

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
"Государственный научный центр колопроктологии имени
А.Н. Рыжих" Министерства здравоохранения Российской
Федерации**

На правах рукописи

Назаров Илья Владимирович

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

(14.01.17 – Хирургия; 14.01.12 – Онкология)

Диссертация на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

**Доктор медицинских наук,
профессор**

Сергей Иванович Ачкасов

Доктор медицинских наук

Станислав Викторович Чернышов

Москва, 2019 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список используемых сокращений	3
Введение	4
Глава 1. Современное состояние проблемы лечения местных рецидивов рака ободочной кишки (обзор литературы)	10
Глава 2. Характеристика групп пациентов и методов исследования	33
2.1 Дизайн исследования	33
2.2 Определение и статистическая обработка результатов	36
2.3 Подготовка к оперативному вмешательству	39
2.4 Характеристика клинических наблюдений	41
Глава 3. Непосредственные результаты лечения больных с местным рецидивом рака ободочной кишки	57
3.1 Операции при местных рецидивах рака ободочной кишки	57
Глава 4. Отдалённые результаты лечения больных с местными рецидивами рака ободочной кишки	68
4.1 Анализ факторов, влияющих на выживаемость у пациентов с местным рецидивом рака ободочной кишки	70
4.1.1 Однофакторный анализ предикторов общей и безрецидивной выживаемости	70
4.1.2 Многофакторный анализ предикторов общей и безрецидивной выживаемости	75
4.2 Факторы прогноза выживаемости пациентов, оперированных по поводу местных рецидивов рака ободочной кишки	76
Заключение	88
Выводы	94
Практические рекомендации	96
Список литературы	97
Приложение А	108
Приложение Б	111

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВБХТ – внутрибрюшная химиотерапия

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

Л/У – лимфатический узел

МР – местный рецидив

НБА – нижняя брыжеечная артерия

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКН – острая кишечная непроходимость

ОМ – отдалённые метастазы

ОР – отношение рисков

РПИ – раково-перитонеальный индекс

РТК – рак толстой кишки

РЭА – раково-эмбриональный антиген

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня рак толстой кишки (РТК) является одной из наиболее распространённых форм злокачественных новообразований [79]. В Российской Федерации наблюдается ежегодный прирост вновь выявленных случаев РТК, который составляет 2,28%, а за 10 лет – более 26% [1]. 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 [75, 80]. Местные рецидивы (МР) развиваются существенно реже отдалённых метастазов, в 2,1-10,9% случаях [29, 97]. Несмотря на относительно невысокую частоту возникновения МР, имеют принципиальную важность мероприятия, направленные на раннее выявление МР, поскольку своевременно начатое лечение может значительно улучшить выживаемость больных. Однако, справедливо будет заметить, что даже при регулярном и тщательном обследовании, далеко не всегда удаётся выявить рецидив рака. При запоздалой диагностике МР в 75% случаях операцию по его удалению выполнить не представляется возможным [71]. Прогноз выживаемости у таких пациентов крайне неблагоприятный – до 97% больных погибают в течение года после обнаружения МР [29].

Было показано, что только радикальное удаление рецидивной опухоли способно излечить пациента [14, 98]. В связи с тем, что МР зачастую имеют местно-распространённый характер роста, 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 [80]. Показано, что радикальное удаление МР (R0) возможно только у 1/3 тщательно отобранных больных [17,

18]. Общая выживаемость в группе R0 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 [14, 18, 41, 52]. Вне зависимости от полноты удаления МР, в четверти случаях наблюдаются повторные МР. 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 [12, 25]. 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.

Публикации, посвященные проблеме лечения повторных МР немногочисленны. 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. В связи с этим, в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России с января 2009 года по март 2018 года проведено проспективное наблюдательное исследование, оценивающее результаты лечения пациентов с местными рецидивами рака ободочной кишки.

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. Кроме того, автор попытался оценить целесообразность внутрибрюшной химиотерапии при МР рака ободочной кишки, однако, следует отметить, что предложенный дизайн исследования едва ли позволяет достоверно оценить эффективность этого метода лечения.

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.

Внедрение результатов исследования в практику

Научные положения и рекомендации, содержащиеся в диссертации, включены в учебный процесс на кафедре колопроктологии ГБОУ ДПО РМАПО 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 №7 и №5 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №24 департамента здравоохранения города Москвы».

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.

Апробация работы

Апробация работы состоялась 10 июня 2019 года на расширенном заседании ученого совета ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих». Диссертационное исследование одобрено

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

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.

Соответствие 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.

Публикации и участие в научных конференциях.

Материалы диссертации доложены на международном объединённом конгрессе Ассоциации колопроктологов России и первом ESCP/ECCO региональном мастер-классе, 18 апреля 2015 г., г. Москва; на 9-ом международном конгрессе европейской ассоциации колопроктологов ESCP 23-25 сентября, Дублин, Ирландия; на научной конференции ГНЦК им. А.Н. Рыжих 21.12.2015г; результаты исследования представлены в виде устного

доклада на международном конгрессе в честь 25-летия Центрального и Восточного Европейского Клуба колопроктологов, 27 апреля 2018 г. Чехия, Брно; в рамках 30-го Всемирного юбилейного конгресса международной организации хирургов, онкологов и гастроэнтерологов (IASGO), 11 сентября 2018 года.

По теме диссертации опубликовано 5 работ в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для представления материалов кандидатских диссертаций:

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]

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].

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. [6]

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. [10]

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНЫХ РЕЦИДИВОВ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

Научные достижения последних десятилетий позволили значительно улучшить результаты лечения больных с онкологическими заболеваниями толстой кишки. Вместе с тем, несмотря на успехи медицины, рецидивы колоректального рака существенно ухудшают прогноз выживаемости пациентов, так же, как это было и на заре современной хирургии. Так, первая резекция сигмовидной кишки, выполненная по поводу рака, была произведена в 1833 году хирургом Reybard, из Лиона*. Успешной она была признана из-за того, что больной прожил 1 год после операции, хотя и скончался в связи с возникшим местным рецидивом.

С каждым годом неуклонно растёт число больных с впервые установленным диагнозом «рак толстой кишки», который является одним из наиболее часто встречающихся онкологических заболеваний, как у мужчин, так и у женщин [1, 89]. Несмотря на постоянное совершенствование методов хирургического и медикаментозного лечения РТК до 40% пациентов страдают от прогрессирования заболевания, проявляющегося в виде отдаленного метастазирования (ОМ) или местного рецидивирования [73, 74]. Местные рецидивы рака ободочной кишки возникают относительно редко, в 2,1-10,9% случаев [56, 60, 75, 97], вместе с тем, наряду с ОМ, отрицательно сказываются на результатах лечения. В 30% случаев местного рецидивирования прогноз выживаемости значительно ухудшается в связи с наличием метастазов в

* В 1833 году доктор Рейбард был приглашен на осмотр молодого мужчины, 28 лет, у которого имелись симптомы нарушения кишечной проходимости, а при пальпации определялась опухоль в левой половине живота. Им был установлен диагноз «кишечная непроходимость», что послужило показанием к операции. При интраоперационной ревизии была обнаружена опухоль сигмовидной кишки, протяженностью 9 см и периколический абсцесс. Опухоль была удалена вместе с 16 см кишки, брыжейка резецирована V-образно. Концы кишок были размещены друг напротив друга и сшиты шелковыми нитями. Задняя стенка анастомоза была однорядной, передняя – двухрядной. В послеоперационном периоде наблюдалось сильное вздутие живота, интенсивный болевой синдром, нагноение раны и парез кишечника, длившийся 10 дней. Тем не менее, пациент поправился и чувствовал себя хорошо в течение 6 месяцев, после чего возник рецидив рака, который стал определяться при пальпации в левой боковой области живота. Больной скончался через 1 год после операции. При аутопсии был выявлен местный рецидив рака кишки [40].

другие органы [14]. Операции по удалению МР возможны у 30-50% пациентов [29, 37], а в случае отказа от операции продолжительность жизни 97% больных не превышает 6 месяцев [29]. Отказ от лечения обрекает этих пациентов на плохое качество жизни, причиной чего является интенсивный болевой синдромом, зачастую не поддающийся анальгетической терапии. Паллиативная химиотерапия не продемонстрировала преимуществ в выживаемости, и может обеспечить лишь временный эффект. На сегодняшний день не разработаны клинические рекомендации по лечению пациентов с МР рака ободочной кишки, что только подчёркивает сложность проблемы.

Определение.

Под термином «рецидив» понимается возобновление клинических проявлений болезни после их временного исчезновения. Рецидивирование в любой ситуации обусловлено неполным устранением причин недуга во время его лечения, что, при определенных неблагоприятных условиях, приводит к повторному развитию патологических процессов, свойственных данной болезни и возобновлению ее клинических проявлений. Рецидивирующий характер течения заболевания обязательно предполагает наличие между возвратом болезни периода ремиссии. Таким образом, местным рецидивом рака ободочной кишки принято называть считать те случаи, когда болезнь развивается после условно радикального удаления первичной опухоли и с интервалом не менее 6 месяцев. МР, развившиеся в ранние сроки после операции или в результате нерадикального удаления первичной опухоли, обозначаются как «rest-рецидив» или «продолженный рост». При отсутствии отдалённых метастазов, такие опухоли являются местным проявлением болезни.

В отечественной литературе местным рецидивом рака ободочной кишки называется злокачественное новообразование, 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 первичный рак; в зоне краёв резекции кишки, а также в регионарных лимфатических узлах неудалённой брыжейки [11].

В зарубежных публикациях МР называют те случаи, когда рецидив развивается в области ранее располагавшейся опухоли или вблизи неё, включая поражение забрюшинных лимфатических узлов и брюшины [29, 88]. Таким образом, к местным могут быть отнесены практически все рецидивы, локализующиеся вне паренхиматозных органов в пределах брюшной полости и полости малого таза (см. Таблица А. 1 приложения А).

Этиология и патогенез МР рака ободочной кишки.

Причины большой вариативности в толковании понятия МР кроются в различном понимании патофизиологических механизмов, лежащих в основе местного рецидивирования.

Если одни авторы считают нарушение принципов онкологического радикализма во время операции по удалению первичной опухоли основной и единственной причиной местного рецидивирования, то другие относят к местным проявлениям болезни метакронный карциноматоз и метастазы в забрюшинные лимфоузлы, при условии, что они не сочетаются с метастазами в другие органы [14, 18, 41, 69, 75, 87, 97].

Концепция тотальной мезоколонэктомии при раке ободочной кишки (ТМЭ) в настоящий момент принимается большинством хирургов в качестве оптимальной [45, 53, 93]. ТМЭ близка по своей сути D3-лимфодиссекции, предлагаемой японской ассоциацией колоректальных хирургов [92]. И тот и другой метод подразумевает выполнение острой диссекции удаляемого органа, строго следуя эмбриональным слоям, с отделением брыжейки кишки от фасции Гольда с сохранением целостности собственной фасции ободочной кишки. Диссекция в эмбриональных слоях позволяет добиться полного удаления опухоли и зоны её регионарного метастазирования. В настоящий момент остаётся открытым вопрос об уровне обработке сосудов брыжейки и

объёме выполняемой лимфодиссекции – D2 или D3, а именно, удалять лимфатическую клетчатку, окружающую основание брыжеечного сосуда [81]. Таким образом, предрасполагающим фактором местного рецидивирования может служить несоблюдение принципов ТМЭ и недостаточный объём лимфодиссекции (D1).

Механизм местного рецидивирования после радикального вмешательства, с соблюдением принципов онкологического радикализма, обусловлен прямым распространением клеток рака из первичной опухоли как в результате прорастания злокачественного новообразования всей толщи кишечной стенки, так и за счёт попадания свободно циркулирующих в крови опухолевых клеток на поверхность брюшины [46]. В отличие от перитонеальных метастазов, эффективность имплантации свободно циркулирующих в крови клеток опухоли значительно ниже [15], однако и они, при попадании в брюшную полость могут послужить причиной развития карциноматоза. Так, брюшина во время оперативного вмешательства неминуемо травмируется, в результате чего образуются участки, в которых могут задерживаться опухолевые диссеминаты, увеличивая вероятность их имплантации и последующего роста [68]. В такой ситуации имплантировавшаяся опухолевая клетка увеличивается в размерах, удваивая свою массу со скоростью 58-74 дня [43]. Набрав критическую массу, карциноматозный узел, как и любая ткань, имеющая эпителиальное происхождение, приобретает способность к эксфолеации клеток в свободную брюшную полость, что может спровоцировать стремительное прогрессирование карциноматоза [83].

Существенное значение на выживаемость оказывает наличие синхронных с МР отдалённых метастазов, наблюдаемы у 11,2-31,1% пациентов [14, 42]. Резектабельные метастазы у больных с МР могут быть удалены симультанно или отсрочено, что при выполнении операции в объёме R0 позволяет добиться продолжительности жизни в 16 мес. Это, однако, существенно ниже, чем у пациентов с МР без метастазов в другие органы – 26 мес. [42].

МР рака ободочной кишки, локализующиеся в зоне межкишечного анастомоза, культе отключенной кишки или колостоме, встречаются наиболее часто, в 42% случаев [14]. Отдельно рассматриваются МР после эндоскопических вмешательств по удалению начальных форм РТК, где этот показатель составляет 6,6% [48]. Не менее 25% случаев МР приходится на метакронный карциноматоз брюшины, как правило, ограниченный, когда раково-перитонеальный индекс (РПИ) не превышает 3 баллов [25].

Классификация местных рецидивов рака ободочной кишки.

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.

Широкое распространение получила классификация МР рака ободочной кишки, в которой выделяется шесть наиболее часто встречающихся вариантов локализации рецидива [25]:

1. Рецидивы в просвете ободочной кишки (внутрипросветные)
 - a. В области межкишечного анастомоза
 - b. В культе отключенной кишки
 - c. В кишечной стоме
 - d. После эндоскопического удаления начальных форм рака
2. В брыжейке ободочной кишки
3. В забрюшинном пространстве
 - a. В забрюшинных лимфоузлах
 - b. Вне забрюшинных лимфоузлов
4. На брюшине (метакронный карциноматоз)
5. В брюшной стенке
6. В полости малого таза

Помимо представленных вариантов локализации местных рецидивов, в литературе описаны случаи, развития МР в перианальной фистуле, возникший

за счёт имплантации свободных опухолевых клеток из просвета кишки [35, 47].

МР на брюшине (метакхронный карциноматоз). Рецидивы этой группы обусловлены вторичным опухолевым поражением брюшины в результате прогрессирования рака различной локализации. При отсроченном поражении брюшины перитонеальная диссеминация злокачественных клеток может происходить за счёт имплантации в ходе оперативного вмешательства или до него невидимых глазу опухолевых отсеков на брюшине. Нарушение целостности кишки на уровне злокачественного новообразования во время операции, полностенное прорастание опухолью всей толщи кишечной стенки, повреждение путей лимфатического оттока и венозное кровотечение во время операции может привести к диссеминации в пределах брюшной полости. Свободные опухолевые клетки могут имплантироваться в местах повышенной резорбции, преимущественно в полости малого таза, а также в местах, где в ходе операции была нарушена целостность брюшины. В клинической практике не всегда возможно дифференцировать локальный метакхронный карциноматоз брюшины и МР, возникший в следствии нерадикального удаления первичной опухоли. Вместе с тем, определяя тактику лечения больных с карциноматозом брюшины, принято руководствоваться подходом, основанным на том, что это состояние является локо-регионарным проявлением болезни. В связи с чем, предпочтительный метод лечения этой категории больных - комбинированный, включающий выполнение циторедуктивной операции, внутривнутрибрюшную химиотерапию (ВБХТ) и адьювантное лекарственное лечение [45].

МР в забрюшинном пространстве. Метастазы в забрюшинные лимфоузлы в классификации TNM отнесены к категории «М» - «отдалённые метастазы», так как при злокачественных новообразованиях толстой кишки ретроперитонеальные лимфатические узлы не являются региональными [28]. Однако, в литературе можно встретить описание забрюшинных лимфоузлов

как составной элемент единой системы брыжеечных лимфоузлов или как зоны регионарного метастазирования «второго эшелона» [26]. Нельзя не отметить, что успешный опыт лечения метастазов РТК в печени и лёгких позволил экстраполировать применяемую агрессивную хирургическую тактику на подходы лечения метастазов в забрюшинные лимфоузлы. Злокачественный рост в забрюшинном пространстве может быть вызван также местным распространением первичной опухоли с инвазией её в заднюю брюшную стенку. У хорошо отобранной группы пациентов возможно выполнение радикальных вмешательств, осуществляемых после неоадьювантной терапии. Общая 5-летняя выживаемость в группе оперированных больных достигает 56,6% [31, 44, 78]. В том случае, когда лечение ограничивалась химиотерапией, 5-летняя выживаемость составила 12,8% [26].

МР рака ободочной кишки в полости малого таза. Местные рецидивы в полости малого таза представляют особую, сложную категорию, поскольку локализация в пределах узкого малого таза значительно ограничивает возможности по удалению опухоли в пределах здоровых тканей. Возникновение МР в полости малого таза после резекции ободочной кишки по поводу рака может быть обусловлено как несоблюдением оправданных с точки зрения онкологического радикализма границ резекции: дистальной, проксимальной и латеральной; во-вторых, имплантацией опухолевых эксфолиантов в брюшину полости малого таза с последующим развитием МР, ретроградным лимфогенным метастазированием в мезоректальную клетчатку. Разделение локализованных и распространённых рецидивов в полости таза имеет решающее значение при определении последующей тактики лечения и прогноза выживаемости.

Приведённые ниже классификации МР в полости малого таза хотя и были разработаны для МР рака прямой кишки, однако отражают те же клинические задачи, необходимость решения которых возникает при лечении больных с МР рака ободочной кишки, возникшими в полости малого таза.

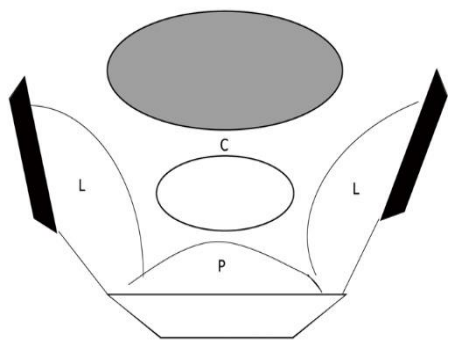


Рисунок 1 - Варианты расположения рецидива в малой полости таза
 С: Центральные; L: Латеральные; P: Задние.
 Согласно Suzuki et. all (Mayo Clinic) [84]

В Mayo Clinic [84] были описаны рецидивы в зависимости от места фиксации к стенкам таза (передние, сакральные, латеральные) и числа точек фиксации (Рисунок 1). Авторы установили, что при наличии нескольких точек фиксации рецидива (F3) чаще возникают осложнения во время хирургического вмешательства, кроме того, они имеют худшую 3-х летнюю (35,7% vs. 61,3%) и 5-ти летнюю (36,2% vs. 50%) выживаемость в сравнении больными с F0-стадией.

Wanebo HJ и др. [91] предложили классификацию, базирующуюся на модифицированной системе TNM для рака прямой кишки. Стадия TR1 соответствует интрамуральному рецидиву с инвазией в пределах слизистого и начальных отделов подслизистого слоя, развивающемуся после местного иссечения или в зоне колоректального анастомоза. TR2, характеризуют инвазию всей толщи подслизистого слоя кишки. TR3 стадия обозначает МР на уровне анастомоза с ограниченным распространением в паракишечную клетчатку, без фиксации к стенкам таза. Стадия TR4 определяет инвазию в соседние органы мочеполовой системы (влагалище, матка, простата, мочевого пузырь, семявыносящие протоки) или в пресакральные ткани и фасцию крестца, с прилеганием к ним, но без фиксации. Стадия TR5 характеризует инвазию опухоли в крестец или боковые стенки таза.

Часто применяемая классификация Memorial Sloan-Kettering Cancer Center [36] выделяет аксиальное расположение МР (рецидивы в области анастомоза или остаточного мезоректума) или рецидивы в периректальных тканях, располагающиеся в центральных отделах полости малого таза или промежности после брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки;

передние, вовлекающие органы мочеполовой системы; задние, с инвазией в крестец и ткани, располагающиеся спереди и сзади от фасции крестца, крестцовые нервные сплетения; боковые (латеральные), вовлекающие мышечные структуры таза (грушевидные, леваторы), мягкие ткани боковой стенки таза, лимфатические узлы, крупные подвздошные сосуды, нервные сплетения и костные структуры таза.

В исследовании Moore HG, 2004г., показано, что наибольшие сложности возникают при латеральной локализации рецидива, где частота R0 резекций составляет 36%. Кроме того, наличие гидроуретеронефроза по данным предоперационного обследования, является отрицательным прогностическим признаком в отношении возможности выполнения радикальной операции [64].

Факторы риска местных рецидивов.

Через 5 лет после операции по удалению рака ободочной кишки вероятность возникновения МР при I стадии заболевания составляет – 0,5%, II стадии – 2,7%, при III стадии возрастает до 9,7% [69]. Наибольшее число МР регистрируется через 18-24 месяца после выполнения первичной операции. [18, 29]. В редких случаях, МР могут диагностироваться через 5 и более лет [41].

Радикальность удаления рака ободочной кишки имеет решающее значение, поскольку наличие опухолевой ткани по краю резекции является строгим предиктором рецидивирования, в том числе местного, а также, неблагоприятного прогноза выживаемости [54, 66]. Установлено, что частота выполнения операций в объёме R1 в плановой хирургии может достигать 10,4%, однако она удваивается при экстренных оперативных вмешательствах - 23,6% [49]. Частота МР у пациентов с III-IV стадией рака, глубиной инвазии T4, поражением более 6 лимфоузлов или положительной границей резекции достигает 20%, по сравнению с 5% при отсутствии этих факторов риска [54]. Несостоятельность межкишечного анастомоза после

плановых вмешательств также является фактором, повышающим вероятность возникновения местного рецидива [73].

Наличие осложнённого рака толстой кишки часто требующего экстренного оперативного вмешательства увеличивает риск рецидивирования, в том числе и местного [16, 20, 60, 80]. Несомненно, больные с острой кишечной непроходимостью, кровотечением и перитонитом представляют особую, тяжелую категорию больных, лечение которых направлено, прежде всего, на спасение жизни от остро развившегося осложнения. В этой ситуации, онкологической составляющей может быть уделено недостаточно внимания. Так, в группе больных, оперированных в объеме удаления опухоли на фоне острой кишечной непроходимости, в четверти случаев не выполняется достаточной лимфодиссекции, что может явиться причиной рецидивирования [7]. Кроме того, после экстренных оперативных вмешательств наблюдается значительно более высокая частота осложнений, что само по себе повышает шанс развития рецидива рака [61]. Отсутствие специальной подготовки хирурга и недостаточное количество онкологических резекций в стационаре являются факторами риска местного рецидивирования [23]. Метод стентирования опухолевого канала при ОКН, применяемый с целью ликвидации острого осложнения РТК и перевода больного в категорию «плановых», также потенциально может увеличить риск местного рецидивирования [34]. Объяснением может служить возникновение микроперфораций кишки и местного диссеминирования злокачественных клеток при проведении и расширении стента в опухолевом канале [50]. Отсрочка в выполнении радикальной операции обусловленная установкой стента, также, негативно влияет на долгосрочную выживаемость и увеличивает риск развития МР [22].

При увеличении глубины инвазии первичной опухоли (Т) возрастает частота местного рецидивирования: для Т1 она равна 1,76%, Т2 – 2,06%, Т3 – 6,89%, Т4 – 13,1% [29]. При местном распространении опухоли имеется большая вероятность образования локо-регионарных микрометастазов,

которые могут остаться после оперативного вмешательства и спровоцировать в последующем рост рецидивной опухоли [51]. Метастазы в регионарные лимфатические узлы повышают риск возникновения МР, однако, количество пораженных лимфоузлов не оказывает влияния на частоту рецидивирования. Важен сам факт поражения регионарных лимфоузлов [9, 29, 60, 69, 97]. Отсутствие адьювантной химиотерапии, равно как и наличие низкодифференцированной, слизистой аденокарциномы, перстневидно-клеточного рака, периневрального роста и лимфоваскулярной инвазии сопряжено с более высоким риском рецидивирования [69].

Группа Elferink MA, 2011г., проанализировав данные популяционного исследования выделила группы риска в отношении развития местных рецидивов путём суммирования баллов каждого прогностического фактора (Таблица 1) [29].

Таблица 1 - Факторы риска развития местного рецидива рака ободочной кишки

Фактор риска	Балл
Локализация первичной опухоли	
• Правые отделы ободочной кишки	0
• Поперечная ободочная кишка	1
• Левые отделы ободочной кишки	5
Глубина инвазии	
• pT1	0
• pT2	4
• pT3	15
• pT4	21
Количество пораженных л/у	
• 0	0
• 1-3	11
• 4-6	17
• Более 7	18
• Неизвестно	8

Наличие адьювантной химиотерапии	
• Да	0
• Нет	5

Все пациенты, перенесшие вмешательства по поводу рака ободочной кишки были разделены на 4 группы риска возникновения МР по числу набранных баллов: очень низкая (0-20 баллов), низкая (21-25 баллов), средняя (26-32 балла), высокая (более 32 баллов). Частота МР в группе очень низкого риска составила 2,5%, низкого – 5,7%, средней – 11,3%, и высокого риска – 25,1% [29].

