

Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

Е ж е к в а р т а л ь н ы й н а у ч н о - п р а к т и ч е с к и й р е ц е н з и р у е м ы й ж у р н а л

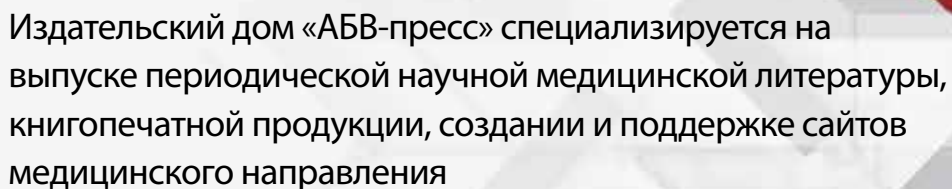
*Рак анального канала
с крупными метастазами
в параректальную клетчатку:
дифференциальная диагностика
и лечебная тактика*

*Непосредственные
результаты комбинированного
и комплексного лечения
пациентов
с низколокализованным
раком прямой кишки*

*Роль проводимого
тестирования перед
началом обучения базовым
лапароскопическим навыкам*

4

Т О М 5
2 0 1 5

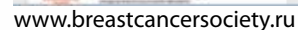
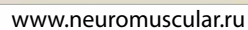
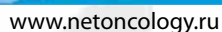
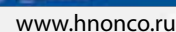
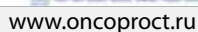


НАШИ КНИГИ



**Книги и наши издания
можно заказать и приобрести
в редакции по адресу:
г. Москва, Каширское ш.,
д. 24, стр. 15
и по телефону:
+7 (499) 929-96-19.
Адрес электронной почты:
abv@abvpress.ru**

www.abvpress.ru



ИЗДАНИЕ РЕГИОНАЛЬНОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КОЛОПРОКТОЛОГИИ»

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

С 2011 года журнал «Онкологическая колопроктология» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

С 2015 года электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе EBSCO.



Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

ИЗДАНИЕ
для специалистов в области
диагностики и лечения
колоректального рака

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<http://ok.abvpress.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Барсуков Юрий Андреевич, д.м.н., профессор, обладатель гранта Президента РФ (2007 г.), лауреат премий Правительства РФ в области науки и техники (2004 и 2013 гг.), Почетный председатель Общества специалистов по онкологической колопроктологии (ОСОК), с 2003 по 2013 г. главный научный сотрудник хирургического отделения № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Тамразов Расим Ильхамович, к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Гордеев Сергей Сергеевич, к.м.н., хирург-онколог хирургического отделения № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ответственный секретарь Общества специалистов по онкологической колопроктологии (ОСОК) (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения изучения новых противоопухолевых лекарств ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Алиев Вячеслав Афандиевич, к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Бердов Борис Александрович, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе клинического радиологического сектора ФГБНУ «Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба» (Обнинск, Россия)

Адрес редакции:
115478, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи направлять по адресу: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15
С.С. Гордееву
e-mail: info@oncoproct.ru

Редактор В.А. Наумкина
Координатор В.Е. Бугаёв
Корректор В.Е. Ефремова

Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.Г. Барычева, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых
коммуникаций ПИ № ФС77-42284
от 08 октября 2010 г.

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Онкологическая
колопроктология» обязательна.

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.

ISSN: 2220-3478 (Print)
ISSN: 2413-0583 (Online)

4'15
ТОМ 5

Онкологическая
колопроктология. 2015. Том 5.
№ 4. 1–44

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2015

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 80011

Отпечатано в типографии
ООО «Тверская Фабрика Печати»

Тираж 3000 экз.

<http://ok.abvpress.ru/>

О С Н О В А Н В 2 0 1 0 Г .

Вашакмадзе Леван Арчилович, д.м.н., главный научный сотрудник отделения радиохирургии научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Герштейн Елена Сергеевна, д.б.н., профессор кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии НИИ клинической онкологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Комаров Игорь Геннадьевич, д.м.н., профессор, врач-хирург высшей квалификационной категории, ведущий сотрудник хирургического отделения диагностики опухолей ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Общества эндоскопических хирургов России, член Европейской ассоциации эндоскопической хирургии (EAES) (Москва, Россия)

Малихова Ольга Александровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник эндоскопического отделения ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Первошиков Александр Григорьевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Правосудов Игорь Витальевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения колопроктологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, вице-президент Международной ассоциации университетских колоректальных хирургов от стран Восточной Европы и России (Санкт-Петербург, Россия)

Расулов Арсен Османович, д.м.н., заведующий хирургическим отделением № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, действительный член Ассоциации колопроктологов России, Европейского общества колопроктологов (ESCP), председатель Общества специалистов по онкологической колопроктологии (ОСОК) (Москва, Россия)

Сагайдак Игорь Всеволодович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Ткачев Сергей Иванович, д.м.н., профессор, руководитель отдела радиационной онкологии и радиологического отделения ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, вице-президент Российской ассоциации терапевтических радиационных онкологов, член Европейского общества радиологов и онкологов (ESTRO), председатель секции лучевой терапии Московского научного общества рентгенологов и радиологов, лауреат премии Правительства Российской Федерации (Москва, Россия)

Тюляндин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе НИИ клинической онкологии, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники (Москва, Россия)

Хатьков Игорь Евгеньевич, д.м.н., директор ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр», заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2 ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, член правления Российского общества эндоскопических хирургов, член Ассоциации хирургов-гепатологов России, член Европейской ассоциации эндоскопических хирургов (EAES), Европейского общества хирургов-онкологов (ESSO), Международного общества бариатрических хирургов (IFSO) (Москва, Россия)

Чуприк-Малиновская Татьяна Петровна, д.м.н., заведующая отделением лучевой терапии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)

Шельгин Юрий Анатольевич, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, президент Ассоциации колопроктологов России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Гулиев Фуад Адалетович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики (Баку, Азербайджанская Республика)

Кохнюк Виктор Тихонович, д.м.н., заместитель директора по хирургии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск, Республика Беларусь)

THE JOURNAL OF THE REGIONAL PUBLIC ORGANIZATION "SOCIETY OF COLORECTAL ONCOLOGISTS"

The journal is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor's and candidate's theses).

In 2011, it was included in the Research Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor.

In 2015, the journal has been registered with Cross-Ref; its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

Since 2015, the journal's electronic version has been available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO.



Colorectal ONCOLOGY

THE JOURNAL
is intended for specialists
involved in the diagnosis and
treatment of colorectal cancer

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

<http://ok.abvpress.ru>

CHIEF EDITOR

Barsukov Yuri A., MD, PhD, Professor, Holder of the Grant of the President of the Russian Federation (2007), Laureate of the Russian Federation Government Prize in Science and Technology (2004 and 2013), Honorary Chairman of the Society of Experts in Cancer Coloproctology (OCOK), since 2003 till 2013 — Principal Researcher of the Surgical Division № 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITOR

Tamrazov Rasim I., MD, PhD, Senior Researcher of the Surgical Division № 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Gordeev Sergey S., MD, PhD, Surgeon-Oncologist of the Surgical Division № 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Executive Secretary of the Society of Experts in Cancer Coloproctology (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Artamonova Elena V., MD, PhD, Senior Researcher of the Division for Studies of New Antitumor Drugs at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Aliev Vyacheslav A., MD, PhD, Senior Researcher of the Surgical Division № 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Berdov Boris A., MD, PhD, Professor, Deputy Director for the Scientific Work of the Clinical Radiological Sectors of A.F. Tsyb Medical Radiologic Scientific Center at the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)

FOUNDED IN 2010

4^{VOL. 5}
'15

Editorial Office:
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoye Shosse,
Moscow, 115478. Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent
to S.S. Gordeev,
Build 15, 24 Kashirskoye Shosse,
Moscow, 115478
or e-mail: info@oncoproct.ru

Editor V.A. Naumkina
Coordinating Editor V.E. Bugayov

Proofreader V.E. Efremova
Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Project Manager
A.G. Barycheva +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information*

Technologies, and Mass Media
ИИ № ФС77-42284 dated
08 October 2010.

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Onkologicheskaya
Koloproktologiya".**

**The editorial board is not responsible
for advertising content.**

**The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial board.**

ISSN: 2220-3478 (Print)
ISSN: 2413-0583 (Online)

Onkologicheskaya Koloproktologiya.
2015. Vol. 5. No 4. 1–44

© PH "ABV-Press", 2015

Pressa Rossii catalogue index: 80011

Printed at the Tver Printing Factory

3,000 copies

<http://ok.abvpress.ru/>

Vashakmadze Levan A., MD, Principal Researcher, Department of Radiosurgery, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Gersteyn Elena S., MD, PhD, Professor of the Chair of Clinical Biochemistry and of Laboratory Diagnostics at A.I. Evdokimov Moscow State Medical & Stomatological University at the Ministry of Health of Russia, Senior Researcher of the Laboratory of Clinical Biochemistry at Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Komarov Igor G., MD, PhD, Professor, Surgeon of Higher Qualification Category, Leading Expert of the Surgical Division for the Diagnostics of Tumors at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia, Member of the Society of Endoscopic Surgeons of Russia, Member of the European Association of Endoscopic Surgery (EAES) (Moscow, Russia)

Malikhova Olga A., MD, PhD, Senior Researcher of the Endoscopic Division at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Perevoshchikov Alexander G., MD, PhD, Professor, Senior Researcher of the Division of Pathologic Anatomy of Human Tumors at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Pravosudov Igor V., MD, PhD, Professor, Senior Researcher of the Coloproctology Division at N.N. Petrov Cancer Research Institute at the Ministry of Health of Russia, Vice-President of the International Association of University Colorectal Surgeons from East European Countries and Russia (Saint-Petersburg, Russia)

Rasulov Arsen O., MD, PhD, Head of the Surgical Division № 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia, Actual Member of the Association of Coloproctologists of Russia, of the European Society of Coloproctologists (ESCP), Chairman of the Society of Experts in Cancer Coloproctology (OCOK) (Moscow, Russia)

Sagaydak Igor V., MD, PhD, Senior Researcher of the Division of Liver and Pancreas Tumors at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Tkachev Sergey I., MD, PhD, Head of the Radiation Oncology and Radiologic Division at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia, Vice-President of the Russian Association of Therapeutic Radiation Oncologists, Member of the European Society for Therapeutic Radiation and Oncology (ESTRO), Chairman of the Section of Radiation Therapy at Moscow Scientific Society of Roentgenologists and Radiologists, Holder of the Award of the Government of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Tulyandin Sergey A., MD, PhD, Professor, Deputy Director for the Scientific Work of Institute of Clinical Oncology, Deputy Head of the Clinical Pharmacology and Chemical Therapy Division at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia, Holder of the State Award of the Russian Federation in Science and Technology (Moscow, Russia)

Khat'kov Igor E., MD, PhD, Director of the Moscow Clinical Scientific & Practical Center, Head of the Faculty Surgery Chair № 2 at A.I. Evdokimov Moscow State Medical & Stomatological University at the Ministry of Health of Russia, Member of Board of the Russian Society of Endoscopic Surgeons, Member of Association of Hepatologists-Surgeons of Russia, Member of the European Association of Endoscopic Surgeons (EAES), of the European Society of Surgeons Oncologists (ESSO), of the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) (Moscow, Russia)

Chuprik-Malinovskaya Tatyana P., MD, PhD, Head of the Department of Radiation Therapy at the Central Clinical Hospital with Polyclinic of the Administration of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Shelygin Yuri A., MD, PhD, Professor, Director of A.N. Ryzhikh Scientific Center of Coloproctology at the Ministry of Health of Russia, President of the Association of Coloproctologists of Russia (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

Guliev Fuad A., MD, PhD, Head of Division of Oncologic Urology at the National Center of Oncology and the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan (Baku, Republic of Azerbaijan)

Kohnyuk Victor T., MD, PhD, Deputy Director for Surgery at N.N. Alexandrov Republican Scientific & Practical Center of Oncology and Medical Radiology (Minsk, Republic of Belarus)

Содержание

От редакции	7
-------------------	---

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

<i>А.О. Расулов, С.С. Гордеев, В.А. Иванов, С.И. Ткачёв, В.В. Глебовская, Ю.Э. Сураева, С.С. Балясникова</i> Рак анального канала с крупными метастазами в параректальную клетчатку: дифференциальная диагностика и лечебная тактика	8
<i>В.А. Рубанов, О.Э. Луцевич, Э.А. Галлямов, Т.Г. Михайликов</i> Роль проводимого тестирования перед началом обучения базовым лапароскопическим навыкам	13
<i>А.А. Юдин, В.Т. Кохнюк, Г.И. Колядич</i> Непосредственные результаты комбинированного и комплексного лечения пациентов с низколокализованным раком прямой кишки	19
<i>Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачёв, А.Г. Малихов, С.С. Гордеев, А.Г. Перевощиков, В.А. Алиев, Д.В. Кузьмичёв, И.Ш. Татаев, Ж.М. Мадьяров, А.И. Овчинникова, Ю.Ю. Ковалёва</i> Пероральные фторпиримидины в предоперационной химиолучевой терапии больных операбельным раком прямой кишки	24
<i>П.В. Мельников, С.В. Савенков</i> Медиально-латеральная лимфодиссекция при радикальном лечении рака ободочной кишки, осложненного обтурационной толстокишечной непроходимостью	31
<i>С.Н. Щаева</i> Колоректальный рак, осложненный перфорацией. Особенности хирургической тактики.	38

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

III ежегодная Международная научно-практическая конференция OncoDay3, посвященная проблемам своевременной диагностики и терапии метастатического колоректального рака, а также опухолей головы и шеи	42
---	-----------

Contents

Editorial	7
-----------------	---

ORIGINAL REPORT

<i>A.O. Rasulov, S.S. Gordeev, V.A. Ivanov, S.I. Tkachyov, V.V. Glebovskaya, Yu.E. Suraeva, S.S. Balyasnikova</i> Anal cancer with large metastases into the perirectal fat: differential diagnosis and treatment policy	8
<i>V.A. Rubanov, O.E. Lutsevich, E.A. Gallyamov, T.G. Mikhailikov</i> Role of testing before teaching basic laparoscopic skills	13
<i>A.A. Yudin, V.T. Kokhnyuk, G.I. Kolyadich</i> Short-term results of combined and complex treatment of patients with low rectal cancer	19
<i>Yu.A. Barsukov, S.I. Tkachyov, A.G. Malikhov, S.S. Gordeev, A.G. Perevoshchikov, V.A. Aliev, D.V. Kuz'michyov, I.Sh. Tataev, Zh.M. Mad'yarov, A.I. Ovchinnikova, Yu.Yu. Kovalyova</i> Oral fluoropyrimidines in preoperative chemoradiotherapy for operable rectal cancer	24
<i>P.V. Mel'nikov, S.V. Savenkov</i> Medial to lateral lymph nodes dissection for primary radical resection of colon cancer, complicated by large bowel obstruction	31
<i>S.N. Shchaeva</i> Colorectal cancer complicated by perforation. Specific features of surgical tactics	38

CONGRESSES, CONFERENCES, SYMPOSIA

Third Annual International Scientific and Practical OncoDay3 Conference devoted to the Problems of Timely Diagnosis and Therapy for Metastatic Colorectal Cancer and Head and Neck Tumors	42
--	-----------

От редакции

Уважаемые коллеги!

Конец года — время научных отчетов и подведения итогов. Мы с радостью можем отметить, что в нашу редакцию поступает все больше материалов, знакомящих читателей с оригинальными исследованиями. В связи с этим мы приняли решение посвятить номер работам только этой тематики.

Отдельно хотелось бы отметить публикацию специалистов из Минска, описывающую непосредственные результаты крупного рандомизированного исследования по изучению оптимального режима неоадьювантного лечения больных раком прямой кишки. Стандартная крупнофракционная лучевая терапия с коротким интервалом до хирургического вмешательства вошла в стандарты лечения данной формы заболевания еще несколько десятилетий назад. Тем не менее в последние годы появляются спорные публикации о возможном преимуществе сочетания курса лучевой терапии с химиотерапией, а также о пользе увеличения временного интервала до операции. В хорошо спланированном исследовании авторы дают ответ на многие из этих вопросов. В работе приводятся непосредственные результаты.

Также большой интерес представляет публикация авторского коллектива из РОНЦ им. Н.Н. Блохина, посвященная лечению больных плоскоклеточным раком анального канала с гигантскими метастазами в параректальную клетчатку. Это единичные пациенты с редкой формой заболевания. «Золотого стандарта» в терапии данной когорты больных не существует, а большой объем опухолевого поражения и высокий риск осложнений часто становятся причинами отказа от комбинированного лечения. Авторам удалось доказать безопасность проведения химиолучевой терапии при данной осложненной форме заболевания и возможность достижения полного ответа на лечение даже при исходно большом распространении болезни.

