

НАЗАРОВ ИЛЬЯ ВЛАДИМИРОВИЧ

**ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С МЕСТНЫМ РЕЦИДИВОМ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ**

14.01.17 – Хирургия

14.01.12 – Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2019 г.

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, д.м.н., профессор Ю.А. Шельгин).

**Научные руководители:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Ачкасов Сергей Иванович**

Доктор медицинских наук

**Чернышов Станислав Викторович**

**Официальные оппоненты:**

**Кригер Андрей Германович** - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель отделения абдоминальной хирургии.

**Сидоров Дмитрий Владимирович** – доктор медицинских наук, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий абдоминальным хирургическим отделением.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Российский научный центр рентгенорадиологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «6» февраля 2020 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.021.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения "Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих" Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 123423, Москва, ул. Саляма Адиля, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного учреждения "Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих" Министерства здравоохранения Российской Федерации (123423, Москва, ул. Саляма Адиля, дом 2.) и на сайте <http://www.new.gnck.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г. Ученый секретарь диссертационного совета,

Кандидат медицинских наук

**Костарев Иван Васильевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность

Рак толстой кишки (РТК) является одной из наиболее распространённых форм злокачественных новообразований. В Российской Федерации наблюдается ежегодный прирост вновь выявленных случаев РТК [Каприн А.Д., 2018]. Несмотря на постоянное развитие медицинских технологий и повышение эффективности химиотерапевтических средств, у 30% больных регистрируется рецидив онкологического заболевания, что значительно увеличивает риск смерти от прогрессирования рака. Местные рецидивы (МР) развиваются существенно реже отдалённых метастазов, в 2,1-10,9% случаев. При запоздалой диагностике МР в 75% случаев операцию по его удалению выполнить не представляется возможным. Прогноз выживаемости у таких пациентов крайне неблагоприятный – до 97% больных погибают в течение года после обнаружения МР [M.G. Elferink, 2012].

Хирургические вмешательства у большинства больных сопряжены с необходимостью выполнения мультиорганных резекций, что неминуемо повышает риск возникновения интраоперационных и послеоперационных осложнений. Изменённая анатомия органов брюшной полости только увеличивает сложность осуществления безопасной диссекции тканей. Показано, что радикальное удаление МР (R0) возможно только у 1/3 тщательно отобранных больных [A.Sjovall, 2007]. Общая выживаемость в группе R0 резекций составляет 19-66 мес., в то время, как в группе нерадикальных операций (R1, R2) этот показатель варьирует в пределах 20-30 и 8-23 месяцев, соответственно [Т.Аkiyoshi, 2011]. Вне зависимости от полноты удаления МР, в четверти случаев наблюдаются повторные МР [W.V.Bowne, 2005]. У половины больных с метастатическим карциноматозом также возникает возврат заболевания, даже несмотря на выполненную в ходе операции тотальную циторедукцию в сочетании с внутрибрюшной и системной химиотерапией. Локализация МР в пределах брюшной полости и повторный характер поражения нередко ограничивают возможности применения неоадьювантной лучевой терапии, поскольку в этой ситуации суммарная общая доза лучевой нагрузки к моменту возникновения повторного рецидива уже может быть превышена, а в поле облучения могут находиться петли тонкой кишки и другие жизненно важные органы.

Местные рецидивы рака ободочной кишки обладают значительной клинической вариативностью, обусловленной, прежде всего, локализацией опухолевого процесса, из-за чего их принято группировать по месту возникновения, а не по этио-патогенетическому принципу. Указанная особенность классифицирования МР приводит к тому, что к местному

возврату злокачественного процесса зачастую относят проявления отдалённого метастазирования, такие как поражение забрюшинных лимфатических узлов и метакронный карциноматоз брюшины [T.R. Chesney, 2015]. Неоднородность больных с МР рака ободочной кишки значительно затрудняет систематический анализ немногочисленных литературных данных, посвященных проблеме его лечения. Кроме того, на сегодняшний день не существует общепринятых стандартов лечения пациентов с местными рецидивами рака ободочной кишки, нет ясности каковы пределы и возможности лечебных мероприятий у данного контингента больных и всегда ли оправданы повторные оперативные вмешательства.

### **Цель исследования**

Улучшить результаты лечения пациентов с местными рецидивами рака ободочной кишки.

### **Задачи исследования**

1. Проанализировать непосредственные результаты лечения больных с МР рака ободочной кишки.
2. Проследить отдалённые результаты лечения пациентов с МР рака ободочной кишки.
3. Оценить частоту выполнения радикальных (R0) операций при МР рака ободочной кишки.
4. Выявить факторы негативного прогноза у больных с МР рака ободочной кишки.

### **Научная новизна.**

Впервые в нашей стране проведено ретроспективное когортное исследование, оценивающее отдаленные результаты лечения пациентов с местными рецидивами рака ободочной кишки. Установлена 5-ти летняя общая и безрецидивная выживаемость у больных с МР рака ободочной кишки, оперированных по поводу местного рецидива; выявлены факторы, влияющие на отдалённые результаты лечения этой категории больных. Произведена оценка целесообразности применения внутрибрюшной химиотерапии при МР рака ободочной кишки.

### **Практическая значимость.**

Установленные в ходе исследования негативные факторы прогноза выживаемости пациентов, оперированных по поводу местных рецидивов рака ободочной кишки, позволят на этапе предоперационного обследования определить группу больных, кому не оправдано удаление рецидивной опухоли, что уменьшит число необоснованных вмешательств.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Удаление МР рака ободочной кишки в пределах неизменённых тканей (R0) позволяет добиться показателей выживаемости, сопоставимых с результатами лечения первичного рака толстой кишки.
2. Радикальное удаление МР рака ободочной кишки является наиболее значимым фактором прогноза общей выживаемости.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Научные положения и рекомендации, содержащиеся в диссертации, включены в учебный процесс на кафедре колопроктологии ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Результаты диссертационной работы применяются в практической работе отделения онкологии и хирургии ободочной кишки и консультативной поликлиники ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, а также в работе колопроктологических отделений №5 и №7 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №24 департамента здравоохранения города Москвы».

