – Vol. 45, no. 6. – P. 742–743.

206. *Pahlman L., Bohe M., Gedermark B., Dahlberg M.* et al. The Swedish Rectal Cancer Registry // *Br. J. Surg.* – 2007. – Vol. 94, no. 10. – P. 1285–1292.

207. *Parc R.* et al. Resection with coloanal anal anastomosis with colonic reservoir for rectal carcinoma // *Br. J. Surg.* – 1986. – Vol. 73, no. 2. – P. 139–141.

208. *Parkin D. M., Bray F., Ferlay J.* et al. Global Cancer Statistics, 2002 // *CA Cancer J. Clin.* – 2005. – Vol. 55, no. 2. – P. 74–108.

209. *Pare Y., Zutshi M., Zalinski S.* et al. Preoperative radiotherapy is associated with worse functional results after coloanal anastomosis for rectal cancer // *Dis Colon Rectum.* – 2009. – no. 52. – P. 2004–2014.

210. *Paty P., Nash G. M., Baron P.* et al. Long-term results of local excision for rectal cancer // *Ann Surg.* – 2002. – no. 236 (4). – P. 522–529.

211. *Peeters K. C., Marijnen C. A., Nagtegaal I. D.* et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma // *Ann. Surg.* – 2007. – no. 246 (5). – P. 693–701.

212. *Perez R. O., Habr-Gama A., Lynn P. B.* et al. Transanal endoscopic microsurgery for residual rectal cancer (ypT02) following neoadjuvant

chemoradiation therapy: another world of caution // *Dis Colon Rectum*. – 2013. – no. 56 (1). – P. 6–13.

213. *Pettersson D., Gedemark B., Holm T.* et al. Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer // *Br. J. Surg.* – 2010. – Vol. 97, no. 4. – P. 580–587.

214. *Pollet W. G., Nicholls R. J.* The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection of carcinoma of the rectum // *Ann. Surg.* – 1983. – Vol. 198, no. 2. – P. 159–163.

215. *Pollheimer M. J., Kornprat P., Pollheimer V. S.* et al. Clinical significance of pT sub-classification in surgical pathology of colorectal cancer // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2010. – Vol. 25, no. 2. – P. 187–196.

216. *Popek S., Tsikitis V. L.* Neoadjuvant vs adjuvant pelvic radiotherapy for locally advanced rectal cancer: Which is superior? // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – no. 17 (7). – P. 848–854.

217. *Potter J. D., Hunter D. H.* Colorectal cancer: epidemiology // *Genetics of colorectal cancer*. – New York : Springer Science+Business Media, LLC, 2009. – P. 5–25.

218. *Quirke P., Steele R., Monson J.* et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO 16 randomized clinical trial // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373, no. 9666. – P. 821–828.

219. Rectal cancer: ESMO Clinical Recommendation for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol.* – 2009. – Vol. 20 (Suppl 4). – P. 54–56.

220. *Rodel C., Martus P., Papadopoulos T.* et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer // *J Clin Oncol.* – 2005. – no. 23. – P. 8688–8696.

221. *Roh M. S., Colangelo L. H., O'Connell M. J.* et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03 // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – no. 27. – P. 5124–5130.

222. *Rutkowski A., Bujko K., Nowacki M. P.* et al. Distal bowel surgical margin shorter than 1 cm after preoperative radiation for rectal cancer: Is it safe? // *Ann. Surg. Oncol.* – 2008. – Vol. 15, no. 11. – P. 3124–3131.

223. *Saito N., Moriya Y., Shirouzu K.* et al. Intersphincteric resection in patients with very low rectal cancer: a review of the Japanese experience // *Dis. Colon Rectum.* – 2006. – Vol. 49, no. 10. – P. S13–S22.

224. *Saclarides T. J.* TEM/local excision: indications, techniques, outcomes, and the future // *J. Surg. Oncol.* – 2007. – no. 96 (8). – P. 644–650.

225. *Sauer R., Becker H., Hohenberger W.* et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – no. 351. – P. 1731–1740.

226. *Scott N. A., Susnerwala S., Gollins S.* et al. Preoperative neo-adjuvant therapy for curable rectal cancer reaching a consensus 2008 // *Colorectal Dis.* – 2009. – Vol. 11, no. 3. – P. 245–248.