Опухоли левых отделов ободочной кишки характеризуются большей частотой МР, в отличие от других локализаций в ободочной кишке [29]. Авторы объясняют это тем, что при указанном поражении чаще выполняются сегментарные резекции кишки с «низкой» перевязкой брыжеечных сосудов. По мнению исследователей, более «широкая» резекция с удалением большего числа потенциально пораженных лимфатических узлов может снизить частоту местного рецидивирования. В то же время, в работе, проведенной в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, не была подтверждена корреляция между локализацией первичной опухоли и частотой развития МР [18]. В статье из Южной Кореи, напротив, авторами указывается на наличие существенно большего количества МР у больных раком правой половины толстой кишки (8,5% против 4,1% при левосторонней локализации злокачественной опухоли)[69].

Диагностика.

Диагностика потенциального рецидива рака толстой кишки включает клиническое обследование, использование лучевых и эндоскопических методов медицинской визуализации. Эффективная диагностика МР заключается в сочетании приверженности пациента к регулярным обследованиям в послеоперационном периоде и достаточного объема использования различных диагностических процедур. На сей день не

существует единой стратегии послеоперационного наблюдения, которая бы основывалась на принципах доказательной медицины, а имеющиеся рекомендации являются, по большей части консенсусом [62, 82]. В исследовании «CEAwatch» сравнена эффективность стандартного обследования с интенсифицированным протоколом – оценка уровня РЭА каждые 2 месяца, а при повышении этого онкомаркера более чем в 2 раза – выполнение КТ [72]. Предложенный режим позволил выявить большее число рецидивов рака, и, что не менее важно, способствовал повышению резектабельности МР. Однако, РЭА, хоть и обладает высокой специфичностью, но чувствительность его достаточно низкая. Оптимальный режим послеоперационного обследования может быть предложен по результатам III фазы рандомизированного исследования «PRODIGIE», в которой сравнивается 5-летняя ОВ в группах пациентов со стандартным протоколом обследования (ультразвуковое исследование брюшной полости и малого таза в сочетании с рентгенографией органов грудной клетки) и интенсифицированным режимом (РЭА, КТ, УЗИ) [55]. Рутинная колоноскопия, выполняемая ежегодно после операции, хоть и не улучшает ОВ, но способна выявить МР на ранней стадии [76].

Клинические проявления МР возникают у 16-66% больных [80, 87]. Наиболее частый симптом – боль, регистрируется в 39% случаев [80]. Реже местный рецидив манифестирует острой кишечной непроходимостью (ОКН). В 24% случаев, ОКН обусловлена вовлечением в процесс петель тонкой кишки [80]. При наличии внутрипросветного компонента опухоли возможно выделение крови и слизи из заднего прохода, которое отмечают 7% пациентов. Одинаково часто больные описывают жалобы на нарушение мочеиспускания и дефекации, потерю массы тела, появление пальпируемой опухоли и неустойчивость стула - 2% [25].

Эндоскопическое исследование с биопсией опухоли имеет важное значение, однако оно полезно лишь при внутрипросветной локализации

рецидива, при этом следует отметить, что в большинстве случаев кишка поражается вторично, извне, по мере прогрессирования злокачественного новообразования. Компьютерная томография (КТ) высокого разрешения с внутривенным контрастным усилением способна с достаточной точностью определить наличие опухоли и её распространение на другие органы, выявить поражение лимфатических узлов и очаги отдалённого метастазирования [13]. Однако, в большинстве ситуаций не удаётся со стопроцентной уверенностью установить диагноз МР, в таких случаях прибегают к дополнительным диагностическим процедурам, таким как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или биопсия опухолевого узла [33, 59, 65, 70]. При подозрении на наличие карциноматоза брюшины, важным диагностическим инструментом является магнитно-резонансная томография (МРТ), позволяющая с большей точностью, чем КТ или ПЭТ КТ оценить распространённость поражения. Используя режим DWI, в комбинации с контрастным усилением можно со значительной точностью (чувствительность 0,93; специфичность 0,95) выявлять рецидив заболевания [58]. Вместе с тем, следует отметить, что метод МРТ может быть использован в качестве рутинного инструмента наблюдения после хирургического лечения колоректального рака [27].

Наличие полного предоперационного обследования, знание анатомических структур, вовлеченных в рецидивную опухоль и тщательный анализ предстоящего хирургического вмешательства имеют первостепенное значение для выбора оптимального объёма операции, позволяют оценить и сбалансировать риски и преимущества хирургического подхода.

Лечение.

Основным методом лечения МР является хирургическое удаление злокачественной опухоли, а неотъемлемым условием – радикальность вмешательства, то есть отсутствие микро- и макроскопических признаков вовлечения границ резекции.

Во время операции производится тщательный поиск и удаление всех опухолевых отсеков с соблюдением границ резекции и удалением новообразования единым блоком [14, 18]. Объём хирургического вмешательства зависит от количества вовлеченных в опухолевый процесс органов. В рецидивный опухолевый узел может вовлекаться тонкая и толстая кишка, аорта, мочевого пузыря, предстательная железа, семенные пузырьки и влагалище, прорасти в боковые стенки таза, крестец, из-за чего спектр хирургических операций при МР варьирует от экономных резекций кишки до крайне травматичной процедуры - тазовой экзентерации. Важно отметить, что если при первичном раке толстой кишки вовлечение органов не обязательно представляет собой истинную инвазию, которая наблюдается всего в 11,5%-34,4% случаев [5, 32], то большинство местных рецидивов (до 94,4%) прорастают соседние органы [11].

Полноценное удаление местной рецидивной опухоли ободочной кишки в пределах макроскопически-неизменённых тканей возможно в 37% - 86,7% случаев [14, 80], 14, 12, 90, 15], с медианой - 78,1% [25] (Таблица А. 2 приложение А).

Вопрос о необходимости паллиативных процедур в настоящее время остаётся дискуссионным. В прошлом, такие операции выполнялись гораздо чаще, а их главной целью было стремление добиться уменьшения интенсивности боли. В некоторых ситуациях, при наличии массивной рецидивной опухоли циторедуктивная операция оправдана с целью ликвидации синдрома внутрибрюшной гипертензии и обеспечения условий для проведения химиотерапии [8]. В настоящее время, как правило, паллиативные вмешательства противопоказаны, так как они сопряжены с высокой частотой осложнений и летальности и, в целом, обеспечивают очень кратковременное облегчение боли.

Для того, чтобы оценить возможность выполнения радикальной операции должны учитываться не только характеристики удаляемой опухоли, но и

соматический статус больного. Помимо технической резектабельности, тяжелые сопутствующие заболевания могут препятствовать осуществлению операции, особенно, когда планируется обширное вмешательство. При отборе на операцию с особой осторожностью должны рассматриваться пожилые пациенты и больные, страдающие ожирением. У этой группы больных, даже если предполагается, что R0-резекция достижима, операции сопровождаются большим числом осложнений и высокой летальностью [95]. Если экстраполировать данные исследований, касающихся оценки хирургического риска при операциях на толстой кишке, то мужской пол, III-IV стадия первичной опухоли, высокий титр раково-эмбрионального антигена (РЭА), преклонный возраст больного являются факторами, связанными с низкой вероятностью выполнения резекции в объеме R0. Сообщается, что вовлечение поджелудочной железы и аорты негативно влияют как на возможность R0 резекций, так и на онкологические результаты [96]. В этих случаях показатели выживаемости не улучшаются, а качество жизни больных становится крайне низким.

Эффективным способом улучшения резектабельности рецидивов рака толстой кишки, локализующихся в полости малого таза, служит лучевая терапия (ЛТ). Показано, что до 80% больных с изначально неудаляемыми опухолями могут быть радикально оперированы после проведения высокодозной ЛТ [77]. Пациентам, ранее не подвергавшимся облучению, назначается ЛТ суммарной общей дозой 50-60 Гр в течение 5-6 недель [19]. Возможно комбинирование радиотерапии (50 Гр) и химиотерапии, с относительно низкой периоперационной летальностью и приемлемой частотой осложнений [19]. Лучевая терапия применяется и при рецидивах рака толстой кишки, локализующихся в забрюшинных лимфоузлах, однако, на сегодняшний день отсутствуют общепринятые рекомендации по лекарственному лечению и применению лучевых методов воздействия в такой ситуации.

Одним из вариантов повышения резектабельности МР может служить неоадьювантная химиотерапия, при этом, на сегодняшний день нет чётких рекомендаций по выбору режима химиотерапии, а исследования зачастую ограничиваются описаниями клинических случаев [85]. Во время неоадьювантной терапии можно оценить «биологическую агрессивность» опухоли, что является преимуществом такого подхода, поскольку даёт возможность определить группу пациентов, у которых не произошло прогрессирования [90]. Hallet J., с соавторами сообщил о 15 случаях, Ohira G. с соавторами - о 19 случаях применения неоадьювантной химиотерапии с последующими вмешательствами по поводу местного рецидива рака ободочной кишки [39, 67]. Несмотря на небольшую выборку, исследования продемонстрировали, что неоадьювантная химиотерапия увеличивает частоту R0 резекций, улучшает выживаемость в этой группе пациентов. При этом, стоит оговориться, что влияние химиотерапии на выживаемость не была подтверждена в других исследованиях. Так, в работе Kogler P., с соавторами сообщается о возможном увеличении общей выживаемости, однако статистически значимых различий получено не было [52]. В исследовании Bowne W. и Akiyoshi T., напротив, не было продемонстрировано влияния предоперационной, послеоперационной лучевой и химиотерапии на канцер-специфическую выживаемость [14, 18].

Основным противопоказанием к операции при МР рака толстой кишки является низкая вероятность выполнения радикальной резекции единым блоком, что часто наблюдается при вовлечении латеральных стенок таза и крупных магистральных сосудов. В целом, объём хирургического вмешательства зависит от локализации и природы местного рецидива. Следует учитывать, что даже имея точные данные о характере поражения рецидивной опухолью на этапе обследования, возможность её радикального удаления в большинстве случаев может быть надёжно определена только во время операции [17].

Забрюшинные лимфатические узлы не являются зоной регионарного метастазирования. Однако, в связи со схожестью лечебной тактики их рассматривают вместе с МР. Операции при рецидивах в забрюшинных лимфатических узлах выполняются по тем же принципам – производится диссекция лимфоузлов с резекцией поражённых органов в пределах здоровых тканей. На сегодняшний день существует всего несколько работ, посвященных лечению пациентов с указанной локализацией МР [21, 31, 78, 85, 87]. В работе Taylor W. и соавторов (2002 г.), с целью улучшения резектабельности всем больным была проведена интраоперационная лучевая терапия [87]. Предоперационная лучевая терапия проведена 50% пациентов в работе Min B. [63], и в 16% случаев у Shibata D. [78]. Благодаря комбинированному подходу, наибольшее число R0 резекций – 75% случаев, удалость достичь Shibata D., Taylor W., и соавторы сообщили о 50% радикальных вмешательствах, а Min и соавторы лишь о 15,8%. Существенные различия в результатах лечения были обусловлены недостаточным количеством пациентов, включенных в исследования, отсутствием рандомизации и, вероятнее всего, отбором больных. Наибольшее количество больных, получивших ЛТ (48), представлено в исследовании Razik R. и соавторов, в котором продемонстрированы хорошие результаты хирургического лечения МР у тщательно отобранной группы больных. Медиана общей выживаемости насчитывала 80 месяцев, а безрецидивная 5-летняя выживаемость составила 49%, что сопоставимо с таковой у пациентов с метастатическим поражением печени и лёгких [74]. В небольшой серии из 15 человек, Hallet J. была продемонстрирована возможность использования неoadьювантной химиолучевой терапии при локальном метастатическом поражении забрюшинных лимфоузлов. Всем пациентам проводилось облучение суммарной дозой 40 – 50,4 Гр в комбинации с химиотерапией 5-фторурацилом. Такой подход позволил добиться R0 резекции в 86,7% случаях. При патогистологическом исследовании в одном случае констатирована полная регрессия рецидивной опухоли. Следует отметить, что вмешательства

сопровождались массивной кровопотерей, длились, в среднем, 7 часов, требовали резекции 4-х и более органов или структур, однако не привели к интра- и послеоперационной летальности. Безрецидивная и общая 5-летняя выживаемость составила 63,5% и 90%, соответственно [39]. Авторами высказываются предположение о возможном повышении частоты специфических послеоперационных осложнений, свойственных лучевой терапии, однако эти опасения не нашли подтверждения в работе Abdelfatah [13]. Таким образом, применение ЛТ терапии при локализации МР в забрюшинных лимфатических узлах может улучшить выживаемость этой группы больных, однако, она малоприменима при остальных вариантах МР.

Эффективность внутрибрюшной химиотерапии с гипертермией, которая хорошо зарекомендовала себя при комбинированном лечении карциноматоза брюшины, не получила подтверждение при комбинированном лечении МР рака ободочной кишки. В работе авторского коллектива из ГНЦК им. А. Н. Рыжих был использован диализат митомицина С в дозе 12 мг/м² поверхности тела, в разведении 1,5 % раствором глюкозы (700 мг/м²), температурой 38-39°C и экспозицией 2 часа. Из 64 пролеченных больных с МР этот метод применялся у 35, однако актуальная 5-летняя выживаемость в группах не отличалась [11]. Отсутствие достоверных отличий, возможно, связано с ретроспективным дизайном исследования, не предполагающим рандомизацию, и небольшим количеством пациентов. Кроме того, из исследования были исключены пациенты с карциноматозом брюшины, у которых доказана эффективность этого метода лечения.

Частота осложнений при операциях по поводу МР рака ободочной кишки варьирует в пределах 21-68% [14, 18, 80]. К тяжелым осложнениям, развивающимся после удаления МР относят сепсис, пневмонию, несостоятельность межкишечных анастомозов, а также раневые инфекции. Согласно систематическому обзору литературы по лечению МР рака ободочной кишки, периоперационная летальность прослежена в 6-ти

исследованиях и составляла в среднем 2,1% в течении 30 дней после операции [25]. Повторные рецидивы рака ободочной кишки развиваются у четверти пациентов, несмотря на условно-радикальный характер вмешательства (R0) при удалении первого МР [25]. Медиана безрецидивной выживаемости после удаления МР колеблется, по разным данным, от 13 до 17,8 месяцев [11, 38].

Медиана общей выживаемости пациентов, оперированных по поводу МР рака ободочной кишки, вне зависимости от локализации и R-статуса находится в пределах 14-38 месяцев [18, 38, 87] (Таблица А. 3 приложение А). В случаях, когда пациенту было отказано в хирургическом лечении выживаемость составляла 4-13 месяцев [29, 80]. В зависимости от радикальности операции по удалению местного рецидива общая выживаемость составляет при R0 - 19-66 мес., R1 – 20-30 мес., R2 – 9-23 мес. [14, 18, 41, 52]. Суммарный анализ данных 231 пациента, проведённый в систематическом обзоре показал, что при R0 резекции 3-х летняя общая выживаемость достигает 57,6%, а 5-ти летняя - 52,1%. При R1 операциях результаты значительно хуже - 26,8% через 3 и 11,4% через 5 лет. Наименее благоприятный прогноз составляют те случаи, когда линия резекции рецидивной опухоли была макроскопически-положительной (R2) – трёхлетняя общая выживаемость соответствует 11,2%, а 5-ти летняя отсутствует [25]. Вне зависимости от радикальности выполненных вмешательств, общая 3-х летняя выживаемость в сводном анализе данных составила 54,6%, 5-ти летняя - 38,5% [25]. Показатели выживаемости статистически достоверно изменяются в зависимости от локализации МР. Наиболее благоприятным прогнозом обладают больные, оперированные по поводу рецидива в области межкишечного анастомоза – медиана продолжительности жизни - 33 месяца, в сравнении с МР, располагающимися в полости малого таза – 26 месяцев [41].

Неоднократно предпринимались попытки идентифицировать факторы, предрасполагающие к R0 удалению МР рака ободочной кишки и повышению

показателей выживаемости пациентов. На сегодняшний день известно, что низкий уровень раково-эмбрионального антигена перед операцией [18], локализация МР в области анастомоза [18], а также наличие предоперационной химио/лучевой терапии позволяет с большей вероятностью выполнить радикальное вмешательство [41]. Относительно благоприятный прогноз общей выживаемости связан с R0 резекцией рецидивной опухоли [14, 18, 86, 87], наличием лишь одного МР [18, 41], начальной стадией первичной опухоли [18], небольшим размером рецидива (<5см) [14] и отсутствием отдалённых метастазов [14, 18, 41].

Заключение.

Техника хирургического вмешательства играет существенную роль в предотвращении местных рецидивов. Операции по поводу рака толстой кишки должны выполняться преимущественно в специализированных центрах, где рутинно применяется методика тотальной мезоколонэктомии с низкой частотой интра- и послеоперационных осложнений и высоким уровнем R0 резекций. Использование методики тотальной мезоректумэктомии при раке прямой кишки привело к снижению частоты местного рецидивирования [30]. В последствии эта техника была «перенесена» в хирургию рака ободочной кишки. В настоящий момент, тотальная мезоколонэктомия становится общепринятым «золотым стандартом» выполнения резекций по поводу онкологических заболеваний и её использование потенциально может снизить частоту возникновения местных рецидивов и обеспечить лучшую общую выживаемость [45]. Увеличение числа лимфатических узлов в препарате удалённой опухоли является одним из критериев, отражающих качество хирургической резекции [94]. При тотальной мезоколонэктомии выполняется более «широкая» резекция с бóльшим числом потенциально пораженных лимфатических узлов, что может снизить частоту местного рецидивирования. Напротив, выполнение «ограниченной» или сегментарной

резекции с низкой перевязкой брыжеечных сосудов, является одной из возможных причин местного рецидивирования.

Основной целью хирургического вмешательства при МР рака ободочной кишки является удаление массива опухолевой ткани с соблюдением отрицательных границ резекции. В случае невозможности обеспечить R0 резекцию, осуществляются симптоматические операции, направленные на ликвидацию кишечной непроходимости, кровотечения и других клинических проявлений МР. Выполнение радикальной операции подчас значительно затруднено из-за наличия вторичных рубцово-спаечных изменений, «неанатомического» характера роста рецидивной опухоли, в связи с чем возникает необходимость в комбинированных, травматичных операциях, сопряженных с высоким риском осложнений и летальных исходов. Из анализа данных литературы следует, что только тщательным образом отобранная группа пациентов, находящихся в хорошем общем физическом состоянии и без выраженных сопутствующих заболеваний подвергается оперативным вмешательствам по удалению местных рецидивных опухолей. Даже несмотря на строгий отбор, на сегодняшний день не существует формальных критериев, позволяющих на предоперационном этапе выявить больных, которым возможно выполнить радикальную операцию. По разным данным, частота R0 резекций составляет 29-66% [18, 41], при этом, нельзя точно определить этот показатель, поскольку в одних исследованиях пациенты с R2 вмешательствами исключались из анализа, а в других рассматривались в одной группе с теми, у кого изначально планировалась паллиативная операция. По тем же причинам, оценить с достаточной точностью уровень нерезектабельности рецидивных опухолей крайне затруднительно. В исследовании Bowne W. в 14% случаях в ходе интраоперационной ревизии оперативное вмешательство было признано нецелесообразным [18].

У тех, кому всё же удалось выполнить радикальное вмешательство, общая 5-ти летняя выживаемость достигает 52%, что гораздо выше, чем после R1 резекций, где этот показатель не превышает 11%. Следует отметить, что ни в

одном из исследований, посвященных лечению местных рецидивов, не была зарегистрирована 5-летняя выживаемость после паллиативных/циторедуктивных вмешательств (R2). По данным французского популяционного исследования, 5-летняя выживаемость больных при исключительно лекарственном лечении местных рецидивов составляет 1,5% [37], в голландском анализе популяционных данных продемонстрировано, что продолжительность жизни пациентов, которым было отказано в хирургическом лечении составляет всего лишь 4,8 месяца [29]. Указанные обстоятельства подчёркивают важность поиска методов, улучшающих радикализм вмешательств по поводу местных рецидивов, а также, определению предикторов резектабельности. Стратегия улучшения резектабельности заключается в более агрессивной хирургической тактике с выполнением мультивисцеральных резекций, протезированием магистральных сосудов и проведением периоперативной химио/лучевой терапии. Комбинированные резекции en-block признаны стандартом лечения пациентов с местно-распространёнными формами рака толстой кишки [24], при этом из анализа данных литературы невозможно установить влияние мультивисцеральных резекций на частоту R0 операций или их влияние на общую и безрецидивную выживаемость у больных с местным рецидивом рака ободочной кишки.

На сегодняшний день существует относительно небольшое количество исследований, посвященных лечению пациентов с МР рака толстой кишки, которые, как-правило, ретроспективные, ограничиваются описанием единичных случаев успешного лечения МР рака ободочной кишки [4, 11]. Широкая вариабельность в трактовке МР вместе с недостаточным количеством данных литературы диктует необходимость проведения проспективных исследований, направленных на поиск путей улучшения результатов лечения данной категории больных.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1 Дизайн исследования.

Исследование проведено в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, на базе отдела хирургии и онкологии ободочной кишки с января 2009 по март 2018 года.

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 (4 - 101 мес.), с медианой прослеженности 30,8(18,7;44,6) месяцев.

Первичной конечной точкой 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 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 метасинхронных злокачественных опухолей;
- Выявление 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 рецидивной опухоли.

Подготовка пациентов к операции осуществлялась по принятым в ГНЦК стандартам. Предоперационное обследование включало, но не ограничивалось, компьютерной томографией органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастным усилением, колоноскопией, определением уровня раково-эмбрионального антигена и карбоангидразного антигена. При необходимости выполнялась пункционная биопсия рецидивной опухоли с целью её морфологической верификации. В некоторых случаях, при наличии сомнения в диагнозе местного рецидива, выполнялась позитронно-эмиссионная томография. Данные, отражающие результаты обследований, а также сведения о соответствии критериям

включения или исключения заносились в индивидуальную регистрационную карту исследуемого, а также в электронный регистр.

После получения всех данных обследования проводился консилиум с участием онколога, анестезиолога и специалиста рентгенодиагностики, на котором решался вопрос о целесообразности вмешательства – возможности выполнения R0 удаления рецидивной опухоли.

Оперативные вмешательства проводились под комбинированным эндотрахеальным наркозом, дополненным эпидуральной анестезией. Регистрировалась дата операции, время начала и окончания вмешательства, наличие и объём интраоперационной кровопотери. При выполнении комбинированных резекций указывался объём и характер резекции других органов. Интраоперационная внутрибрюшная химиотерапия проводилась в тех случаях, когда оперирующий хирург считал этот метод оправданным в каждой конкретной ситуации. Для её проведения был использован диализат митомицина С в дозе 20 мг/м² поверхности тела, в разведении 1,5 % раствором глюкозы (700 мг/м²), температурой 42 °С и экспозицией 2 часа.

Лечение в послеоперационном периоде проводилось согласно стандартам, принятым в ГНЦК им. А.Н. Рыжих. Основные параметры течения послеоперационного периода указывались в индивидуальной регистрационной карте больного и вносились в электронный регистр. В случае возникновения осложнений, последние стадировались по шкале Clavien-Dindo (Таблица 2.1). Информация о возникновении, течении и лечении каждого осложнения учитывалась и регистрировалась.

Таблица 2.1 - Классификация хирургических осложнений Clavien-Dindo

Степень	Определение
I	Любые отклонения от нормального послеоперационного течения, не требующие медикаментозного лечения или хирургического, эндоскопического, радиологического вмешательства. Разрешается терапевтическое лечение: антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты, физиотерапия. Сюда же относится лечение раневой инфекции.
II	Требуется лечение в виде гемотрансфузии, энтерального или парентерального питания.

III	Требуется хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательство:
IIIa	Вмешательство без общего обезболивания.
IIIb	Вмешательство под общим обезболиванием.
IV	Жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны центральной нервной системы)*, требующие интенсивной терапии, наблюдения в отделении реанимации, резекции органа:
IVa	Недостаточность одного органа.
IVb	Полиорганная недостаточность.
V	Смерть больного.

*Геморрагический инсульт, ишемический инсульт, субарахноидальное кровотечение, за исключением транзиторной ишемической атаки.

Послеоперационная химиотерапия проводилась согласно принятым стандартам лечения в ГНЦК. Так как лекарственная противоопухолевая терапия не являлась частью исследуемого вмешательства, показания и противопоказания к её проведению определялись врачом-химиотерапевтом, в соответствии с действующими стандартами и рекомендациями.

Наблюдение за пациентами осуществлялось путём выполнения контрольных обследований через 3, 9 месяцев (УЗИ брюшной полости и малого таза, определение уровня онкомаркеров), через 6, 12 месяцев (КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза, онкомаркеры, колоноскопия) и далее каждые полгода. При отсутствии возможности у пациента явиться на осмотр, осуществлялись телефонные звонки с целью получить информацию о состоянии пациента, данных контрольных обследований через 30 дней после операции, далее каждые 3 месяца в течении 5 лет после операции. Во время наблюдения отмечался факт развития поздних осложнений, регистрировались выявленные рецидивы онкологического заболевания. Рецидив определялся при инструментальном выявлении отдаленных метастазов или местного возобновления злокачественного роста.