### **Материалы диссертационного исследования были представлены на:**

- Международном объединённом конгрессе Ассоциации колопроктологов России и первом ESCP/ECCO региональном мастер-классе, 18 апреля 2015 г., г. Москва
- 9-ом международном конгрессе европейской ассоциации колопроктологов ESCP 23-25 сентября 2015г, Дублин, Ирландия;
- Научной конференции ГНЦК им. А.Н. Рыжих 21.12.2015г;
- Международном конгрессе в честь 25-летия Центрального и Восточного Европейского Клуба колопроктологов, 27 апреля 2018 г. Чехия, Брно;
- 30-ом Всемирном юбилейном конгрессе международной организации хирургов, онкологов и гастроэнтерологов (IASGO), 11 сентября 2018 года, г. Москва.

### **Апробация диссертационной работы**

Апробация работы состоялась 10 июня 2019 года на расширенном заседании ученого совета федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертационное исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом ФГБУ ГНЦК им. А.Н. Рыжих Минздрава России 03.07.2015 г.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 5 работ в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для представления материалов кандидатских диссертационных работ.

### **Соответствие диссертации Паспорту научной специальности**

Область диссертационного исследования Назарова Ильи Владимировича включает изучение результатов хирургического лечения больных с местным рецидивом рака ободочной кишки в медицинских учреждениях Российской Федерации, что соответствует пункту 4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику» паспорта специальности 14.01.17 – Хирургия, а также, пункту 4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии» паспорта специальности 14.01.12 – Онкология.

### **Личный вклад автора**

Автором проведено обследование больных МР рака ободочной кишки, включенных в исследование: изучены анамнестические и демографические данные, клинические проявления; проанализированы результаты лабораторных и инструментальных исследований. Автором разработана форма первичной документации материала исследования и электронная база данных. Лично автором проведен полный математический анализ факторов риска возникновения МР рака ободочной кишки, оценены результаты хирургического лечения пациентов с МР рака ободочной кишки, изложены выводы и практические рекомендации по результатам исследования. Автор участвовал в оперативных вмешательствах по удалению МР рака ободочной кишки в качестве ассистента и оперирующего хирурга.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, двух приложений и изложена на 116 страницах текста, набранного на компьютере в редакторе Word MS Office 2013 для Windows шрифтом Times New Roman, кеглем №14. Содержит 23 таблицы, 38 рисунков; указатель литературы содержит ссылки на 98 источников, из которых 12 - отечественные публикации и 86 - зарубежные.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Дизайн исследования

В исследование вошли больные с МР рака ободочной кишки, находившиеся на лечении в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, на базе отдела хирургии и онкологии ободочной кишки с января 2009 по март 2018 года.

Под МР рака ободочной кишки мы подразумевали злокачественные новообразования, возникшие вследствие нерадикального удаления первичной опухоли ободочной кишки и зоны её регионарного метастазирования, а именно из остаточной ткани, располагающейся в ложе удалённого новообразования – в структурах, вовлечённых ранее в первичную опухоль, в краях резекции кишки, а также в регионарных лимфатических узлах неудалённой брыжейки. Кроме того, как и большинство авторов, относили к МР поражение забрюшинных лимфатических узлов и локализованный метакронный карциноматоз без метастазов в другие органы.

Данное исследование является нерандомизированным ретроспективным, когортным. После окончания стационарного лечения, во время которого оценивались основные параметры интра- и послеоперационного периода, был осуществлен диспансерный мониторинг пациентов, период наблюдения достигал 5 лет и более (от 4-х до 101 мес.), с медианой прослеженности 30,8 (18,7;44,6) месяцев.

Первичной конечной точкой исследования являлась общая выживаемость, определённая за время наблюдения. Вторичными конечными точками служили: безрецидивная выживаемость (отдалённые метастазы или повторный местный рецидив), непосредственные результаты лечения – были оценены частота и характер послеоперационных осложнений, возникших в первые 30 суток после вмешательства.

### Характеристика групп пациентов

Характеристика пациентов: в исследование включены больные с местными рецидивами рака ободочной кишки, которым планировалось удаление рецидивной опухоли. Исследование проводилось среди лиц старше 18 лет, строго удовлетворявших критериям включения.

Критерии включения: наличие местного рецидива рака ободочной кишки; установленные показания к удалению местного рецидива рака ободочной кишки; статус ECOG 0-3; информированное согласие на участие в исследовании, контактная информация пациента и, как минимум, двух его родственников или доверенных лиц.

Критерии невключения: сопутствующие заболевания, являющиеся абсолютным противопоказанием к выполнению оперативного вмешательства; наличие синхронных и

метахронных злокачественных опухолей; обнаружение на предоперационном этапе нерезектабельных отдалённых метастазов; синхронный перитонеальный карциноматоз во время удаления первичной опухоли; рецидив опухоли после эндоскопического удаления злокачественного новообразования.

Критерии исключения: отсутствие гистологического подтверждения рака при окончательном патоморфологическом исследовании операционного материала.