Современные хирургические технологии все шире входят в клиническую практику в нашей стране. Возможности безопасного и эффективного их внедрения должны находить отражение в медицинской литературе. В связи с этим мы рады представить на страницах нашего журнала публикации, посвященные обучению базовым лапароскопическим навыкам, а также медиально-латеральной лимфодиссекции с мезоколонэктомией у больных раком толстой кишки, осложненной кишечной непроходимостью.

Надеемся, что представленные статьи станут интересны нашим читателям, и будем рады обсудить их в дальнейшем на страницах нашего журнала.

Редакционная коллегия

Рак анального канала с крупными метастазами в параректальную клетчатку: дифференциальная диагностика и лечебная тактика

А.О. Расулов, С.С. Гордеев, В.А. Иванов, С.И. Ткачёв, В.В. Глебовская, Ю.Э. Сураева, С.С. Балясникова

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Валерий Анатольевич Иванов dr.valeryivanov@gmail.com

У отдельных групп пациентов доминирующим проявлением плоскоклеточного рака анального канала являются метастазы в параректальную клетчатку. **Целью** данного исследования было оценить безопасность и эффективность химиолучевой терапии, прогноз заболевания у данной категории пациентов.

Материалы и методы. В данное ретроспективное исследование включались больные с гистологически верифицированным плоскоклеточным раком анального канала, которые направлялись на лечение с исходным диагнозом «гастроинтестинальная стромальная опухоль» или «рак прямой кишки», а также пациенты, у которых размеры пораженных регионарных лимфатических узлов превышали размеры первичной опухоли более чем в 2 раза. Мы анализировали: предшествующее лечение, диагностические и лечебные ошибки, осложнения, непосредственные и отдаленные результаты химиолучевой терапии.

Результаты. В исследование были включены 6 пациенток. Размеры первичной опухоли составили от 0,5 до 6,5 см (медиана 1,7 см), размеры наиболее крупного метастаза — от 4,2 до 7,4 см (медиана 6,4 см). Всем пациенткам была проведена химиолучевая терапия по радикальной программе. Осложнения III степени развились у 6 больных, осложнения IV степени — у 2. Медиана наблюдения составила 15,5 мес. У 5 из 6 пациенток удалось добиться стойкой полной резорбции опухоли. Одна пациентка погибла от прогрессирования заболевания (неполная резорбция первичной опухоли, множественные метастазы в печень и легкие).

Заключение. При правильном построении лечебной тактики прогноз больных с крупными метастазами плоскоклеточного рака в параректальную клетчатку не отличается от такового в общей лечебной группе.

Ключевые слова: рак анального канала, плоскоклеточный рак, регионарное метастазирование, химиолучевая терапия

DOI: 10.17650/2220-3478-2015-5-4-8-12

Anal cancer with large metastases into the perirectal fat: differential diagnosis and treatment policy

A.O. Rasulov, S.S. Gordeev, V.A. Ivanov, S.I. Tkachyov, V.V. Glebovskaya, Yu.E. Suraeva, S.S. Balyasnikova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Selected squamous-cell anal carcinoma (SCAC) patients are initially presented with large pararectal lymph node metastases. The aim of this study was to investigate safety, efficacy and long-term outcome of chemoradiotherapy in this patient group.

Materials and methods. SCAC patients, initially referred with gastrointestinal stromal tumors, rectal cancer diagnosis or patients with regional metastatic lymph nodes more than twice the size of the primary tumour were included in this retrospective analysis. Previous treatment, diagnostic and clinical mistakes of primary care specialists, short- and long-term outcome of chemoradiotherapy were analyzed.

Results. 6 patients were included. Primary tumour size varied between 0.5 and 6.5 cm (median — 1.7 cm), metastatic lymph node size varied between 4.2 and 7.4 cm (median — 6.4 cm). All patients received radical doses of chemoradiation. All patients developed grade 3 toxicities, 2 patients developed grade 4 toxicities. Median followup was 15.5 months. 5 out of 6 patients had persistent complete clinical response. 1 patient died of disease progression (incomplete response and metachronous distant metastases).

Conclusion. SCAC patients with large regional lymph node metastases have equal prognosis with the rest of the patient group of adequate treatment was carried out.

Key words: anal cancer, squamous cell carcinoma, regional metastasis, chemoradiotherapy

Введение

Плоскоклеточный рак анального канала — редкое онкологическое заболевание (1,5 % всех случаев злокачественных образований желудочно-кишечного тракта [1]). Возникают сложности в его дифференциальной диагностике, особенно для специалистов первичного звена: оно часто ложно диагностируется как геморрой, хроническая анальная трещина, рак прямой кишки и даже гастроинтестинальная стромальная опу-

холь. И без того непростая для лечащего врача нозология может легко усложнить диагностический поиск, что и произошло у пациентов, речь о которых пойдет в статье. Известный всем со студенческой скамьи классический латинский афоризм *bene dignoscitur, bene curatur* (хорошо распознается, хорошо вылечивается) не теряет своей актуальности, потому как упущенное время для пациента — это более высокая стадия заболевания и худший прогноз. Упомянув о редкой встре-

чаемости рака анального канала, хотелось бы указать и на тот факт, что его классификация, равно как и схема лечения требуют постоянных изменений и усовершенствований.

В клинической практике встречаются случаи, когда доминирующим проявлением рака анального канала становится не первичная опухоль, а расположенные вне прямой кишки метастатические тазовые или параректальные лимфатические узлы (ЛУ). В данной ситуации возникает проблема дифференциальной диагностики не только с аденокарциномой прямой кишки, но и с неэпителиальными злокачественными новообразованиями (ЗНО). Проблема усугубляется сложностью получения диагностического материала для морфологического исследования и высокой частотой неудачных биопсий и пункций. В данной статье мы рассматриваем наш опыт диагностики и лечения пациентов с этой клинической формой рака анального канала.

Материалы и методы

Был произведен ретроспективный поиск историй болезни в архиве РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Отбирались истории, в которых больные раком анального канала направлялись с исходным диагнозом «гастроинтестинальная стромальная опухоль» или «рак прямой кишки» (РПК), а также истории больных раком анального канала, когда размеры пораженных регионарных ЛУ превышали размеры первичной опухоли более чем в 2 раза. Мы анализировали: предшествующее лечение, диагностические и лечебные ошибки, осложнения, непосредственные и отдаленные результаты химиолучевой терапии (ХЛТ). Пациенты с метастатическими ЗНО, а также синхронными ЗНО, расположенными вне малого таза, не исключались из исследования. Все пациентки проходили осмотр гинеколога, у них брали цитологический мазок по Папаниколау для исключения синхронного рака шейки матки.

Результаты

Нами были изучены 94 истории болезни за период с 2010 по 2015 г. Соответствовали установленным критериям и были включены в анализ 6 (6,4 %) пациенток. Подробные данные об исследуемой группе приведены в табл. 1.

У 6 женщин дееспособного возраста были диагностированы случаи плоскоклеточного рака анального канала с первичными опухолями небольших размеров, но с гигантскими конгломератами ЛУ, превышающими размер опухоли до 5 раз. У 2 пациенток размер первичной опухоли не превышал 0,5 см и образование не было выявлено при обследовании по месту жительства. Они были направлены в РОНЦ им. Н.Н. Блохина с предположительным диагнозом РПК (установлен на основании эндоскопической картины, морфологической верификации получить не удалось).

Таблица 1. Характеристика пациенток

Показатель	Значение
Пол, n: женский мужской	6 0
Медиана возраста, лет: Min Max Me	41 58 44
Размер первичной опухоли, см: Min Max Me	0,5 6,5 1,7
Стадия, n: T1 T2 T3	4 1 1
Размер наиболее крупного метастаза, n: 4,0–6,9 см > 7 см	3 3
Медиана времени от первичного обращения до начала ХЛТ, мес: Min Max Me	2 6 4
Предшествующее лечение, n: без лечения хирургическое лечение хирургическое лечение + адъювантная химиотерапия	3 2 1
Медиана наблюдения, мес: Min Max Me	6,0 37,0 15,5

Включенные в анализ пациентки были направлены на лечение со следующими диагнозами: парапроктит ($n = 1$) (после вскрытия «парапроктита» по месту жительства был выявлен местно-распространенный РПК и пациентка направлена в наш центр), неэпителиальная опухоль прямой кишки ($n = 2$), местно-распространенный РПК ($n = 1$), плоскоклеточный рак анального канала, неэпителиальная опухоль прямой кишки ($n = 1$) (рис. 1), плоскоклеточный рак анального канала ($n = 1$). При обращении в РОНЦ им. Н.Н. Блохина первичная опухоль во всех случаях была гистологически верифицирована как плоскоклеточный рак анального канала.

На 1-м этапе лечения в связи с ложно установленным диагнозом 3 пациенткам были выполнены хирургические вмешательства: вскрытие парапроктита ($n = 1$), низкая чреобрюшная резекция прямой кишки ($n = 1$, операция проводилась в одной из клиник Сингапура), симптоматическое хирургическое лечение по поводу кишечной непроходимости и 4 курса полихимиотерапии по схеме FOLFOX6 в связи с подозрением на местно-распространенный РПК, несмотря на отсутствие

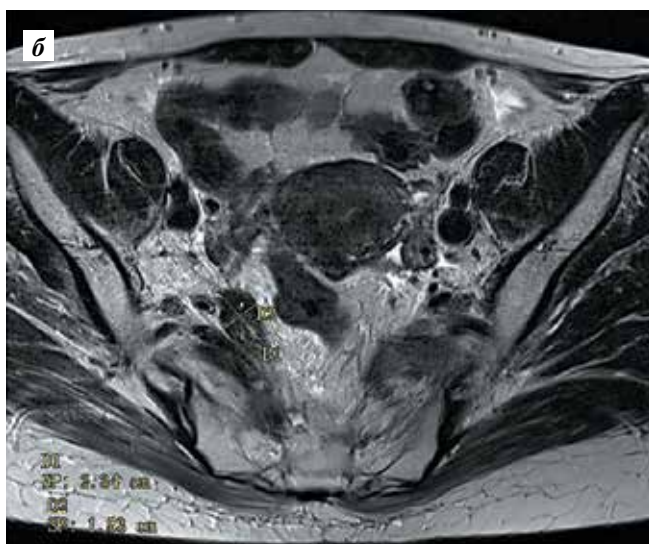
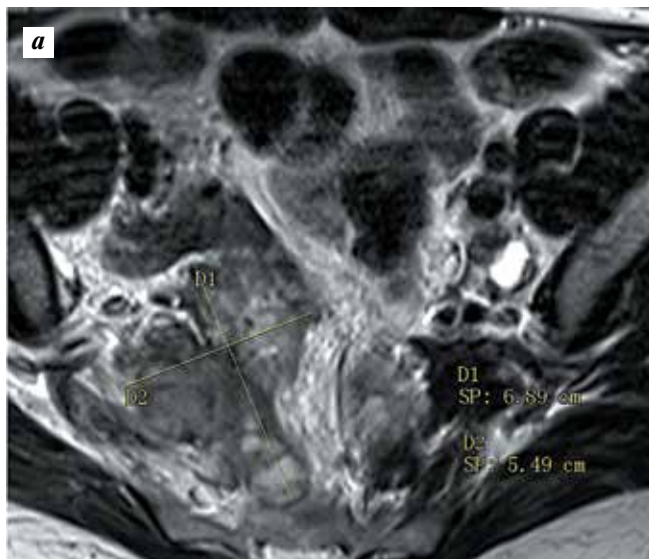


Рис. 1. Пациентка А. Магнитно-резонансная томограмма малого таза, фронтальный срез: а – внекишечный опухолевый узел с инфильтрацией внутренних подвздошных сосудов и крестца размером 6,89 см (04.02.2015); б – сохраняется участок фиброза вдоль внутренних подвздошных сосудов без инфильтрации крестца, без признаков опухолевого роста (29.09.2015, через 9 мес после завершения ХЛТ)

гистологической верификации ($n = 1$). У 2 больных этой группы диагноз не был верифицирован из-за неинформативности 2 последовательных биопсий, у 1 имело место ошибочное морфологическое заключение. Техническую сложность представляла верификация опухолевого очага, расположенного вне прямой кишки: при выполнении рутинной биопсии щипцами глубина забора материала была недостаточно велика для получения информативного результата. Трем пациенткам до поступления лечение не проводилось.

Для исключения первично-множественных синхронных неэпителиальных ЗНО в нашем центре всем пациенткам (за исключением 1, которой ранее была выполнена низкая чрезбрюшная резекция прямой

кишки с тотальной мезоректумэктомией) была выполнена трансректальная биопсия этих новообразований под контролем ультразвукового исследования (УЗИ). У 1 больной одновременно определялось 2 внекишечных опухолевых узла – в параректальной клетчатке (4 см) и брыжейке сигмовидной кишки (7 см) (рис. 2). В связи с риском, связанным с проведением биопсии или пункции брыжейки сигмовидной кишки, был верифицирован только узел в параректальной клетчатке.

С учетом проведенных ранее стандартных эндоскопических биопсий и трансректальных биопсий под контролем УЗИ число заборов до получения информативного гистологического материала варьировало от 1 до 6 (медиана 2,5). У 2 пациенток для уточнения гистологического строения опухоли внекишечного опухолевого очага потребовалось иммуногистохимическое исследование.

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина всем пациенткам были проведены курсы ХЛТ на область первичной опухоли до суммарной очаговой дозы (СОД) 52–56 Гр и зону регионарного метастазирования до СОД 40–44 Гр (пациентке с ранее удаленной прямой кишкой ХЛТ выполняли по стандартным анатомическим ориентирам). Во всех случаях лечение было проведено в полном объеме. Назначали различные схемы химиотерапии на фоне лучевой терапии: капецитабин 1250 мг/м²/сут в дни лучевой терапии + митомидин С 10 мг/м² внутривенно (в/в) в 1-й день, паклитаксел 45 мг/м² в/в 1 раз в нед (2 пациенткам); по схеме Nigro с редукцией доз: митомидин С 10 мг/м² в/в в 1-й, 29-й дни + 5-фторурацил 750 мг/м² в/в в 1–4-й, 29–32-й дни (1 пациентке); капецитабин 1250 мг/м²/сут в дни лучевой терапии + митомидин С 10 мг/м² в/в в 1-й день (1 пациентке); капецитабин 1250 мг/м²/сут в дни лучевой терапии + митомидин С 10 мг/м² в/в в 1-й, 29-й дни (1 пациентке); цисплатин 30 мг/м² в/в 2 раза в нед, блеомицин 15 мг внутримышечно 2 раза в нед (1 пациентке). В разные временные периоды в клинике использовались различные лечебные подходы, что и объясняет неоднородность исследуемой группы.

Осложнения III степени тяжести развились у всех пациенток, IV степени – у 2 (табл. 2).

Суммарная частота осложнений III–IV степени тяжести в анализируемой группе пациенток высока (83,3 %) преимущественно за счет местных лучевых реакций (проктит и кожные реакции). У половины больных развилась гематологическая токсичность III–IV степени, у 1 из них – фебрильная нейтропения. Все осложнения были купированы. У 5 пациенток пик осложнений приходился на конец терапии. Во всех случаях лечение было завершено в полном объеме. У 2 больных имел место запланированный перерыв в лучевой терапии, еще 2 потребовалось увеличение сроков госпитализации для лечения осложнений после ХЛТ: фебрильной нейтропии ($n = 1$) и тяжелого проктита ($n = 1$). У 1 больной возник вынужденный перерыв в ХЛТ (3 сут)

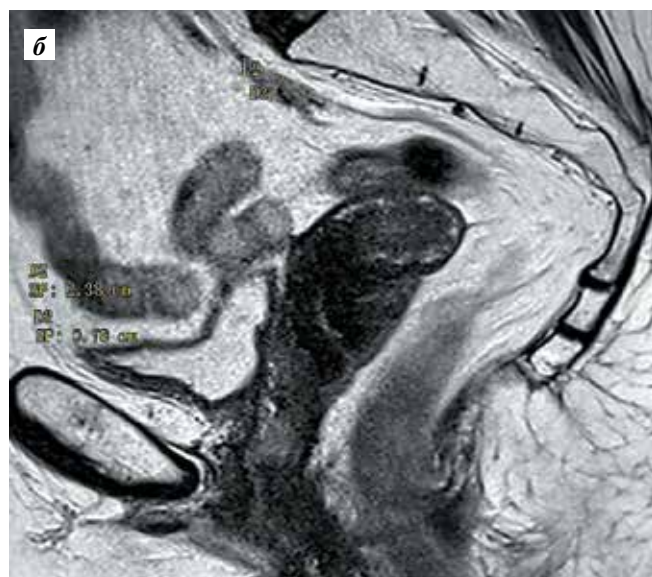
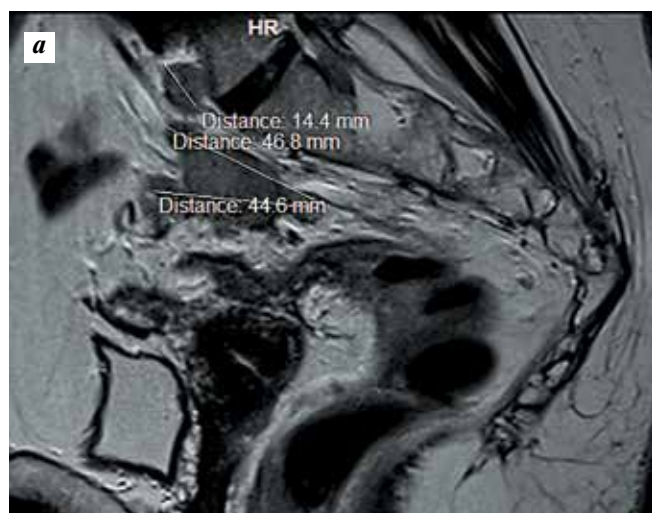


Рис. 2. Пациентка М. Магнитно-резонансная томограмма малого таза, сагиттальный срез: а — внекишечный опухолевый узел в брыжейке сигмовидной кишки 4,68 см и узел 1,44 см на уровне промоториума (18.12.2013); б — фиброзный участок протяженностью 2,38 см без признаков опухолевого роста (16.10.2015, через 21 мес после завершения ХЛТ)

в связи с развитием ректовагинального свища; в этот период было выполнено срочное оперативное вмешательство в объеме двухствольной сигмостомии.