2.2 Определение и статистическая обработка результатов.

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 [11, 29, 88].

В исследование не были включены те случаи, когда рецидив рака возникал после эндоскопического удаления злокачественного новообразования.

Оценены частота и характер контрольных обследований после удаления первичной опухоли, сроки возникновения местных рецидивов и их клинические проявления.

Во всех случаях производилась оценка первичной опухоли, а именно: локализация, стадия, количество исследованных и поражённых лимфатических узлов, наличие отдалённых метастазов. В исследование не включались больные, перенесшие вмешательства по поводу рака прямой кишки (в пределах 15 см от анального отверстия). К опухолям правой половины ободочной кишки были отнесены новообразования слепой, восходящей и поперечной ободочной кишок; левой половины – рак левого изгиба ободочной кишки, нисходящей и сигмовидной кишок. Стадирование опухоли производилось согласно классификации TNM в седьмой редакции. У всех больных прослежен характер и длительность адьювантной химиотерапии, в случае если она проводилась.

В зависимости от радикальности, оперативные вмешательства по поводу МР рака ободочной подразделялись на R0-резекции (граница резекции не содержит опухолевых клеток), R1-резекции (при микроскопическом исследовании выявляется вовлечение края резекции, либо граница составляет менее 1 мм), R2-резекции (частичное удаление рецидивной опухоли) [57]. В случае мультивисцеральных резекцией оценивались структуры, вовлечённые

в рецидивную опухоль. Прослежена частота послеоперационных осложнений, их характеристика, 30-дневная летальность, медиана общей и безрецидивной выживаемости. Кроме того, была изучена эффективность внутрибрюшной химиотерапии при операциях по поводу местных рецидивов рака ободочной кишки.

Для обработки статистических данных была использована программа STATISTICA 13® (Dell Statistica, Tulsa, USA). База данных пациентов с МР рака ободочной кишки создана на платформе Microsoft Access.

Для сравнения трёх и более независимых групп количественных данных использовался дисперсионный анализ с применением критерия Краскела-Уоллиса. Это непараметрическая альтернатива одномерному (межгрупповому) дисперсионному анализу, которая проверяет нулевые гипотезы, согласно которым различные выборки были взяты из одного и того же распределения.

Статистическая оценка показателей выживаемости за время наблюдения осуществлена с помощью метода Каплан-Мейера, так как предполагается, что вероятность смерти пациента зависит исключительно от времени, прошедшего после операции. Для определения общей актуаральной выживаемости использован временной интервал с началом отсчёта со дня операции по удалению МР. В связи с тем, что МР не является самостоятельным заболеванием, а представляет собой рецидив основной патологии – рака ободочной кишки, была определена опухоль-специфическая выживаемость, которая рассчитывалась со дня операции по поводу рака ободочной кишки и до наступления смерти от основного заболевания, при этом, не учитывались летальные исходы по иным причинам. Для определения безрецидивной выживаемости началом отсчёта служила операция по поводу МР рака ободочной кишки.

В базе данных отсутствовали сведения о выживаемости 4-х пациентов (2-х в группе паллиативных операций, 2-х в группе оперированных в объёме удаления МР). Они цензурированы по дате последнего визита. При послеоперационном мониторинге больных был зафиксирован 1 случай летального исхода, не связанный с основным заболеванием – острый инфаркт миокарда, развившийся у пациента К., 64 лет, через 8 месяцев после операции по удалению МР рака сигмовидной кишки в культе ободочной кишки. Для сравнения кривых выживаемости использован логарифмический ранговый критерий (Log-rank test). Для оценки точности частоты выживания рассчитывался доверительный интервал (ДИ), равный 95% и отношение рисков (ОР). На основании показателей выживаемости по каждому параметру построены графические модели – кривые выживаемости. Для оценки взаимосвязи между заранее определёнными переменными и выживаемостью использовался регрессионный анализ Кокса.

Переменные, продемонстрировавшие статистическую значимость при однофакторном анализе, были выбраны для последующего многофакторного регрессионного анализа Кокса с поочерёдным включением каждого фактора. Уровень статистической значимости (p) для включения в многофакторный анализ принят $\leq 0,05$. Введение параметров в множественную регрессионную модель осуществлялось последовательно.

2.3 Подготовка к оперативному вмешательству.

Перед выполнением оперативного вмешательства все пациенты подписывали информированное согласие на операцию. Пациенту разъяснялись детали предстоящего вмешательства, возможность изменения плана операции при обнаружении значимых интраоперационных находок, вероятная частота и тяжесть послеоперационных осложнений, их влияние на качество и продолжительность жизни больного. Во всех случаях производилась маркировка места выведения кишечной стомы.

Антеградная подготовка толстой кишки к оперативному вмешательству производилась с использованием препаратов на основе полиэтиленгликоля накануне операции. При наличии признаков нарушения кишечной проходимости подготовка желудочно-кишечного тракта не проводилась. Кроме того, слабительные не назначались в тех случаях, когда оперативное вмешательство не подразумевало резекции толстой кишки. Больной прекращал приём твёрдой пищи за 6 часов и жидкой пищи – за 2 часа до операции.

С целью профилактики тромбоэмболических осложнений за 12 часов до вмешательства подкожно вводились препараты низкомолекулярного гепарина в дозе, эквивалентной 2850 МЕ анти-Ха. В день операции и последующий послеоперационный период проводилась эластическая компрессия нижних конечностей с использованием медицинского трикотажа. Ношение компрессионных чулок рекомендовалось до полной активизации пациента.

Анестезиологическое пособие при оперативных вмешательствах обеспечивалось сочетанной общей внутривенной анестезией с эпидуральной анальгезией. Специфическая профилактика послеоперационных инфекционных осложнений осуществлялась путём назначения антибиотиков широкого спектра действия внутривенно, за 30 минут до операции – ципрофлоксацин 400 мг в сочетании с метронидазолом, 500 мг. Если длительность вмешательства превышала 3 часа, введение антибактериальных препаратов повторялось. При интраоперационном инфицировании брюшной полости антибиотикопрофилактика сменялась антибиотикотерапией. Укладка пациента на операционном столе выполнялась в положении для литотомии. Во всех случаях катетеризировался мочевой пузырь.

При интраоперационной ревизии органов брюшной полости и малого таза осуществлялся поиск метастазов в печень и забрюшинные лимфатические узлы, карциноматоз брюшины, после чего производилась оценка резектабельности местного рецидива опухоли и возможность выполнения

симультанной операции на других органах в случае подтверждения отдалённого метастазирования.

2.4 Характеристика клинических наблюдений.

В период с 2009 по 2018 годы 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 (Рисунок 2.1).

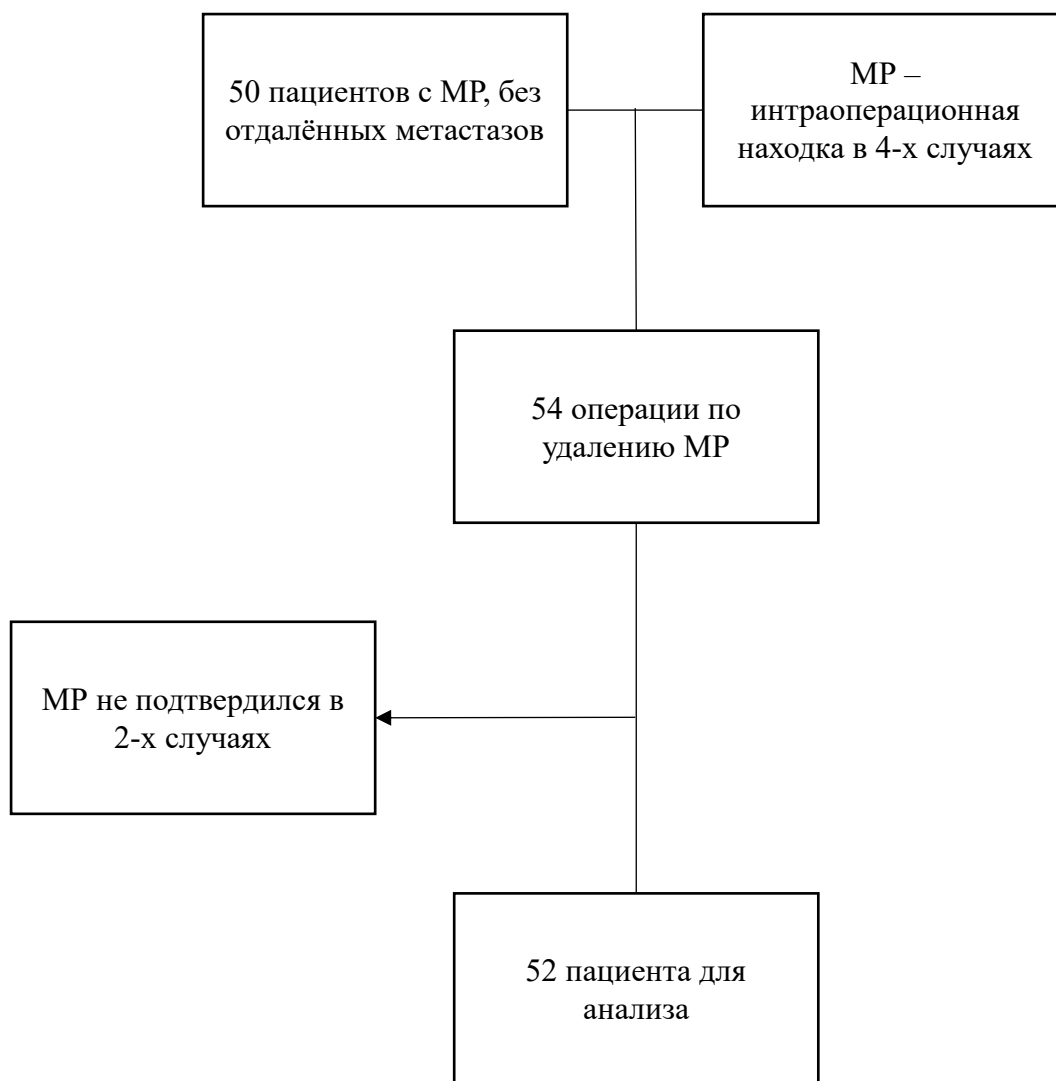


Рисунок 2.1 - Схема включения больных в исследование

У 4(7,7%) больных в ходе интраоперационной ревизии были выявлены изменения, не позволившие выполнить операцию по удалению опухоли, в связи с чем, вмешательство было ограничено ревизией брюшной полости. Информация о пациентах, а также результаты контрольных обследований были получены при последующем амбулаторном наблюдении, из протоколов оперативных вмешательств и заключений патогистологических исследований. Медиана наблюдения составила 30,8(18,7;44,6) месяцев. Прослежена судьба 46(88,5%) из 52 пациентов.

Среди пациентов, включенных в исследование женщин было - 31(59,6%), мужчин – 21(40,4%). Средний возраст больных составил 59 ±13,3 (min - 27; max - 82) лет (Рисунок 2.2). При этом, число больных в

возрасте до 60 лет составило 28(54%).

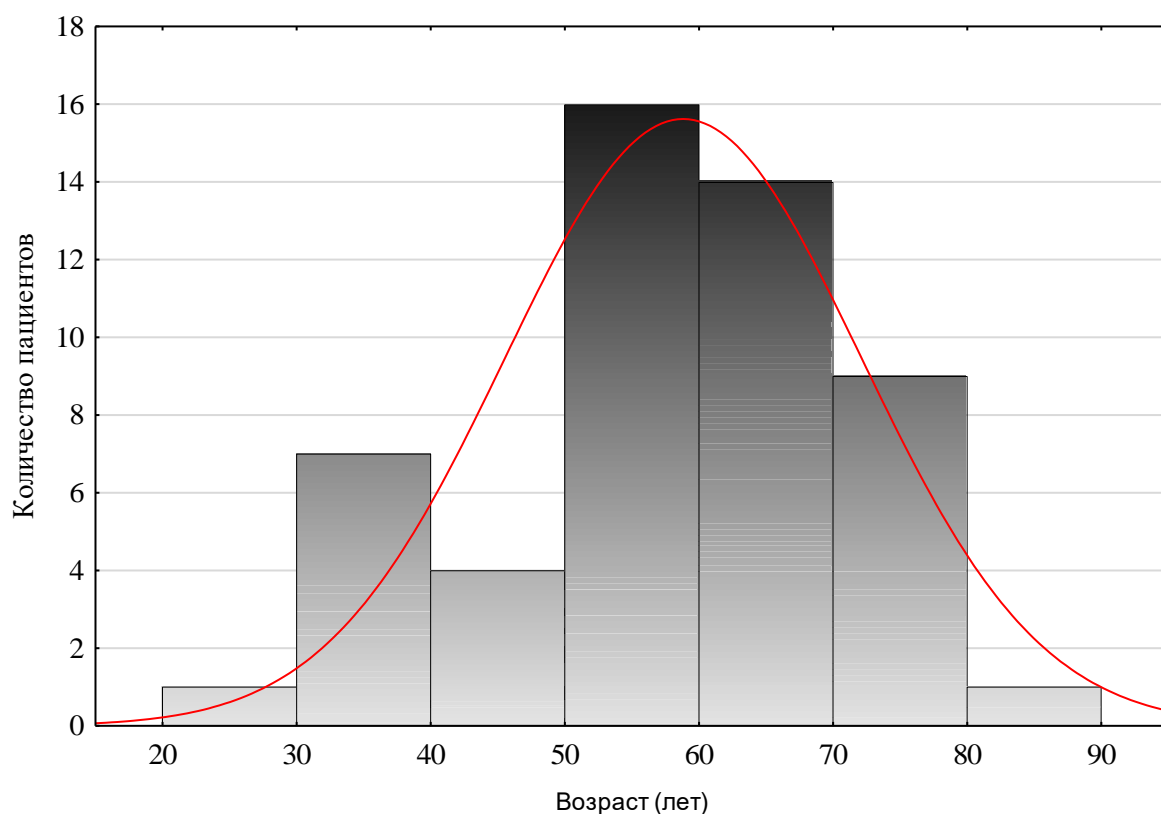


Рисунок 2.2 - Возраст пациентов с местными рецидивами рака ободочной кишки

Клиническая и патогистологическая характеристика первичных опухолей ободочной кишки представлена в Таблице 2.2. У 19(37%) больных операция по удалению первичной опухоли была выполнена по экстренным показаниям: в связи с развившейся острой кишечной непроходимостью - у 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.

Таблица 2.2 - Характеристика первичной опухоли

Оцениваемая характеристика	N = 52(100%)
Локализация первичной опухоли	
• Правая половина толстой кишки	
○ Слепая кишка	4(7,7)
○ Восходящая кишка	5(9,6)
○ Поперечная ободочная кишка	3(5,8)
• Левая половина толстой кишки	
○ Левый изгиб	5(9,6)
○ Нисходящая кишка	2(3,8)
○ Сигмовидная кишка	33(63,5)
Стадия первичной опухоли (TNM)	
• I	1(2)
• II	21(40)
• III	30(58)
• IV	0
Категория T	
• T1	1(1,9)
• T2	0
• T3	24(46,2)
• T4	27(51,9)
○ T4a	○ 20(38,4)
○ T4b	○ 7(13,5)
Категория N	
• Nx	7(13,5)
• N0	22(42,3)
• N1	
○ N1a	6(11,5)
○ N1b	10(19,2)
○ N1c	0
• N2	
○ N2a	4(7,7)
○ N2b	3(5,8)

Категория М	
• М0	52(100)
• М1	0
Морфологическое строение	
• Аденокарцинома	
○ Высоко-дифференцированная	2(3,8)
○ Умеренно-дифференцированная	44(84,7)
○ Низко-дифференцированная	4(7,7)
○ Слизистая	2(3,8)
Срочность оперативного вмешательства	
• Плановая	33(63)
• Экстренная	19(37)
○ ОКН	14(27)
○ Перфорация опухоли	5(10)
Лечебное учреждение	
• Специализированный центр	18(35)
○ ГНЦК им. А. Н Рыжих	○ 10(55,6)
• Неспециализированный стационар	34(65)
Радикальность вмешательства*	
• R0	49(94)
• R1	2(4)
• R2	1(2)
Низкая перевязка сосуда**	28(54)
○ Рак слепой кишки	1(2,1)
○ Рак восходящей ободочной кишки	0
○ Рак поперечной ободочной к-ки	2(4,2)
○ Рак нисходящей ободочной кишки	1(2,1)
○ Рак сигмовидной ободочной кишки	20(41,6)
Адьювантная химиотерапия	
• Нет	20(38,5)
• Да	32(61,5)
○ Режим Мейо	11(21,2)
○ Капецитабин (монотерапия)	3(5,8)

○ XELOX	16(30,7)
○ FOLFOX	1(1,9)
○ FOLFIRI	1(1,9)
Степень риска по развитию местного рецидива***	
Высокий риск	25(46)
Средний риск	15(29)
Низкий риск	8(15)
Очень низкий риск	5(10)
*по мнению оперирующего хирурга	
**установлено при ревизии во время операции по удалению рецидива	
***согласно Elferink[29]	

Большинство пациентов находилось в группе высокого и среднего риска развития местного рецидива рака ободочной кишки - 25(46%) и 15(29%), соответственно (согласно Elferink [29]). Вместе с тем, четверть больных имела низкий или очень низкий риск возникновения местного рецидива, что свидетельствует о наличии других факторов риска МР, помимо локализации первичной опухоли, категории Т, N и адьювантной химиотерапии.

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 (Рисунок 2.3).

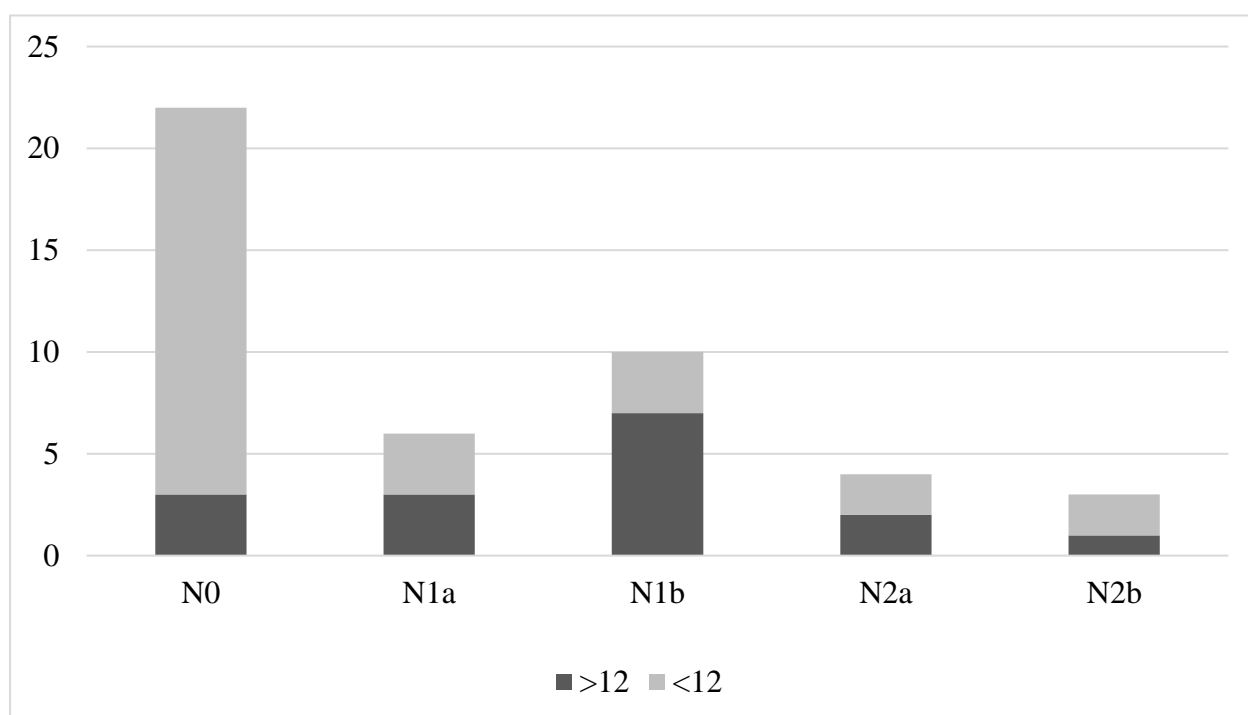


Рисунок 2.3 - Количество исследованных лимфатических узлов при удалении первичной опухоли

Адьювантная химиотерапия проведена 32(62%) больным.

Количество исследованных лимфатических узлов отличалось в зависимости от типа лечебного учреждения, где выполнялось хирургическое вмешательство (Рисунок 2.4).

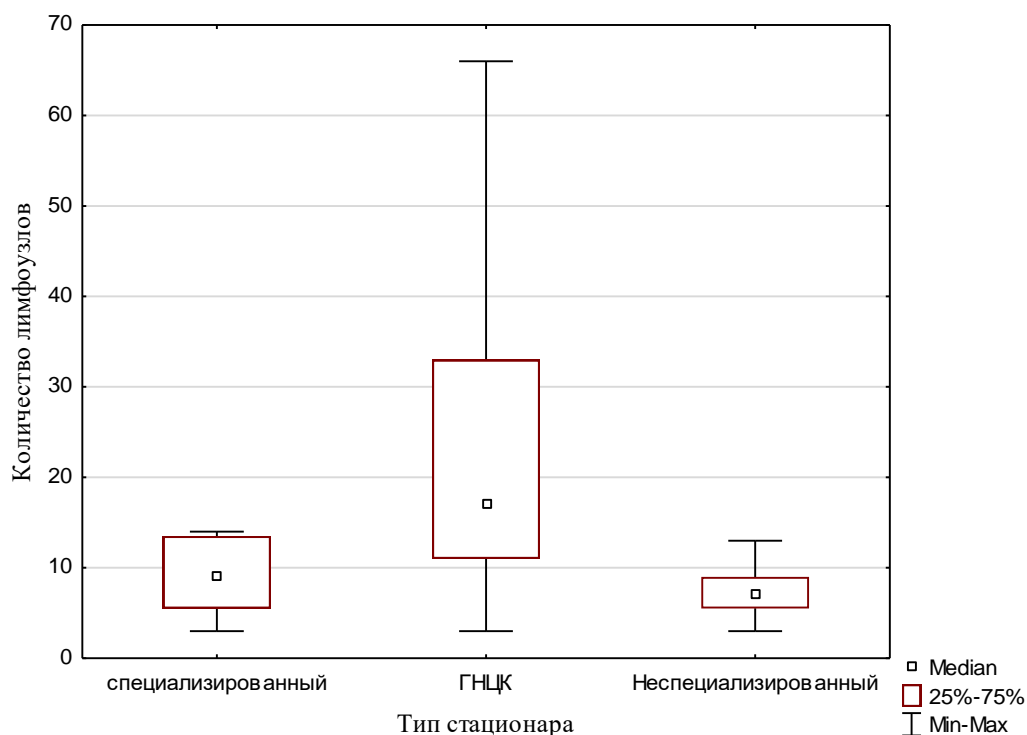


Рисунок 2.4 - Количество исследованных лимфатических узлов в зависимости от типа стационара

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) (Таблица Б. 1 приложение Б). Наиболее часто МР выявлялись в промежутке времени между первым и вторым годом после операции (Рисунок 2.5). Медиана времени между операцией по удалению первичной опухоли и выявлением местного рецидива составила 17,6 месяцев.

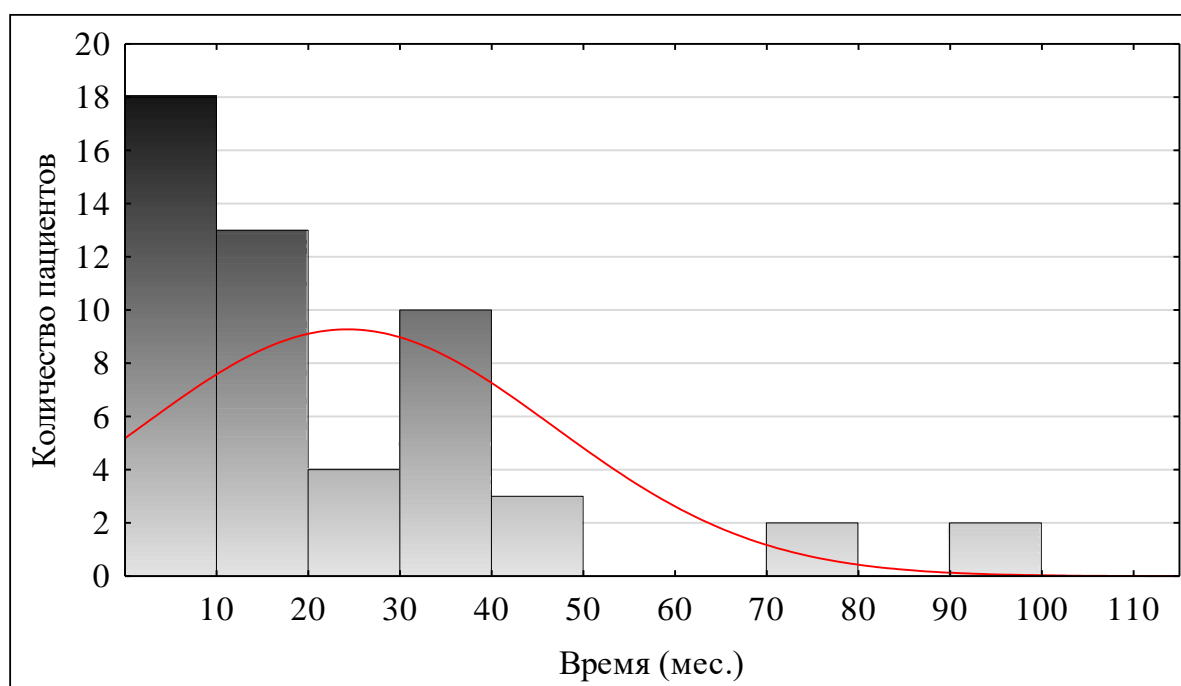


Рисунок 2.5 - Время диагностики местных рецидивов рака ободочной кишки

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 (Таблица 2.3).