В указанный промежуток времени у 81 больного был диагностирован местный рецидива рака ободочной кишки. Из них, 50 пациентов не имели отдалённых метастазов и были запланированы на выполнение оперативного вмешательства по удалению рецидивной опухоли. В 2(4%) случаях при окончательном патоморфологическом исследовании диагноз «местный рецидив» подтверждён не был, в связи с чем эти больные были исключены из исследования. В четырёх (7,7%) случаях местный рецидив оказался интраоперационной находкой во время реконструктивно-восстановительной операции. Таким образом, в исследование было включено 52 пациента.

Среди пациентов, включенных в исследование женщин было - 31(59,6%), мужчин - 21(40,4%). Средний возраст больных составил  $59 \pm 13,3$  (27 - 82) лет. При этом, число больных в возрасте до 60 лет составило 28(54%).

У 19(37%) больных операция по удалению первичной опухоли была выполнена по экстренным показаниям. В связи с острой кишечной непроходимостью - 14 пациентов, в 5 случаях произошла перфорация опухоли с развитием распространённого калового перитонита. Следует отметить, что в 34(65%) случаях операция выполнялась в неспециализированных стационарах, и лишь в 18(35%) - в специализированных онкологических учреждениях. Примечательно, что 17(50%) больных, поступавших в неспециализированные стационары, были оперированы в плановом порядке.

У 7(13,5%) больных в медицинской документации отсутствовали данные о морфологическом строении первичной опухоли или не была отражена оценка вовлечения регионарных лимфатических узлов (Nx). У 32(61,5%) пациентов патоморфологом было описано менее 12 лимфатических узлов. Стадия N0 встречалась наиболее часто, в 22-х случаях, однако, в 19(86,4%) препаратах было обследовано менее 12 лимфатических узлов.

Количество исследованных лимфатических узлов отличалось в зависимости от типа лечебного учреждения, где выполнялось хирургическое вмешательство.

Односторонний дисперсионный анализ Краскела — Уоллиса позволил установить, что среднее число найденных лимфоузлов в неспециализированных стационарах - 7,4 - оказалось достоверно ниже, чем в специализированных, а именно в ГНЦК, где в препарате в среднем было выявлено 23,1 лимфатических узла ( $p=0,003$ ). Недостаточное количество

описанных лимфатических узлов может свидетельствовать прежде всего об ограниченном объёме выполненной лимфодиссекции при операции по удалению рака ободочной кишки, а также, о низком качестве проведённого патоморфологического исследования.

Наиболее молодому пациенту с МР рака ободочной кишки было 27 лет. Случай этот примечателен тем, что МР развился у больного с наследственной формой неполипозного рака толстой кишки – синдромом Линча.

Минимальный промежуток времени от выполнения операции по поводу первичной опухоли до выявления местного рецидива - 2,2 месяца, был зарегистрирован у пациента, перенесшего R1 удаление местно-распространённого рака сигмовидной кишки с вовлечением мочевого пузыря и передней брюшной стенки. Максимальный срок возникновения МР – 99 месяцев (8 лет и 3 месяца). Наиболее часто МР выявлялись в промежутке времени между первым и вторым годом после операции. Медиана времени между операцией по удалению первичной опухоли и выявлением местного рецидива составила 17,6 месяцев.

У 27(52%) больных клинические проявления рецидивной опухоли отсутствовали, а у 25(48%) пациентов имелись различные сочетания симптомов, среди которых превалировала абдоминальная боль – отмечена в 18(72%) случаях, вздутие живота наблюдалось у 10(19%) больных. Остальные пациенты предъявляли жалобы на наличие кровянистых выделений из заднего прохода, тошноты, рвоты, пальпируемого опухолевидного образования.

На момент диагностики местного рецидива у большинства пациентов уровень РЭА и СА 19-9 не превышал пороговых значений. РЭА был повышен у 24 (46,2%) пациентов, в то время как СА 19-9 - лишь у 4(7,7%).

Чаще всего местные рецидивы встречались в области анастомоза - в 12(23,1%) случаях и в брыжейке ободочной кишки – в 11(21,2%) наблюдениях (Таблица 1.).

**Таблица 1-** Локализация местных рецидивов

Локализация	Количество n	%
В просвете ободочной кишки		
○ В области межкишечного анастомоза	12	23,1
○ В культе отключенной кишки	6	11,5
○ В области кишечной стомы	1	1,9
В брыжейке ободочной кишки	11	21,2
В забрюшинном пространстве		
○ В забрюшинных лимфоузлах	3	5,8
○ Вне забрюшинных лимфоузлов	0	0
На брюшине (метахронный карциноматоз)	2	3,8
В брюшной стенке	7	13,5
В малом тазу	10	19,2

Локализация МР в просвете ободочной кишки и её брыжейке в группе неспециализированных стационаров наблюдалась в 23(76,7%) случаях, что в 3 раза чаще, чем в группе специализированных стационаров, где было 7(23,3%) больных. Суммарное число МР в полости малого таза, забрюшинном пространстве, брюшной стенке и на брюшине оказалось сопоставимо и не зависело от типа медицинского учреждения. Выявленные различия могут быть объяснены как большей агрессивностью рака, манифестирующего в виде острой кишечной непроходимости, так и тем обстоятельством, что хирургия осложнённого рака толстой кишки сопряжена с существенными техническими трудностями, которые могут оказать влияние на радикальность операции. В то же время, как показал анализ медицинской документации, в большинстве случаев операции выполнялись в плановом, а не экстренном порядке.