Медиана наблюдения после проведенного лечения составила 15,5 (6,0–37,0) мес. У 4 пациенток достигнута полная резорбция как первичной опухоли, так и пораженных регионарных ЛУ, в том числе у больной, которой ранее была выполнена тотальная мезоректумэктомия. У 1 пациентки полной резорбции опухоли достигнуть не удалось, однако в связи с выявленным резистентным к антибактериальной терапии туберкулезом проведение дальнейшего специфического лечения оказалось невозможным, больная погибла через 12 мес от прогрессирования основного заболевания. Еще у 1 пациентки через 8 мес после лечения развился

Таблица 2. Осложнения после ХЛТ

Токсичность	Степень, n (%)				Всего
	I	II	III	IV	
Максимальная токсичность у пациента	0	1 (16,6)	3 (50,0)	2 (33,4)	100 (100)
Кожные реакции	2 (33,4)	1 (16,6)	3 (50,0)	0	100 (100)
Тошнота	0	3 (50,0)	0	0	3 (50,0)
Рвота	1 (16,6)	2 (33,4)	0	0	3 (50,0)
Диарея	0	1 (16,6)	1 (16,6)	0	2 (33,2)
Цистит	3 (50,0)	1 (16,6)	0	0	4 (66,6)
Проктит	4 (66,6)	0	0	2 (33,4)	6 (100)
Повышение АЛТ	1 (16,6)	0	0	0	1 (16,6)
Повышение АСТ	0	1 (16,6)	0	0	1 (16,6)
Лихорадка	0	1 (16,6)	1 (16,6)	0	2 (33,2)
Лейкопения	0	2 (33,4)	2 (33,4)	1 (16,6)	5 (83,4)
Нейтропения	0	3 (50,0)	1 (16,6)	1 (16,6)	5 (83,4)
Тромбоцитопения	0	2 (33,4)	0	0	2 (33,4)
Фебрильная нейтропения	1 (16,6)				1 (16,6)

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартат-аминотрансфераза.

метакронный рак вульвы, на сегодняшний день ей выполняется повторная ХЛТ.

Обсуждение

Современная медицина предлагает врачам-колопроктологам широкий спектр диагностических инструментов, позволяющих избежать физикального обследования пациента. Однако подобная тактика может привести к ошибкам при диагностике рака анального канала: локализация рассматриваемого заболевания диктует необходимость проведения пальцевого осмотра, так как именно он может натолкнуть специалиста на расширение списка дифференцируемых диагнозов. Не стоит также забывать, что получение морфологической верификации является важнейшим пунктом при постановке диагноза. Например, одной из пациенток в анализируемой нами группе удалось бы избежать тотальной мезоректумэктомии, если бы изначально ей был установлен верный диагноз. Следует отметить, что первичная опухоль в анальном канале у нее так и не была выявлена в клинике, где выполнялось хирургическое лечение. Небольшое по размеру образование было пропущено во время тотальной колоноскопии, пальцевое ректальное исследование не проводилось, больная не была приглашена на до-

обследование даже после выявления морфологами метастаза плоскоклеточного рака в параректальной клетчатке.

Несмотря на большой необходимый объем обследования и высокий риск осложнений при проведении ХЛТ у пациентов с крупными внекишечными очагами опухоли, все осложнения были эффективно купированы при назначении сопроводительной терапии: антиэметиков, инфузионной либо антибиотикотерапии, филграстима и антибактериальных препаратов в случае развития фебрильной нейтропении. Лишь 1 пациентке, у которой сформировался ректовагинальный свищ на фоне распада внекишечной опухоли в области ректовагинальной перегородки, была сформирована двухствольная сигмостома. Результаты лечения тоже обнадеживают: у большинства пациенток (83,3 %) удалось добиться полной регрессии опухоли через 6 мес после окончания терапии, что сравнимо с данными современных рандомизированных исследований [2, 3]. Несмотря на то, что осложнения III и IV степени тяжести наблюдались в 83,3 % случаев, что несколько превышает данный показатель у пациентов с меньшим объемом опухолевого поражения [2, 3], нам удалось провести лечение в полном объеме.

Важным аспектом является тщательное наблюдение за больными после проведенного лечения. Полную регрессию внекишечного компонента опухоли невозможно оценить клинически. У всех пациенток нашей группы в течение 2 лет каждые 3 мес выполнялась магнитно-резонансная томография малого таза, снимки пересматривались одним специалистом, использовалась технология диффузионно-взвешенных изображений, оценивалась доля фиброзного компонента в опухоли.

Представленные нами наблюдения отображают низкую осведомленность врачей о плоскоклеточном раке анального канала, причем не только коллег из России, но и зарубежных специалистов. В 3 случаях из 6 были выполнены хирургические вмешательства, которых можно было избежать при правильной своевременной постановке диагноза. Одной из пациенток была назначена послеоперационная химиотерапия, не применяемая для лечения плоскоклеточного рака анального канала, что отсрочило начало эффективного лечения,

ухудшило общее состояние больной. У этой пациентки на фоне ХЛТ развилась фебрильная нейтропения, которая, возможно, послужила фактором развития туберкулеза, приведшего в дальнейшем к отказу от специфического лечения. К сожалению, случаи, когда диагноз рака анального канала ставится амбулаторным врачом при первичном приеме, редки, и большинство пациентов попадают в специализированные лечебные учреждения уже с объемным анамнезом заболевания. Описанные выше случаи наглядно показывают, к чему может привести ошибка клинициста.

Возвращаясь к международной классификации плоскоклеточного рака анального канала, хотелось бы обратить внимание на то, что у 2 пациенток в нашей группе заболевание было стадировано как T1N1M0. При этом у 1 из них метастаз в параректальной клетчатке послужил причиной формирования ректовагинального свища. Прогноз у этой пациентки и сложность ее лечения нельзя сравнивать с прогнозом больного с невысокой стадией T1 первичной опухоли с метастазом около 1 см в параректальной клетчатке. Закономерно предположить, что размеры конгломератов ЛУ непосредственно влияют на прогноз заболевания. Тот факт, что 1 пациентка перенесла экстренное оперативное вмешательство (несмотря на то, что лечение проводилось с помощью лучевой терапии по технологии IMRT (intensity-modulated radiation therapy)), изменяет ход лечения уже только потому, что приводит к нежелательному перерыву в процессе терапии [4]. Несмотря на то, что в нашей группе пациентов удалось добиться полного клинического ответа на лечение в 5 из 6 случаев, сравнительно небольшой срок наблюдения не позволяет судить о прогнозе и отдаленных результатах.

Заключение

Таким образом, лечение больных плоскоклеточным раком анального канала с крупными регионарными метастазами должно строиться по общим стандартам, принятым для этого заболевания. Риск осложнений ХЛТ незначительно превышает таковой для общей популяции, а правильно спланированное лечение позволяет добиться хороших непосредственных результатов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ryan D.P., Compton C.C., Mayer R.J. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med* 2000;342(11):792–800.
2. Gunderson L.L., Winter K.A., Ajani J.A. et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol* 2012;30(35):4344–51.
3. Tomaszewski J.M., Link E., Leong T. et al. Twenty-five-year experience with radical chemoradiation for anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(2):552–8.
4. Constantinou E.C., Daly W., Fung C.Y. et al. Time-dose considerations in the treatment of anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(3):651–7.

Роль проводимого тестирования перед началом обучения базовым лапароскопическим навыкам

В.А. Рубанов^{1,2}, О.Э. Луцевич^{1,3}, Э.А. Галлямов^{1,2}, Т.Г. Михайликов²

¹ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

Минздрава России; Россия, 127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1;

²ФБУ «Центральная клиническая больница гражданской авиации»; Россия, 125367, Москва, Ивановское шоссе, 7;

³ЗАО «Центр хирургии и литотрипсии»; Россия, 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 62

Контакты: Валентин Александрович Рубанов dr.rubanov@gmail.com

Введение. Актуальность проблемы обучения специалистов технике лапароскопических вмешательств связана с широким внедрением малоинвазивных технологий в хирургическую практику. Без предварительного тренинга хирург испытывает значительные трудности в координации движений и навигации инструментов, что может привести как к увеличению продолжительности оперативного пособия, так и к повреждению внутренних органов и сосудистых структур у пациента. Многие факторы влияют на уровень мануальных навыков курсантов в начале обучения, которые в дальнейшем отражаются на продолжительности и, следовательно, стоимости обучения.

Цель работы — оценить влияние начального уровня базовых мануальных навыков на продолжительность обучения.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 255 слушателей: студенты медицинских вузов, интерны, ординаторы и практикующие врачи хирургических специальностей. Перед обучением проводили тестирование мануальных навыков в виде однократного последовательного выполнения упражнений 1 («перекладывание предметов») и 2 («вырезание круга») в коробочковом тренажере. Далее был проведен анализ корреляции результатов тестирования на скорость формирования базовых лапароскопических навыков.

Результаты. По итогам проведенного тестирования только 20 % врачей показали результат менее 110 с и были готовы к дальнейшему обучению технике интракорпорального шва. Считаем, что все студенты, интерны/ординаторы и большая часть врачей должны начинать обучение лапароскопической технике с блока базовых упражнений. При анализе была выявлена корреляция между результатами выполнения упражнений 1 и 2 и количеством их повторений для достижения необходимого уровня ($r = 0,66$).

Выводы. Однократное выполнение упражнений «перекладывание предметов» и «вырезание круга» перед обучением позволило объективно оценить уровень владения лапароскопическими навыками, определить индивидуальный план и оптимизировать затраты на проводимое обучение.

Ключевые слова: мануальные навыки, обучение лапароскопии, лапароскопический тренажер, peg transfers, cutting a circle

DOI: 10.17650/2220-3478-2015-5-4-13-18

Role of testing before teaching basic laparoscopic skills

V.A. Rubanov^{1,2}, O.E. Lutsevich^{1,3}, E.A. Gallyamov^{1,2}, T.G. Mikhailikov²

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia;
Build 1, 20 Delegatskaya St., Moscow, 129473, Russia;

²Central Clinical Hospital of Civil Aviation; 7 Ivankovskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia;

³Center for Surgery and Lithotripsy; 62 Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

Background. The urgency of the problem with training specialists in laparoscopic techniques is due to the wide introduction of minimally invasive technologies into surgical practice. Previously untrained, a surgeon runs considerable difficulties with the coordination of movements and the use of tools, which may lead to both the longer life of surgical aids and damage to the viscera and vascular structures in a patient. Many factors influence the level of manual skills in the audience at the beginning of training, which further affect its duration and hence cost.

Objective. To evaluate the effect of initial level of basic manual skills for the duration of the study.

Materials and methods. The investigation enrolled 255 listeners: medical students, interns, residents, and practicing surgeons. Manual skills as single successive performance of exercises 1 (peg transfers) and 2 (cutting a circle) in an endotrainer box were tested before training. The correlation of the results of testing for the rate of formation of basic laparoscopic skills was then analyzed.

Results. According to the results of the testing, only 20 % of the physicians showed a result of less than 110 s and were ready for being further taught in intracorporeal suturing techniques. The authors consider that all students and interns/residents and most physicians must start their training in laparoscopic technique from a series of basic exercises. The analysis revealed a correlation between the results of doing exercises 1 and 2 and the number of their repetitions to achieve the needed level ($r = 0.66$).

Conclusion. The single performance of peg transfers and cutting a circle exercises before training could objectively measure the performance of laparoscopic skills, define an individual plan, and optimize the costs of the training.

Key words: manual skills, teaching laparoscopy, laparoscopic simulator, peg transfers, cutting a circle

Введение

Актуальность проблемы обучения специалистов технике лапароскопических вмешательств связана с широким внедрением малоинвазивных технологий в хирургическую практику. Э.А. Галлямов в своей диссертации осветил основные проблемы, касающиеся совершенствования и внедрения высоких технологий эндохирургических вмешательств в клиническую практику. Одной из основных задач в развитии эндоскопических техник является обучение специалистов. На сегодняшний день стоит вопрос о выборе не только эффективной, но и экономически выгодной учебной программы для выработки необходимых мануальных навыков [1–4].

С 21 ноября 2011 г. в нашей стране начал действовать Федеральный закон № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», который предполагает проведение аккредитации специалистов, в том числе оценку уровня мануальных навыков хирургов [5, 6].

21 декабря 2011 г. министром здравоохранения России был подписан приказ об утверждении федеральных государственных требований к структуре основной профессиональной образовательной программы послевузовского профессионального образования. В список обязательных дисциплин, отображенных в программе, включен обучающий симуляционный курс продолжительностью 72 и 108 академических часов для интернов и ординаторов хирургических специальностей соответственно. В настоящее время в России отсутствует утвержденная программа, которая бы регулировала содержание такого симуляционного курса и эффективное использование отведенного времени.

В начале работы в условиях операционной хирург без предварительного тренинга испытывает значительные трудности в координации движений и навигации инструментов, что может привести не только к увеличению продолжительности операции, но и к повреждению внутренних органов и сосудистых структур у пациента. Особенность лапароскопического метода заключается в том, что двухмерное изображение на мониторе вызывает у хирурга пространственный диссонанс, а так называемый «эффект опоры» (рис. 1), формирующийся за счет введения лапароскопических инструментов через фиксированные троакары, вызывает дискоординацию движений. Перед началом освоения лапароскопической техники в условиях операционной и обучением таким сложным мануальным приемам, как наложение интракорпорального шва, необходимо проводить тренировки координации движений и адаптации визуального анализатора к двухмерному изображению на мониторе [7].

История развития симуляционных технологий в лапароскопии прошла путь от картонных коробок, адаптированных для обучения, до сложных дорогостоящих виртуальных тренажеров, при этом эффективная

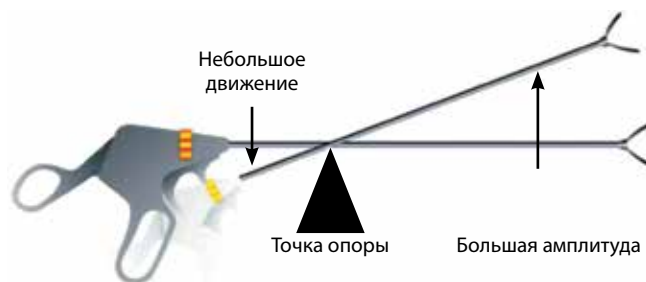


Рис. 1. «Эффект опоры» в лапароскопии

и экономически выгодная модель для выработки необходимых навыков так и не была определена [8–10]. Многие факторы влияют на уровень мануальных навыков курсанта в начале обучения, которые в дальнейшем отражаются на продолжительности и, следовательно, стоимости обучения.

Цель настоящего исследования — оценить влияние начального уровня базовых мануальных навыков на продолжительность обучения.

Материалы и методы

В ходе исследования был проведен анализ западных обучающих программ для тренировки базовых лапароскопических навыков. Большинство из них основаны на упражнениях программы MISTELS (McGill inanimate system for training and evaluation of laparoscopic skills program), разработанной Dr. Fried и коллегами в университете McGill (Монреаль, Канада, 1997).

Упражнение 1 заключается в перекладывании предметов, которое выполняется с помощью 2 лапароскопических диссекторов. В ходе выполнения этого упражнения курсант «привыкает» к лапароскопическим инструментам, развивает пространственное восприятие на двухмерной плоскости экрана монитора и тренирует бимануальные взаимосвязанные манипуляции (рис. 2а).

Упражнение 2 заключается в вырезании круга, нарисованного на лоскуте ткани. На основании навыков, выработанных в ходе выполнения упражнения 1, курсант осваивает владение лапароскопическими ножницами, ассистирование недоминантной рукой, прецизионное резание (рис. 2б).