Таблица 2.3 - Клинические проявления МР

Симптом	N	%
МР без клинических проявлений	27	52
МР с клиническими проявлениями	25	48
Боль	16	47,1
Вздутие живота	7	20,6
Слизистые и кровянистые выделения	7	20,6
Пальпируемая опухоль	4	11,7

Основными методами диагностики местных рецидивов служили колоноскопия - 18(36%) (Рисунок 2.6), компьютерная томография - 15(30%) больных (Рисунок 2.7), позитронно-эмиссионная томография применена в 3(6%) случаях. В 2(4%) случаях диагноз МР был подтверждён после выполнения пункционной биопсии (Таблица 2.4).

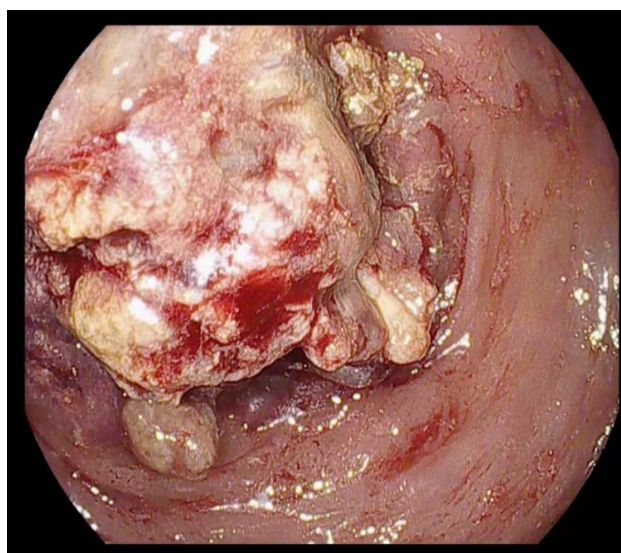


Рисунок 2.6 - Эндофотография больного Б., 78 лет, ИБ 1337/13. Рецидив рака в области межкишечного анастомоза



Рисунок 2.7 - Компьютерная томограмма органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением б-го Б., 78 лет, ИБ 1337/13 Местный рецидив в области сигмо-ректального анастомоза отмечен пунктирной линией.

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%).

Таблица 2.4 - Основной метод, позволивший выявить МР рака ободочной кишки

Метод	N	%
Колоноскопия	18	36
Компьютерная томография	15	30
Интраоперационная находка	4	8
Магнитно-резонансная томография	3	6
Позитронно-эмиссионная томография	3	6
Физикальное исследование	2	4
УЗИ	2	4
Пункционная биопсия	2	4

Диагностика местных рецидивов может представлять значительные трудности, так как не всегда удаётся с большой уверенностью говорить о характере выявленного новообразования в брюшной полости. В том случае, когда рецидив располагается внутри просвета кишки есть возможность выполнить биопсию с последующей морфологической верификацией образования, однако в остальных случаях приходится опираться на данные инструментальных обследований, в связи с чем возможны диагностические ошибки.

Ниже представлен клинический пример гипердиагностики, когда больному ошибочно был установлен диагноз «местный рецидив», однако морфологическое исследование удалённого препарата не подтвердило наличие злокачественной опухоли.

Пациенту Л, 67 лет, в ГНЦК им. А.Н. Рыжих была выполнена лапароскопически-ассистированная резекция сигмовидной кишки по поводу рака средней трети сигмовидной кишки pT3N1bM0. Нижне-брыжеечная артерия была пересечена у места отхождения от аорты. При гистологическом исследовании опухоль была представлена умеренно-дифференцированной аденокарциномой, прорастающей все слои кишечной стенки и врастающей в клетчатку брыжейки. В 3-х лимфатических узлах из 18 исследованных были обнаружены метастазы опухоли, объём резекции – R0. В последующем, больному проведено 6 курсов адьювантной химиотерапии в режиме XELOX. Пациент регулярно обследовался. Через 2 года и 10 месяцев после операции, при очередном обследовании была выполнена магнитно-резонансная томография органов брюшной полости, при которой в брыжейке поперечной ободочной кишки выявлен опухолевый узел, размерами 3,5x2,5 см, который вовлекал прилежащую к нему стенку антрального отдела желудка (Рисунок 2.8).

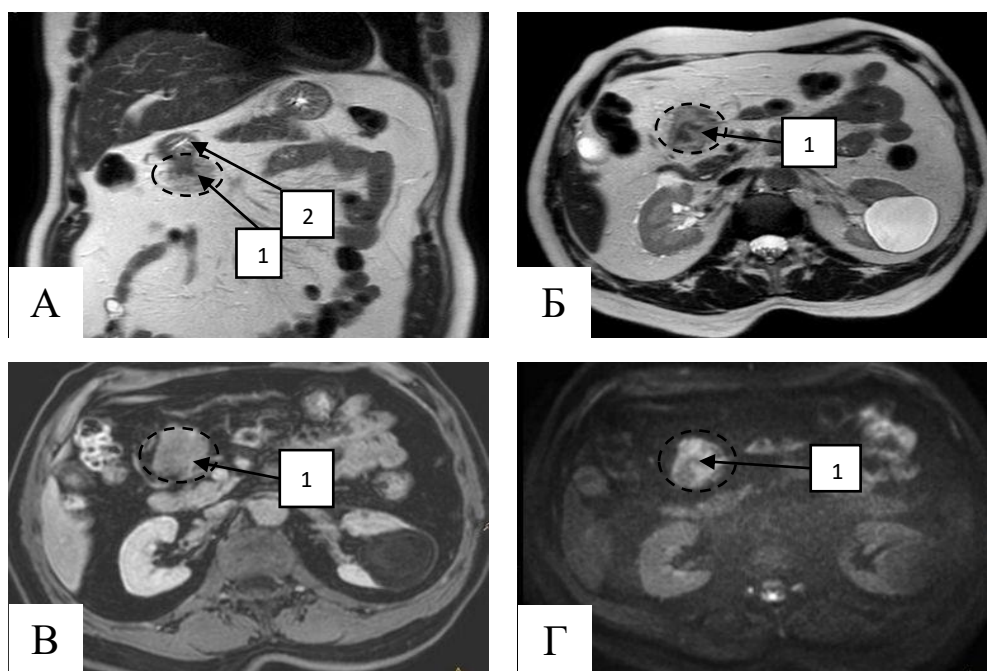


Рисунок 2.8 МРТ органов брюшной полости больного Л. А – фронтальный снимок. Б – аксиальный снимок. В – аксиальный снимок, T1 последовательность с внутривенным усилением. Г – Аксиальный снимок, режим DWI с $b=800$.

1. Опухолевый узел
2. Антральный отдел желудка

При колоноскопии патологических изменений в толстой кишке выявлено не было. Уровень маркёров РЭА, СА 19-9 не превышал пороговых значений.

Опухолевидное образования в толще брыжейки ободочной кишки, вовлекающее антральный отдел желудка, не позволяло исключить наличия местного рецидива рака сигмовидной кишки, в связи с чем, были определены показания к оперативному вмешательству.

В ходе интраоперационной ревизии было выявлено опухолевидное образование, располагающееся в проекции средних ободочных сосудов, вовлекающее заднюю стенку антрального отдела желудка, размерами 3х3х3 см, плотной консистенции. Произведено удаление опухолевого узла с клиновидной резекцией желудка, резекцией брыжейки поперечной ободочной кишки и перевязкой средних ободочных сосудов единым блоком. При оценке адекватности кровоснабжения толстой кишки отмечены признаки ишемии левых отделов ободочной кишки, в связи с чем выполнена ререзекция

компрометированных участков ободочной кишки с формированием асцендо-ректального анастомоза, илеостомией по Торнболлу. Ранний послеоперационный период осложнился кровотечением из области колоректального анастомоза, со снижением гемоглобина до 72 г/л с нормальных значений. Кровотечение было остановлено путём клиппирования кровоточащего сосуда через колоноскоп.

При патоморфологическом исследовании в зоне уплотнения клетчатки брыжейки ободочной кишки выявлены разрастания фиброзной ткани с умеренной пролиферацией фибробластов, очаговыми скоплениями макрофагов, большим количеством тонкостенных сосудов. Фиброзная ткань на небольшом участке распространялась на серозу и мышечный слой резецированной стенки желудка. Было проведено дополнительное иммуногистохимическое исследование зоны фиброза, в веретеновидных клетках которого отсутствовала реакция с антителами CD117, CD43, ASM, S100, Ki67 при этом, определялась положительная реакция с антителами к виметину. Таким образом, с учетом морфологической картины и результатов иммунофенотипирования установлен диагноз «мезентериальный фиброматоз». Элементов опухолевого роста в препарате не обнаружено. Через 3 месяца после операции было выполнено реконструктивно-восстановительное вмешательство – ликвидация кишечной стомы.

Локализация местных рецидивов представлена в Таблице 2.5. Чаще всего местные рецидивы встречались в области анастомоза - в 12(23,1%) случаях и в брыжейке ободочной кишки – в 11(21,2%) наблюдениях.

Таблица 2.5 - 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
Малый таз	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 зависимо 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 (Таблица Б. 2 приложение Б). 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 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 17(51,5%) (Таблица Б. 3 приложение Б). 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.

ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕСТНЫМИ РЕЦИДИВАМИ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ.

3.1 Операции при МР рака ободочной кишки.

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 просвете культи ободочной кишки, в области её купола, 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. В результате интраоперационной ревизии у 4(7,7%) больных помимо местного рецидива, был выявлен карциноматоз брюшины, с раково-перитонеальным индексом (РПИ), превышающим 16 баллов, что послужило причиной отказа от радикального оперативного вмешательства по удалению местного рецидива. В одном случае операция была завершена формированием отключающей кишечной стомы из-за высокого риска развития острой кишечной непроходимости в раннем послеоперационном периоде, три операции были ограничены эксплоративной лапаротомией.

При локализации МР в просвете ободочной кишки производилась резекция с отступом по длиннику кишки в проксимальном и дистальном направлении не менее 5 см. При обнаружении сохраненной брыжейки ободочной кишки и необработанных у основания брыжеечных сосудов, во

всех случаях удаление местного рецидива сопровождалось высокой перевязкой сосудов и тотальной мезоколонэктомией.

В случае поражения стомального участка ободочной кишки производилось иссечение кишки из тканей передней брюшной стенки с последующей резекцией пораженного сегмента ободочной кишки (Рисунок 3.1).

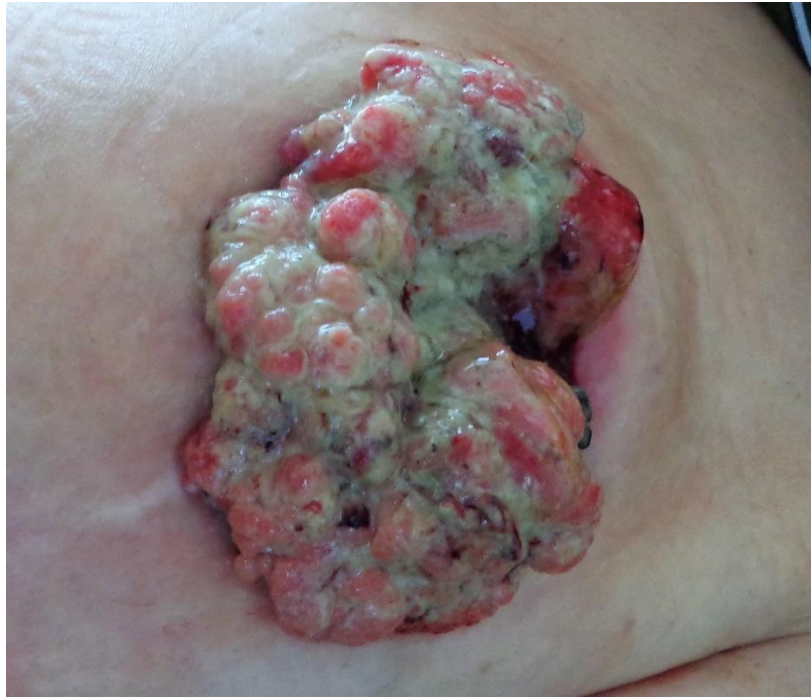


Рисунок 3.1 - Фотография передней брюшной стенки больного Я., 68 лет. И/Б 4326/16. Рецидив рака в области сигмостомы

У двух пациентов показанием к оперативному вмешательству послужило наличие метакронного поражения брюшины. При интраоперационной ревизии в одном случае, было обнаружено узловое образование, располагающееся на париетальной брюшине задней брюшной стенки в области фасции Героты справа (Рисунок 3.2), в другом случае рецидив располагался на париетальной брюшине боковой стенки живота справа. В обоих случаях, размеры образования не превышали 2-х см в диаметре. По результатам интраоперационного гистологического исследования был подтверждён их злокачественный характер, после чего произведено иссечение рецидивных узлов в пределах здоровых тканей, а

вмешательства были дополнены внутривенной химиотерапией с гипертермией.

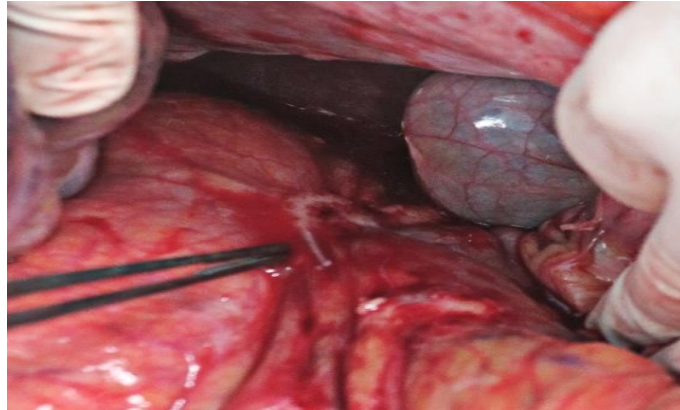


Рисунок 3.2 - Интраоперационная фотография, больной К., 57 лет. И/Б 2145/15. Метастатический карциноматоз брюшины, РПИ - 2

При вовлечении в опухоль магистральных сосудов, когда требовалась резекция крупных артериальных стволов, вмешательство выполнялось совместно с бригадой сосудистых хирургов. В 5(2,4%) случаях потребовалась установка сосудистых протезов, для этой цели использовались синтетические вязаные графты из полиуретана (Рисунок 3.3). У одного больного в послеоперационном периоде развился тромбоз и инфицирование имплантата, однако, не приведший к критической ишемии нижней конечности.

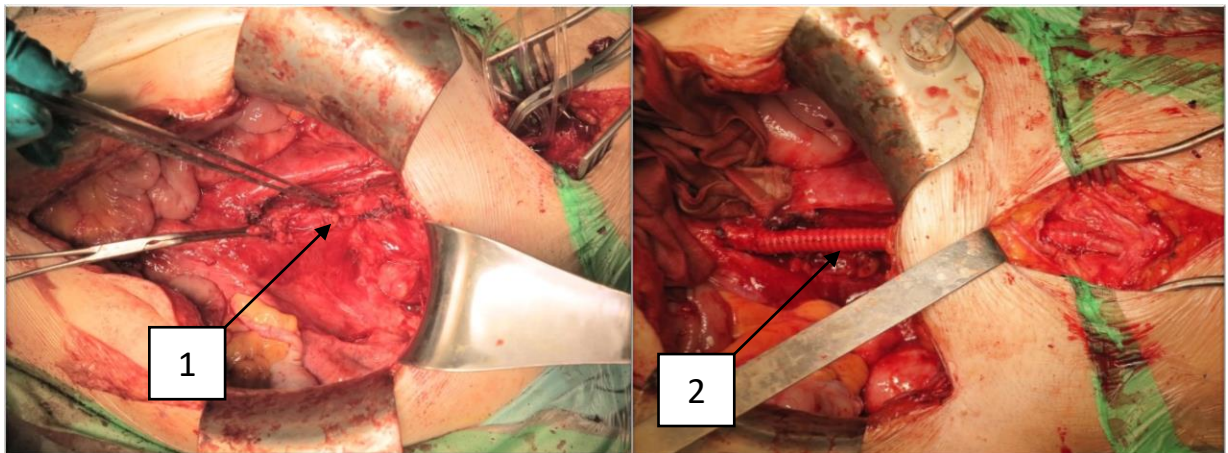


Рисунок 3.3 - Интраоперационные фотографии больного У., 42 лет, ИБ 11622-15

1. Ложе удаленного МР, резецирована левая общая подвздошная артерия
2. Установлен синтетический сосудистый протез

Важной находкой при интраоперационной ревизии у 28 (54%) больных стало обнаружение сохранённых и неперевязанных у основания питающих сосудов (нижней брыжеечной артерией (НБА), подвздошно-ободочной артерии), либо наличие достаточно большого фрагмента неудалённой брыжейки ободочной кишки с сохранёнными сосудами (Рисунок 3.4). На основании полученных данных мы смогли косвенно судить об объёме выполненной лимфодиссекции и высоте перевязки сосудов.

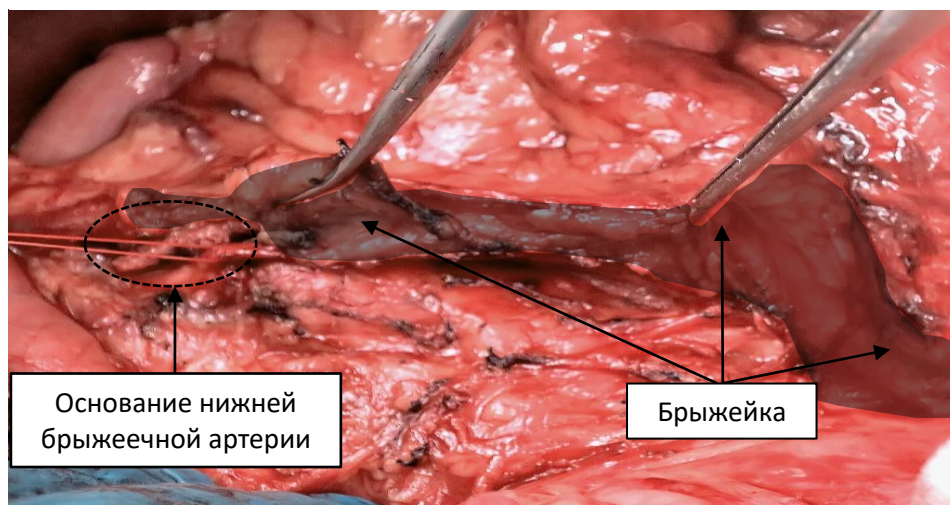


Рисунок 3.4 - Интраоперационная фотография, больной К., 46 лет. И/Б 1455-15

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 (Таблица В. 1 приложение В). Из 19 случаев внутрипросветной локализации рецидива указанная находка обнаруживалась у 16(84,2%) пациентов (Рисунки 3.5; 3.6).

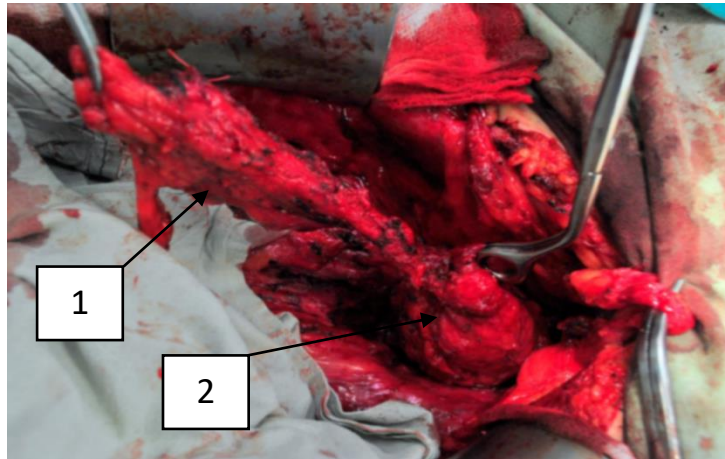


Рисунок 3.5 - Интраоперационная фотография, больной С., 57 лет. И/Б 1817-14

1. Брыжейка левых отделов ободочной кишки. 2. Культия кишки

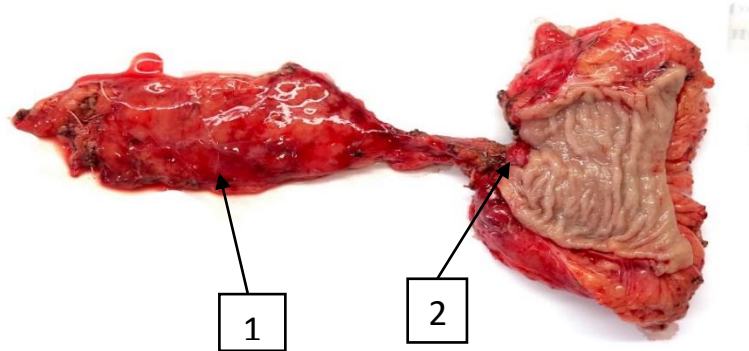


Рисунок 3.6 - Фотография макропрепарата удаленного сегмента кишки больного С., 57 лет, И/Б 1817-14

1. Брыжейка кишки с сохранённой верхней брыжеечной артерией. 2. Рецидивная опухоль

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 (Таблица В. 2 приложение В).

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 и угрожало жизни. Источником его послужило повреждение правой внутренней подвздошной вены.

При выполнении радикального вмешательства у 29(55,8%) больных произведены комбинированные операции, под которыми понимались резекции более одного вовлеченного в злокачественную рецидивную опухоль органа. У 16(30,8%) больных потребовалась резекция 3-х и более органов. У этой категории больных часто сочеталась резекция брюшной стенки, мочевого пузыря и тонкой кишки, произведённая в 7(43,8%) случаях (Рисунок 3.7).



Рисунок 3.7 - Интраоперационная фотография больного Б, 27 лет. И/Б 510-16 1. Полностенное прорастание стенки мочевого пузыря опухолью.

При поражении стомы и перистомальной области возникала необходимость в иссечении значительного фрагмента передней брюшной стенки, что требовало её дальнейшей реконструкции. Так же, как в случае изолированного поражении передней брюшной стенки, ликвидация образовавшегося дефекта, подчас оказывалась наиболее сложным этапом

оперативного вмешательства. В одном случае, учитывая большой дефект апоневроза передней брюшной стенки была выполнена пластика on-lay сетчатым аллотрансплантатом с реконструкцией передней брюшной стенки с использованием треугольных кожных лоскутов (Рисунки 3.7; 3.8).

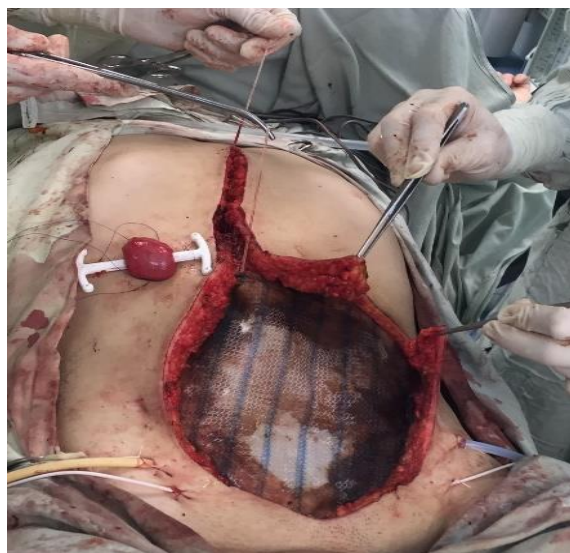


Рисунок 3.7 - Интраоперационная фотография больного Б, 27 лет, И/Б 510-16
Пластика передней брюшной стенки сетчатым аллотрансплантатом.

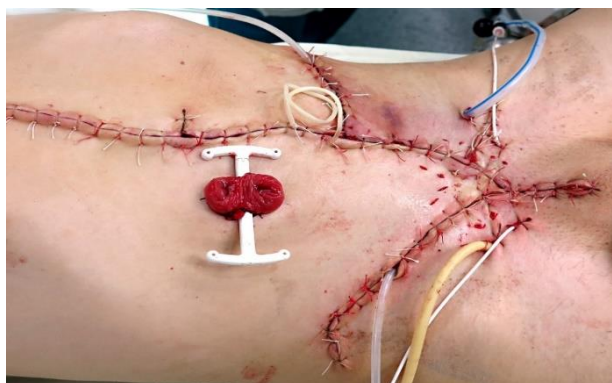


Рисунок 3.8 - Интраоперационная фотография больного Б, 27 лет, И/Б 510-16
Вид послеоперационной раны до установки системы отрицательного давления.