227. *Schmidt C., Daun A., Malchow B.* et al. Sexual impairment and its effects on quality of life in patients with rectal cancer // *Dtsch Arztebl Int.* – 2010. – Vol. 107. – P. 123–130.

228. *Seman M., Bretagnol F., Guedj N., Maggiori L., Ferron M., Panis Y.* Transanal endoscopic microsurgery (TEM) for rectal tumor: the first French single-center experience // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2010. – no. 34 (8–9). – P. 488–93.

229. *Shirouzu K.* et al. Distal spread of rectal cancer and optimal distal margin of resection for sphincter-preserving surgery // *Cancer.* – 1995. – Vol. 76, no. 3. – P. 388–392.

230. *Sengupta S., Tjandra J. J.* Local excision of rectal cancer: what is the evidence? // *Dis Colon Rectum.* – 2001. – Vol. 44. – P. 1345–1361.

231. *Sebag-Montefiore D., Stephens R. J., Steele R.* et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial // *Lancet.* – 2009. – no. 373 (9666). – P. 811–820.

232. *Shivnani A. T., Small W. J., Stryker S. J. et al.* Preoperative chemoradiation for rectal cancer: Results of multimodality management and analysis of prognostic factors // *Amer. J. Surg.* – 2007. – Vol. 193, no. 3. – P. 389–393.

233. *Sprenger T., Rothe H., Jung K. et al.* Stage II/III rectal cancer with intermediate response to preoperative radiochemotherapy: Do we have indications for individual risk stratification? // *World Journal of Surgical Oncology.* – 2010. – no. 8. – P. 27.

234. *Stelzner S. et al.* Extended abdominoperineal excision vs. standart abdominoperineal excision in rectal cancer // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2011. – no. 8. – P. 27.

235. *Sugarbaker P. H., Van der Speeten K., Stuart O. A.* Pharmacologic rationale for treatments of peritoneal surface malignancy from colorectal cancer // *World J Gastrointest Oncol.* – 2010. – no. 15. – P. 19–30.

236. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 980–987.

237. *Takahashi M., Fujimoto S., Kobayashi K.* Clinical outcome of intraoperative pelvic hyperthermochemotherapy for patients with Dukes' C rectal cancer // *Int J Hyperthermia.* – 1994. – no. 10 (6). – P. 749–754.

238. *Takahashi M., Fujimoto S., Mutou T.* Pelvic hyperthermochemotherapy combined with surgery for rectal cancer // *Gan To Kagaku Ryoho.* – 1994. – no. 21 (13). – P. 2298–2300.

239. *Tekkis P. P., Heriot A. G., Smith J. et al.* Comparison of circumferential margin involvement between restorative and nonrestorative resections for rectal cancer // *Colorectal Dis.* – 2005. – no. 7 (4). – P. 369–374.

240. *Terzi C., Unek T., Sagol O. et al.* Is rectal washout necessary in anterior resection for rectal cancer? A prospective clinical study // *World J Surg.* – 2006. – no. 30. – P. 233–241.

241. *Tilney H. S., Tekkis P. P., Sains P. S.* et al. Factors affecting circumferential resection margin involvement after rectal cancer excision // *Dis Colon Rectum.* – 2007. – no. 50 (1). – P. 29–36.

242. *Tjandra J. J., Kilkenny J. W., Buie W. D.* et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised) // *Dis Colon Rectum.* – 2005. – no. 48 (3). – P. 411–423.

243. *Tsai B. M., Finne C. O., Nordenstam J. F., Christoforidis D., Madoff R. D., Mellgren A.* Transanal endoscopic microsurgery resection of rectal tumors: outcomes and recommendations // *Dis Colon Rectum.* – 2010. – no. 53 (1). – P. 16–23.

244. *Tytherleigh M. G., Warren B. F., Mortensen N. J.* Management of early rectal cancer // *Br. J. Surg.* – 2008. – Vol. 95. – P. 409–423.

245. *Ueno H., Mochizuki H., Hashiguchi Y., Ishiguro M.* et al. Potential prognostic benefit of lateral pelvic node dissection for rectal cancer located below the peritoneal reflection // *Ann Surg.* – 2007. – Vol. 245. – P. 80–87.