В симуляционном классе кафедры факультетской хирургии № 1 Московского государственного медикостоматологического университета им. А.И. Евдокимова Минздрава России и учебных центрах врачебной практики PraxiMedica и KarlStorz (г. Москва) прошли обучение 255 человек. Участие в исследовании приняли студенты медицинских вузов, интерны, ординаторы и практикующие врачи хирургических специальностей из России, стран СНГ и Турции. Обучение базовым лапароскопическим навыкам проводилось на коробочковых тренажерах (рис. 3).

Перед обучением проводили тестирование мануальных навыков посредством однократного последо-

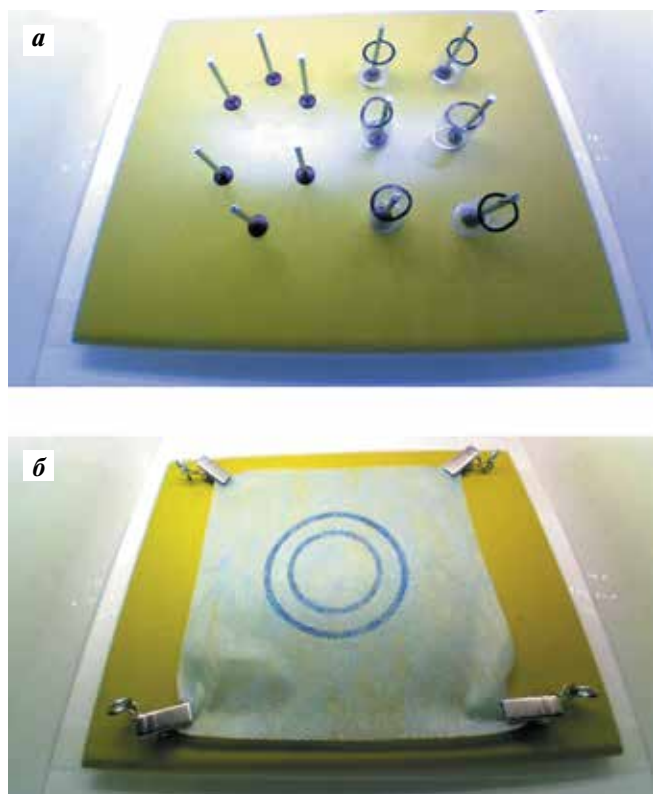


Рис. 2. Изображения на экране: а — для упражнения 1; б — для упражнения 2

вательного выполнения упражнений 1 и 2. Объективно оценивали время выполнения упражнений и количество допущенных ошибок. В упражнении 1 ошибкой считали падение перекладываемого предмета, в упражнении 2 — прорезание линий-ориентиров.

Очевидно, что у каждого слушателя курса на момент начала обучения в зависимости от предыдущего опыта в диагностической эндоскопии и ассистенции на операциях был свой уровень развития мануальных навыков. С учетом этого уровня и в целях экономии временных ресурсов и расходного материала для каждого слушателя разрабатывался индивидуальный план обучения. Так, после тестирования каждый слушатель выполнял упражнение 1 до тех пор, пока не был достигнут необходимый результат. Для каждого упражнения максимальное время его выполнения не должно было превышать 110 с (показатель экспериментально выведен на основе тестирования опытных эндоскопических хирургов). Стабильным считали результат в случае 3 подряд безошибочно выполненных подходов в сроки, равные регламенту или меньше. После успешного прохождения упражнения 1 слушатель курса переходил к упражнению 2, отработав которое, он завершал обучение. По результатам проведенного тестирования мы проанализировали полученные данные и кривые обучения.

Результаты

Результаты проведенного тестирования в виде однократного последовательного выполнения упражнений 1 и 2 представлены в таблице и на рис. 4, 5.

При обработке результатов статистически достоверной разницы между группой студентов и группой интернов/ординаторов не выявлено ($p = 0,099$). Опыт в открытой хирургии, ассистенции на лапароскопических операциях и диагностической эндоскопии в группе практикующих врачей значительно повлиял на результаты тестирования: была выявлена статистически



Рис. 3. Тренажеры для обучения мануальным навыкам: а — фирмы Helago тренинг-центра PraxiMedica; б — разработанный на кафедре факультетской хирургии № 1 МГМСУ им. А.И. Евдокимова; в — фирмы KarlStorz тренинг-центра KarlStorz

значимая разница между группой студентов и группой врачей ($p < 0,01$).

Результаты тестирования по группам

Группа	Упражнение 1		Упражнение 2	
	время выполнения, с	количество безошибочно выполненных, %	время выполнения, с	количество безошибочно выполненных, %
Студенты	282 ± 75*	50,74	385 ± 167*	17,29
Интерны/ординаторы	248 ± 75	64,7	324 ± 139	23,5
Врачи	177 ± 80*	81,10	198 ± 109*	67,76

Примечание. * Различия в группах достоверны при $p < 0,05$.

С учетом большого разброса результатов проведенного тестирования был выполнен внутригрупповой анализ по временным показателям (см. рис. 4, 5).

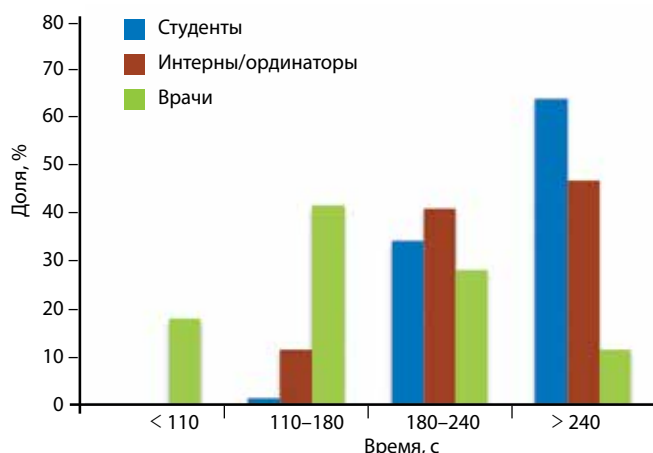


Рис. 4. Упражнение 1: распределение результатов прохождения тестирования

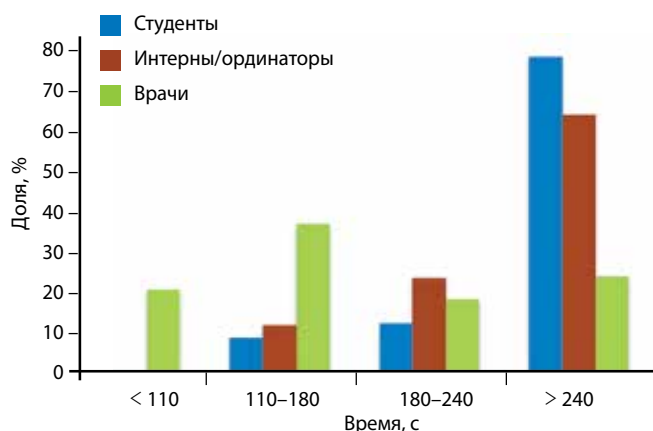


Рис. 5. Упражнение 2: распределение результатов прохождения тестирования

Результаты тестирования посредством выполнения упражнения 1 продемонстрировали, что подавляющее большинство студентов, интернов/ординаторов показали время, превышающее 240 с, в пределах 110 с результатов не было, 20 % курсантов группы врачей показали результат менее 110 с, подавляющее большинство справилось с заданием в течение 110–180 с.

Результаты тестирования посредством выполнения упражнения 2 были схожи с данными, полученными по упражнению 1: статистически достоверной разницы между группами студентов и интернов/ординаторов также не выявлено ($p = 0,16$); в группах студентов и практикующих врачей различия были статистически достоверными ($p < 0,01$). Графики, построенные по данным проведенного тестирования, наглядно показывают средний уровень владения базовыми лапароскопическими навыками. Обращает на себя внимание отсутствие статистически достоверной разницы между группой студентов и группой интернов/ординаторов. Подавляющее большинство студентов при выполнении упражнений 1 и 2 (64 и 79 % соответственно) показали результат более 240 с, в то время как в группе врачей пик приходился на интервал 110–180 с (41,7 и 37,2 % соответственно). В группе врачей 20 % продемонстрировали результаты, соответствующие уверенному владению лапароскопическими навыками (менее 110 с).

При анализе данных была выявлена корреляция между результатами тестирования по упражнениям 1 и 2 в группе студентов ($r = 0,519$) и группе врачей ($r = 0,5$), что говорит об отсутствии необходимости выполнять упражнение 2 при тестировании. После тестирования слушатели курса выполняли упражнение 1 до достижения необходимого результата в 110 с.

На рис. 6 видно, что в первые 6–7 повторений идет значительное улучшение результатов в группе студентов и интернов/ординаторов по сравнению с группой врачей, что наглядно подтверждает влияние опыта в ассистенции и диагностической эндоскопии. После 7-го повторения преимущество группы врачей нивелируется, а кривые обучения принимают схожий характер.

В группе врачей среднее количество повторений для достижения результата 110 с равнялось 6, а в группах студентов и интернов/ординаторов подавляющему большинству курсантов понадобилось до 20 повторений для достижения необходимых результатов.

На рис. 7 представлены данные об обучении прецизионному резанию. Прослеживается значительное улучшение результатов в первые 10 повторений. При этом подавляющее большинство врачей достигли необходимого уровня за 10 повторений, студенты и интерны/ординаторы — в пределах 20 повторений.

Был проведен анализ кривых обучения упражнениям 1 и 2 в группах студентов и врачей в зависимости от результатов исходного тестирования.



Рис. 6. Кривые обучения упражнению 1

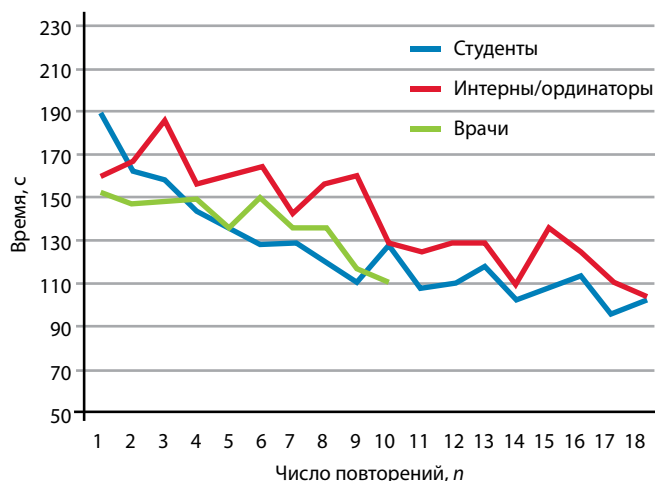


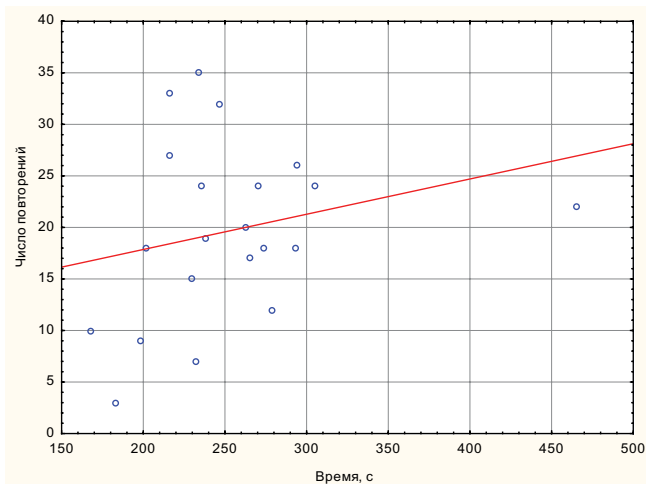
Рис. 7. Кривые обучения упражнению 2

Достижение необходимого временного результата (110 с) при выполнении этих упражнений в группах студентов и врачей напрямую зависело от наличия предыдущего опыта (рис. 8).

Полученная информация дает возможность спланировать дальнейшее обучение слушателя курса в зависимости от результатов тестирования, тем самым создать индивидуальный план, делая процесс обучения максимально эффективным и экономически выгодным.

При анализе результатов в группе врачей, проходивших обучение в симуляционном классе кафедры факультетской хирургии № 1 МГМСУ им. А.Е. Евдокимова и в тренинг-центрах Praxi Medica и Karl Storz, статистически достоверной разницы в количестве повторов упражнения 1 до достижения необходимых результатов не выявлено ($p = 0,096$), что говорит об отсутствии разницы между лапароскопическим тренажером, разработанным на кафедре факультетской хирургии № 1 МГМСУ им. А.Е. Евдокимова, и фирменными тренажерами тренинг-центров KarlStorz и PraxiMedica.

а



б

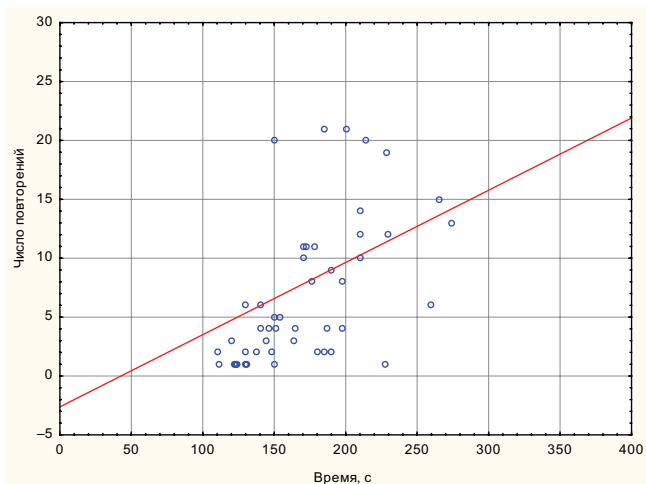


Рис. 8. Корреляция времени выполнения упражнения 1 и числа его повторений для достижения необходимого результата: а – в группе студентов; б – в группе врачей

Выводы

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что обучение лапароскопической методике необходимо начинать с тренировки координации движений и адаптации визуального анализатора. Исследование показало, что базовые упражнения программы MISTELS — эффективный, доступный и легко воспроизводимый инструмент для тренировки координации движений и адаптации визуального анализатора. Проводимое тестирование перед обучением позволило объективно оценить у курсантов уровень владения лапароскопическими навыками, определить индивидуальный план обучения и оптимизировать затраты на обучение. Итоги проведенного тестирования показали, что в группе врачей 20 % имели необходимый уровень владения базовыми мануальными навыками и были готовы к обучению технике интракорпорального шва и ассистенции в условиях опера-

ционной, минуя блок базовых упражнений. Результаты тестирования также показали, что все студенты и интерны/ординаторы должны начинать обучение с блока базовых упражнений (1 и 2). Опыт в открытой

хирургии, ассистенция на лапароскопических операциях и опыт в диагностической эндоскопии в группе врачей значительно повлияли на результаты тестирования и кривую обучения в целом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Брехов Е.И., Репин И.Г., Калинин В.В. и др. Использование симуляционных технологий в процессе подготовки хирургов в клинической ординатуре. Тезисы I съезда РОСОМЕД «Инновационные обучающие технологии в медицине». 2012;30–1. [Brehov E.I., Repin I.G., Kalinnikov V.V. et al. Use of simulation technologies in the process of surgeons' training in the clinical residency. Thesis of the I ROSOMED conference "Innovation Educational Technologies in Medicine". 2012;30–1. (In Russ.)].
2. Гвоздевич В.Д., Козлов А.С., Корнесюк Н.Л. и др. Комплексное использование симуляционных тренажеров в овладении базовыми навыками в оперативной хирургии. Тезисы I съезда РОСОМЕД «Инновационные обучающие технологии в медицине». 2012;33–4. [Gvozdevich V.D., Kozlov A.S., Kornesyuk N.L. et al. Comprehensive use of simulators while possessing basic skills in the operative surgery. Thesis of the I ROSOMED conference "Innovation Educational Technologies in Medicine". 2012;33–4. (In Russ.)].
3. Найговзина Н.Б., Филатов В.Б., Горшков М.Д. и др. Концепция симуляционного обучения в России, общие вопросы. Тезисы I съезда РОСОМЕД «Инновационные обучающие технологии в медицине». 2012;1–5. [Naygovzina N.B., Filatov V.B., Gorshkov M.D. et al. Concept of the simulation training in Russia, general issues. Thesis of the I ROSOMED conference "Innovation Educational Technologies in Medicine". 2012;1–5. (In Russ.)].
4. Коссович М.А., Свистунов А.А., Шубина Л.Б. и др. Обучение лапароскопической хирургии в системе послевузовского профессионального образования врачей. Тезисы I съезда РОСОМЕД «Инновационные обучающие технологии в медицине». 2012;26–8. [Kossovich M.A., Svistunov A.A., Shubina L.B. et al. Teaching of the laparoscopic surgery in the system of the post-graduate professional training of physicians. Thesis of the I ROSOMED conference "Innovation Educational Technologies in Medicine". 2012;26–8. (In Russ.)].
5. Найговзина Н.Б., Филатов В.Б., Горшков М.Д. и др. Общероссийская система симуляционного обучения, тестирования и аттестации в здравоохранении. Тезисы I съезда РОСОМЕД «Инновационные обучающие технологии в медицине». 2012;56. [Naygovzina N.B., Filatov V.B., Gorshkov M.D. et al. All-Russian simulation training, testing and certification system in healthcare. Thesis of the I ROSOMED conference "Innovation Educational Technologies in Medicine". 2012;56. (In Russ.)].
6. Свистунов А.А., Грибков Д.М., Шубина Л.Б. и др. Оценка уровня практической подготовки медицинских специалистов. Тезисы I съезда РОСОМЕД «Инновационные обучающие технологии в медицине». 2012;28–9. [Svistunov A.A., Gribkov D.M., Shubina L.B. et al. Evaluation of the level of the practical training of medical experts. Thesis of the I ROSOMED conference "Innovation Educational Technologies in Medicine". 2012;28–9. (In Russ.)].
7. Веревкин А.Е. Симуляционное обучение эндохирургов. Тезисы I съезда РОСОМЕД «Инновационные обучающие технологии в медицине». 2012;25. [Verevkin A.E. Simulation training of endo-surgeons. Thesis of the I ROSOMED conference "Innovation Educational Technologies in Medicine". 2012;25. (In Russ.)].
8. Праздников Э.Н., Луцевич Э.В., Галлямов Э.А. Унифицированная программа последипломного обучения врачей эндоскопической хирургии. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Всероссийский учебно-научно-методический центр по непрерывному медицинскому образованию. 2001;71. [Prazdnikov E.N., Lutsevich E.V., Gallyamov E.A. Unified profram of the post-graduation training of endoscopic surgeons. Ministry of Health of Russia. All Russian Training Scientific Methodic Center for the Continuous Medical Education. 2001;71. (In Russ.)].
9. Fried G.M., Feldman L.S., Vassiliou M.C. et al. Proving the value of simulation in laparoscopic surgery. Ann Surg 2004;240(3):518–25.
10. Chandrasekera S.K., Donohue J.F., Orley D. et al. Basic laparoscopic surgical training: examination of a low-cost alternative. Eur Urol 2006;50(6):1285–90;1290–1.