Стоит обратить внимание на то, что даже в специализированных стационарах, где операции выполняются квалифицированными хирургами, а диагностические службы обладают значительным опытом работы с онкологическими больными, также встречаются рецидивы в просвете ободочной кишки и её брыжейке. При детальном изучении протоколов морфологического исследования удаленного препарата опухоли ободочной кишки в группе больных с рецидивами в области межкишечного анастомоза, оперированных в специализированных стационарах, только в одном случае обнаружен фактор, способный объяснить механизм развития МР - несоблюдение дистальной границы резекции при операции по поводу рака дистальной трети сигмовидной кишки – 1 см, в двух других наблюдениях принципы онкологического радикализма были соблюдены.

Наиболее частой локализацией первичной опухоли оказалась сигмовидная кишка – в 33 случаях. В этой группе преобладали внутрипросветные рецидивы, которых было 17(51,5%). У 8(24,3%) пациентов МР обнаруживался в полости малого таза, а у 5(15,2%) больных он выявлялся в брыжейке ободочной кишки. По 1(3%) случаю пришлось на рецидивы в забрюшинном пространстве, на брюшине и в толще брюшной стенки.

### **Результаты исследования**

В исследование было включено 52 пациента, однако, не всем из них изначально планировалось оперативное вмешательство по удалению МР рака ободочной кишки. В четырёх (7,7%) случаях местный рецидив оказался интраоперационной находкой во время реконструктивно-восстановительной операции: в одном случае рецидив располагался в области купола культи ободочной кишки, и не был диагностирован на этапе предоперационного обследования; в остальных 3-х случаях рецидив располагался в брыжейке кишки. Из 48 больных с МР рака ободочной кишки, предварительно отобранных

для выполнения оперативного вмешательства, удаление рецидивной опухоли оказалось возможным у 44 больных. Таким образом, рецидивная опухоль была удалена у 48 (92,3%) пациентов.

Важной находкой при интраоперационной ревизии у 28 (54%) больных стало обнаружение сохранённых и непереязанных у основания питающих сосудов (нижней брыжеечной артерией (НБА), подвздошно-ободочной артерии), либо наличие достаточно большого фрагмента неудалённой брыжейки ободочной кишки с сохранёнными сосудами (Рисунок 1). На основании полученных данных мы смогли косвенно судить об объёме выполненной лимфодиссекции и высоте перевязки сосудов.



**Рисунок 1** - Интраоперационная фотография больной К., 46 лет. И/Б 1455-15. Сохраненная нижняя брыжеечная артерия и брыжейка левых отделов ободочной кишки.

Из 28(53,9%) случаев, когда в ходе ревизии был выявлен существенный фрагмент неудалённой брыжейки в 24(85,7%) наблюдениях операции выполнялись в неспециализированных стационарах. Из 19 случаев внутрипросветной локализации рецидива указанная находка обнаруживалась у 16(84,2%) пациентов.

Из 11 пациентов с МР в брыжейке ободочной кишки в 9(82%) наблюдениях рецидив располагался в неудалённой брыжейке ободочной кишки, и лишь в 2(18%) случаях МР обнаруживался в лимфатических узлах брыжейки других отделов ободочной кишки, не относящихся к зоне регионарного метастазирования рака первичной локализации. Напротив, брыжейка отсутствовала у 9(90%) из 10 больных с МР в полости малого таза, у всех 3-х пациентов с забрюшинным расположением МР и в 6(86%) случаях, когда рецидив обнаруживался в толще передней брюшной стенки.

Интраоперационные осложнения возникли у четверых (7,7%) больных, оперированных в объёме удаления рецидивной опухоли. В 1 случае произошло непреднамеренное повреждение мочеточника, а в трёх других – возникло кровотечение, одно из которых было массивным, обусловленным повреждением правой общей подвздошной вены и угрожало жизни.

В двух ситуациях при удалении МР возникли обстоятельства, которые вынудили хирурга выполнить нерадикальную операцию. У одного больного в ходе диссекции тканей было установлено вовлечение в опухоль брюшной аорты на протяжении 4-х сантиметров, что послужило причиной отказа от дальнейшей мобилизации МР и выполнения паллиативной резекции. Во втором случае остро развившееся кровотечение из нижней полой вены потребовало срочного удаления препарата с целью обеспечения условий для ушивания дефекта стенки сосуда.

Непосредственные результаты операций при МР рака ободочной кишки представлены в таблице 2.

**Таблица 2 – Характер операций при местных рецидивах рака ободочной кишки**

Характеристика	Количество n=52 (100%)
Удаление МР	48(92)
Эксплоративные/паллиативные	4(7,7)
Комбинированные резекции	29(55,8)
Медиана кровопотери, (min - max), мл	275(30 - 5000)
Резекция 3-х и более органов	16(30,8)
Средняя длительность, мин.	304,6 ±128,5
Радикальность удаления МР*	
• R0	34(70,8)
• R1	12(25)
• R2	2(4,2)
Гистологическое строение опухоли	
• Высоко-дифференцированная аденокарцинома	1(1,9)
• Умеренно-дифференцированная аденокарцинома	35(67,3)
• Низко-дифференцированная аденокарцинома	7(13,5)
• Слизистая аденокарцинома	9(17,3)
*Показатель оценен в группе больных, которым произведено удаление МР (48 пациентов).	

В послеоперационном периоде у 38 (73,1%) больных развились осложнения (Таблица 3). Наиболее часто возникали парез желудочно-кишечного тракта и раневая инфекция.

**Таблица 3 – Характер послеоперационных осложнений**

Вид осложнения	Количество n=38(100%)
Раневая инфекция	15(39,6)
Парез ЖКТ	11(29)
Несостоятельность швов мочевого пузыря	3(7,9)
Внутрибрюшной абсцесс	2(5,3)
Несостоятельность межкишечного анастомоза	1(2,6)
Внутрибрюшное кровотечение	1(2,6)
ТЭЛА	1(2,6)
Пневмония	1(2,6)
Подкожная эвентрация	1(2,6)
Острая спаечная кишечная непроходимость	1(2,6)
Травма мочеточника	1(2,6)

Несмотря на достаточно высокий уровень послеоперационных осложнений, большинство из них соответствовало I-II степени тяжести по шкале Clavien-Dindo. Среди пациентов с неблагоприятным послеоперационным периодом у 14(26,9%) наблюдалось два и более осложнения.