246. *Ueno M., Oya M., Azekura K.* et al. Incidence and prognostic significance of lateral lymph node metastasis in patients with advanced low rectal cancer // *Br J Surg.* – 2005. – no. 92. – P. 756–763.

247. *Valenti V., Hernandez-Lizoain J. L., Baixauli J.* et al. Analysis of early postoperative morbidity among patients with rectal cancer treated with and without neoadjuvant chemoradiotherapy // *Ann. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol. 14, no. 5. – P. 1744–1751.

248. *Valentini V., Aristei C., Glimelius B.* et al. Multidisciplinary rectal cancer management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECAC2) // *Radiother. Oncol.* – 2009. – Vol. 92, no. 2. – P. 148–163.

249. *Van der Speeten K., Stuart O. A., Sugarbaker P. H.* Using pharmacologic data to plan clinical treatments for patients with peritoneal surface malignancy // *Curr Drug Discov Technol.* – 2009. – no. 6 (1). – P. 72–81.

250. *Veenhof A. A.* Laparoscopic vs open total mesorectal excision; a comparative study on short-term outcomes // Abstracts of The 10-th World Congress of Endoscopic Surgery. – Berlin, 2006. – P. 61–62.

251. *Vernava A. M.* et al. A prospective evaluation of distal margins in carcinoma of the rectum // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1992. – Vol. 175, no. 4. – P. 333–336.

252. *Verwaal V. J., van Ruth S., Witkamp A.* Long-Term Survival of Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin // *Annals of Surgical Oncology.* – 2005. – no. 12. – P. 65–71.

253. *Visser O., Bakx R., Zoetmulder F. A.* et al. The Influence of total mesorectal excision on local recurrence and survival in rectal cancer patients: a population-based study in Greater Amsterdam // *J. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol. 95. – no. 6. – P. 447–454.

254. *Wang C., Zhou Z. G., Wang Z.* et al. Patterns of neoplastic foci and lymph node micrometastasis within mesorectum // *Langenbecks Arch Surg.* – 2005. – Vol. 390. – P. 312–318.

255. *Wang C., Zhou Z. G., Wang Z.* et al. Nodal spread and micrometastasis within mesorectum // *World J Gastroenterol.* – 2005. – no. 11. – P. 3586–3590.

256. *Wang C., Zhou Z. G., Yu Y. Y.* et al. Patterns of lateral pelvic lymph node metastases and micrometastases for patients with lower rectal cancer // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol. 33, no. 4. – P. 463–467.

257. *Wasserberg N., Gutman H.* Resection margin in modern rectal cancer surgery // *J. Surg. Oncol.* – 2008. – Vol. 98, no. 8. – P. 611–615.

258. *West N. P., Anderin C., Smith K. J.* et al. Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer // *Br. J. Surg.* – 2010. – Vol. 97, no. 4. – P. 588–589.

259. *West N. P., Finan P. J., Anderin C.* et al. Cylindrical abdominoperineal excision for low rectal cancer: Evidence of its oncological superiority // *J Clin Oncol.* – 2008. – no. 26. – P. 3517–3522.

260. Wibe A., Rendedal P.R., Svensson E. et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer // *Br. J. Surg.* 2002. - Vol.89. - P. 327-334.
261. Wibe A., Carlsen E., Dahl O. et al. Nationwide quality assurance of rectal cancer treatment // *Colorectal Dis.* – 2006. – no. 8 (3). – P. 224–229.
262. Wolin K. Y. et al. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis // *Br J Cancer.* – 2009. – no. 100 (4). – P. 611–616.
263. Wong R. K., Tandan V., De Silva S. et al. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2007. – Apr 18; (2).
264. Wu Y., Wu Y. Y., Li S. et al. TEM and conventional rectal surgery for rectal cancer: a meta-analysis // *Hepatogastroenterology.* – 2011. – no. 58 (106). – P. 364–368.
265. Xiaohong Hu, Dan Li, Feng Zhou, Changyou Gao. Biological hydrogel synthesized from hyaluronic acid, gelatin and chondroitin sulfate by click chemistry // *Acta Biomaterialia.* – 2011. – Vol. 7, issue 4. – P. 1618–1626.
266. Zaheer S., Pemberton J. H., Farouk R. et al. Surgical treatment of adenocarcinoma of the rectum // *Ann Surg.* – 1998. – no. 227 (6). – P. 800–811.