Непосредственные результаты комбинированного и комплексного лечения пациентов с низколокализованным раком прямой кишки

А.А. Юдин, В.Т. Кохнюк, Г.И. Колядич

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»; Республика Беларусь, 223040, агрогородок Лесной

Контакты: Антон Александрович Юдин anton_judin@mail.ru

Проблема сфинктеросохраняющих операций (ССО) при низколокализованном (на 0–6 см от анального края) раке прямой кишки (РПК) остается актуальной по сей день.

Цель исследования — повысить количество ССО у пациентов с низколокализованным РПК.

Материалы и методы. Подвергнуты анализу данные о 110 пациентах с низколокализованным РПК, рандомизированных в 3 группы. В 1-й контрольной группе хирургическое вмешательство проводили через 0–3 сут после окончания лучевой терапии (ЛТ) с суммарной очаговой дозой (СОД) 25 Гр. Во 2-й контрольной группе после идентичной ЛТ временной интервал до операции составил 42 ± 3 сут. В 3-й (основной) группе в дополнение к схеме 2-й группы с 1-го дня ЛТ добавили 2 курса монокимиотерапии капецитабином.

Результаты. Полный гистологический ответ был получен только при наличии посттерапевтического интервала у 16,6 % пациентов во 2-й группе и у 12,8 % в основной. Количество ССО составило 40,0 % в 1-й группе, 70,0 % — во 2-й и 77,0 % в основной группе. Послеоперационные осложнения наблюдались у 37,5 % пациентов 1-й группы, у 26,6 % 2-й группы и у 17,9 % больных основной группы.

Выводы. Проведение химиолучевого лечения в предоперационном периоде позволило увеличить количество сфинктеросохраняющих вмешательств без роста числа послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: низколокализованный рак прямой кишки, неоадьювантная лучевая терапия, хирургическое лечение, комбинированное лечение, комплексное лечение, сфинктеросохраняющие операции, монокимиотерапия

DOI: 10.17650/2220-3478-2015-5-4-19-23

Short-term results of combined and complex treatment of patients with low rectal cancer

A.A. Yudin, V.T. Kokhnyuk, G.I. Kolyadich

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus; agro Lesnoy, 223040, Republic of Belarus

The issue of sphincter preservation when low rectal cancer (rectal adenocarcinoma 0–6 cm from marge anal) remains topical.

Objective: to increase the number of sphincter preservation operations in patients with low rectal cancer.

Materials and methods. We analyzed data on 110 patients with low rectal cancer randomized into 3 groups: in the 1st group surgery was performed following 0–3 days after the end of short-term radiotherapy (RT) 25 Gy. In the 2nd group the interval before surgery after the identical RT was 42 ± 3 days. In the 3rd group, in 2 cycles of capecitabine chemotherapy were performed starting on the 1st day of RT.

Results. pCR was observed obly in 2nd and 3rd group: in 16.6 % patients in the 2nd group, and 12.8 % in the study group. The sphincter preservation rate was 40.0 % in the 1st control group, 70.0 % in the 2nd group and 77.0 % in the 3rd group. The postoperative complications rate was 37.5 % in the 1st group, 26.6 % in the 2nd group and 17.9 % in the 3rd group.

Conclusions. Preoperative chemoradiotherapy may increase sphincter preservation rate without increase in the number of postoperative complications.

Key words: low rectal cancer, neoadjuvant radiotherapy, surgical therapy, combined therapy, complex treatment, sphincter preservation surgery, chemotherapy

Введение

В Республике Беларусь отмечается рост заболеваемости раком прямой кишки (РПК). Так, в 2003 г. было зарегистрировано 17,6 новых случаев на 100 тыс. населения, а в 2013 г. — 21,1, что соответствует уровню заболеваемости в большинстве европейских стран [1]. В качестве стандартного неоадьювантного лечения РПК в Беларуси применяют лучевую терапию (ЛТ)

крупными фракциями 5×5 Гр с интервалом перед хирургическим лечением ≤ 72 ч [2].

Основанием для принятия этой схемы лечения послужило шведское исследование, единственное доказавшее эффективность крупнофракционной ЛТ не только за счет снижения частоты местного рецидивирования (с 27 до 11 %; $p < 0,004$), но и по результатам улучшения показателей общей 5-летней выживаемо-

сти (с 48,0 до 58,0 %; $p < 0,004$) с оговоркой, что хирургическое вмешательство не отвечало критериям тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ) [3]. После внедрения хирургической техники ТМЭ эффект от проведения данной схемы ЛТ проявляется только в снижении частоты местных рецидивов с 10,9 до 5,6 % без статистически значимого влияния на общую 5-летнюю выживаемость [4].

РПК является также социальной проблемой, так как его радикальное лечение связано с высоким риском окончательной колостомии. В исследованиях EORTC 22921 и FFCD 9203 частота сфинктеросохраняющих операций (ССО) при РПК, нижний полюс которого был достижим при пальцевом ректальном исследовании, составила 52,8 и 43,2 % соответственно в группах с предоперационной ЛТ обычными фракциями 45 Гр в сочетании с химиотерапией 5-фторурацилом и лейковорином [5, 6].

Частота развития гнойно-септических осложнений (свищ, абсцесс) в малом тазу после ССО колеблется, по данным различных авторов, от 6,3 до 28,0 % [7–12] в зависимости от проведенного неоадьювантного лечения, уровня формирования анастомоза, наличия превентивной стомы, дренажа в малом тазу и подходов к учету послеоперационных осложнений.

Материалы и методы

В отделении онкологической колопроктологии РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова с 2010 г. проводится моноцентровое проспективное рандомизированное исследование. В протокол исследования включены пациенты с аденокарциномой прямой кишки, нижний полюс которой локализуется на 0–6 см выше границы перианальной кожи с глубиной инвазии Т2–Т4а без отдаленных метастазов и первично-множественных злокачественных заболеваний, при отсутствии анального недержания III–IV степени и с риском анестезиологического пособия по шкале Американской ассоциации анестезиологов (American Association of Anaesthetists, ASA) I–III класса.

Пациенты были рандомизированы на 3 группы. В 1-й контрольной группе больные получили предоперационную ЛТ с суммарной очаговой дозой (СОД) 25 Гр (разовая очаговая доза (РОД) — 5 Гр), за которой через 0–3 сут следовало хирургическое вмешательство. Во 2-й контрольной группе пациентам провели идентичную ЛТ с временным интервалом до операции 42 ± 3 сут. В 3-й (основной) группе за 42 ± 3 сут до операции параллельно с идентичной ЛТ назначали монокимиотерапию (МХТ) капецитабином (1000 мг/м^2 2 раза в сутки в течение 14 дней, 2 курса с интервалом 7 дней).

Выбор тактики хирургического вмешательства после окончания неоадьювантной терапии у пациентов, отвечающих критериям включения в протокол, зависел от локализации и глубины инвазии опухоли. При возможности соблюсти дистальный клиренс > 1 см,

отсутствию врастания опухоли в наружный сфинктер заднего прохода по данным трансректального ультразвукового исследования (при предполагаемой глубине инвазии Т2–Т3) или по результатам магнитно-резонансной томографии (при предполагаемой глубине инвазии Т3–Т4) выполняли ССО. При технической возможности соблюдения клиренса > 1 см предпочтение отдавалось формированию механического колоректального анастомоза. В остальных случаях выполняли брюшно-анальную резекцию (БАР) прямой кишки с частичным или полным удалением внутреннего сфинктера.

Вопрос, формировать или нет превентивную стому, решался хирургом, однако большинство ССО были выполнены с ее формированием.

Брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки осуществляли в случае, когда было невозможно выполнение ССО с соблюдением описанных выше онкологических критериев. Техника экстирпации прямой кишки была традиционной (экстралеваторная техника не применялась). Тактика ведения промежностной раны специально не оговаривалась: использовали как тампонирование, так и глухой шов раны. Нагноение глухого шва промежности и длительное (свыше 30 дней после операции) заживление раны после извлечения тампонов расценивали как гнойные осложнения. Дренажирование полости таза осуществляли систематически после всех типов вмешательств. Хирургические вмешательства были выполнены лапаротомическим доступом посредством техники ТМЭ.

Морфологическое исследование проводили с учетом требований, предъявляемых к макропрепарату после ТМЭ: фиксация препарата в растворе формалина целиком, без деформации, с предварительной прокрашенной поверхности висцеральной фасции, макро- и микроскопическим исследованием поперечных срезов.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программы IBM SPSS Statistics 21.0. Проверку на нормальность распределения количественных данных проводили с использованием одновыборочного критерия Колмогорова–Смирнова.

Результаты

В протокол исследования были включены 129 пациентов, страдающих РПК, в соответствии с критериями включения.

В 1-ю контрольную группу рандомизированы 44 пациента: ЛТ СОД 25 Гр (РОД 5 Гр) с последующей операцией через 0–3 сут. Во 2-ю контрольную группу включили 36 пациентов: ЛТ СОД 25 Гр (РОД 5 Гр) с последующей операцией через 42 ± 3 сут. В 3-ю (основную) группу вошли 49 больных: ЛТ СОД 25 Гр (РОД 5 Гр) в сочетании с МХТ капецитабином 1000 мг/м^2 2 раза в сутки с последующей операцией через 42 ± 3 сут. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Из дальнейшего наблюдения исключены 19 пациентов. В связи с несоблюдением сроков лечения из-за сопутствующих заболеваний — 3 пациента из основной группы, 2 — из 2-й контрольной и 1 — из 1-й контрольной. В связи с выявленными интраоперационно отдаленными метастазами из основной и 1-й контрольной групп были выключены по 2 пациента, из 2-й контрольной группы — 3 больных. В связи с интраоперационным выявлением первично-множественного рака кишки дальнейшее наблюдение прекращено у 1 пациента из 1-й контрольной группы и 2 — из основной группы. Две пациентки из основной группы и 1 из 2-й контрольной группы отказались от лечения в рамках научного протокола.

Дальнейшему анализу подверглись данные о 110 пациентах, окончивших лечение согласно протоколу.

В 1-й контрольной группе были подвергнуты анализу данные о 40 пациентах: 27 мужчин и 13 женщин, средний возраст 60,7 (медиана 61,5 ± 9,72) года. Распространенность опухоли перед операцией была расценена как cT2N0M0 у 6 пациентов; cT2N1M0 — у 1; cT3N0M0 — у 19; cT3N1M0 — у 11; cT4aN0—1M0 — у 3 пациентов. Расстояние от периаанальной кожи до нижнего края опухоли в данной группе составило в среднем 3,98 (медиана 4,0 ± 1,39) см. Средняя продолжительность нахождения в стационаре после операции — 14,9 (медиана 13,0) койко-дней.

Во 2-й контрольной группе были подвергнуты анализу данные о 30 пациентах: 20 мужчин и 10 женщин, средний возраст — 57,1 (медиана 56,5 ± 9,08) года. Распространенность опухоли перед операцией была расценена как cT2N0M0 у 4 пациентов; cT2N1M0 — у 1; cT3N0M0 — у 11; cT3N1M0 — у 13; cT4N1M0 — у 1. Расстояние от периаанальной кожи до нижнего края опухоли в данной группе составило 4,1 (медиана 4,0 ± 1,34) см. Средняя продолжительность нахождения в стационаре после операции — 12,8 (медиана 14,0) койко-дней.

В основной группе были подвергнуты анализу данные о 40 пациентах: 24 мужчины и 16 женщин, средний возраст — 56,5 (медиана 58,0 ± 9,25) года. Распространенность опухоли перед операцией была расценена как cT2N0M0 у 2 пациентов; cT3N0M0 — у 15; cT3N1M0 — у 21; cT4aN0M0 — у 2 больных. Расстояние от периаанальной кожи до нижнего края опухоли в данной группе составило 4,12 (медиана 4,0 ± 1,08) см. Средняя продолжительность нахождения в стационаре после операции — 11,7 (медиана 14,0) койко-дней.

Данные о характере проведенных хирургических вмешательств представлены в табл. 1.

Нами получены статистически достоверные данные об увеличении количества ССО в группах с большим посттерапевтическим интервалом ($\chi^2 = 14,47$; $p < 0,001$), достоверно при сравнении 1-й и 2-й контрольных групп ($\chi^2 = 7,25$; $p < 0,007$) и 1-й контрольной и основной ($\chi^2 = 13,09$; $p < 0,001$). Расстояние от края периаанальной кожи до нижнего полюса опухоли при этом

Таблица 1. Характеристика хирургических вмешательств

Характеристика	Группа		
	1-я контрольная, n = 40	2-я контрольная, n = 30	основная, n = 40
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	24	9	9
БАР с частичным или полным удалением внутреннего сфинктера	14	16	26
Чрезбрюшная резекция прямой кишки	2	5	5
ССО, %	40,0 ± 0,6	70,0 ± 0,7	77,0 ± 0,4
Продолжительность операции, (медиана ± стандартное отклонение), мин	196,8 (190,0 ± 42,06)	206,7 (187,5 ± 54,73)	203,6 (200,0 ± 34,24)

в группах статистически не отличалось (медиана 4,0 см). Длительность хирургического вмешательства в группах статистически не отличалась (дисперсионный анализ: $F = 0,478$; $p > 0,05$). Послеоперационной летальности не было.

Послеоперационные осложнения возникли у 31 из 110 пациентов (28 %), большинство из них ($n = 25$) расценены по шкале послеоперационных осложнений по Clavien как осложнения I—II степени. У 6 пациентов отмечена III степень осложнений: спаечная кишечная непроходимость — у 1 пациента; атония мочевого пузыря, потребовавшая эпицистостомии, кровотечение из промежностной раны — у 2; кровотечение из язвы двенадцатиперстной кишки, потребовавшее экстренного вмешательства, и ректовагинальный свищ, потребовавший пластики ректовагинальной перегородки в отдаленном периоде, — по 1 случаю (табл. 2).

В 3 исследуемых группах были выполнены 42 экстирпации. Частота развития гнойно-септических послеоперационных осложнений составила 15 случаев, кровотечения из промежностной раны имели место у 2 пациентов, атония мочевого пузыря, спаечная кишечная непроходимость и кровотечение из язвы двенадцатиперстной кишки — по 1 случаю. Среди пациентов 1-й контрольной группы, перенесших брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки ($n = 24$), нагноение промежностной раны отмечено у 11 больных, кровотечение из промежностной раны и атония мочевого пузыря, кровотечение из язвы и спаечная кишечная непроходимость — по 1 случаю. Во 2-й контрольной группе после брюшно-промежностной экстирпации ($n = 9$) нагноение промежностной раны отмечено

у 3 пациентов, кровотечение из промежностной раны — у 1. В основной группе ($n = 9$) нагноение промежностной раны зарегистрировано у 2 больных (см. табл. 2).