Нагноение послеоперационной раны оказалось наиболее частым осложнением, встречавшимся у 39,6% пациентов. Следует отметить, что в большинстве ситуаций лечение данного рода осложнения не требовало выполнения специальных медицинских манипуляций, а ограничивалось рутинными перевязками. У двух (3,8%) больных возник абсцесс в брюшной полости, потребовавший пункционного дренирования. Причинами повторных вмешательств послужили несостоятельность тонкокишечного анастомоза - в 1 случае, острое внутрибрюшное кровотечение, мочевого перитонит вследствие незамеченного интраоперационного краевого повреждения мочеточника, потребовавшего ретроградного стентирования. В течение 30 дней после операции не было зафиксировано ни одного летального исхода.

В последующем, все пациенты были консультированы онкологом, которым была рекомендована химиотерапия. В большинстве случаев, дальнейшее лечение больных проводилось в районных онкологических диспансерах, которые определяли показания к проведению адьювантного лечения, опираясь на собственное мнение, в результате чего у 12(23,1%) больных химиотерапия не проводилась. У 8(16,7%) больных причиной отказа от химиотерапии послужило наличие послеоперационных осложнений и, как следствие, длительный период восстановления, не позволивший вовремя начать лекарственное лечение. Общий средний койко-день составил 15(7-40) дней. Средняя продолжительность стационарного лечения пациентов с осложнениями равнялась 19(8-40) дням. В случае, если послеоперационный период протекал гладко, койко-день составил 11(7-17) дней.

Прослежена судьба 46(88,5%) из 52 пациентов.

Через год после операции по удалению МР общая выживаемость составила 84,9%(±9), через 3 года этот показатель был равен 57,3%(±9), а актуариальная общая 5-летняя выживаемость достигала 31,4 % (±11). При радикальном удалении рецидивной опухоли однолетняя общая выживаемость составила 95,7%(±4), через 3 года после операции были живых 75,3%(±11) больных, а через 5 лет этот показатель был равен 51,6%(±16). В группе R1/R2 операций 5-летняя выживаемость не прослежена, при этом, 3-летняя общая выживаемость составила 23,3%(±14), 1-летняя – 70%(±14).

Опухоль-специфическая (с момента удаления первичной опухоли ободочной кишки) 5-летняя выживаемость при удалении МР составила 59,9%(±9). Радикальное вмешательство (R0) при МР рака ободочной кишки обеспечивает опухоль-специфическую 5-летнюю выживаемость 62,4% (±9%).

Полученные результаты оказались сопоставимы с показателями опухоль-специфической выживаемости среди всех больных раком толстой кишки, которая, согласно данным литературы, через 5 лет после операции равняется 64,4%. Таким образом, можно предположить, что операции по удалению местных рецидивов рака ободочной кишки позволяют добиться выживаемости у этой категории больных, сопоставимой с результатами лечения первичного рака ободочной кишки.

Через 1 год после удаления МР 53,5%(±8) пациентов не имели признаков рецидива рака ободочной кишки, однако через 5 лет после операции у большинства больных – 17,4%(±8), развился рецидив онкологического заболевания в виде повторного местного рецидива, отдалённых метастазов или сочетания местного и системного проявлений злокачественного процесса. У 6(13,0%) пациентов образовались повторные местные рецидивы без отдалённых метастазов. В 12(25%) случаях помимо повторного местного рецидива отмечено появление отдалённых метастазов. У 16 (34,8%) больных возникли отдалённые метастазы без местного рецидива.

С целью выявления факторов, влияющих на выживаемость пациентов, оперированных по поводу местных рецидивов рака ободочной кишки был проведён Кокс-регрессионный анализ. Однофакторный анализ позволил идентифицировать предикторы, оказывающие влияние на общую выживаемость: высота перевязки сосуда при удалении первичной опухоли ОР 0,3 (95% ДИ 0,1-0,96, p=0,03); характеристика границ резекции при удалении рецидивной опухоли ОР 3,07 (95% ДИ 1,66 - 5,68, p=0,0003). Количественные переменные, отражающие уровень РЭА, СА 19-9 были переведены в ранговые значения эмпирическим способом путём разделения их на группы с нормальными и повышенными показателями онкомаркёров (РЭА $\geq$ 5,5 нг/мл; СА 19-9  $\geq$ 34,0 Ед/мл).

Такие факторы первичной опухоли как локализация (внутри просвета кишки, в брыжейке, в забрюшинных лимфоузлах, в полости малого таза, в брюшной стенке и на брюшине) ОР 0,96 (95% ДИ 0,75-1,23,  $p=0,75$ ), срочность оперативного вмешательства при удалении первичной опухоли (плановая, экстренная) ОР 0,58 (95% ДИ 0,19-1,19,  $p=0,32$ ), гистологический тип удалённой опухоли (высоко-дифференцированная, умеренно-дифференцированная, низко-дифференцированная/слизистая аденокарцинома) ОР 1,62 (95% ДИ 1,01-2,6  $p=0,07$ ) и наличие адъювантной химиотерапии ОР 1,52 (95% ДИ 0,88-2,63,  $p=0,13$ ), уровень онкомаркёров в момент диагностики местного рецидива РЭА - ОР 1,04 (95% ДИ 1,00 - 1,07,  $p=0,2$ ) не оказывали влияния на ОВ.