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 (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 - Операции 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)
Резецированные органы и структуры*:	
• Брюшная стенка	11(21,1)
• Тонкая кишка	10(19,2)
• Ободочная кишка	10(19,2)
• Мочевой пузырь	7(13,5)
• Мочеточник	5(9,6)
• Матка	3(5,8)
• Придатки матки	3(5,8)
• Общая подвздошная артерия	3(5,8)
• Брюшная аорта	1(1,9)
• Наружная подвздошная артерия	1(1,9)
• Влагалище	1(1,9)
• Почка	1(1,9)
• Костные структуры	1(1,9)
• Двенадцатиперстная кишка	1(1,9)
• Диафрагма	1(1,9)
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)
*В таблице представлено абсолютное число органов и анатомических образований, попавших в зону резекции, при этом имелось 22 варианта их сочетания. **Показатель оценен в группе больных, которым произведено удаление МР (48 пациентов).	

В послеоперационном периоде у 38 (73,1%) больных развились осложнения (Таблица 3.2). Наиболее часто возникали парез желудочно-кишечного тракта и раневая инфекция.

Таблица 3.2 - Послеоперационные осложнения

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 (Таблица 3.3) Среди пациентов с неблагоприятным послеоперационным периодом у 14(26,9%) наблюдалось два и более осложнения.

Таблица 3.3 - Характеристика послеоперационных осложнений по степени тяжести (Clavien-Dindo)

Степень	N=38(100%)	Характеристика осложнений
I	14(36,9)	Раневая инфекция
II	11(28,9)	Парез желудочно-кишечного тракта
III	11(28,9)	
IIIa	6(15,8)	Подкожная эвентрация, несостоятельность швов мочевого пузыря, внутрибрюшной абсцесс
IIIb	5(13,1)	Травма мочеточника, острая кишечная непроходимость, острое внутрибрюшное кровотечение, несостоятельность межкишечного анастомоза, раневая инфекция
IV	2(5,3)	
IVa	2(5,3)	Пневмония, тромбоэмболия лёгочной артерии
V	0	Нет

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. Вместе с тем, в некоторых ситуациях, для улучшения условий для заживления раны использовалась вакуум-ассистируемая повязка в режиме постоянного отрицательного давления 125 мм. рт. ст. (Рисунок 3.9).



Рисунок 3.9 - Фотография передней брюшной стенки больного Б., 27 лет, И/Б 510-16, после установки вакуум-ассистируемой повязки

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 дополнительной химиотерапия не проводилось. 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.

ГЛАВА 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕСТНЫМИ РЕЦИДИВАМИ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

Из 52 больных, перенесших операцию по поводу МР прослежена судьба 46(88,5%) пациентов. Медиана наблюдения составила 30,8(18,7;44,6) месяцев.

Через год после операции по удалению МР общая выживаемость составила 84,9%(±9), через 3 года этот показатель был равен 57,3%(±9), а актуаральная общая 5-летняя выживаемость достигала 31,4 % (±11), (рисунок 4.1; таблица В. 3 приложение В). При радикальном удалении рецидивной опухоли однолетняя общая выживаемость составила 95,7%(±4), через 3 года после операции были в 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).

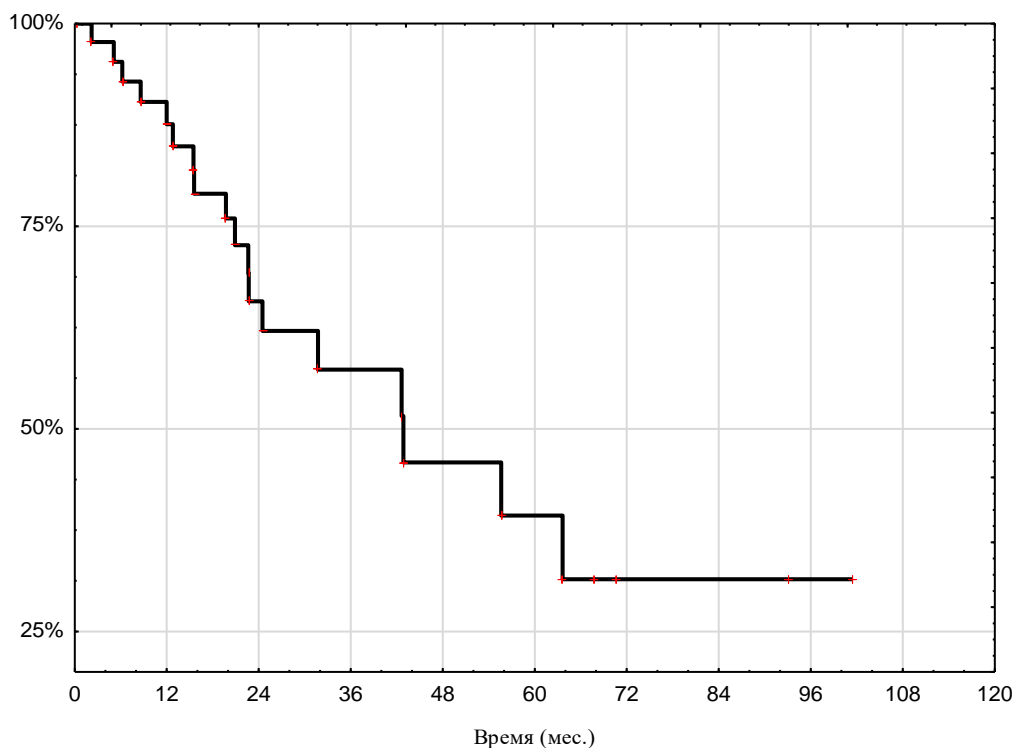


Рисунок 4.1 -Общая выживаемость после операции по удалению МР рака ободочной кишки

Опухоль-специфическая 5-летняя выживаемость при удалении МР составила 59,9% (Рисунок 4.2). Радикальное вмешательство (R0) при МР рака ободочной кишки обеспечивает опухоль-специфическую 5-летнюю выживаемость 62,4% ($\pm 9\%$) (Таблица В. 4 приложение В).

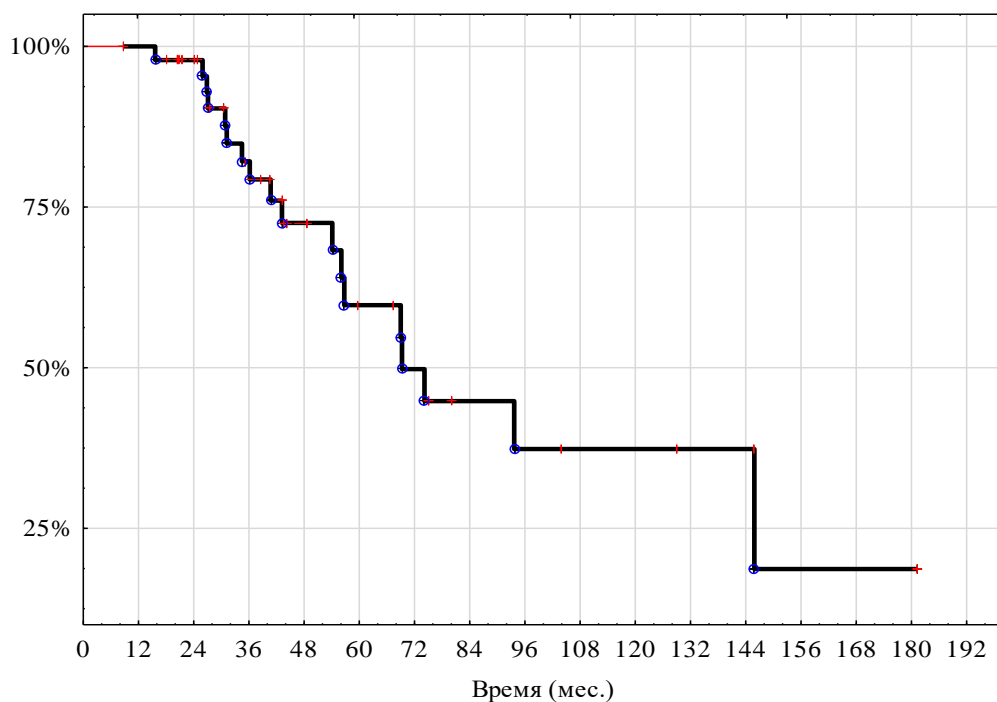


Рисунок 4.2 - Опухоль-специфическая выживаемость при удалении МР рака ободочной кишки

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% [79]. Таким образом, можно предположить, что операции по удалению местных рецидивов рака ободочной кишки позволяют добиться выживаемости у этой категории больных, сопоставимой с результатами лечения 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. (Рисунок 4.3); (Таблица В. 5 приложение В). У 6(13,0%) пациентов развились 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.

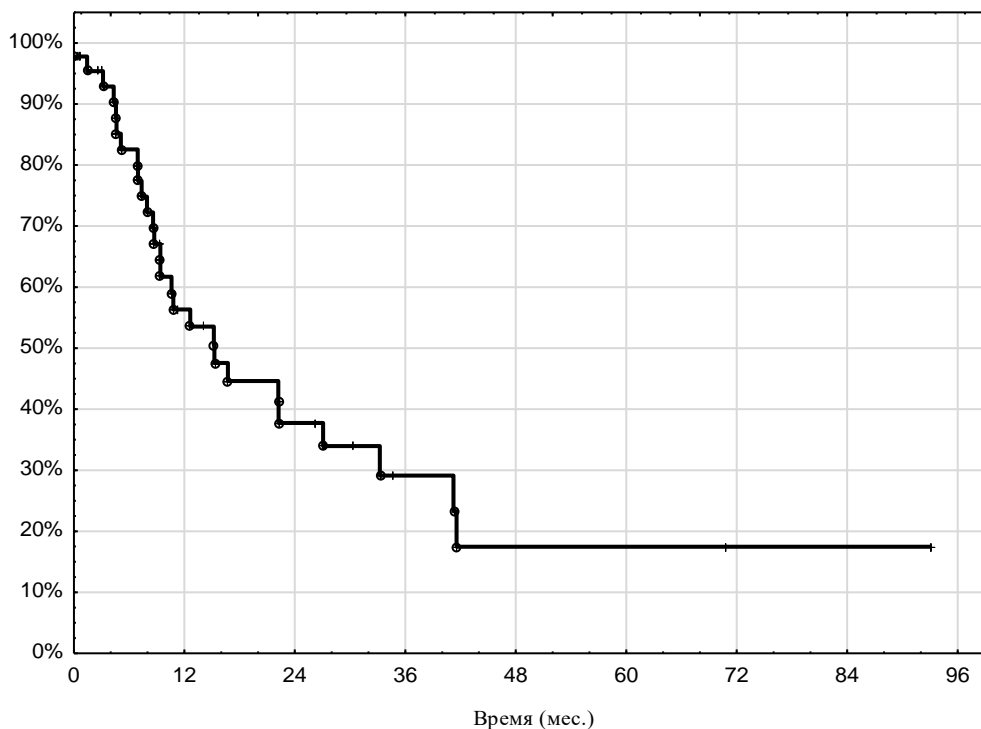


Рисунок 4.3 - Безрецидивная выживаемость больных, оперированных по поводу МР рака ободочной кишки

4.1 Анализ факторов, влияющих на выживаемость у пациентов с МР рака ободочной кишки.

4.1.1 Однофакторный анализ предикторов общей и безрецидивной выживаемости.

С целью выявления факторов, влияющих на выживаемость пациентов, оперированных по поводу местных рецидивов рака ободочной кишки был проведён Кокс-регрессионный анализ (Таблица 4.1). Однофакторный анализ

позволил идентифицировать предикторы, оказывающие влияние на 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).

Таблица 4.1 - Одновариантный Кокс-регрессионный анализ факторов, влияющих на общую выживаемость перенесших операции по удалению МР рака ободочной кишки

Фактор	ОР (отношение рисков)	Доверительный интервал	Значение Р
Первичная опухоль			
Возраст	1,01	0,98 - 1,05	0,47
Пол (женский, мужской)	1,55	0,59 - 4,07	0,38
Локализация первичной опухоли (правые отделы, левые отделы)	0,96	0,75 - 1,23	0,75
Ургентные осложнения (перфорация, ОКН)	0,58	0,19 - 1,79	0,32
Гистологический тип (G1, G2, G3)	1,62	1,01 - 2,6	0,07
T (T3, T4)	0,83	0,41 - 1,67	0,6
N (N0, N+)	0,75	0,49 - 1,14	0,13
Количество исследованных л/у	1,00	0,98-1,01	0,70
Стадия рака (I, II, III)	0,59	0,17 - 2,03	0,37
РЭА	0,76	0,48 - 1,16	0,2
СА 19-9	1,01	0,99 - 1,03	0,32

Высота перевязки сосуда (низкая, высокая)	0,3	0,1 - 0,96	0,03
Адьювантная химиотерапия (да, нет)	1,52	0,88 - 2,63	0,13
Местный рецидив			
Локализация МР (в просвете кишки, в брыжейке, на брюшине, в забрюшинном пространстве, в брюшной стенке, в полости малого таза)	0,84	0,64 - 1,09	0,17
Время до возникновения рецидива (медиана, мес.)	0,99764	0,9795 - 1,02	0,78
Клинические проявления (есть, нет)	5,25	0,58 - 47,48	0,21
РЭА	1,04	1,00 - 1,07	0,02
СА 19-9	0,78	0,63 - 1,08	0,11
R-статус (R0, R1, R2)	3,07	1,66 - 5,68	0,0003
Гистологический тип (G1, G2, G3)	1,57	0,97 - 2,53	0,07
Кровопотеря (средняя, мл)	1,0	0,999 - 1,0	0,7
Осложнения (есть, нет)	0,67	0,16 - 2,8	0,54
Химиотерапия после удаления МР (да, нет)	0,73	0,25 - 2,15	0,57

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 адьювантной

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, $p=0,02$) не оказывали влияния на ОВ.

С целью выявления факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость пациентов, оперированных по поводу местных рецидивов рака ободочной кишки был проведён Кокс-регрессионный анализ (таблица 4.2).

Таблица 4.2 - Однофакторный Кокс-регрессионный анализ факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость от операции по удалению местного рецидива

Фактор	ОР (отношение рисков)	Доверительный интервал	Значение Р
Первичная опухоль			
Возраст	1,9	0,87-4,25	0,11
Пол	0,99	0,96-1,02	0,55
Локализация (правые отделы, левые отделы)	1,07	0,84-1,37	0,56
Ургентные осложнения (перфорация, ОКН)	1,18	0,77-1,8	0,45
Гистологический тип (G1, G2, G3)	1,12	0,75-1,68	0,58
T (T3, T4)	1,50	0,89-2,53	0,13
N (N0, N+)	1,23	0,96-1,58	0,11
Количество исследованных л/у	1,04	1,00-1,08	0,05
Стадия (I, II, III)	1,22	0,52-2,86	0,64
РЭА	0,81	0,56-1,15	0,24
СА 19-9	0,81	0,56-1,06	0,24
Высота перевязки сосуда (низкая, высокая)	0,47	0,21-1,04	0,06
Тип стационара (специализированный, неспециализированный)	1,77	1,12-2,81	0,01

Адьювантная химиотерапия (да, нет)	0,82	0,56-1,2	0,31
Местный рецидив			
Локализация МР (в просвете кишки, в брыжейке, на брюшине, в забрюшинном пространстве, в брюшной стенке, в полости малого таза)	1,12	0,90-1,40	0,31
Время до возникновения рецидива (медиана, мес.)	0,99	0,98-1,01	0,65
Размер рецидива (наибольший)	1,00	0,90-1,10	0,93
Клинические проявления (есть, нет)	1,01	0,45-2,26	0,98
РЭА	1,00	0,98-1,02	0,69
СА 19-9	1,00	0,98-1,02	0,76
R-статус (R0, R1, R2)	1,787	1,166-2,73	0,008
Гистологический тип (G1, G2, G3)	1,18	0,78-1,79	0,44
Кровопотеря (средняя, мл)	1,00	1,00-1,00	0,84
Осложнения (есть, нет)	0,41	0,17-0,98	0,04
Химиотерапия после удаления МР (да, нет)	0,99	0,69-1,41	0,95

Единственным фактором первичной опухоли, оказавшим положительное 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, $p=0,01$). Отягощённое 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, $p=0,04$). Наиболее строгим фактором прогноза безрецидивной выживаемости явилась радикальность удаления МР (R-статус) ОР 1,79 (95% ДИ 1,17-2,73, $p=0,008$).

4.1.2 Многофакторный анализ предикторов общей и безрецидивной выживаемости.

Указанные факторы, оказывающие наибольшее влияние на общую выживаемость больных были отобраны для мультивариантного Кокс-регрессионного анализа, который подтвердил независимость выявленных параметров (Таблица 4.3).

Таблица 4.3 - Многофакторный Кокс-регрессионный анализ факторов, влияющих на общую выживаемость пациентов после удаления МР

Фактор	ОР (отношение рисков)	ДИ (доверительный интервал)	Значение Р
R-статус (R0, R1, R2)	2,74	1,12-6,73	0,03
Высота перевязки сосуда (высокая, низкая)	0,25	0,08-0,78	0,02

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 (Таблица 4.4).

Таблица 4.4 - Многофакторный Кокс-регрессионный анализ факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость пациентов с момента удаления местного рецидива

Фактор	ОР (отношение рисков)	Доверительный интервал	Значение Р
Граница резекции (R0, R1, R2)	2,35	1,27-4,31	0,006
Тип стационара (специализированный, неспециализированный)	0,77	0,39-1,5	0,46

Осложнения (есть, нет)	0,72	0,33-1,57	0,41
------------------------	------	-----------	------

4.2 Факторы прогноза выживаемости пациентов, оперированных по поводу МР рака ободочной кишки.

При сравнении групп пациентов в зависимости от статуса латеральной границы резекции были выявлены статистически значимые различия в выживаемости больных с R0 операциями и случаями, когда определялся опухолевый рост по краю резекции (Рисунки 4.4; 4.5).

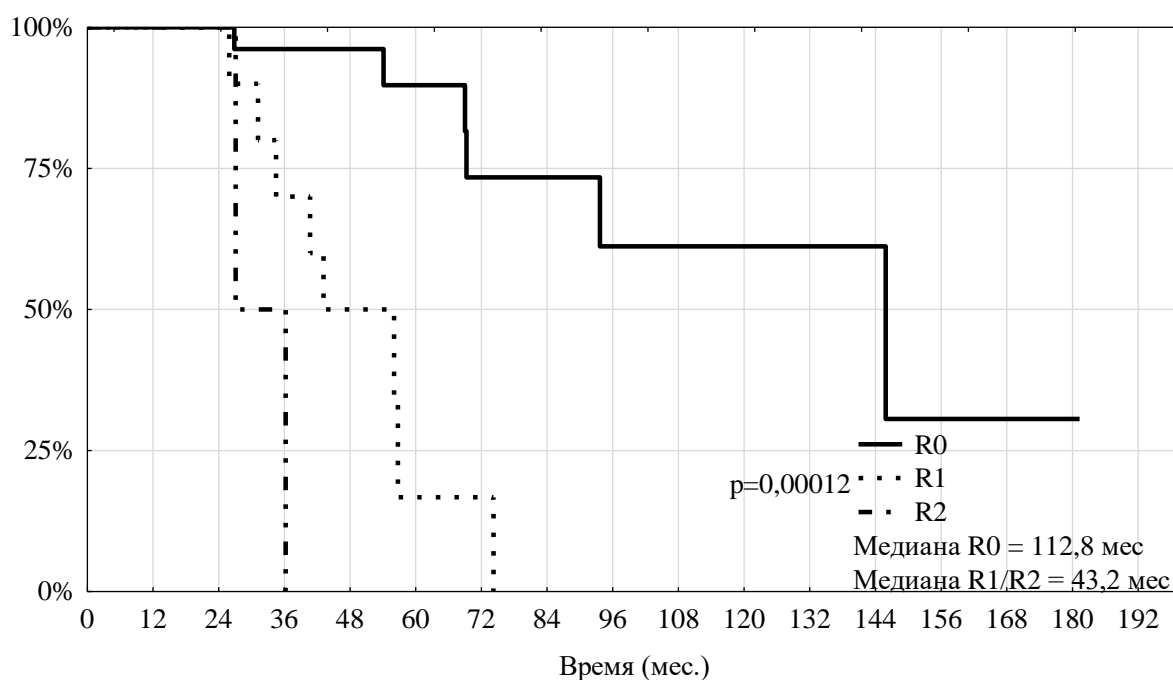


Рисунок 4.4 - Опухоль-специфическая выживаемость пациентов в зависимости от радикальности удаления МР (R-статус)

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 удаления рецидивной опухоли ($p=0,0023$) (Рисунок 4.5). У больных с радикальным удалением МР общая 5-летняя

выживаемость составила 51,6%(±16%), а в группе R1/R2 этот показатель достигнут не был.

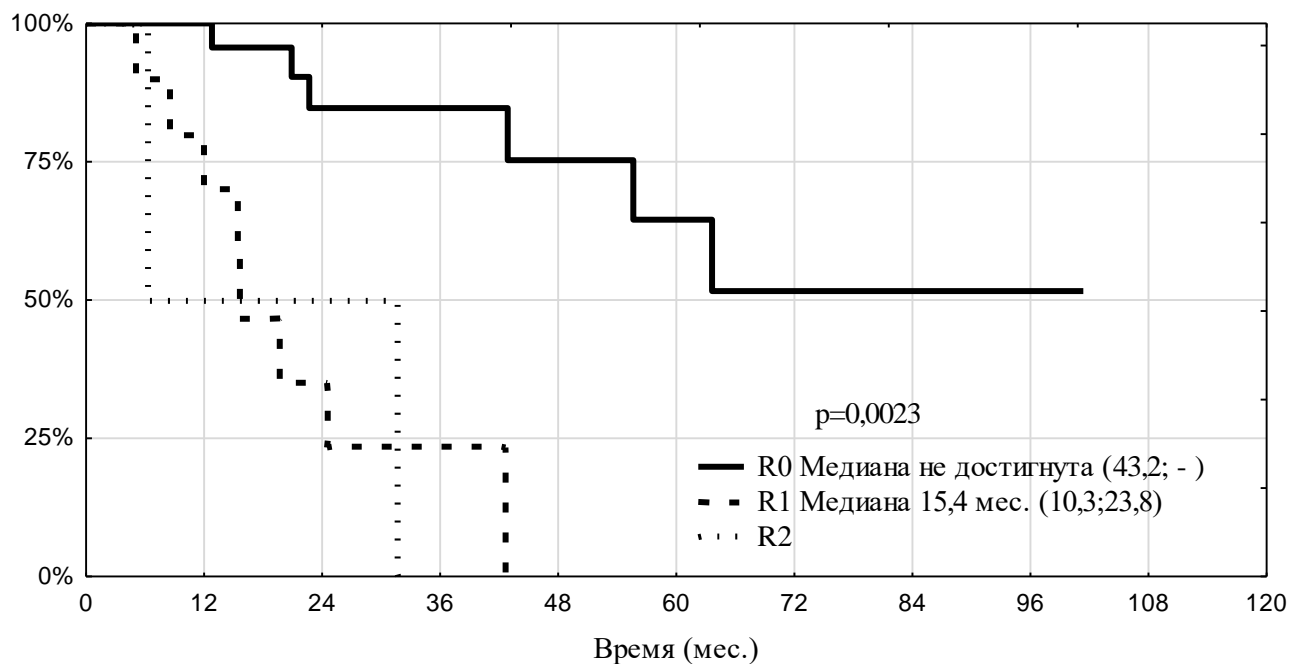


Рисунок 4.5 - Общая выживаемость (с момента удаления МР) в зависимости от радикальности операции (R-статус)

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%(±8%). Этот показатель был статистически значимо выше ($p=0,03$) в группе R0 операций, и составил 28,1%(±12%), в то время как, в группе R1 у всех больных наблюдалось прогрессирование онкологического процесса (Рисунок 4.6).

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 сопровождалось 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.