Таблица 2. Характер и частота послеоперационных осложнений

Вид послеоперационного осложнения	Группа		
	1-я контрольная	2-я контрольная	основная
Пневмония	—	2	—
Несостоятельность анастомоза	1	1	5
Нагноение или длительное заживление промежностной раны	11	3	2
Кровотечение из промежностной раны	1	1	—
Атония мочевого пузыря	1	1	—
Прочие (кровотечение из язвы двенадцатиперстной кишки, спаечная кишечная непроходимость)	2	—	—
Всего, n (%)	16 (40,0)	8 (26,6)	7 (17,9)

Было выполнено 56 БАР с полным или частичным удалением внутреннего сфинктера. Несостоятельность анастомоза зарегистрировали у 6 пациентов, пневмонию — у 1, в связи с атонией мочевого пузыря у 1 пациента была сформирована эпицистостома. В 1-й контрольной ($n = 14$) и основной ($n = 26$) группах несостоятельность колоанального анастомоза отмечена у 1 и 4 пациентов соответственно. Во 2-й контрольной группе ($n = 16$) частота встречаемости несостоятельности колоанального анастомоза, атонии мочевого пузыря и пневмонии составила по 1 случаю.

Было выполнено 12 чрезбрюшных резекций прямой кишки. Гнойно-септические послеоперационные осложнения развились у 2 пациентов: у 1 пациента основной группы ($n = 5$) была отмечена несостоятельность швов анастомоза и у 1 пациента 2-й контрольной группы ($n = 5$) — пневмония.

Данные о частоте поражения (≤ 1 мм) латерального края отсечения (ЛКО) и информация о частоте полного гистологического ответа (отсутствие опухолевых клеток в стенке кишки и исследованных лимфатических узлах) представлены в табл. 3.

Практически всегда при выполнении ССО формировали превентивную трансверзостому (в 60 случаях из 68), 4 пациентам из-за технических трудностей при выведении петли поперечной кишки сформировали превентивную илеостому. Илеостомы были ликвидированы у всех пациентов, закрытия превентивной стомы в сроки более 3 мес не произошло у 7 (10 %) пациентов: 2 — в 1-й контрольной группе; 1 — во 2-й и 4 — в основной.

Таблица 3. Данные о поражении ЛКО и полном гистологическом ответе

Параметр морфологического исследования	Группа			Всего
	1-я контрольная	2-я контрольная	основная	
Количество адекватных морфологических исследований	36	30	39	105
ЛКО ≤ 1 мм, n (%)	6 (16,6)	1 (3,3)	8 (20,5)	15 (14,2)
урT0N0, n (%)	—	5 (16,6)	5 (12,8)	10 (9,2)

Примечание. урT0N0 — полный гистологический ответ.

Обсуждение

Предоперационная неoadъювантная ЛТ в сочетании с МХТ фторпиримидинами применяется давно, однако в условиях дефицита времени на лечение и ограничения доступа пациентов к длительному амбулаторному лечению представляется привлекательной идея о применении ЛТ крупными фракциями в изоквивалентной дозе, что приводит к сокращению общего времени лечения на 3–4 нед.

В исследовании К. Вуйко и соавт. сравнили группу пациентов после «короткой» ЛТ с временным интервалом до операции 7 сут с группой ЛТ стандартными фракциями в сочетании с 5-фторурацилом и с интервалом до операции 1,5 мес. Результаты были неоднозначными: число полных гистологических ответов было ниже в группе без длительного посттерапевтического интервала (0,7 % против 16,1 %), однако количество ССО при этом было сопоставимо (61,2 % против 58,0 %), также не было статистически значимой разницы в общей и безрецидивной выживаемости [13].

Настоящее исследование показывает преимущество повышенного посттерапевтического интервала при проведении предоперационной ЛТ крупными фракциями: при расположении нижнего полюса опухоли в нижеампулярном отделе уменьшение размеров опухоли или полный гистологический ответ на неoadъювантную терапию дают возможность расширить показания к выполнению ССО.

Следует отметить, что в нашем исследовании возможность выполнить чрезбрюшинную резекцию при локализации рака в нижеампулярном отделе возникала чаще при полном гистологическом ответе в группах с посттерапевтическим интервалом (в 50,0 % случаев). В настоящее время широкое распространение получает техника экстралеваторной экстирпации прямой кишки. При анализе литературы нужно обращать внимание на характер применяемой техники, так как непосредственные результаты этих двух видов вмешательств могут отличаться. Наиболее часто после экстирпации прямой кишки встречаются осложнения со стороны промежностной раны.

В испанском мультицентровом исследовании после традиционной экстирпации прямой кишки в группе из 457 пациентов общая частота послеоперационных осложнений составила 52,3 %, а частота осложнений со стороны послеоперационной раны — 26,0 % [14].

Недавно опубликованный метаанализ 32 исследований показал, что после проведения неoadъювантной ЛТ проблемы с заживлением промежностной раны имелись у 30,2 % больных после традиционной экстирпации прямой кишки, без ЛТ — у 15,3 % пациентов [15].

Наибольшее количество гнойно-септических послеоперационных осложнений возникает после экстирпации прямой кишки (нагноение или длительное заживление, кровотечение), что, возможно, объясняется развитием постлучевых реакций в облученных тканях в послеоперационном периоде (в нашем исследовании применимо только к группе пациентов без посттерапевтического интервала, где выполнено наибольшее количество экстирпаций).

По данным мультицентрового анализа, включившего данные ведущих исследований (Swedish rectal cancer trial, Dutch TME trial, CAO/ARO/AIO-94 trial, EORTC 22921 trial, Polish rectal cancer trial), частота симптомной несостоятельности колоректального анастомоза была статистически выше в группе пациентов без превентивной стомы, чем с ее наличием (11,6 % против 7,8 %; $p = 0,002$) [16].

По данным исследования Е. Rullier и соавт., посвященного хирургическому лечению низколокализованного РПК, гнойно-септические осложнения в малом тазу после интерсфинктерных резекций отмечены у 15 (16,3 %) из 92 пациентов (расхождение швов анастомоза, ректовагинальный свищ и изолированный абсцесс) [9].

С учетом того, что превентивная стома в нашем исследовании формировалась почти у всех (94,0 %) пациентов, частота развития осложнений (10,4 %) в малом тазу после выполнения ССО не отличается от данных, приведенных в литературе.

Выводы

Шестинедельный посттерапевтический интервал после крупнофракционной ЛТ позволил увеличить количество ССО при низколокализованном РПК с 40,0 до 70,0 %, а сочетание ЛТ с МХТ капецитабином — до 77,0 %.

Послеоперационной летальности не было. Послеоперационные осложнения возникли у 28,0 % пациентов, в большинстве случаев — I–II степени по Clavien.

В случае выполнения ССО частота инфекционных осложнений в зоне анастомоза составила 10,4 %.

Наиболее частым инфекционным осложнением в зоне хирургического вмешательства являлось нагноение или длительное вторичное заживление промежностной раны после экстирпации прямой кишки — у 35,7 % пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2004–2013). Под ред. О.Г. Суконко. Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2014. 382 с. [Okeanov A.E., Moiseev P.I., Levin L.F. Statistics of oncological diseases in the Republic of Belarus (2004–2013). Ed. by O.G. Sukonko. Minsk: N.N. Alexandrov SSPP of Oncology and Medical Radiology, 2014. 382 p. (In Russ.).]
2. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований. Под ред. О.Г. Суконко, С.А. Красного. Сборник научных статей. Вып. 2. Минск, 2012. 506 с. [Algorithms of diagnostics and treatment of malignant neoplasms. Ed. by: O.G. Sukonko, S.A. Krasnyi. Collection of scientific articles. Issue 2. Minsk, 2012. 506 p. (In Russ.).]
3. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish rectal cancer trial. N Engl J Med 1997;336(14):980–7.
4. Kapiteijn E., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. N Engl J Med 2001;345(9):638–46.
5. Bosset J.F., Collette L., Calais G. et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. N Engl J Med 2006;355(11):1114–23.
6. Gerard J.P., Conroy T., Bonnetain F. et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3–4 rectal cancers: results of FFCD 9203. J Clin Oncol 2006;24(28):4620–5.
7. Peeters K.C., Tollenaar R.A., Marijnen C.A. et al. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. Br J Surg 2005;92(2):211–6.
8. Gastinger I., Marusch F., Steinert R. et al. Protective defunctioning stoma in low anterior resection for rectal carcinoma. Br J Surg 2005;92(9):1137–42.
9. Rullier E., Laurent C., Bretagnol F. et al. Sphincter-saving resection for all rectal carcinomas: the end of the 2-cm distal rule. Ann Surg 2005;241(3):465–9.
10. Branagan G., Finnis D. Prognosis after anastomotic leakage in colorectal. Dis Colon Rectum 2005;48(5):1021–6.
11. Beppu N., Matsubara N., Noda M. et al. A “high tie” confers an increased risk of anastomotic leakage for lower rectal cancer surgery in patients treated with preoperative radiotherapy. Surg Today 2015;45(5):600–5.
12. Rutegård M., Hemmingsson O., Matthiessen P. et al. High tie in anterior resection for rectal cancer confers no increased risk of anastomotic leakage. Br J Surg 2012;99(1):127–32.
13. Bujko K., Nowacki M.P., Nasierowska-Guttmejer A. et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs conventionally fractionated radiochemotherapy. Radiother Oncol 2004;72(1):15–24.
14. Ortiz H., Ciga M.A., Armendariz P. et al. Multicentre propensity score-matched analysis of conventional versus extended abdominoperineal excision for low rectal cancer. Br J Surg 2014;101(7):874–82.
15. Musters G.D., Buskens C.J., Bemelman W.A. et al. Perineal wound healing after abdominoperineal resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Dis Colon Rectum 2014;57(9):1129–39.
16. den Dulk M., Marijnen C.A., Collette L. et al. Multicentre analysis of oncological and survival outcomes following anastomotic leakage after rectal cancer surgery. Br J Surg 2009;96(9):1066–75.

Пероральные фторпиримидины в предоперационной химиолучевой терапии больных операбельным раком прямой кишки

Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачёв, А.Г. Малихов, С.С. Гордеев, А.Г. Перевошиков, В.А. Алиев, Д.В. Кузьмичёв, И.Ш. Татаев, Ж.М. Мадьяров, А.И. Овчинникова, Ю.Ю. Ковалёва

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Сергей Сергеевич Гордеев ss.netoncology@gmail.com

Введение. Целью данного исследования было сравнить непосредственные и отдаленные результаты короткого курса предоперационной химиолучевой терапии у больных раком прямой кишки, получавших капецитабин или тегафур.

Материалы и методы. В исследование включались пациенты с гистологически верифицированным раком прямой кишки стадий T3N0M0, T2–3N1–2M0, которым проводилась предоперационная лучевая терапия 5×5 Гр с использованием локальной гипертермии 41–45°C в 3–5-й дни и введение метронидазола 10 г/м² ректально в 3-й и 5-й дни. Больные были рандомизированы на 2 группы и получали химиотерапию препаратами фторпиримидина: капецитабином 1000 мг/м² 2 раза в сут перорально в 1–14-й дни или тегафуром 400 мг/м² 2 раза в сут перорально в 1–21-й дни. Оценивали токсичность терапии, лечебный патоморфоз, частоту сфинктеросохраняющих операций и отдаленные результаты.

Результаты. За 2011–2013 гг. в исследование включили 30 пациентов в группу капецитабина и 26 – в группу тегафура. Общая токсичность составила 36,7 и 50,0 % соответственно ($p = 0,42$), диарея III степени (наиболее частый побочный эффект) – 23,1 и 6,7 % соответственно ($p = 0,13$). Лечебный патоморфоз III–IV степени отмечался у 53,3 % пациентов, получавших капецитабин, и 34,6 % пациентов, получавших тегафур ($p = 0,12$). Сфинктеросохраняющие операции выполнены 100 и 84,6 % пациентов соответственно ($p = 0,04$). Медиана наблюдения составила 32,2 и 31,6 мес в группах капецитабина и тегафура соответственно. Трехлетняя общая выживаемость в группах капецитабина и тегафура составила 95,4 и 82,1 % ($p = 0,13$) соответственно, безрецидивная выживаемость – 91 и 74 % ($p = 0,029$) соответственно.

Выводы. Оба фторпиримидина продемонстрировали схожие непосредственные результаты лечения, отмечена тенденция к лучшим непосредственным результатам в группе капецитабина.

Ключевые слова: рак прямой кишки, химиолучевая терапия, фторпиримидины, капецитабин, тегафур, сфинктеросохраняющие операции

DOI: 10.17650/2220-3478-2015-5-4-24-30

Oral fluoropyrimidines in preoperative chemoradiotherapy for operable rectal cancer

Yu. A. Barsukov, S. I. Tkachyov, A. G. Malikhov, S. S. Gordeev, A. G. Perevoshchikov, V. A. Aliev,
D. V. Kuz'michyov, I. Sh. Tataev, Zh. M. Mad'yarov, A. I. Ovchinnikova, Yu. Yu. Kovalyova

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Background. The aim of this study was to compare short and long-term outcomes after neoadjuvant short-course chemoradiotherapy with capecitabine or tegafur for operable rectal cancer.

Materials and methods. Patients with histologically verified T3N0M0, T2–3N1–2M0 rectal cancer, who underwent 5×5 Gy neoadjuvant radiotherapy with local 41–45°C hyperthermia on days 3–5 and metronidazole 10 g/m² per rectum days 3, 5 were randomized to receive capecitabine 1000 mg/m² bid per os days 1–14 or tegafur 400 mg/m² bid per os days 1–21. Toxicity, tumor regression, sphincter preservation rate and long-term outcomes were analyzed.

Results. During 2011–2013 26 patients were included in the tegafur group and 30 – in capecitabine group. Overall toxicity was 50 % in the tegafur arm and 36.7 % in the capecitabine arm ($p = 0.42$), grade III–IV toxicity (diarrhoea was the most common grade 3+ event) was observed in 23.1 % and 6.7 % ($p = 0.13$) patients accordingly. Grade III–IV tumor regression was observed in 34.6 % patients, who received tegafur and 53.3 % ($p = 0.12$) patients who received capecitabine. Sphincter-sparing surgery was performed in 84.6 % and 100 % ($p = 0.04$) patients who received tegafur and capecitabine accordingly. Median follow-up was 31.6 and 32.2 months accordingly. 3-year overall survival in capecitabine and tegafur arms was 95.4 and 82.1 % ($p = 0.13$), 3-year disease-free survival – 91 and 74 % ($p = 0.029$).

Conclusions. Both fluoropyrimidines demonstrated comparable short-term outcomes with a tendency to better results in the capecitabine arm.

Key words: rectal cancer, chemoradiotherapy, fluoropyrimidines, capecitabine, tegafur, sphincter-sparing surgery

Введение

На современном этапе развития онкопроктологии успехи в лечении больных раком прямой кишки (РПК)

неразрывно связаны с реализацией комбинированных программ лечения с использованием неoadъювантной лучевой терапии (ЛТ) или химиолучевой терапии (ХЛТ).

Однако, по результатам многочисленных рандомизированных исследований, применение только неоадьювантной ЛТ позволило достичь лишь локорегионарного контроля заболевания при отсутствии улучшения отдаленных результатов лечения и различий в частоте отдаленного метастазирования [1–4]. Поэтому дальнейший прогресс в этом направлении основывается на повышении эффективности ЛТ в комбинированном лечении с применением современной системной цитотоксической терапии как в целях радиосенсибилизации опухоли, так и для воздействия на диссеминированные опухолевые клетки.

Благодаря современным достижениям радиобиологии наметился ряд перспективных направлений в повышении эффективности лучевого компонента комбинированного метода лечения: использование нетрадиционных режимов фракционирования [5]; увеличение дозы облучения или применение различных радиомодификаторов (в первую очередь, радиосенсибилизаторов гипоксических клеток [6, 7]), а также радиопротекторов [8] и усовершенствование методик их подведения; поиск эффективных сочетаний ЛТ и химиотерапии (ХТ) [9–12].

Успех ЛТ зависит от радиочувствительности опухоли, которая значительно варьирует у разных пациентов. Увеличить дозу облучения возможно при более точном подведении к мишени (т. е. путем совершенствования методики облучения), или используя корпускулярные излучения (нейтроны, протоны, позитроны, пи-мезоны, бета-частицы), или оптимизируя пространственно-временное распределение дозы ионизирующей радиации. Ограничением увеличения дозы облучения в целях повышения радиочувствительности опухоли является невозможность превышения установленных суммарных доз облучения из-за высокого риска развития тяжелых токсических реакций.

Повысить радиочувствительность опухолевых клеток без увеличения суммарной дозы облучения возможно с помощью радиомодификаторов [9–12]. В этом качестве могут использоваться как различные химические соединения (лекарственные препараты), так и физические факторы (например, гипертермия).

G.G. Steel и M.J. Peckham выделили 4 основных направления терапевтического взаимодействия ЛТ и лекарственной терапии [13, 14].