Единственным фактором первичной опухоли, оказавшим влияние на безрецидивную выживаемость после удаления МР оказался тип стационара, в котором осуществлялось хирургическое вмешательство по поводу рака ободочной кишки, ОР 1,77 (95% ДИ 1,12-2,81,  $p=0,01$ ). Осложнённое течение послеоперационного периода после вмешательства по поводу МР продемонстрировало статистически значимое отрицательное воздействие на безрецидивную выживаемость ОР 0,41 (95% ДИ 0,17-0,98,  $p=0,04$ ). Строгим фактором прогноза безрецидивной выживаемости явилась радикальность удаления МР (R-статус) ОР 1,79 (95% ДИ 1,17-2,73,  $p=0,008$ ).

Факторы, продемонстрировавшие влияние на общую выживаемость больных, были отобраны для мультивариантного Кокс-регрессионного анализа, который подтвердил независимость выявленных параметров.

При многофакторном анализе предикторов безрецидивной выживаемости сохраняет значимость фактор радикальности удаления местного рецидива ОР 2,35 (95% ДИ 1,27-4,3;  $p=0,006$ ). В то же время, фактор специализации хирургического стационара, в котором была выполнена первая операция, и наличие послеоперационных осложнений после удаления МР теряют свою значимость.

Общая 5-летняя выживаемость с момента удаления МР рака ободочной кишки составила 31,4% ( $\pm 11\%$ ), она также статистически значимо отличалась в зависимости от радикальности (R0) удаления рецидивной опухоли ( $p=0,0023$ ) У больных с радикальным удалением МР общая 5-летняя выживаемость составила 51,6% ( $\pm 16\%$ ), а в группе R1/R2 этот показатель достигнут не был.

Неблагоприятные исходы были прослежены во всех случаях, когда по краю резекции определялся опухолевый рост (R2), а также, если расстояние до латеральной границы хирургической диссекции составляло менее 1 мм (R1).

Безрецидивная 5-ти летняя выживаемость составила 17,4% ( $\pm 8\%$ ). Этот показатель был статистически значимо выше ( $p=0,03$ ) в группе R0 операций и составил 28,1% ( $\pm 12\%$ ),

в то время как, в группе R1 у всех больных наблюдалось прогрессирование онкологического процесса.

Из 18 (38%) больных с повторными местными рецидивами у 12(66,7%) удаление первого МР было выполнено в объёме R1. В 6(12,5%) случаях повторные МР не сопровождались отдалённым метастазированием, в связи с чем, эти больные были в последующем оперированы. Примечательно, что у 4-х больных возник очередной, третий по счёту, местный рецидив без отдалённых метастазов. В одном случае, после удаления МР рака сигмовидной кишки в передней брюшной стенке, возникло ещё 4 местных рецидива, которые также были удалены.

Медиана опухоль-специфической выживаемости больных с местным рецидивом рака ободочной кишки, перенесших операции по удалению первичного рака ободочной кишки с высокой перевязкой питающего сосуда составила 56,6 (31,4; 73,9) мес., что оказалась статистически значимо ниже ( $p=0,035$ ), чем в случаях, когда лигирование сосуда производилось в толще брыжейки ободочной кишки (медиана не достигнута, нижний квартиль = 52,1 мес.). Опухоль-специфическая 5-летняя выживаемость в группе высокой перевязки сосуда оказалась равна 48,9% ( $\pm 12$ ), в группе низкой перевязки - 73,6% ( $\pm 12$ ).

Общая актуаральная 5-летняя выживаемость, рассчитываемая с момента операции по удалению МР статистически значимо различалась в группах «низкой» и «высокой» перевязки сосуда, и составила 55,9% ( $\pm 18$ ) в группе больных, у которых при операции по удалению МР была обнаружена сохранная брыжейка ободочной кишки («низкая перевязка сосуда»). В случае, когда причиной МР мог быть фактор, не связанный с техническими погрешностями при удалении первичной опухоли («высокая перевязка сосуда»), показатель 5-летней выживаемости равнялся 12,1% ( $\pm 10$ ), ( $p=0,0045$ ).

В группе «низкой перевязки» сосуда имелась тенденция к повышению безрецидивной выживаемости, медиана которой составила 15,2 мес., в то время как в группе «высокой перевязки» сосуда медиана безрецидивной выживаемости после удаления МР оказалась равна 11,9 мес. ( $p=0,06$ ). У 9,3% ( $\pm 8$ ) пациентов из группы «высокой перевязки» сосуда через 3 года после операции по удалению МР не было зарегистрировано рецидива онкологического заболевания, в то время как в группе «низкой перевязки» сосуда 35,7% ( $\pm 14$ ) больных не имеют признаков прогрессирования рака.