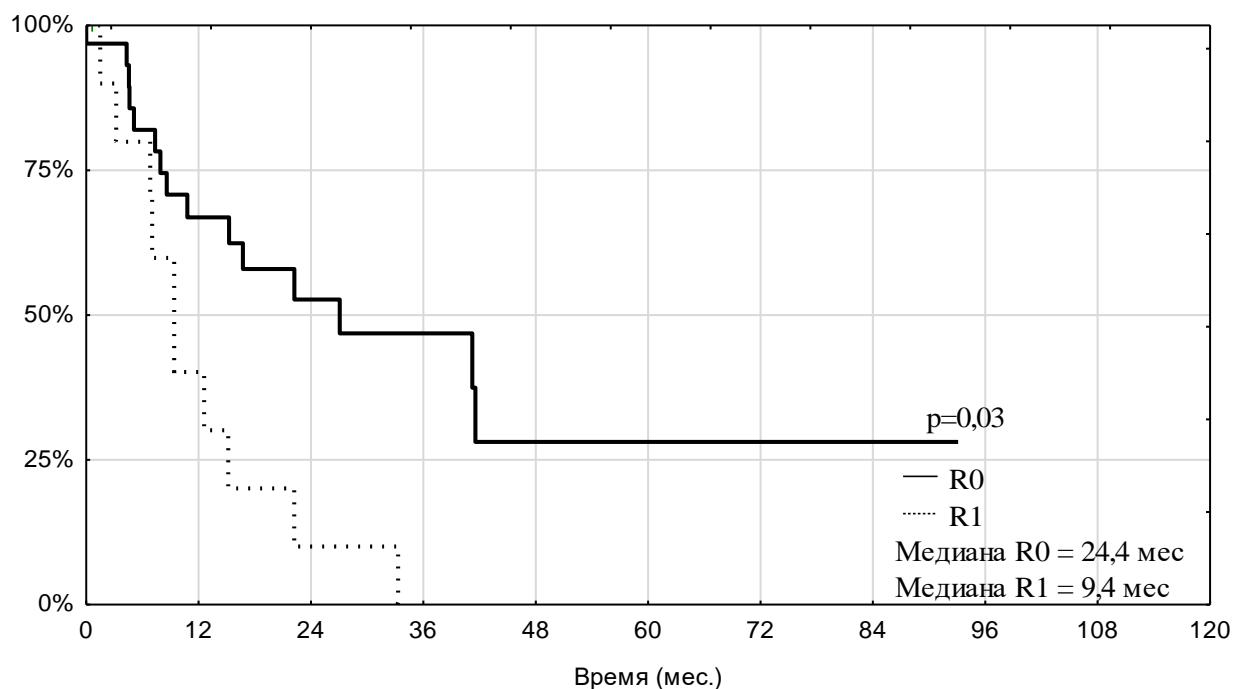


Рисунок 4.6 - Безрецидивная выживаемость пациентов с момента удаления МР, в зависимости от радикальности (R-статус)

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% (± 12), в группе низкой перевязки - 73,6% (± 12), (Рисунок 4.7, Таблица В. 3 приложение В).

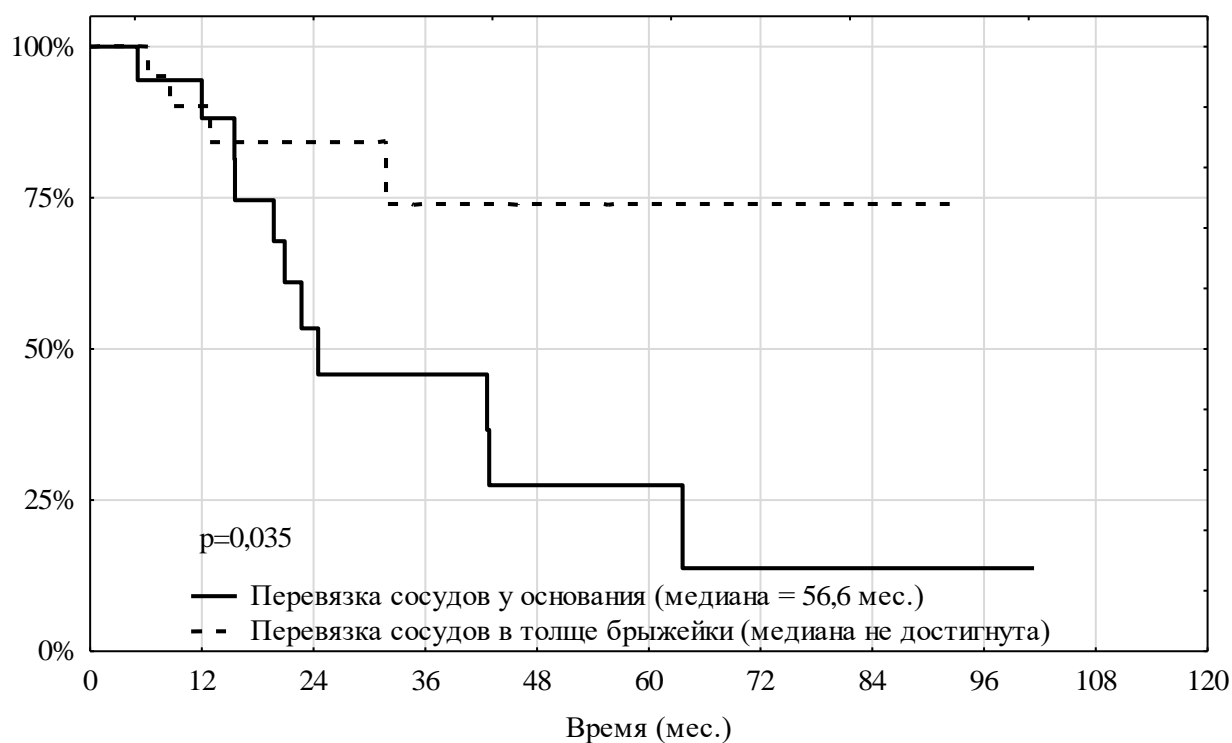


Рисунок 4.7 - Общая выживаемость пациентов после операции по поводу МР, в зависимости от уровня перевязки сосуда при удалении первичной опухоли

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%(±18%) в группе больных, у которых при операции по удалению МР была обнаружена сохранная брыжейка ободочной кишки («низкая перевязка сосуда»), (Рисунок 4.8). 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%(±10%), (p=0,0045).

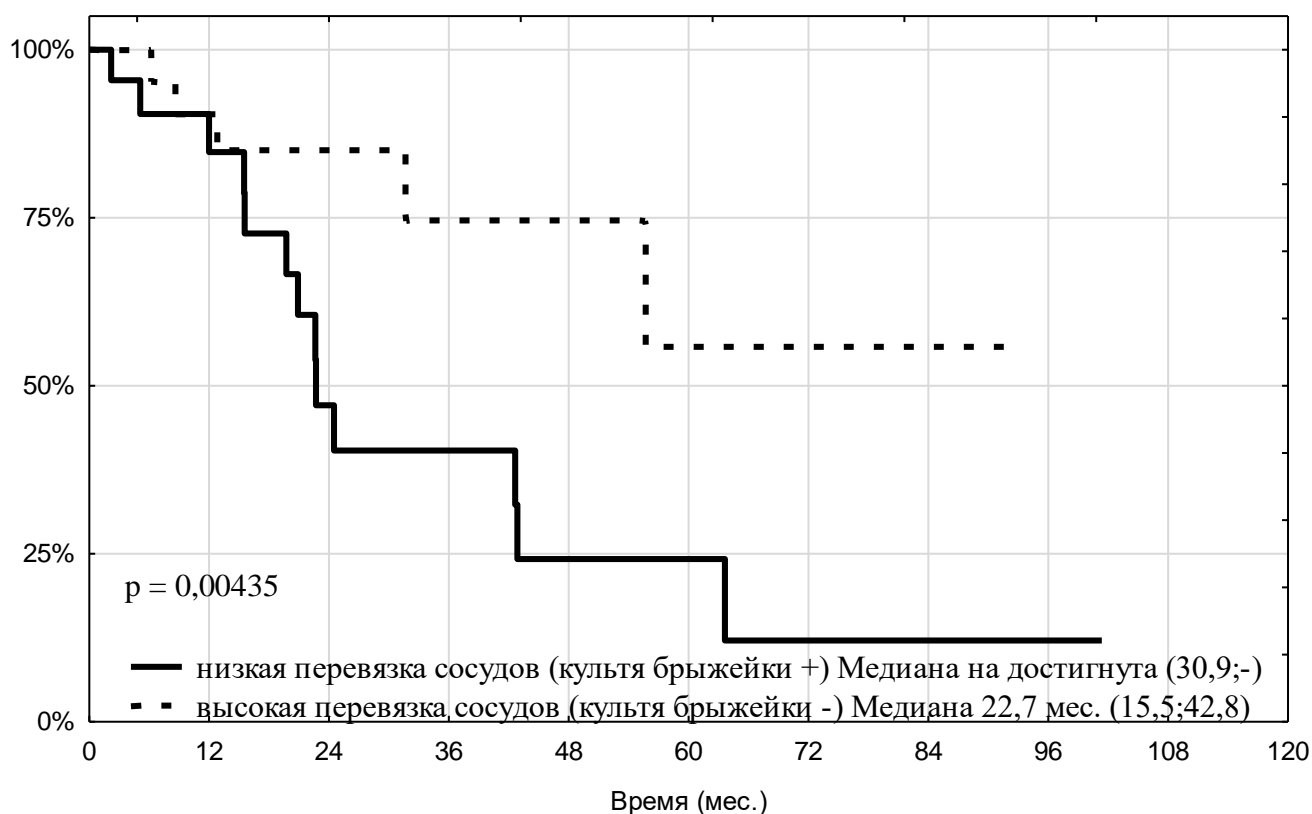


Рисунок 4.8 - Общая 5-летняя выживаемость после операции по поводу МР, в зависимости от уровня перевязки сосудов во время удаления первичной опухоли ободочной кишки

В группе «низкой перевязки» сосуда имелась тенденция к повышению 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%(±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%(±14) больных не имеют признаков прогрессирования рака (Рисунок 4.9, Таблица В. 5 приложение В).

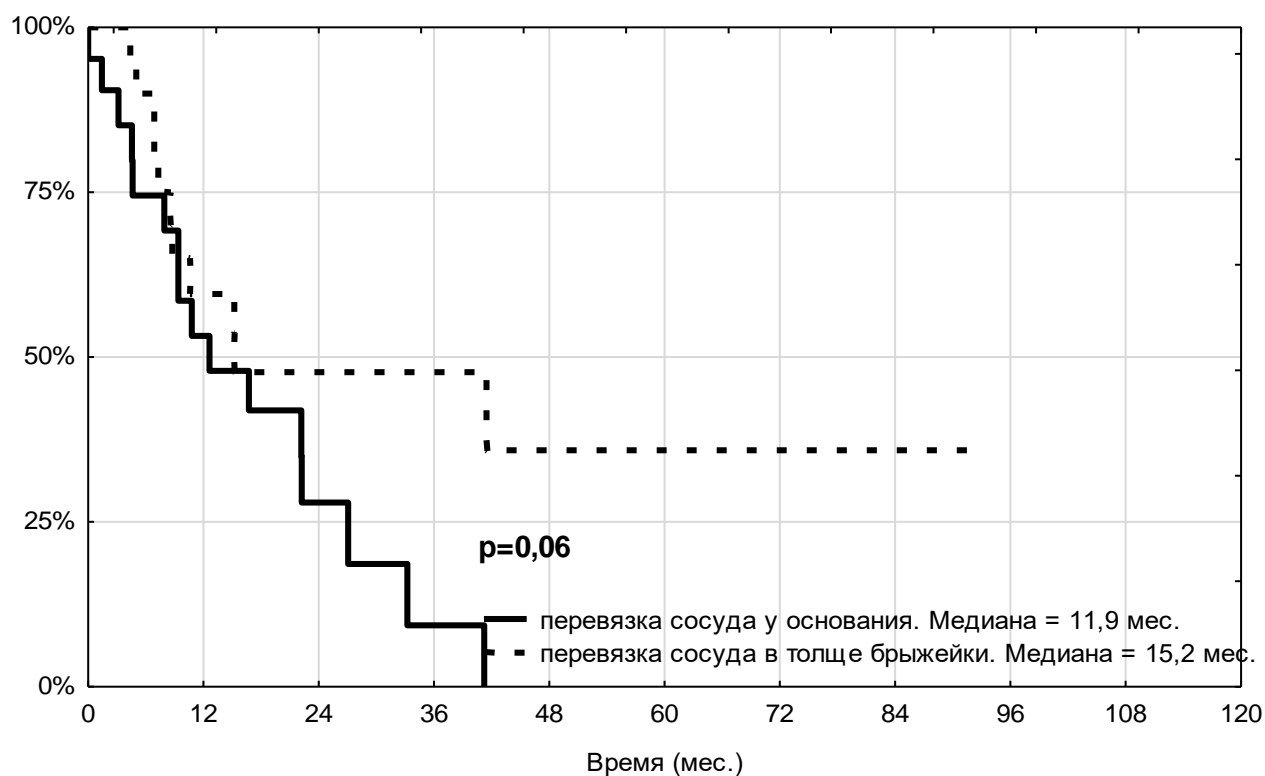


Рисунок 4.9 - Безрецидивная выживаемость пациентов после удаления МР рака ободочной кишки в зависимости от уровня перевязки сосуда

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 подтверждения 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) ($p=0,0504$). 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) (Рисунок 4.10, таблица 4.2).

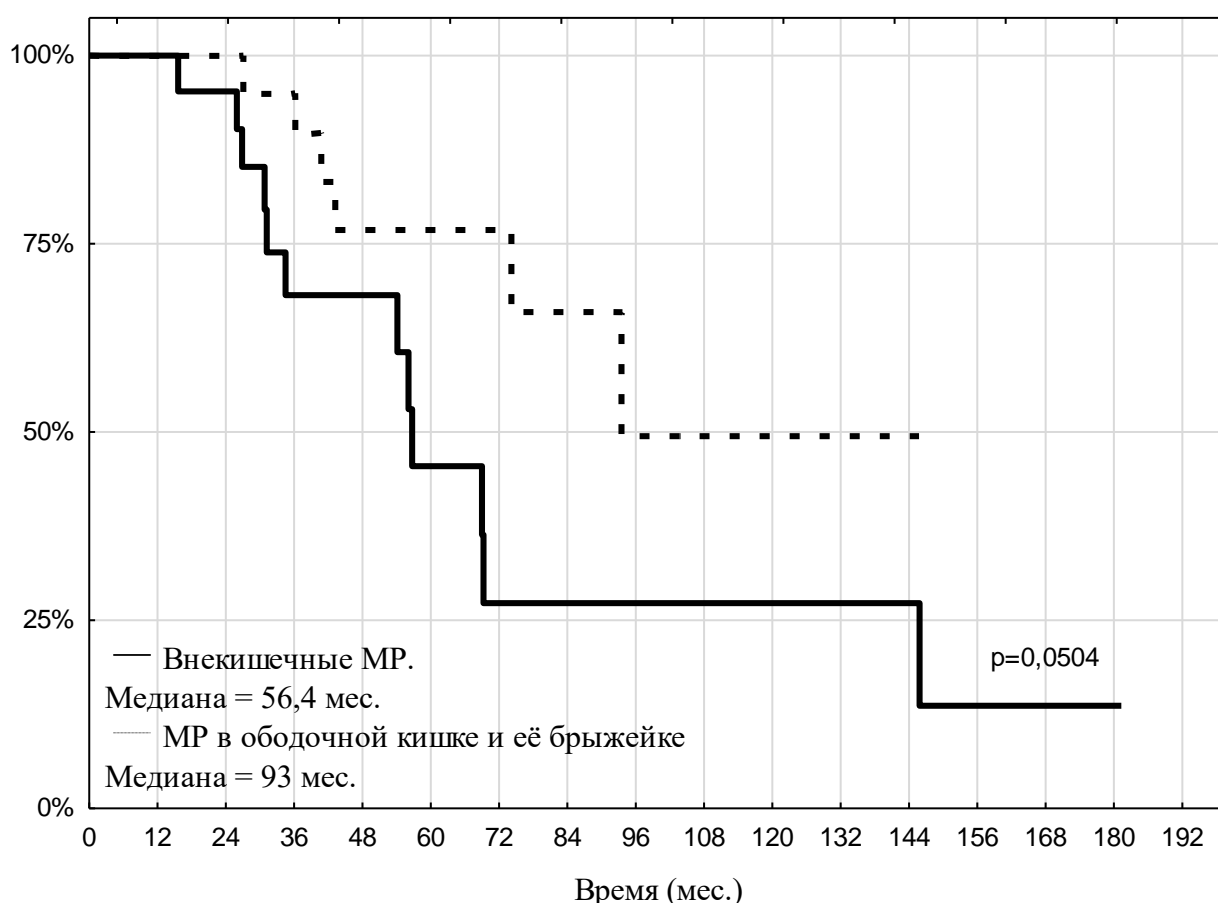


Рисунок 4.10 - Опухоль-специфическая выживаемость больных в зависимости от локализации МР рака ободочной кишки

Следует при это 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. ($p=0,04$), (Рисунок 4.11).

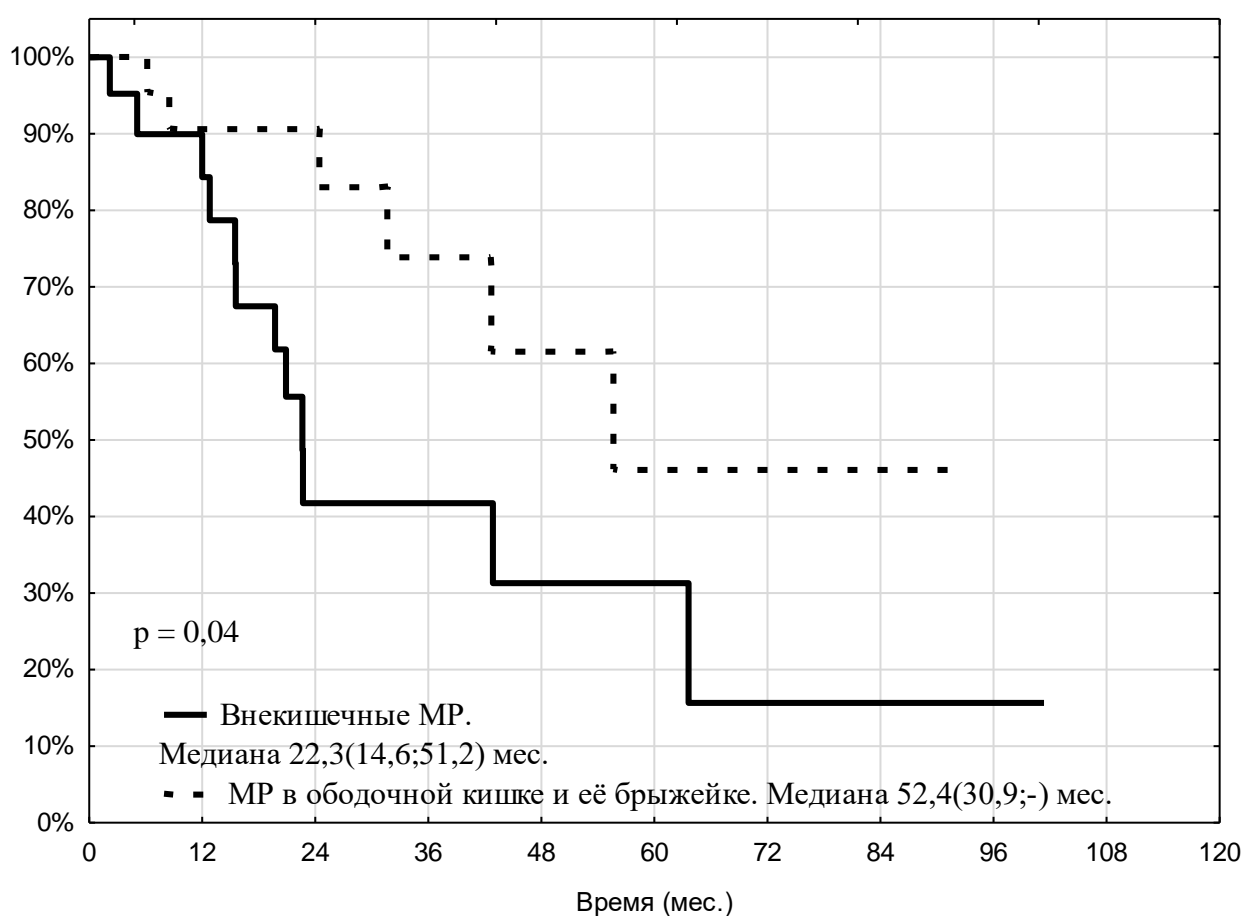


Рисунок 1.11 - Общая выживаемость после операций по поводу МР, в зависимости от локализации МР

Безрецидивная выживаемость в группе больных с рецидивами, возникшими в просвете кишки и её брыжейке, составила 19,1 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 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 (Рисунок 4.12).

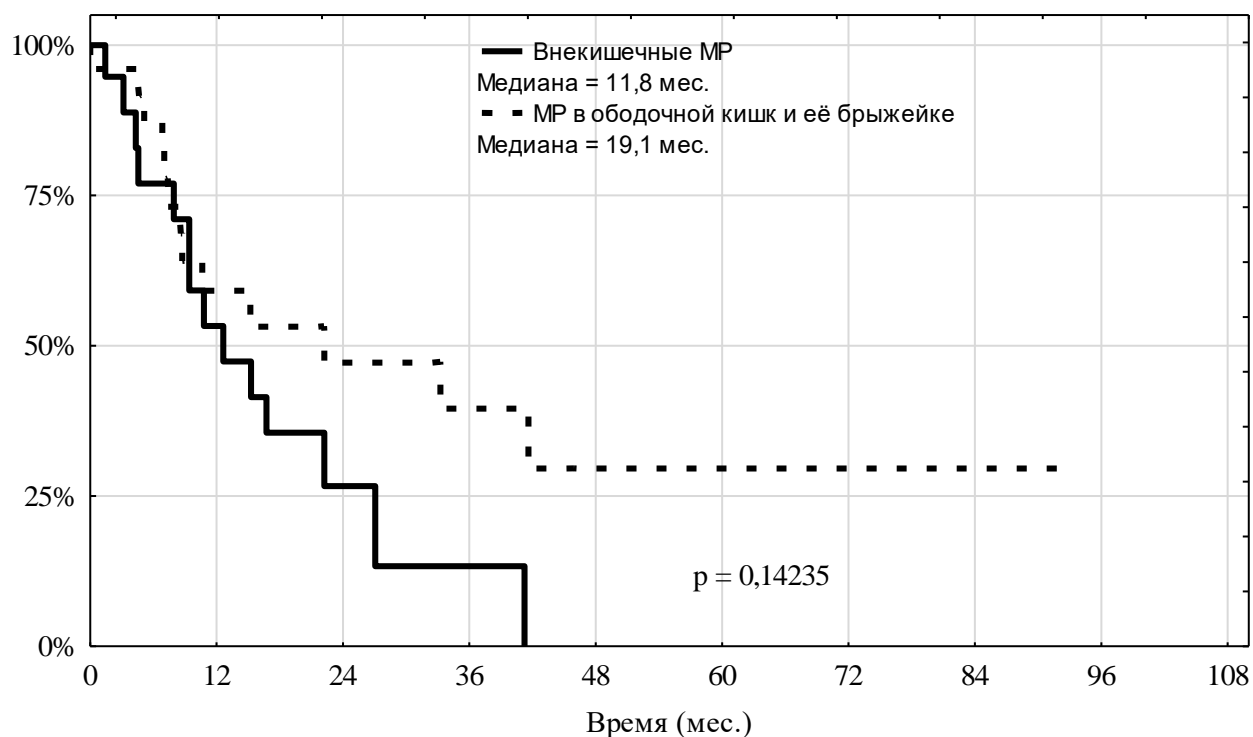


Рисунок 4.12 - Безрецидивная выживаемость пациентов с момента операции по удалению МР, в зависимости от локализации МР

Полученные данные позволяют судить о том, что МР рака ободочной кишки представляют собой группу состояний, имеющих различные этиопатогенетических 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 внутрибрюшной химиотерапией (ВБХТ) с использованием нагретого до 42°C диализата Митомицина С в дозе 20 мг/м² поверхности тела в разведении 1,5% раствором глюкозы (700мг/м²), 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 выживаемости получено не было (Рисунки 4.13, 4.14). Опухоль-специфическая выживаемость в группе внутрибрюшной химиотерапии составила 58,9(31,4; не достигнута) мес., 5-летняя опухоль-специфическая выживаемость – 62,8%(±13); в группе без внутрибрюшной терапии эти показатели оставили 69,7(46,4;102,8) и 52,7%(±13), соответственно (p=0,64).