1. Пространственное взаимодействие, при котором ЛТ и лекарственный препарат воздействуют на различные анатомические области и их применение имеет различные цели. Например, повышение системного контроля за счет использования химиопрепарата и локального контроля за счет проведения ЛТ.

2. Разделение профилей токсичности: используются 2 различных метода лечения (лекарственный и лучевой), но они имеют различный профиль токсичности, за счет чего общая переносимость лечения не ухудшается.

3. Защита здоровых тканей. Например, применение амифостина в качестве радиопротектора [8].

4. Повышение эффективности комбинированного лечения за счет синергического воздействия ЛТ и ХТ. Это основной и наиболее изучаемый вид модификации радиационного воздействия.

В России первый опыт применения радиосенсибилизации для повышения эффективности ЛТ при РПК принадлежит проф. В.И. Кнышу [15]. В своей докторской диссертации в 1979 г. он описал метод адресной доставки 5-фторурацила в катетеризированную верхнюю ректальную артерию во время проведения курса ЛТ. Несмотря на достигнутое улучшение результатов лечения, у значительного числа пациентов опухоли оставались неоперабельными, а техническая сложность исполнения лимитировала широкое применение описанной схемы лечения.

В целях оценки радиосенсибилизирующих свойств лекарственных препаратов проведен ряд клинических испытаний III фазы, в ходе которых доказана эффективность лишь фторпиримидинов (в частности фторурацила) [16–18], однако перспективные результаты получены и для некоторых других препаратов [19, 20]. Доказательством их эффективности в качестве радиомодификаторов в процессе ЛТ при комплексном лечении служат публикации, где полный клинический и патоморфологический ответ был зарегистрирован у 5–35 % пациентов [19–21]. Однако у большей части больных не удается добиться выраженного ответа на ХЛТ, что говорит о невысоком потенциале применяемых лекарственных препаратов.

Одним из методов борьбы с радиорезистентностью опухоли является поиск новых лекарственных средств (как цитостатиков, так и таргетных), обладающих выраженными радиосенсибилизирующими свойствами. Другим принципиально новым направлением повышения радиосенсибилизации является совместное применение этих препаратов с радиомодификаторами в процессе неоадьювантной ЛТ. Такую концепцию в 1982 г. предложил проф. С.П. Ярмоненко, обозначив ее как «программу полирадиомодификации» [22]. Эта концепция является одним из наиболее перспективных методов повышения эффективности лучевого и лекарственного компонентов комплексной программы лечения РПК за счет синергизма (аддитивности) радиосенсибилизирующих эффектов при использовании нескольких радиомодификаторов (локальной сверхвысокочастотной (СВЧ) гипертермии и внутриректального подведения метронидазола в составе полимерной композиции), усиливающих гибель опухолевых клеток.

Повышение эффективности противоопухолевых препаратов при совместном их применении с электроноакцепторными соединениями (метронидазолом) достигается за счет реализации эффекта хемосенсибилизации [23–25], а действие локальной СВЧ-гипертермии усиливает их биодоступность [26–28].

Применение пероральных фторпиримидинов (капецитабина) имеет сходную клиническую эффективность, более удобно для пациента и может рассматриваться как эквивалентная альтернатива внутривенным инфузиям 5-фторурацила [29–31].

Капецитабин имеет ряд изученных механизмов радиосенсибилизации:

- уменьшение доли радиорезистентных клеток в S-фазе клеточного цикла [32];
- нарушение процесса репарации сублетальных и потенциально летальных повреждений ДНК за счет ингибирования экспрессии мРНК, кодирующей белок ERCC1 [33];
- ЛТ может способствовать усилению селективности действия капецитабина за счет увеличения активности тимидилат фосфорилазы [34];
- увеличение гибели клеток связано с повышением фрагментации ДНК вследствие изменения соотношения дАТФ:дТТФ. ДНК клеток, входящих в синтетическую фазу с низким уровнем тимидина, более подвержена фрагментации и имеет низкий потенциал к репарации сублетальных лучевых повреждений [35–39].

В 2002 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина была разработана программа полирадиомодификации на базе короткого курса ЛТ (разовая очаговая доза (РОД) 5 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 25 Гр) с включением локальной СВЧ-гипертермии в 3–5-й дни ЛТ и новой формы электрооакцепторного соединения метронидазола 10 г/м² в составе полимерной композиции, вводимой внутривенно в 3-й и 5-й дни (патент РФ на изобретение № 2352359) [40].

В последующих публикациях сотрудников хирургического отделения № 3 (онкопроктологии) РОНЦ им. Н.Н. Блохина была доказана эффективность данной схемы лечения в достижении локального контроля

заболевания (снижения частоты рецидивов рака), но без положительной динамики в снижении частоты отдаленного метастазирования [41]. Это послужило основанием для разработки в 2006 г. новой методики комплексного лечения с включением лекарственного препарата капецитабина в программу полирадиомодификации (патент РФ № 2477641) (рис. 1).

Тегафур является аналогом 5-фторурацила для перорального применения, однако его эффективность в схемах ХЛТ в сравнении с капецитабином мало изучена.

Целью нашей работы явилась оценка эффективности комплексного лечения РПК с использованием 2 пероральных фторпиримидинов, включенных в программу полирадиомодификации.

Материалы и методы

В исследование включались пациенты с РПК стадий Т3N0M0, Т2–3N1–2M0, которым планировалось проведение курса предоперационной ЛТ (РОД 5 Гр до СОД 25 Гр). Из исследования исключались больные с тяжелой сопутствующей патологией (> 2 баллов по шкале ECOG), с синхронными или метасинхронными злокачественными новообразованиями, пациенты в возрасте старше 75 лет, беременные и кормящие женщины.

В рамках проспективного рандомизированного исследования больные были разделены на 3 группы. В 1-й группе пациенты получали ХЛТ с РОД 5 Гр до СОД 25 Гр на фоне ХТ капецитабином 2000 мг/м² в сут перорально в 1–14-й дни, 3 сеанса локальной гипертермии в 3–5-й дни, метронидазол 10 г/м² 2 раза в сут ректально в 3-й и 5-й дни (см. рис. 1). Во 2-й группе проводилось аналогичное лечение, но капецитабин был заменен на тегафур 800 мг/м² в сут перорально в 1–21-й дни (рис. 2). В 3-й группе пациенты получали

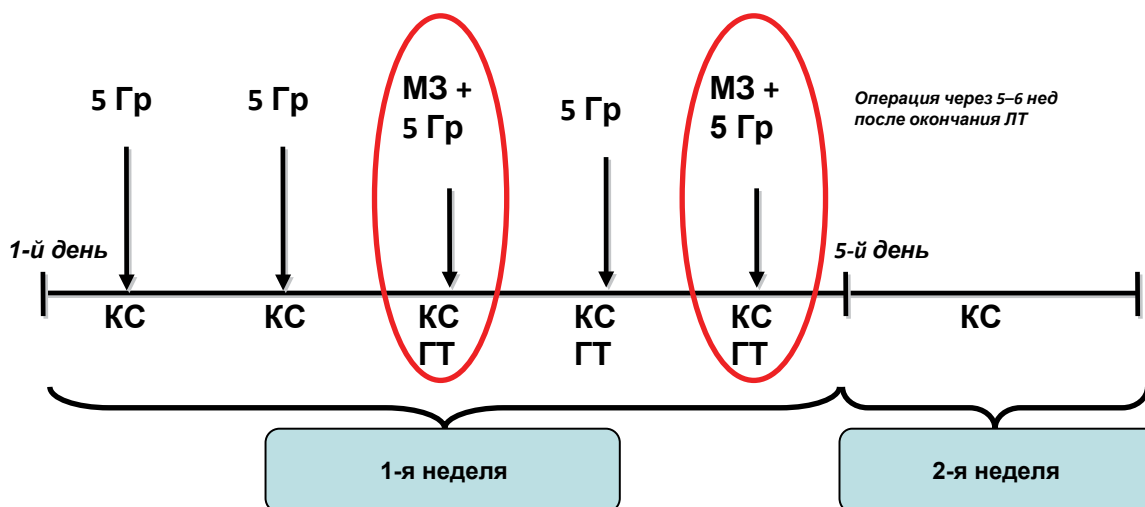


Рис. 1. Комплексная программа лечения с включением капецитабина. МЗ – метронидазол; КС – кортикостероиды; ГТ – гормональная терапия

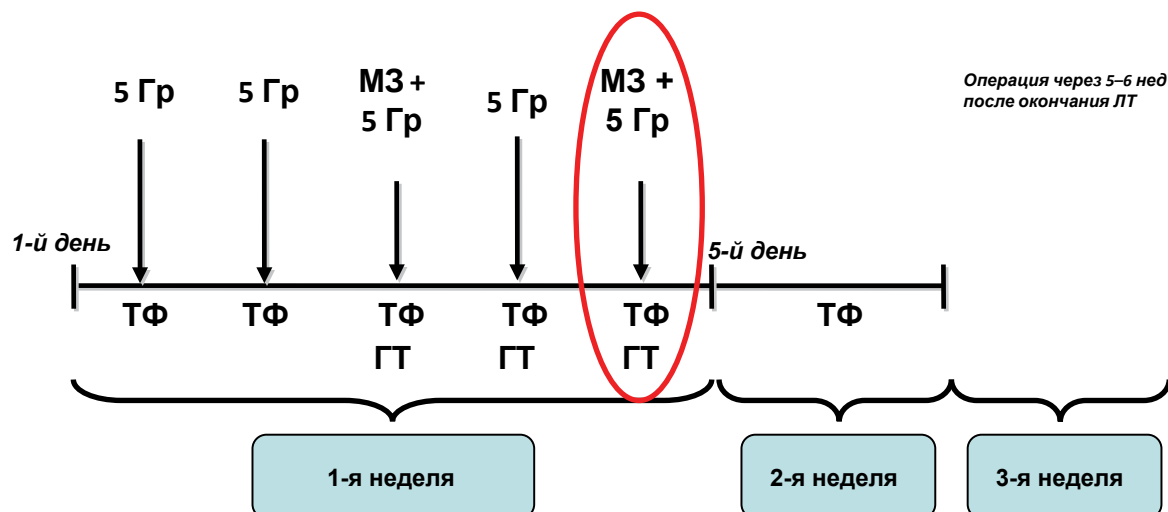


Рис. 2. Комплексная программа лечения с включением фторафура. МЗ — метронидазол; ТФ — тегафур; ГТ — гормональная терапия

ЛТ на фоне ХТ 5-фторурацилом. В настоящий анализ включены только первые 2 группы пациентов, так как проводится сравнение безопасности и эффективности пероральных фторпиримидинов.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica Software версии 7.1 (Statsoft, Tulsa, OK).

Оценивались общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ), токсичность по шкале NCI-CTC v. 3.0, частота достижения лечебного патоморфоза III–IV степени (по Г.А. Лавниковой (1976) и О. Dworak (1997)), частота выполнения сфинктеросохраняющих операций (ССО). БРВ рассчитывали от момента включения пациента в исследование до диагностики рецидива заболевания или смерти больного, ОВ — от момента включения пациента в исследование до его смерти. Достоверность различий в исследуемых группах оценивалась с помощью таблиц сопряжения 2×2 с точным тестом Фишера при двустороннем p . Выживаемость рассчитывалась по методу Каплана–Майера, достоверность различий — по log-rank test. Токсичность лечения определялась от момента начала терапии до дня хирургического вмешательства.

Результаты

С 2011 по 2013 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина 56 пациентам было выполнено комплексное лечение с применением капецитабина (1-я группа, $n = 30$) и тегафура (2-я группа, $n = 26$). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, стадии и локализации опухоли (см. таблицу).

Оценка профиля токсичности показала, что при включении в программу комплексной терапии капецитабина токсичность развилась у 36,7 % пациентов, а при включении тегафура — у 50 % ($p = 0,42$). Все случаи токсичности III степени были представлены диареей, за исключением 1 пациента, у которого од-

новременно отмечались диарея III степени и рвота III степени. Токсичности IV степени не наблюдалось. Частота осложнений III степени составила 6,7 и 23,1 % в 1-й и 2-й группах соответственно ($p = 0,127$).

Лечебный патоморфоз оценивался по шкалам Г.А. Лавниковой (1976) и О. Dworak (1997). Было показано, что III–IV степени патоморфоза выявлены в 50 % случаев при использовании капецитабина ($p = 0,12$) и в 34,6 % случаев в группе тегафура. В то же время

Характеристика исследуемых групп

Характеристика	1-я группа		2-я группа	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Число пациентов	30	100	26	100
Пол:				
мужской	14	46,7	15	57,7
женский	16	53,3	11	42,3
Средний возраст, лет	52,9		57,0	
Медиана возраста, лет	30–70		24–79	
Морфологическое строение:				
высокодифференцированная аденокарцинома	1	3,3	1	3,8
умеренно дифференцированная аденокарцинома	24	80,0	24	92,4
слизеообразующая аденокарцинома	5	16,7	—	—
перстневидноклеточный рак	—	—	1	3,8
Локализация:				
нижнеампулярный	11	36,7	12	46,2
среднеампулярный	14	46,7	11	42,3
верхнеампулярный	5	16,6	3	11,5
Стадия:				
cT2N0M0	2	6,7	2	7,7
cT3N0M0	11	36,7	10	38,5
cT2N+M0	—	—	2	7,7
cT3N+M0	17	56,6	12	46,1

IV степень патоморфоза при использовании капецитабина и тегафура отмечена у 6 (20 %) и 2 (7,7 %) пациентов соответственно ($p = 0,26$). При этом ССО после проведенного лечения выполнены у 100 и 84,6 % пациентов соответственно ($p = 0,04$), а послеоперационные осложнения развились у 3 (10 %) и 2 (7,7 %) больных ($p = 1$).

Медиана наблюдения в группе капецитабина составила 32,2 мес, а в группе тегафура – 31,6 мес. ОВ при комплексном лечении представлена на рис. 3 – 95,4 и 82,1 % ($p = 0,13$) соответственно, БРВ была 91 и 74 % ($p = 0,029$) соответственно (рис. 4).

Достоверных различий по показателям ОВ при комплексном лечении больных РПК с использованием капецитабина и тегафура не получено. БРВ была выше в 1-й группе. За указанные сроки наблюдения после применения капецитабина не выявлено локорегионарных рецидивов, у 1 (3,3 %) пациента отмечены отдаленные метастазы. В группе тегафура выявлен 1 (3,8 %) рецидив и 7 (26,9 %) случаев отдаленного метастазирования.

Обсуждение

Данное исследование является первым, в котором проводится сравнительная оценка тегафура и капецитабина в схемах ХЛТ 5 × 5 Гр. Значительным ограничением в нашей работе является небольшой объем исследуемых групп, который не позволяет оценить достоверность различий между ними. Тем не менее, по предварительным данным, отмечена незначительная тенденция к более высоким показателям лечебного патоморфоза и низкой частоте побочных эффектов в группе больных, получавших капецитабин. Единственным достоверным различием между группами в рамках анализа непосредственных результатов была частота ССО. В группе капецитабина всем пациентам (100 %) выполнены ССО. Тем не менее этот факт с большей вероятностью является случайным и объясняется небольшим объемом исследуемых групп, так как планирование операций основывалось в первую очередь на исходной распространенности и локализации опухоли. Однако необходимо дальнейшее мониторингирование данных групп пациентов для получения более объективных сведений.

В нашем исследовании полной регрессии опухоли удалось добиться у 20 и 7,7 % пациентов в группах капецитабина и тегафура при проведении короткого курса ЛТ. Эти данные сопоставимы и даже превосходят те, которые были получены при использовании пролонгированной ХЛТ в польском и трансасманском исследованиях соответственно [42, 43]. В японском исследовании, в котором изучалась схожая схема лечения с гиперфракционированным коротким курсом ХЛТ 25 Гр на фоне применения перорального фторпиримидина S1, частота полного морфологического ответа составила только 7,1 % [44]. При этом осложнения III степени встречались довольно редко (6,7

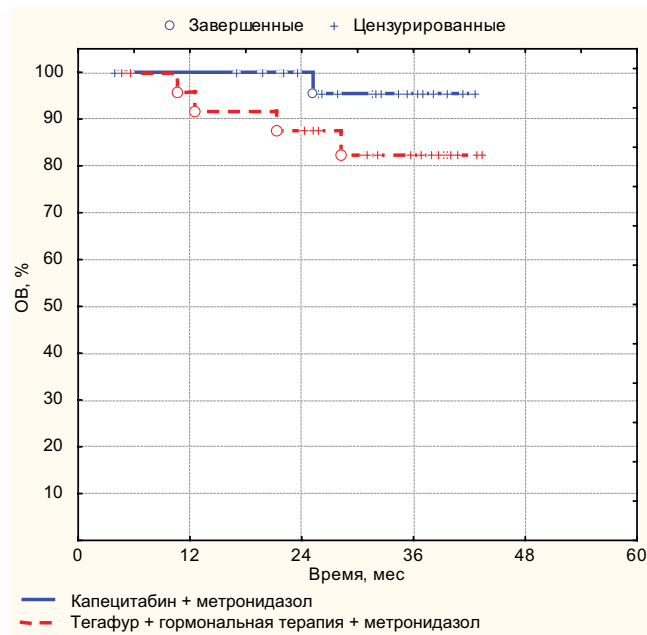


Рис. 3. ОВ при комплексном лечении капецитабином и тегафуrom



Рис. 4. БРВ при комплексном лечении капецитабином и тегафуrom

и 23,1 % в 1-й и 2-й группах соответственно). Частота токсичности III–IV степени в группе капецитабина была 6,7 %, в исследованиях пролонгированной ХЛТ на фоне фторпиримидинов – 8,0 % [45, 46]. Возможность достижения схожих непосредственных результатов после пролонгированных и коротких курсов ХЛТ ранее не была продемонстрирована другими авторами.