Наличие позитивного влияния на общую и безрецидивную выживаемость фактора низкой перевязки сосуда, косвенно свидетельствующего о недостаточной радикальности операции по удалению первичной опухоли ободочной кишки, можно назвать, на первый взгляд, парадоксальным. Вместе с тем, вероятным объяснением полученных результатов может служить наличие различных механизмов рецидивирования. Так, возникновение

рецидива после операции, не сопровождавшейся высокой перевязкой сосуда, скорее всего, обусловлено нерадикальностью выполненного вмешательства, в то время как рецидивы, возникшие после условно-радикальной операции, связаны с «агрессивной биологией» опухоли. А то обстоятельство, что у всех пациентов с высокой перевязкой сосудов развился повторный рецидив заболевания только подтверждает это предположение. С целью доказательства этой гипотезы, больные с МР рака ободочной кишки были разделены на две группы: рецидивы после условно-нерадикальных и радикальных вмешательств. В первую группу вошли пациенты с рецидивами, располагающимися в просвете ободочной кишки и её брыжейке; во вторую – больные с МР, локализующимися внекишечно - в забрюшинных лимфоузлах, на брюшине, в полости малого таза и в брюшной стенке. При сравнении этих групп пациентов не были обнаружены статистически значимые отличия в опухоль-специфической выживаемости, однако имелась тенденция к её повышению в первой группе – 93(48,6; не достигнута) мес., по сравнению со второй группой, где этот показатель составил 56,4(31,1;83) мес. ( $p=0,0504$ ). Актуаральная 5-летняя опухоль-специфическая выживаемость у больных с МР в просвете и брыжейке кишки оказалась 65,9%(±13), при другой локализации – 54,4%(±13).

Следует при этом отметить, что общая 5-летняя выживаемость после удаления МР статистически значимо выше у больных с МР, располагающимися в просвете ободочной кишки и её брыжейке в сравнении с ситуациями, когда местная рецидивная опухоль локализуется в забрюшинных лимфоузлах, на брюшине, в полости малого таза и в брюшной стенке - 46,2%(±17%) и 15,7%(±13%), соответственно. Медиана выживаемости в первой группе составила 52,4(30,9; не достигнут) мес.; во второй - 22,3(14,6; 51,2) мес. ( $p=0,04$ ).

Безрецидивная выживаемость в группе больных с рецидивами, возникшими в просвете кишки и её брыжейке, составила 19,1(7,2; не достигнут) месяцев, в то время как при локализации МР на брюшине, в забрюшинном пространстве, в полости малого таза и брюшной стенке этот показатель не превышал 11,8(5,6; 22,8) месяцев. Следует отметить, что разница в группах не была статистически значимой ( $p=0,14235$ ). Примечательно, что у всех больных во второй группе возник повторный рецидив онкологического заболевания.

Полученные данные позволяют судить о том, что МР рака ободочной кишки представляет собой группу состояний, имеющих различные этио-патогенетические механизмы. В случае, когда МР рака ободочной кишки возникает из-за недостаточно адекватно с онкологической точки зрения выполненного объёма операции по удалению первичного рака ободочной кишки, существует большая вероятность того, что больной проживёт 5 лет после удаления местно-рецидивной опухоли. Можно предположить, что отсутствие различий в безрецидивной выживаемости между группами при большем

показателе общей выживаемости у больных с рецидивами после условно-нерадикальных вмешательств также обусловлено более благоприятным течением болезни, поскольку даже при возникновении повторного рецидива этим пациентам удаётся выполнить радикальное вмешательство, либо добиться стабилизации процесса путём назначения лекарственной противоопухолевой терапии.

В 12(23,1%) случаях операция по удалению рецидивной опухоли была дополнена внутривнутрибрюшной химиотерапией (ВБХТ) с использованием нагретого до 42°C диализата Митомицина С в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в разведении 1,5% раствором глюкозы (700мг/м<sup>2</sup>) с экспозицией 2 часа. Решение о необходимости ВБХТ принималось оперирующим хирургом и основывалось на его собственном представлении об эффективности этой методики у пациентов с МР рака ободочной кишки. При анализе выживаемости больных с ВБХТ и без неё статистически значимых различий в сравниваемых показателях выживаемости получено не было. Опухоль-специфическая выживаемость в группе внутривнутрибрюшной химиотерапии составила 58,9(31,4; не достигнута) мес., 5-летняя опухоль-специфическая выживаемость – 62,8%(±13); в группе без внутривнутрибрюшной терапии эти показатели оставили 69,7(46,4;102,8) мес., (p=0,64) и 52,7%(±13), соответственно.

Аналогичные результаты получены для общей выживаемости: в группе внутривнутрибрюшной химиотерапии она составила 38,6 (12,9; не достигнут) мес., 5-летняя общая выживаемость – 29,9%(±10); в группе без внутривнутрибрюшной терапии эти показатели оставили 42,7 (15,6; не достигнут) (p=0,6), и 31,1%(±11) мес.

Схожие результаты получены при анализе влияния внутривнутрибрюшной химиотерапии на безрецидивную выживаемость. Безрецидивная выживаемость в группе внутривнутрибрюшной химиотерапии составила 9,9(7,2; не достигнута) мес., 3-летняя выживаемость – 26,2%(±16); в группе без внутривнутрибрюшной терапии эти показатели оставили 15,4(7,3;37,4) мес. и 28,7%(±10) соответственно (p=0,6).

Отсутствие статистически значимых различий в результатах лечения в группе с внутривнутрибрюшной химиотерапией и без неё на выживаемость при МР рака ободочной кишки говорит лишь об отсутствии доказательств влияния этого метода на результаты лечения, а не является подтверждением неэффективности интраоперационной ВБХТ. Проведённый анализ послужил лишь первой попыткой оценить эффективность этого способа лечения у больных с МР рака ободочной кишки, однако, методология научной работы не предполагала изучение влияния ВБХТ в качестве конечной точки исследования.