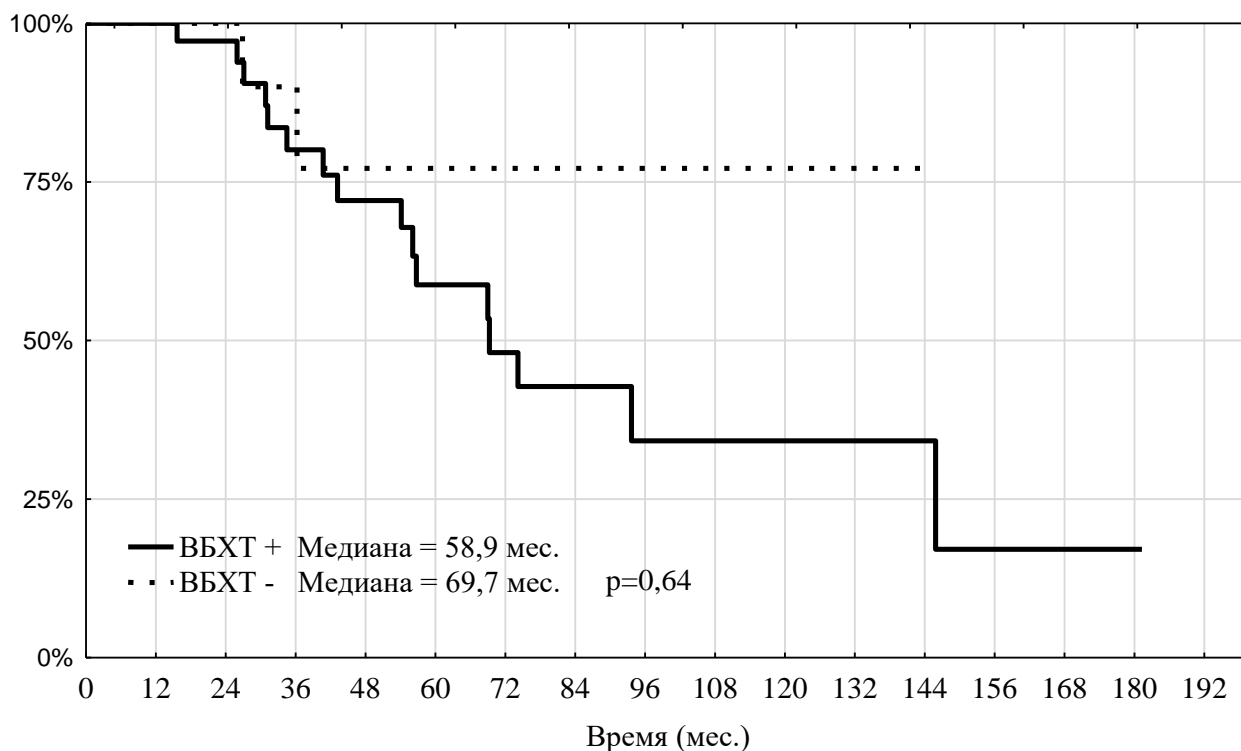


Рисунок 4.13 - Опухоль-специфическая выживаемость пациентов после удаления МР в зависимости от применения внутрибрюшной химиотерапии

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

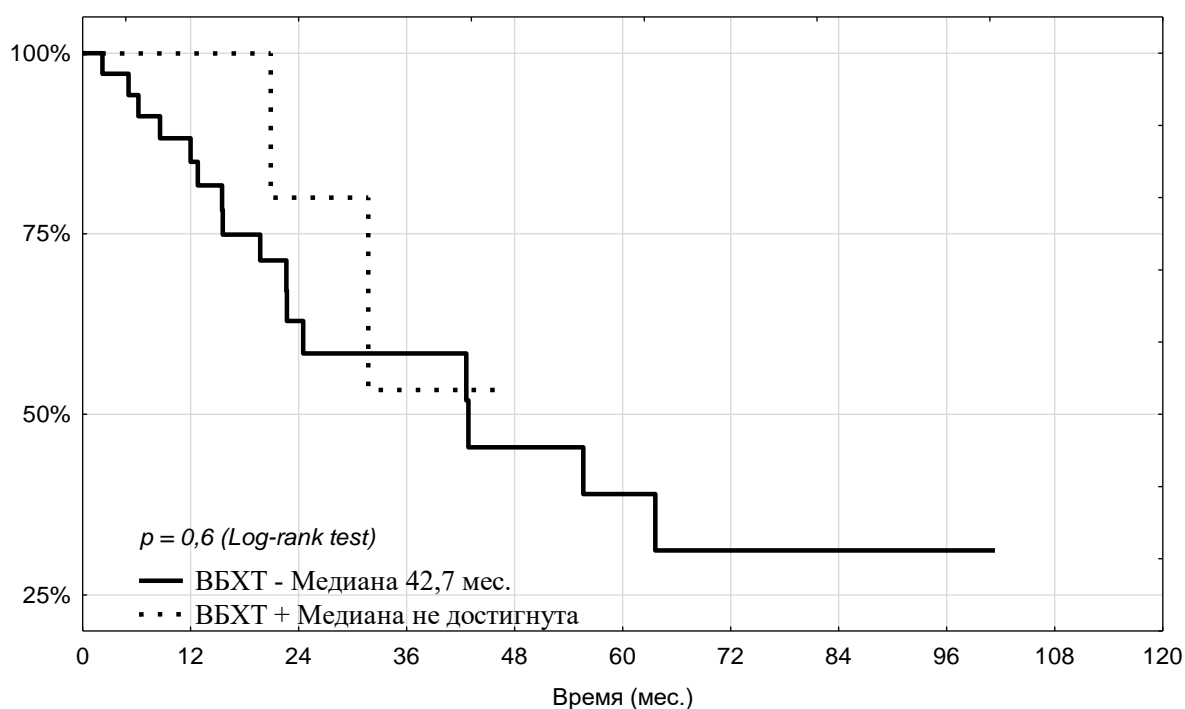


Рисунок 4.14 - Общая выживаемость после операций по поводу МР в зависимости от применения ВБХТ

Схожие результаты получены при анализе влияния внутривенной химиотерапии на безрецидивную выживаемость (Рисунок 4.15). Безрецидивная выживаемость в группе внутривенной химиотерапии составила 9,9(7,2; не достигнута) мес., 3-летняя выживаемость – 26,2%(±16); в группе без внутривенной терапии эти показатели оставили 15,4(7,3;37,4) и 28,7%(±10) соответственно (p=0,6).

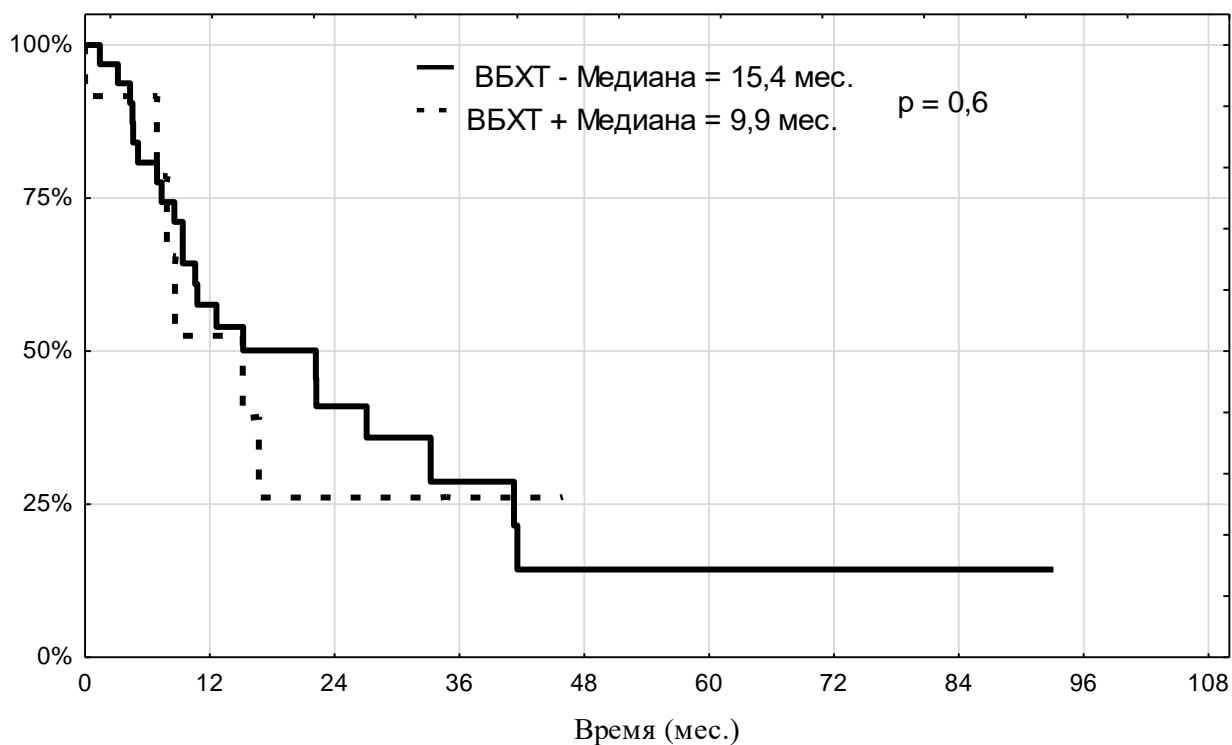


Рисунок 4.15 - Безрецидивная выживаемость пациентов с момента удаления МР в зависимости от применения внутрибрюшной химиотерапии

Отсутствие статистически значимых различий в результатах лечения в группе с внутрибрюшной химиотерапией и без неё на выживаемость при МР рака ободочной кишки говорит лишь о неимении доказательств влияния этого метода 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Местные рецидивы рака ободочной кишки хоть и являются относительно редким явлением, однако существенно ухудшают прогноз выживаемости пациентов. Радикальное удаление МР способно значительно увеличить продолжительность жизни больных. Вместе с тем, хирургическое лечение возможно только у тщательно отобранной группы пациентов. По данным популяционных исследований только треть больных с МР рака ободочной кишки могут быть подвергнуты лечению [29, 80]. Причинами отказа от вмешательства чаще всего служат наличие отдалённых метастазов и отягощённый соматический статус. Операции при МР, как правило, весьма травматичные, что обусловлено необходимостью резекции вовлеченных в опухоль органов и структур, и сопряжены с высоким риском возникновения массивного кровотечения. У большинства пациентов в послеоперационном периоде развиваются осложнения, наиболее частыми из которых являются парез желудочно-кишечного тракта и нагноение послеоперационной раны.

Публикации, посвященные проблеме МР немногочисленны. На сегодняшний день не существует единых стандартов лечения пациентов с местными рецидивами рака ободочной кишки, отсутствует общепринятая классификация местных рецидивов, нет ясности каковы пределы и возможности лечебных мероприятий у данного контингента больных и всегда ли оправданы оперативные вмешательства? Попыткой ответа на эти вопросы послужило проведённое нами исследование.

В связи с этим, в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России в период с 2009 по 2018 годы проведено проспективное исследование, в которое включено 52 пациента с местными рецидивами рака ободочной кишки. Из них, женщин было - 31(59,6%), мужчин – 21(40,4%). Средний возраст больных составил $59 \pm 13,3$ (27 - 82) лет.

Операции по удалению опухоли ободочной кишки в 34(65%) случаях выполнялись в неспециализированных стационарах, в 18(35%) - в специализированных онкологических учреждениях. Половина больных – 17(50%), поступавших в неспециализированные стационары, была оперирована в плановом порядке. У 19(37%) больных операция по удалению первичной опухоли была выполнена по экстренным показаниям в связи с развившейся острой кишечной непроходимостью - у 14 пациентов, в 5 случаях произошла перфорация опухоли с развитием распространённого калового перитонита.

Основной причиной возникновения МР рака ободочной кишки принято считать нерадикальность выполненной ранее операции по удалению первичной опухоли. Одним из критериев оценки качества выполненного вмешательства может служить количество исследованных лимфатических узлов в удалённом препарате. При анализе медицинской документации, касающейся первичной опухоли, было установлено, что в 32(61,5%) случаях, при определении критерия N0 оказалось исследовано менее 12-ти лимфатических узлов. В 7(13,5%) наблюдениях отсутствовали данные об исследовании лимфатических узлов. Детализация патоморфологического заключения значительно варьировала в зависимости от типа стационара. Характерной особенностью неспециализированных медицинских учреждений стало отсутствие ряда патоморфологических параметров в итоговом отчёте, а именно, зачастую не производилась оценка циркулярной, дистальной и проксимальной границ резекции, не изучалось наличие перинеуральной и перивазальной опухолевой инвазии. При этом, содержание патоморфологического отчёта в специализированных стационарах всегда отвечало необходимым стандартам. В результате проведённого одностороннего дисперсионного анализа установлено, что среднее число исследованных лимфатических узлов в неспециализированных стационарах – 7,4, что оказалось достоверно ниже, чем в специализированных, а именно в ГНЦК, где в препарате определялся

23,1 лимфатический узел, ($p=0,003$). Недооценка состояния регионарных лимфатических узлов приводила к тому, что пациентам не назначалась адъювантная химиотерапия.

При оценке качества хирургического лечения при раке толстой кишки, прежде всего, подразумевается радикальность выполненного оперативного вмешательства, в которой имеют значение три основных аспекта: высота перевязки сосуда, протяженность резецированного сегмента ободочной кишки и слой хирургической диссекции. В проведенном нами исследовании было установлено, что более, чем в половине случаев – 28(54%) - пересечение сосудов брыжейки кишки производилось не в основании, с оставлением существенного фрагмента брыжейки, а при левосторонней локализации рака, нередко, с сохранением нижней брыжеечной артерии. Указанные находки, на наш взгляд, свидетельствуют о наличии технических погрешностей при выполнении операций по удалению первичной опухоли.

Среди 28 больных, у которых по данным интраоперационной ревизии были выявлены признаки, указывающие на недостаточную радикальность выполненного ранее вмешательства, 24(85,7%) пациента изначально были оперированы в неспециализированных стационарах.

Операции по удалению МР рака ободочной кишки были осуществлены у 48(92,3%) из 52 пациентов. У 4(7,7%) в ходе интраоперационной ревизии был выявлен карциноматоз брюшины, что послужило причиной отказа от планового оперативного вмешательства. Таким образом, резектабельность составила 92,3%. Из 48 пациентов, оперированных в объеме удаления МР, у 12(25%) больных при патоморфологическом исследовании обнаружено вовлечение края резекции (R1). В 2(4,2%) случаях осуществлена циторедуктивная операция (R2), что в обеих ситуациях было обусловлено поражением магистральных сосудов (брюшной аорты и нижней полой вены). Частота R0 резекций в группе больных, оперированных в объеме удаления МР оказалась равна 70,8%.

В стремлении достичь радикальности вмешательства при вовлечении в МР смежных органов, у 29(55,8) больных выполнены комбинированные операции. Наиболее часто резекции подвергалась брюшная стенка – 11(21,2%), тонкая кишка – 10(19,2%), ободочная кишка – 10(19,2%), мочевого пузыря – 7(13,5%) наблюдений. В 3-х случаях (5,8%) производилась резекция общей подвздошной артерии с последующей сосудистой реконструкцией.

Средняя продолжительность операций по удалению МР рака ободочной кишки составила 304,6(±128,5) минуты, при этом длительность вмешательств варьировала от 70 до 695 минут.

Интраоперационная внутрибрюшная химиотерапия с гипертермией проведена в 12(23,1%) случаях.

Наиболее частым морфологическим типом рецидивной опухоли явилась умеренно-дифференцированная аденокарцинома, которая была обнаружена в 35(67,3%) случаях.

Послеоперационные осложнения наблюдались у 38(73,1%) пациентов. Наиболее частая категория осложнения – нагноение послеоперационной раны, которое наблюдалось у 15(39,5%) больных. Показанием к повторным хирургическим вмешательствам из-за развившихся осложнений служили несостоятельность межкишечного анастомоза (1 случай), внутрибрюшное кровотечение (1 случай), повреждение мочеточника (1 случай). У 14(26,9%) пациентов отмечено два и более осложнений. Летальности не было.

Адьювантная химиотерапия была проведена 42(80,8) больным. Наличие послеоперационных осложнений в 8(15,3%) случаях не позволило провести дополнительное лечение. У 12(23,1%) пациентов несмотря на рекомендации о необходимости химиотерапии, дальнейшее противоопухолевое лекарственное лечение районными онкологами не выполнялось.

Отдалённые результаты прослежены у 46(88,5%) пациентов. Медиана прослеженности составила 30,8(18,7;44,6) месяцев.

Опухоль-специфическая 3-летняя выживаемость достигла 79,3%; а 5-летняя - 59,7%. Медиана показателя опухоль-специфической выживаемости для всех пациентов оказалась 69,3(41,4;128,2) мес.

Общая 3-летняя выживаемость после удаления МР составила 57,3% (± 9), 5-летняя - 31,4 % (± 11).

У 34(73,9%) из 46 прослеженных больных развился рецидив онкологического заболевания. Повторный местный рецидив возник у 18(39%) больных. Лишь в 6(33,3%) наблюдениях повторный МР не сопровождался отдалённым метастазированием. У 16(34,8%) пациентов возникли отдалённые метастазы без местного рецидива.

Актуриальная безрецидивная выживаемость, рассчитываемая с момента удаления МР составила 29,1%(± 8) через 3 года, 17,5%(± 8) через 5 лет соответственно.

Многофакторный анализ позволил идентифицировать предикторы, оказывающие влияние на общую выживаемость после удаления МР: высота перевязки сосуда при удалении первичной опухоли $OR=0,25$ (95% ДИ 0,08-0,78, $p=0,03$). Общая выживаемость больных с местным рецидивом рака ободочной кишки, перенесших операции по удалению первичного рака ободочной кишки с высокой перевязкой питающего сосуда составила 22,7 (15,5; 42,8) мес., что оказалась статистически значимо ниже ($p=0,0045$), чем в случаях, когда лигирование сосуда производилось в толще брыжейки ободочной кишки (медиана не достигнута, нижний квартиль = 30,9 мес.). Характеристика границ резекции (R-статус) при удалении рецидивной опухоли $OR=2,74$ (95% ДИ 1,12-6,73, $p=0,03$) оказывает влияние на выживаемость. Сравнение общей выживаемости в группах пациентов с различным статусом латеральной границы резекции выявило статистически значимые различия. В группе R0 медиана выживаемости достигнута не была, при этом, 25% наблюдаемых больных прожило 43,2 месяца, в то время как в группе нерадикальных вмешательств медиана составила – 15,4(10,3; 23,8) месяцев ($p=0,0023$). 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).

При многофакторном анализе предикторов безрецидивной выживаемости значимое влияние оказывает фактор радикальности удаления местного рецидива $OR=2,35$ (95% ДИ 1,27-4,3; $p=0,006$). При радикальном удалении МР безрецидивная выживаемость составила 24,4 месяца, а в группе R1 – 9,4 месяца ($p=0,01$).

Применение внутрибрюшной химиотерапии при МР рака ободочной кишки не продемонстрировало влияние на показатели выживаемости. Так, в группе больных с ВБХТ медиана общей выживаемости составила 58,9 месяцев, в то время как при её отсутствии этот показатель был равен 69,7 ($p=0,604$). Безрецидивная выживаемость также не отличалась: в группе внутрибрюшной химиотерапии составила 9,9(7,2; не достигнута) мес., 3-летняя выживаемость – 26,2%(±16); в группе без внутрибрюшной терапии эти показатели оставили 15,4(7,3;37,4) и 28,7%(±10), соответственно ($p=0,6$).

Лечение больных с местными рецидивами рака ободочной кишки представляет значительную сложность, обусловленную необходимостью выполнения травматичных оперативных вмешательств и длительным периодом послеоперационной терапии и наблюдения. Вместе с тем, как показало проведённое нами исследование, в тщательно отобранной группе больных возможно обеспечить показатели общей выживаемости, сопоставимые с таковыми при отсутствии местного рецидивирования. Одним из ведущих предрасполагающих к развитию МР факторов может являться некачественно оказанная медицинская помощь на этапе лечения первичного рака ободочной кишки, что, на наш взгляд, ставит на первый план поиск путей, способных снизить риск развития МР рака ободочной кишки.

ВЫВОДЫ

1. Частота осложнений после операций по удалению МР рака ободочной кишки составила 73,1%; 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 % (± 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% (± 9). Медиана этого показателя - 69,3(41,4;128,2) мес.
Безрецидивная выживаемость (с момента удаления МР) составляет 17,5% (± 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 2(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%(±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 месяцев, в то время как при её отсутствии этот показатель был равен 42,7 ($p=0,6$). БВ также не отличалась: в группе внутривнутрибрюшной химиотерапии она составила 9,9(7,2; не достигнута) мес., в группе без внутривнутрибрюшной терапии - 15,4(7,3;37,4) и 28,7%(±10), соответственно ($p=0,6$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. При определении показаний к оперативному вмешательству по поводу местных рецидивов рака ободочной кишки неизменным 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 следует рассматривать находку как возможный источник местного рецидивирования, в связи с чем, необходимо ставить вопрос о её удалении, с перевязкой сосуда у основания.
3. С целью раннего выявления МР рака ободочной кишки следует проводить тщательный мониторинг больных, оперированных в связи с развитием urgentных 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 адьювантная терапия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Петров Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / Г.В. Петров, А.Д. Каприн, В.В. Старинский // МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. - 2016. - 236 с.
2. Ликвидация обширного дефекта передней брюшной стенки после удаления рецидива рака ободочной кишки у больного с синдромом Линча / С.И. Ачкасов [и др.] // Колопроктология, 2017. - №59(1). - С. 31–37.
3. Местно-распространённый рак сигмовидной кишки с карциноматозом брюшины и многократными рецидивами. 15 лет наблюдения (клинические наблюдения) / С.И. Ачкасов [и др.] // Колопроктология, 2018. - №63(1). - С. 57–62.
4. Радикальное хирургическое лечение местно-распространенного рецидива рака сигмовидной кишки / А.В. Заваруев // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2018. - №5. - С. 108.
5. Калинин Е.В. Возможности хирургического лечения больных местно-распространённым раком прямой кишки с вовлечением задней стенки мочевого пузыря / Е.В. Калинин, С.В. Антипова, А.Е. Калинин // Онкологическая колопроктология, 2015. - №1. - С. 18–23.
6. Назаров И.В. Местные рецидивы рака ободочной кишки (обзор литературы) / И.В. Назаров, О.И. Сушков, Д.Г. Шахматов // Колопроктология, 2018. - №63(1). - С. 87–95.
7. Помазкин В.И. Отдаленные результаты хирургического лечения опухолевой толстокишечной непроходимости / В.И. Помазкин // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2016. - №9. - С. 51.
8. Хирургическое лечение пациентки с массивным внутрибрюшным рецидивом колоректального рака, осложненным синдромом внутрибрюшной гипертензии / Д.В. Сидоров [и др.] // Научно-практический журнал -

Исследования и практика в медицине, 2016. - №1(3). - С. 30–33.

9. Факторы риска развития рецидивов у больных раком ободочной кишки / А.А. Соколов [и др.]// Онкохирургия, 2013. - №1(5). - С. 8–13.

10. Выбор объема лимфодиссекции при раке правой половины ободочной кишки (обзор литературы) / Н.В. Туктагулов [и др.]// Колопроктология, 2018. - №65(3). - С. 84–93.

11. Результаты лечения больных с местными рецидивами рака ободочной кишки / Ю.А. Шельгин // Злокачественные опухоли, 2013. - №6(2). - С. 107–113.

12. Шельгин Ю.А. Повторные циторедуктивные операции с внутрибрюшной интраоперационной химиотерапией у больных раком толстой кишки с рецидивом перитонеального карциноматоза / Ю.А. Шельгин, О.И. Сушков, С.И. Ачкасов // Колопроктология, 2017. - № 4. - С. 12-18.

13. Postoperative complications following intraoperative radiotherapy in abdominopelvic malignancy: A single institution analysis of 113 consecutive patients / E. Abdelfatah [et al.] // Journal of surgical oncology, 2017. - №7(115). - С. 883–890.

14. Prognostic factors for survival after salvage surgery for locoregional recurrence of colon cancer / T. Akiyoshi // American Journal of Surgery, 2011. - №6(201). - С. 726–733.

15. Metastasis of circulating tumor cells: Favorable soil or suitable biomechanics, or both? / A.S. Azevedo // Cell Adhesion & Migration, - 2015. №5(9). - С. 345–356.

16. Emergency surgery for obstructing and perforated colon cancer: patterns of recurrence and prognostic factors / S. Biondo [et al.] // Techniques in Coloproctology. 2019. - №6(12). - С. 12-16

17. Bouchard P. Management of Recurrent Rectal Cancer / P. Bouchard, J. Efron //

Annals of Surgical Oncology, 2010. - №5(17). - C. 1343–1356.

18. Operative salvage for locoregional recurrent colon cancer after curative resection: an analysis of 100 cases / W.B. Bowne [et al.] // Dis Colon Rectum, 2005. - (48). - C. 897–909.

19. Randomized Phase III Study Comparing Preoperative Radiotherapy With Chemoradiotherapy in Nonresectable Rectal Cancer / M. Braendengen [et al.] // Journal of Clinical Oncology, 2008. - №22(26). - C. 3687–3694.

20. Brännström F., Gunnarsson U. Risk Factors for Local Recurrence after Emergency Resection for Colon Cancer: Scenario in Sweden. // Digestive surgery. 2016. № 6 (33). C. 503–8.

21. surgical approach: para-aortic nodal recurrence of sigmoid adenocarcinoma / M.M. Britto [et al.] // ANZ Journal of Surgery, 2017. - №3(87). - C. 209–210.

22. Delay of surgery after stent placement for resectable malignant colorectal obstruction is associated with higher risk of recurrence / M. Broholm [et al.] // International Journal of Colorectal Disease, 2017. - №4(32). - C. 12-19.

23. Influence of Individual Surgeon Volume on Oncological Outcome of Colorectal Cancer Surgery / M. Buurma // International Journal of Surgical Oncology, 2015. - №2(3). - C. 1–10.

24. Practice Parameters for the Management of Colon Cancer / G.J. Chang // Diseases of the Colon & Rectum, 2012. - №8(55). - C. 831–843.

25. Outcomes of resection for locoregionally recurrent colon cancer: A systematic review / T.R. Chesney [et al.] // Surgery, 2016. - №1(160). - C. 54–66.

26. Extensive lymphadenectomy in colorectal cancer with isolated para-aortic lymph node metastasis below the level of renal vessels / P.W. Choi [et al.] // Journal of Surgical Oncology, 2010. - №1(101). - C. 66–71.

27. Local colorectal cancer recurrence: Pelvic MRI evaluation / A. Colosio [et al.]//

Abdominal Imaging, 2013. - №1(38). - C. 72–81.