## ВЫВОДЫ

1. После операции по удалению МР рака ободочной кишки у 38(73,1%) больных возникли осложнения, среди них, у 14(26,9%) наблюдалось сочетание двух и более осложнений. На осложнения I-II ст. по шкале Clavien-Dindo пришлось 65,8% случаев; III – 28,9%, IV – 5,3% случаев. Послеоперационной летальности не было.
2. Общая актуаральная 5-летняя выживаемость пациентов после операции по удалению МР рака ободочной кишки составляет 31,4 % ( $\pm 11$ ). Медиана общей выживаемости для всех пациентов равна 42,7(20,1; не достигнут) мес.  
Опухоль-специфическая выживаемость через 5 лет после операции по удалению первичной опухоли равна 59,7%( $\pm 9$ ). Медиана этого показателя - 69,3(41,4;128,2) мес.  
Безрецидивная выживаемость (с момента удаления МР) составляет 17,5%( $\pm 8$ ), медиана - 15,2(7,3;38,9) мес.
3. Частота радикальных операций у тщательно отобранной группы пациентов с МР рака ободочной кишки составляет 70,8%. В 25% случаев при патоморфологическом исследовании наблюдается вовлечение края резекции (R1). У 4,2% больных с МР удаление опухоли потребовало выполнения циторедуктивной операции (R2).
4. Характеристика границ резекции после удаления МР оказывает влияние на ОВ (ОР=2,74; 95% ДИ 1,12-6,73,  $p=0,03$ ) и на БВ (ОР=2,35; 95% ДИ 1,27-4,3;  $p=0,006$ ). Радикальное удаление МР (R0) является фактором благоприятного прогноза, позволяющим добиться показателей общей 5-летней выживаемости, равной 51,6%( $\pm 16\%$ ). В группе R0 25% больных прожили после удаления МР 43,2 месяца (медиана не достигнута), в группе нерадикальных вмешательств медиана составила – 15,4(10,3;23,8) месяцев ( $p=0,0023$ ). При радикальном удалении МР БВ с момента удаления МР составила 24,4(7,7; не достигнут) месяца, а в группе R1 – 9,4(7,3;38,9) месяца ( $p=0,01$ ).
5. Высота перевязки сосуда при операции по удалению первичной опухоли ободочной кишки является фактором, оказывающим влияние на ОВ (ОР=0,25; 95% ДИ 0,08-0,78,  $p=0,03$ ). Удаление первичной опухоли ободочной кишки с низкой перевязкой сосуда является фактором благоприятного прогноза ОВ у больных с МР рака ободочной кишки. В группе больных с низкой перевязкой сосуда общая 5-летняя выживаемость составила 55,9%( $\pm 18\%$ ), что статистически

достоверно выше, чем у пациентов в группе высокой перевязки - 12,1%(±10%), (p=0,0045).

6. Общая 5-летняя выживаемость после удаления МР статистически значимо выше у больных с МР, располагающимися в просвете ободочной кишки и её брыжейке в отличие от таковой при локализации МР в забрюшинных лимфоузлах, на брюшине, в полости малого таза и в брюшной стенке - 46,2%(±17%) и 15,7%(±13%), соответственно. Медиана выживаемости в первой группе составила 52,4(30,9; не достигнут) мес.; во второй - 22,3(14,6; 51,2) мес. (p=0,04).
7. Внутривнутрибрюшная химиотерапия при МР рака ободочной кишки не продемонстрировала влияния на показатели выживаемости. Так, в группе больных с ВБХТ медиана ОВ составила 38,6(12,6; не достигнут) мес., в то время как при её отсутствии этот показатель был равен 42,7(15,6; не достигнут) мес. (p=0,6). БВ также не отличалась: в группе внутривнутрибрюшной химиотерапии она составила 9,9(7,2; не достигнут) мес., в группе без внутривнутрибрюшной терапии - 15,4(7,3;37,4) мес., соответственно (p=0,6).

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:**

1. При определении показаний к оперативному вмешательству по поводу местных рецидивов рака ободочной кишки неременным условием является потенциальная возможность выполнения радикального удаления опухоли (R0).
2. При выявлении неудалённой брыжейки ободочной кишки и необработанного питающего сосуда в ходе ревизии при реконструктивно-восстановительном вмешательстве, выполненной по поводу рака ободочной кишки, их следует рассматривать как возможный источник местного рецидивирования, в связи с чем, её необходимо удалить с перевязкой сосуда у основания.
3. С целью раннего выявления МР рака ободочной кишки следует проводить тщательный мониторинг больных, оперированных в связи с развитием ургентных осложнений рака ободочной кишки, если вмешательства производились в неспециализированных стационарах, а также, в случаях, когда в протоколе патоморфологического исследования отсутствуют необходимые данные и не была проведена адъювантная терапия.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Ачкасов С.И. Вакуум-терапия при ликвидации обширного дефекта передней брюшной стенки после удаления местного рецидива рака ободочной кишки / С.И. Ачкасов, **И.В. Назаров**, А.С. Цуканов, О.А. Майновская, Д.А. Семёнов, И.А. Калашникова // Колопроктология № 1 (59) 2017, с.31-37.
2. Ачкасов, С.И. Местно-распространённый рак сигмовидной кишки с карциноматозом и многократными рецидивами. 15 лет наблюдения / С.И. Ачкасов, М.С. Лихтер, О.И. Сушков, **И.В. Назаров** // Колопроктология. 2018. - №1, с.57-62.
3. **Назаров, И.В.** Местные рецидивы рака ободочной кишки. Обзор литературы / И.В. Назаров, О.И. Сушков, Д.Г. Шахматов // Колопроктология 2018 - №1, с.87-95.
4. Ачкасов С.И. Местный рецидив рака ободочной кишки: результаты лечения / С.И. Ачкасов, **И.В. Назаров**, О.И. Сушков // Хирургия им. Н.И. Пирогова, № 3(8) 2019, с.21-31
5. Туктагулов Н.В. Выбор объёма лимфодиссекции при раке правой половины ободочной кишки. / Сушков О.И., Муратов И.И., Шахматов Д.Г., **Назаров И.В.** // Колопроктология, №3(65) 2018, с.84-94.