28. American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. / S.B. Edge [et al.] // Springer, 2010. - 648 c.

29. Prognostic factors for locoregional recurrences in colon cancer. / M.G. Elferink // Annals of surgical oncology, 2012. - №7(19). - C. 2203–11.

30. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. / W.E. Enker [et al.] // Journal of the American College of Surgeons, 1995. - №4(181). - C. 335–46.

31. Retroperitoneal nodal metastases from colorectal cancer: Curable metastases with radical retroperitoneal lymphadenectomy in selected patients / J. Gagnière [et al.] // European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2015. - №6(41). - C. 731–737.

32. Results after multivisceral resections of locally advanced colorectal cancers: An analysis on clinical and pathological t4 tumors / C. Gezen [et al.] // World Journal of Surgical Oncology, 2012. - №1(10). - C. 12-17

33. Gopalan S. Anastomotic Recurrence of Colon Cancer—is it a Local Recurrence, a Second Primary, or a Metastatic Disease (Local Manifestation of Systemic Disease)? / S. Gopalan, J.C. Bose, S. Periasamy // Indian Journal of Surgery, 2015. - №3(77). - C. 232–236.

34. Local recurrence after stenting for obstructing left-sided colonic cancer / K.J. Gorissen [et al.] // British Journal of Surgery, 2013. - №13(100). - C. 1805–1809.

35. Colosigmoid Adenocarcinoma Anastomotic Recurrence Seeding Into a Transsphincteric Fistula-in-ano: A Clinical Report and Literature Review / G. Gravante // Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques, 2008. - №4(18). - C. 407–408.

36. cT3N0 Rectal Cancer: Potential Overtreatment With Preoperative Chemoradiotherapy Is Warranted / J.G. Guillem [et al.] // Journal of Clinical

Oncology, 2008. - №3(26). - C. 368–373.

37. Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer / F. Guyot [et al.] // *Annals of Oncology*, 2005. - №5(16). - C. 756–761.

38. Gwin J.L. Surgical management of nonhepatic intra-abdominal recurrence of carcinoma of the colon. / J.L. Gwin, J.P. Hoffman, B.L. Eisenberg // *Diseases of the colon and rectum*, 1993. - №6(36). - C. 540–4.

39. Neo-adjuvant chemoradiotherapy and multivisceral resection to optimize R0 resection of locally recurrent adherent colon cancer. / J. Hallet // *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 2014. - №6(40). - C. 706–12.

40. Hardy K.J. Bowel surgery: some 18th and 19th century experience / K.J. Hardy // *The Australian and New Zealand journal of surgery*, 1988. - №4(58). - C. 335–8.

41. Surgical resection of recurrent colonic cancer / D.P. Harji [et al.] // *The British journal of surgery*, 2013. - №7(100). - C. 950–958.

42. Surgery for recurrent rectal cancer: Higher and wider? / D.P. Harji [et al.] // *Colorectal Disease*, 2013. - № 2(15). - C. 12-17.

43. Rate of growth of intraabdominal metastases from colorectal cancer. / I.J. Havelaar // *Cancer*. 2014. - №1(54). - C. 163–71.

44. Operative Salvage for Retroperitoneal Nodal Recurrence in Colorectal Cancer: A Systematic Review / T.W. Ho [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*, 2011. - №3(18). - C. 697–703.

45. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation - technical notes and outcome. / W. Hohenberger [et al.] // *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, 2009. - №4(11). - C. 354–64; discussion 364-5.

46. HIPEC in T4a colon cancer: a defensible treatment to improve oncologic

outcome? / D. Hompes [et al.] // *Annals of Oncology*, 2012. - №12(23). - C. 3123–3129.

47. Unusual «recurrence» sites for colorectal cancer. / W.H. Isbister // *Digestive surgery*, 2000. - №1(17). - C. 81–3.

48. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer / D.G. Jayne [et al.] // *British Journal of Surgery*, 2010. - №11(97). - C. 1638–1645.

49. Significance of R1 resection margin in colon cancer resections in the modern era / M.A. Khan [et al.] // *Colorectal Disease*, 2015. - №11(17). - C. 943–953.

50. Colonic perforation either during or after stent insertion as a bridge to surgery for malignant colorectal obstruction increases the risk of peritoneal seeding / S.J. Kim [et al.] // *Surgical Endoscopy*, 2015. - №12(29). - C. 12-17.

51. Locally Advanced Colorectal Cancer: True Peritoneal Tumor Penetration is Associated with Peritoneal Metastases / C.E.L. Klaver [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*, 2018. - №1(25). - C. 212–220.

52. Therapeutic Management and Outcome of Locoregional Recurrence After Curative Colorectal Cancer Therapy, a Single-Center Analysis / P. Kogler [et al.] // *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2014. - №11(18). - C. 2026–2033.

53. Complete mesocolic excision in colorectal cancer: a systematic review / C. Kontovounisios [et al.] // *Colorectal Disease*, 2015. - №1(17). - C. 7–16.

54. Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial / M. Kusters [et al.] // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 2010. - №5(36). - C. 470–476.

55. Effect of 5 years of imaging and CEA follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: The FFCD PRODIGE 13 randomised phase III trial / C. Lepage [et al.] // *Digestive and Liver Disease*, 2015. - №7(47). - C. 529–531.

56. Incidence, Patterns, and Predictors of Locoregional Recurrence in Colon Cancer / D. Liska [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*, 2016 №6(46). - C. 7-12.
57. Loughrey M.B. Dataset for colorectal cancer histopathology reports / M.B. Loughrey, P. Quirke, N. Shepherd // *The Royal College of Pathologists*, 2014.
58. Low R.N. Imaging for Peritoneal Metastases / R.N. Low, R.M. Barone // *Surgical Oncology Clinics of North America*, 2018. - №3(27). - C. 425–442.
59. Lu Y.-Y. Use of FDG-PET or PET/CT to detect recurrent colorectal cancer in patients with elevated CEA: a systematic review and meta-analysis / Y. Lu // *International Journal of Colorectal Disease*, 2013. - №8(28). - C. 1039–1047.
60. Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population / Manfredi S. [et al.] // *British Journal of Surgery*. 2006, №9(93). - C. - 1115–1122.
61. McSorley S.T. The impact of the type and severity of postoperative complications on long-term outcomes following surgery for colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis / S.T. McSorley, P.G. Horgan, D.C. McMillan // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2016. - №1(97). C. 168–177.
62. Follow-Up Care, Surveillance Protocol, and Secondary Prevention Measures for Survivors of Colorectal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement / J.A. Meyerhardt [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*, 2013. - №35(31). - C. 4465–4470.
63. Isolated paraaortic lymph-node recurrence after the curative resection of colorectal carcinoma / B.S. Min [et al.] // *Journal of Surgical Oncology*, 2008. - №2(97). - C. 136–140.
64. Colorectal Cancer Pelvic Recurrences: Determinants of Resectability / H.G. Moore [et al.] // *Diseases of the Colon & Rectum*, 2004. - №10(47). - C. 1599–1606.

65. Nagata H. Peritoneal metastasis of pancreas cancer mimicking the local recurrence of colon cancer after laparoscopic colectomy / H. Nagata, H. Yamaguchi, T. Watanabe // ANZ Journal of Surgery, 2017. - №10(87). - C. 844–845.
66. Nagtegaal I.D. What Is the Role for the Circumferential Margin in the Modern Treatment of Rectal Cancer? / I.D. Nagtegaal, P. Quirke // Journal of Clinical Oncology, 2008. - №2(26). - C. 303–312.
67. [Neoadjuvant chemotherapy for recurrent colorectal cancer] / G. Ohira [et al.] // Cancer & chemotherapy, 2012. - №12(39). - C. 2189–91.
68. Anti- β 1 Integrin Antibody Reduces Surgery-Induced Adhesion of Colon Carcinoma Cells to Traumatized Peritoneal Surfaces / S.J. Oosterling [et al.] // Annals of Surgery, 2008. - №1(247). - C. 85–94.
69. Difference in Time to Locoregional Recurrence Between Patients With Right-Sided and Left-Sided Colon Cancers / J.H. Park [et al.] // Dis Colon Rectum, 2015. - №9(58). - C. 831–837.
70. The lack of evidence for PET or PET/CT surveillance of patients with treated lymphoma, colorectal cancer, and head and neck cancer: a systematic review / K. Patel [et al.] // Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine, 2013. - №9(54). - C. 1518–27.
71. Intensive follow-up strategies improve outcomes in nonmetastatic colorectal cancer patients after curative surgery: a systematic review and meta-analysis / S. Pita-Fernandez [et al.] // Annals of Oncology, 2015. - №4(26). - C. 644–656.
72. Effect of 3 to 5 Years of Scheduled CEA and CT Follow-up to Detect Recurrence of Colorectal Cancer / J.N. Primrose [et al.] // JAMA, 2014. - №3(311). - C. 263.
73. Ramphal W. Oncologic outcome and recurrence rate following anastomotic leakage after curative resection for colorectal cancer / W. Ramphal [et al.] //

Surgical Oncology. 2018. - № 4 (27). - C. 730–736.

74. Long-term outcomes following resection of retroperitoneal recurrence of colorectal cancer / R. Razik [et al.] // Eur J Surg Oncol, 2014. - №5(40). - C. 739–746.

75. Locoregional recurrence and survival after curative resection of adenocarcinoma of the colon / T.E. Read [et al.] // Journal of the American College of Surgeons, 2002. - №1(195). - C. 33–40.

76. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer / D.K. Rex [et al.] // CA Cancer J Clin, 2006. - №4(56). - C. 160–166.

77. Extensive surgery after high-dose preoperative chemoradiotherapy for locally advanced recurrent rectal cancer / C. Rödel [et al.] // Diseases of the Colon & Rectum, 2000. - №3(43). - C. 312–319.

78. Surgical management of isolated retroperitoneal recurrences of colorectal carcinoma. / D. Shibata [et al.] // Diseases of the colon and rectum, 2002. - №6(45). - C. 795–801.

79. Colorectal cancer statistics, 2017 / R.L. Siegel [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2017. - №3(67). - C. 177–193.

80. Loco-regional recurrence from colon cancer: a population-based study. / A. Sjövall [et al.] // Annals of surgical oncology, 2007. - №2(14). - C. 432–40.

81. The rationale behind complete mesocolic excision (CME) and a central vascular ligation for colon cancer in open and laparoscopic surgery / K. Sondenaa [et al.] // International Journal of Colorectal Disease, 2014. - №4(29). - C. 419–428.

82. Practice Guideline for the Surveillance of Patients After Curative Treatment of Colon and Rectal Cancer / S.R. Steele [et al.] // Diseases of the Colon & Rectum,

2015. - №8(58). - C. 713–725.

83. Sugarbaker P.H. Cytoreductive surgery plus hyperthermic perioperative chemotherapy to treat peritoneal metastases from colorectal cancer: standard of care or an experimental approach? / P.H. Sugarbaker, D.P. Ryan // *The Lancet Oncology*, 2012. - №8(13). - C. 362–369.

84. Curative reoperations for locally recurrent rectal cancer. / K. Suzuki [et al.] // *Diseases of the colon and rectum*, 1996. - №7(39). - C. 730–6.

85. Surgical Resection with Neoadjuvant Chemotherapy for Locoregionally Recurrent Appendiceal Cancer Invading the External Iliac Vessels. / J. Takahashi [et al.] // *Case reports in surgery*, 2018. - (2018). - C. 167-179.

86. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-Year follow-up results of the MERCURY Study / F.G. Taylor [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*, 2014. - №1(32). - C. 124-129.

87. The Mayo Clinic experience with multimodality treatment of locally advanced or recurrent colon cancer / W.E. Taylor [et al.] // *Annals of surgical oncology*, 2002. - №2(9). - C. 177–85.

88. Thomson W. The nature of local recurrence after colorectal cancer resection. / W. Thomson, C. Foy, R.J. Longman // *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, 2008. - №1(10). - C. 69–74.

89. Global cancer statistics, 2012. / L.A. Torre [et al.] // *CA: a cancer journal for clinicians*, 2015. - №2(65). - C. 87–108.

90. Effect of KRAS and BRAF Mutations on Survival of Metastatic Colorectal Cancer After Liver Resection: A Systematic Review and Meta-Analysis / F. Tosi [et al.] // *Clinical Colorectal Cancer*, 2017. - №3(16). - C. 153–163.

91. Pelvic resection of recurrent rectal cancer: technical considerations and

outcomes / H.J. Wanebo [et al.] // Diseases of the colon and rectum, 2009. - №11(42). - C. 1438–48.

92. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer / Y. Hashiguchi [et al.] // International Journal of Clinical Oncology, 2019. - №1. - C. 1–44.

93. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study / N.P. West [et al.] // The Lancet Oncology, 2008. - №9(9). - C. 857–865.

94. Willaert W. Extent of surgery in cancer of the colon: Is more better? / W. Willaert, W. Ceelen // World Journal of Gastroenterology, 2015. - №1(21). - C. 132–138.

95. Impaired functional capacity is associated with all-cause mortality after major elective intra-abdominal surgery / R.J. Wilson [et al.] // British Journal of Anaesthesia, 2010. - №3(105). - C. 297–303.

96. Prognostic value of quality of life and pain in patients with locally recurrent rectal cancer / Y.N. You [et al.] // Annals of surgical oncology, 2011. - №4(18). - C. 989–96.

97. Local recurrence after curative resection in patients with colon and rectal cancers / H.R. Yun [et al.] // International Journal of Colorectal Disease, 2008. - №11(23). - C. 1081–1087.

98. Patterns and prognosis of locally recurrent rectal cancer following multidisciplinary treatment / J. Zhao [et al.] // World journal of gastroenterology. 2012. № 47 (18). C. 7015–20.

Приложение А. «Обязательное»

Представлены результаты исследований, посвященных лечению больных с местным рецидивом рака ободочной кишки.

Таблица А. 1 - Локализация местного рецидива

№	Автор	Год	N пациентов	Область анастомоза*	Брыжейка ободочной кишки	Забрюшинные МР	Метахронный карциноматоз брюшины	Более 2-х МР
1	W. Bowne[18]	2005	100	36	15	12	16	21
2	Т. Akiyoshi[14]	2011	45	42	22	14	22	22
3	D. Harji[41]	2013	42	21	5	7	67	-
4	J. Hallet[39]	2014	15	0	0	15	0	0
5	R. Razik[74]	2014	48	0	0	48	0	0
*Зона межкишечного анастомоза, кишечная стома, культя отключенной кишки.								

Представленная таблица демонстрирует значительную неоднородность патологических состояний, объединенных термином «местный рецидив РТК». Так, пациенты с метахронным карциноматозом брюшины и метастазами в забрюшинные лимфоузлы составляют существенную долю в группе больных с МР рака в научных публикациях.

Приложение А. Продолжение

Таблица А. 2 - Операции по поводу местных рецидивов

Автор	N пациент ов	Лечение без операции	Операции по удалению МР					Комбинированные вмешательства N (%)
			Удаление МР, N (%)	Симптоматические /паллиативные операции, N (%)	Границы резекции, N (%)			
					R0	R1	R2	
Kogler, 2014 [52]	33	10	23 (69,7)	-*	18 (78,3)	5(21,7)		10 (43,6)
Hallet, 2014 [39]	15	-	15 (100)	0	13 (86,7)	2(13,3)	0	15 (100)
Harji, 2013 [41]	42	-	42 (100)	0	18 (42,9)	21 (50,0)	3 (7,1)	24 (57,1)
Akiyoshi, 2011 [14]	55	-	55 (100)	0	40 (72,7)	5 (9,1)	10 (18,2)	30 (66,7)
Sjovall, 2007 [80]	192	82	62 (56,4)	48 (43,6)	23 (37)	39 (61)		-
Bowne, 2005 [18]	100	14**	86 (100)	0	56 (65,1)	11 (12,8)	19 (22,1)	28 (32,6)
Taylor, 2002 [87]	73	-	73 (100)	0	38 (52,1)	19 (26,0)	16 (21,9)	-

*Паллиативные операции и R2 резекции рассматривались вместе

**Пациенты изначально планировались на удаление местного рецидива, однако в ходе интраоперационной ревизии операция признана невыполнимой или нецелесообразной

Приложение А. Продолжение

Таблица А. 3 - Результаты хирургического лечения местных рецидивов рака ободочной кишки

Автор	N	Осложнения N (%)	30-дневная летальность	Общая выживаемость														
				Медиана (мес.)					3-летняя (%)					5-ти летняя (%)				
				БО	ВО	R0	R1	R2	БО	ВО	R0	R1	R2	БО	ВО	R0	R1	R2
Kogler, 2014 [52]	23	н/о	н/о	13	28	19	9		15	48	60	15	-	5	22	29	0	
Hallet, 2014 [39]	15	7 (46,7)	н/о	-	-	-	-	-	-	100	100		-	-	90	90		-
Harji, 2013 [41]	42	21 (50)	0	-	26	29	26	16	-	31	43	23	-	-	15	-	-	-
Akiyoshi, 2011 [14]	45	17 (37,8)	1 (2,2)	-	-	46	20	15	-	-	55	0	10	-	-	55	0	0
Sjovall, 2007 [80]	62	-	3 (4,8)	6	-	53		14	4	-	52		12	0	-	43		0
Bowne, 2005 [18]	86	18 (20,9)	1 (1,2)	11	37	66	25	23	0	51	72	34	6	0	38	57	0	0
Taylor, 2002 [87]	73	35(47,9)	1(1,4)	-	33	50	30	22	-	-	57	43	26	-	25	37	25	0

ВО – все операции по удалению рецидивной опухоли

БО – без операции

Приложение Б. «Обязательное»

Характеристика пациентов, включенных в исследование относительно локализации местного рецидива

Таблица Б. 1 - Время диагностики МР в зависимости от локализации.

Локализация МР	N	Медиана (мес.)	Min	Max	Нижний квартиль	Верхний квартиль	ДИ -95%	ДИ + 95%
Анастомоз	12	18,8	4,2	99,4	9,7	35,4	18,4	44,2
Культя кишки	6	7,8	3,6	32,0	4,13	9,0	6,7	26,2
В области кишечной стомы	1	-	-	-	-	-	-	-
Брыжейка	11	10,2	7,1	75,2	8,17	35,2	15,1	37,8
Брюшина	2	12,0	6,5	17,6	6,5	17,6	3,5	250,5
Забрюшинные МР	3	34,5	18,2	37,4	18,2	37,4	5,4	64,9
Брюшная стенка	7	12,7	2,2	28,8	8,7	22,7	5,67	19,4
Малый таз	10	33,98	4,3	96,6	17,6	42,3	20,1	53,2
Все пациенты	52	16,6	2,2	99,4	8,33	34,2	18,7	27,7

Приложение Б. Продолжение

Таблица Б. 2 - Локализация местных рецидивов в зависимости от типа лечебного учреждения

Тип стационар	Локализация МР								
	Анастомоз	Культя	Стома	Брыжейка	Брюшина	Забрюшинные	Малый таз	Брюшная стенка	Всего
Специализированный	3	1	0	3	0	2	6	3	18
Неспециализированный	9	5	1	8	2	1	4	3	34
Всего	12	6	1	11	2	3	10	6	52

Таблица Б. 3 - Локализация местных рецидивов в зависимости от локализации первичной опухоли

Локализация рака ободочной кишки	Локализация МР								
	Анастомоз	Культя	Стома	Брыжейка	Брюшина	Забрюшинные	Малый таз	Брюшная стенка	Всего
Сигмовидная	10	6	1	5	1	1	8	1	33
Нисходящая	1	0	0	0	0	0	0	1	2
Поперечная	0	0	0	2	0	0	1	0	3
Левый изгиб	1	0	0	2	0	1	1	0	5
Восходящая	0	0	0	1	0	1	0	3	5
Слепая	0	0	0	1	1	0	0	2	4
Всего	12	6	1	11	2	3	10	7	52

Приложение В. «Обязательное»

Результаты интраоперационной ревизии при удалении местного рецидива рака ободочной кишки

Таблица В. 1 - Данные интраоперационной ревизии в отношении сохранности брыжейки ободочной кишки и высоты перевязки питающего сосуда при первичной операции

Тип стационара	Наличие культи брыжейки (Низкая перевязка сосуда) n=28(53,9%)	Отсутствие культи брыжейки (Высокая перевязка сосуда) n=24(46,2%)
Специализированный	4(7,7%)	14(26,9%)
• ГНЦК им. А.Н. Рыжих	1(1,9%)	9(17,3%)
Неспециализированный	24(46,2%)	10(19,2%)

Таблица В. 2 - Локализация местных рецидивов в зависимости от наличия или отсутствия культи брыжейки ободочной кишки по данным интраоперационной ревизии

Данные ревизии во время операции	Локализация МР								
	Анастомоз	Культия	Стома	Брыжейка	Брюшина	Забрюшинные	Малый таз	Брюшная стенка	Всего
Наличие культи брыжейки (Низкая перевязка сосуда)	9	6	1	9	1	0	1	1	28
Отсутствие культи брыжейки (Высокая перевязка сосуда)	3	0	0	2	1	3	9	6	24
Всего	11	6	1	11	2	3	10	7	52

Приложение В. Продолжение

Отделённые результаты лечения больных с местным рецидивом рака ободочной кишки

Таблица В. 3 Общая выживаемость пациентов, оперированных по поводу МР рака ободочной кишки (с момента операции по поводу МР)

Параметр	Нижний квартиль (мес.)	Медиана (мес.)	Верхний квартиль (мес.)	1-летняя (%)	3 летняя (%)	5 летняя (%)
Все пациенты	20,1	42,7	-	84,6 ±9	57,3±9	31,4±11
R0	43,2	-	-	95,7±4	75,3±11	51,6±16
R1/R2	10,3	15,4	23,8	70±14	23,3±14	0
ВБХТ -	15,6	42,7	-	81,7±7	58,4±9	31,1±11
ВБХТ +	12,9	38,6	-	80±18	53,3±25	29,9±10
Низкая перевязка сосуда (культя брыжейки «+»)	30,9	-	-	85,1±8	74,5±12	55,9±18
Высокая перевязка сосуда (культя брыжейки «-»)	15,5	22,7	42,8	90,4±6	32,3±12	12,1±10
Локализация МР в просвете кишки, брыжейке	30,9	52,4	-	90,7±6	73,9±12	46,2±17
Локализация МР в брюшной стенке, на брюшине, в забрюшинных л/у, в полости малого таза	14,6	22,3	51,2	84,3±8	31,3±13	15,7±13

Приложение В. Продолжение

Таблица В. 4 - Опухоль-специфическая выживаемость пациентов, оперированных в объёме удаления МР рака ободочной кишки (с момента удаления первичной опухоли)

Параметр	Нижний квартиль (мес.)	Медиана (мес.)	Верхний квартиль (мес.)	1-летняя (%)	3 летняя (%)	5 летняя (%)
Все пациенты	41,5	69,3	128,4	98(±2)	79,3(±7)	59,9(±9)
R0	69,2	112,8	-	97,9(±2)	79,3(±7)	62,4(±9)
R1/R2	32,9	43,2	56,4	90,0(±9)	70,0(±14)	16,7(±16)
ВБХТ -	46,4	69,7	102,8	94,1(±6)	62,7(±12)	52,7(±13)
ВБХТ +	31,4	58,9	-	95,6(±4)	83,7(±8)	61,8(±13)
Низкая перевязка сосуда (культя брыжейки «+»)	52,1	-	-	100	89,1(±7)	73,6(±12)
Высокая перевязка сосуда (культя брыжейки «-»)	31,4	56,6	73,9	95,7(±4)	69,9(±10)	48,9(±12)
Локализация МР в просвете кишки, брыжейке	48,6	93,0	-	95,0(±4)	89,7(±6)	65,9(±13)
Локализация МР в брюшной стенке, на брюшине, в забрюшинных л/у, в полости малого таза	31,1	56,4	83,0	95,2(±4)	68,2(±11)	45,4(±13)

Приложение В. Продолжение

Таблица В. 5 - Безрецидивная выживаемость пациентов с местными рецидивами рака ободочной кишки с момента операции по удалению МР

Параметр	Нижний квартиль (мес.)	Медиана (мес.)	Верхний квартиль (мес.)	1-летняя (%)	3 летняя (%)	5 летняя (%)
Все пациенты	7,3	15,2	38,9	53,5(±8)	29,1(±8)	17,4(±8)
R0	7,7	24,4	-	66,9(±9)	37,5(±12)	28,1(±12)
R1	6,9	9,4	12,6	25,0(±13)	0	0
ВБХТ -	7,3	15,4	37,4	54,0(±9)	28,7(±10)	14(±9)
ВБХТ +	7,2	9,9	-	39,3(±17)	26,2(±16)	0
Низкая перевязка сосуда (культя брыжейки «+»)	7,4	15,2	-	59,6(±11)	35,7(±14)	0
Высокая перевязка сосуда (культя брыжейки «-»)	4,6	11,9	23,8	47,9(±11)	9,3(±8)	0
Локализация МР в просвете кишки, брыжейке	7,2	19,1	-	59,1(±11)	39,4(±12)	29,6(±12)
Локализация МР в брюшной стенке, на брюшине, в забрюшинных л/у, в полости малого таза	5,6	11,8	22,8	47,4(±12)	13,3(±11)	0