БРВ в нашем исследовании была достоверно выше в группе капецитабина за счет меньшей частоты развития отдаленных метастазов. Оба исследуемых препа-

рата применялись в сопоставимых дозировках и имеют схожий механизм действия. Наличие значимого преимущества в оказании системного эффекта у одного из препаратов маловероятно. Следует предположить, что такое наблюдение объясняется небольшим объемом исследу-

емой группы и малой прослеженностью пациентов. Таким образом, созданные варианты комплексной терапии обладают выраженным локальным контролем, приемлемым профилем токсичности и совместимы с любым видом оперативного вмешательства на прямой кишке.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. van Gijn W., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011;12(6):575–82.
2. Folkesson J., Birgisson H., Pahlman L. et al. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5644–50.
3. Sebag-Montefiore D., Stephens R.J., Steele R. et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009;373(9666):811–20.
4. Quirke P., Steele R., Monson J. et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG C016 randomised clinical trial. *Lancet* 2009;373(9666):821–8.
5. Koukourakis M.I., Simopoulos C., Pitiakoudis M. et al. Hypofractionated accelerated radiotherapy, cytoprotection and capecitabine in the treatment of rectal cancer: a feasibility study. *Anticancer Res* 2008;28(5B):3035–40.
6. Gray L.H., Conger A.D., Ebert M. et al. The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Br J Radiol* 1953;26(312):638–48.
7. Дарьялова С.Л., Поляков П.Ю., Киселева Е.С. и др. Метронидазол при лучевом лечении злокачественных новообразований. *Медицинская радиология* 1986;(7):6–13. [Dar'yalova S.L., Polyakov P.Yu., Kiseleva E.S. et al. Metronidazole in the radiation therapy of malignant tumors. *Meditsinskaya radiologiya = Medical Radiology* 1986;(7):6–13. (In Russ.)].
8. Coleman C.N., Turrisi A.T. Radiation and chemotherapy sensitizers and protectors. *Crit Rev Oncol Hematol* 1990;10(3):225–52.
9. Бердов Б.А., Невольских А.А., Ерыгин Д.В., Титова Л.Н. Лечение местно-распространенного рака прямой кишки. *Вопросы онкологии* 2007;5(53):578–83. [Berdov B.A., Nevolskikh A.A., Erygin D.V., Titova L.N. Treatment of the local rectal cancer. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2007;5(53):578–83. (In Russ.)].
10. Ерыгин Д.В., Бердов Б.А., Невольских А.А. и др. Местно-распространенный рак прямой кишки — пути улучшения результатов лечения. В сб.: *Материалы I съезда колопроктологов СНГ*. Ташкент, 2009. С. 149–50. [Erygin D.V., Berdov B.A., Nevolskikh A.A. et al. Local rectal cancer — ways of treatment results' improvement. In: *Materials of the I conference of CIS coloproctologists*. Tashkent, 2009. Pp. 149–50. (In Russ.)].
11. Голдобенко Г.В. Лучевая терапия в клинической онкологии: достижения, проблемы и перспективы. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 1999;10(1):3–7. [Goldobenko G.V. Radial therapy in clinical oncology: achievements, problems and prospects. *Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Herald of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS*. 1999;10(1):3–7. (In Russ.)].
12. Ткачев С.И., Нечушкин М.И., Юрьева Т.В. и др. Развитие методов лучевого лечения в начале XXI века в ГУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2007;(10):9–13. [Tkachev S.I., Nechushkin M.I., Yur'eva T.V. et al. Development of radial treatment methods in the beginning of the XXI century in the SE N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskih nauk = Herald of the Russian Academy of Medical Science* 2007;(10):9–13. (In Russ.)].
13. Steel G.G. The search for therapeutic gain in the combination of radiotherapy and chemotherapy. *Radiother Oncol* 1988;11(1):31–53.
14. Steel G.G., Peckham M.J. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: the concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5(1):85–91.
15. Кныш В.И. Клиническое течение, диагностика и современное состояние лечения рака прямой кишки. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1979. [Knysh V.I. Clinical treatment, diagnosis and modern status of the rectal cancer treatment. *Author's abstract of thesis ... of doctor of medical sciences*. Moscow, 1979. (In Russ.)].
16. Bosset J.F., Calais G., Mineur L. et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results — EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5620–7.
17. Bosset J.F., Collette L., Calais G. et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(11):1114–23.
18. Gérard J.P., Conroy T., Bonnetain F. et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3–4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24(28):4620–5.
19. Rischin D., Peters L., Fisher R. et al. Tirapazamine, Cisplatin, and Radiation versus Fluorouracil, Cisplatin, and Radiation in patients with locally advanced head and neck cancer: a randomized phase II trial of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG 98.02). *J Clin Oncol* 2005;23(1):79–87.
20. Kjellström J., Kjellén E., Johnsson A. *In vitro* radiosensitization by oxaliplatin and 5-fluorouracil in a human colon cancer cell line. *Acta Oncol* 2005;44(7):687–93.
21. Barsukov Y.A., Gordeyev S.S., Tkachev S.I. et al. Phase II study of concomitant chemoradiotherapy with local hyperthermia and metronidazole for locally advanced fixed rectal cancer. *Colorectal Dis* 2013;15(9):1107–14.
22. Ярмоненко С.П. Полирадиомодификация как новый подход к повышению эффективности лучевой терапии опухолей. В кн.: *Радиомодификаторы в лучевой терапии опухолей*. Обнинск, 1982. С. 126–7. [Yarmonenko S.P. Polyradiomodification as new approach to the enhancement of the efficiency of the radial therapy of tumors. In: *Radiomodifiers in the radial therapy of tumors*. Obninsk, 1982. Pp. 126–7. (In Russ.)].
23. Hahn G.M., Shiu E.C. Effect of pH and elevated temperatures on the cytotoxicity of some chemotherapeutic agents on Chinese hamster cells *in vitro*. *Cancer Res* 1983;43(12 Pt 1):5789–91.
24. Miller R.C., Richards M., Baird C. et al. Interaction of hyperthermia and chemotherapy agents; cell lethality and oncogenic potential. *Int J Hyperthermia* 1994;10(1):89–99.
25. Takemoto M., Kuroda M., Urano M. et al. The effect of various chemotherapeutic agents given with mild hyperthermia on different types of tumours. *Int J Hyperthermia* 2003;19(2):193–203.

26. Meyer D.E., Kong G.A., Dewhirst M.W. et al. Targeting a genetically engineered elastin-like polypeptide to solid tumors by local hyperthermia. *Cancer Res* 2001;61(4):1548–54.
27. Ohno S., Siddik Z.H., Kido Y. et al. Thermal enhancement of drug uptake and DNA adducts as a possible mechanism for the effect of sequencing hyperthermia on cisplatin-induced cytotoxicity in L1210 cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;34(4):302–6.
28. Fujiwara K., Kohno I., Sekiba K. Therapeutic effect of hyperthermia combined with chemotherapy on vulvar and vaginal carcinoma. *Acta Med Okayama* 1987;41(2):55–62.
29. de la Torre A., Garcia-Berrocal M.I., Arias F. et al. Preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: randomized trial comparing oral uracil and tegafur and oral leucovorin vs. intravenous 5-fluorouracil and leucovorin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1):102–10.
30. Glynne-Jones R., Dunst J., Sebag-Montefiore D. The integration of oral capecitabine into chemoradiation regimens for locally advanced rectal cancer: how successful have we been? *Ann Oncol* 2006;17(3):361–71.
31. Kim J.S., Kim J.S., Cho M.J. et al. Comparison of the efficacy of oral capecitabine versus bolus 5-FU in preoperative radiotherapy of locally advanced rectal cancer. *J Korean Med Sci* 2006;21(1):52–7.
32. Byfield J.E. 5-Fluorouracil radiation sensitization — a brief review. *Invest New Drugs* 1989;7(1):111–6.
33. Ojima E., Inoue Y., Watanabe H. et al. The optimal schedule for 5-fluorouracil radiosensitization in colon cancer cell lines. *Oncol Rep* 2006;16(5):1085–91.
34. Sawada N., Ishikawa T., Sekiguchi F. et al. X-ray irradiation induces thymidine phosphorylase and enhances the efficacy of capecitabine (Xeloda) in human cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 1999;5(10):2948–53.
35. Lawrence T.S., Burke R., Davis M.A. Lack of effect of TP53 status on fluorodeoxyuridine-mediated radiosensitization. *Radiat Res* 2000;154(2):140–4.
36. Hwang H.S., Davis T.W., Houghton J.A. et al. Radiosensitivity of thymidylate synthase-deficient human tumor cells is affected by progression through the G1 restriction point into S-phase: implications for fluoropyrimidine radiosensitization. *Cancer Res* 2000;60(1):92–100.
37. Davis M.A., Tang H.Y., Maybaum J., Lawrence T.S. Dependence of fluorodeoxyuridine-mediated radiosensitization on S phase progression. *Int J Radiat Biol* 1995;67(5):509–17.
38. Lawrence T.S., Davis M.A., Loney T.L. Fluoropyrimidine-mediated radiosensitization depends on cyclin E-dependent kinase activation. *Cancer Res* 1996;56(14):3203–6.
39. Yoshikawa R., Kusunoki M., Yanagi H. et al. Dual antitumor effects of 5-fluorouracil on the cell cycle in colorectal carcinoma cells: a novel target mechanism concept for pharmacokinetic modulating chemotherapy. *Cancer Res* 2001;61(3):1029–37.
40. Олтаржевская Н.Д. Патент № 2352359 «Способ создания композиции для доставки лекарственного препарата в полости организма при заболеваниях». [Oltarzhevskaya N.D. Patent № 2352359 “Method of creation of a composition for the pharmaceutical delivery to the organism cavity at diseases”. (In Russ.)].
41. Кныш В.И., Ткачев С.И., Перевощиков А.Г. и др. Лечение рака прямой кишки с использованием нескольких радиомодификаторов при предоперационной лучевой терапии. *Медицинская радиология и радиационная безопасность* 2008;(2):25–30. [Knysh V.I., Tkachev S.I., Perevoshchikov A.G. et al. Treatment of the rectal cancer with use of several radiomodifiers at the pre-surgery radial therapy. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' = Medical Radiology and Radiation Security* 2008;(2):25–30. (In Russ.)].
42. Ngan S.Y., Burmeister B., Fisher R.J. et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: trans-tasman radiation oncology group trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012;30(31):3827–33.
43. Bujko K., Nowacki M.P., Nasierowska-Guttmeier A. et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006;93(10):1215–23.
44. Beppu N., Matsubara N., Noda M. et al. The timing of surgery after preoperative short-course S-1 chemoradiotherapy with delayed surgery for T3 lower rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2014;29(12):1459–66.
45. Aschele C., Cionini L., Lonardi S. et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29(2):2773–80.
46. Rödel C., Liersch T., Becker H. et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(7):679–87.

Медиально-латеральная лимфодиссекция при радикальном лечении рака ободочной кишки, осложненного обтурационной толстокишечной непроходимостью

П. В. Мельников, С. В. Савенков

ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер»; Россия, 143900, Московская область, Балашиха, ул. Карбышева, 6

Контакты: Сергей Владимирович Савенков savenkov.sergey.67gkb@gmail.com

Введение. Выбор первично-радикальной операции при лечении опухолевой толстокишечной непроходимости зачастую оправдывается онкологической необходимостью удаления обтурирующей опухоли на первом этапе. Однако показатели радикальности при данном подходе недостаточно отражены в исследованиях.

Материалы и методы. Было проведено проспективное сравнительное исследование результатов лечения и патоморфологических измерений удаленных препаратов кишки у 70 больных в период с декабря 2012 по апрель 2014 г., которым мобилизацию кишки с мезоколон производили в медиально-латеральном и латерально-медиальном направлении.

Результаты. Среднее число удаленных лимфатических узлов, а также число осложнений I, II и V степени не различались. Медиана длины лимфоваскулярного пучка увеличилась с 42 до 115 мм при правосторонней локализации опухоли и с 30 до 65 мм при левосторонней локализации опухоли.

Выводы. Преимущества первично-радикального лечения опухолевой толстокишечной непроходимости перед отсроченной операцией остаются спорными. Однако при его осуществлении выбор должен отдаваться медиально-латеральному подходу, который позволяет добиться высокой перевязки лимфоваскулярных пучков и большего объема удаляемой клетчатки.

Ключевые слова: толстокишечная непроходимость, рак ободочной кишки, медиально-латеральная лимфодиссекция, высокая перевязка сосудов, первично-радикальное лечение

DOI: 10.17650/2220-3478-2015-5-4-31-37

Medial to lateral lymph nodes dissection for primary radical resection of colon cancer, complicated by large bowel obstruction

P. V. Melnikov, S. V. Savenkov

Moscow Regional Oncologic Dispensary; 6 Karbysheva St., Balashikha, Moscow region, 143900, Russia

Background. Choosing a primary radical resection in treatment of large bowel obstruction, often oncologically justified by necessity to remove the obstructive tumor at the first stage. However, indicators of radicalism of this approach is not enough reflected in trials.

Materials and methods. In prospective comparative trial in period from December 2012 till April 2014 of treatment outcomes and specimens of 70 patients, whom mobilization of the mesocolon were performed in medial to lateral direction and traditional way.

Results. The average number of lymph nodes, complications of I, II and V level did not differ significantly. The median vascular tie length improved from 42 to 115 mm for right colon cancer and from 30 to 65 mm for left colon cancer.

Conclusions. Benefits of the primary radical treatment for large bowel obstruction versus delayed surgery remains controversial. However, at the first case, the choice should be given to the medial-lateral approach, which allows to achieve best tissue morphometry and improving of treatment outcomes.

Key words: large bowel obstruction, colon cancer, medial-lateral lymph node dissection, high ligation of vessels, primary radical treatment

Введение

Проблема хирургического лечения рака ободочной кишки, осложненного опухолевой толстокишечной непроходимостью (ОТКН), находится в центре внимания и хирургов, и онкологов прежде всего из-за споров, которые возникают при решении 2 основополагающих задач — устранение кишечной непроходимости и возможность радикального удаления опухоли [1]. Однако для достижения удовлетворительных непосредственных результатов в жертву идет строгое следование

правилам онкологического радикализма, что отрицательно сказывается на показателях выживаемости. Одной из вероятных причин этого может быть отсутствие стандартизированной техники оперативных вмешательств.

Цель данной работы — оценка эффективности применения элементов мезоколонэктомии с высоким лигированием сосудов и лимфодиссекцией в медиально-латеральном направлении при радикальном лечении рака ободочной кишки, осложненного кишечной

непроходимостью, а также анализ патоморфологических показателей у больных, к которым был применен медиально-латеральный хирургический подход.

Материалы и методы

Данная работа является ретроспективным исследованием проспективно собранных данных. Изучены результаты лечения больных раком ободочной кишки, осложненным ОТКН, с декабря 2012 по апрель 2014 г. В анализ включались больные раком ободочной кишки (на 15 см проксимальнее от анокутанной линии) с клинико-эндоскопическими или рентгенологическими признаками толстокишечной непроходимости, функционально операбельные (анестезиологический риск по шкале ASA (American Association of Anesthetists) ≤ 3 , белково-энергетическая недостаточность по ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition) не выше средней степени тяжести). Больных, которым были выполнены нерадикальные симптоматические операции (колостомии, обходные анастомозы) без удаления опухоли, в анализ не включали.

Хирургическая техника. Концепция хирургического вмешательства включала несколько принципов. Во-первых, это “no-touch technique” (техника «не трогая»), которая предполагает минимальный контакт хирурга с опухолью. Во-вторых, первичное высокое лигирование лимфоваскулярных пучков — выделение и перевязка сосудов, питающих опухоль. В-третьих, стремление следовать концепции полной мезоколонэктомии — острое отделение висцеральной фасции от париетальной для достижения оптимальной латеральной границы резекции. Мы намеренно сделали акцент на медиально-латеральном направлении при выделении мезоколон, так как в условиях obturatorной толстокишечной непроходимости, дилатированных петель ободочной кишки, отека мезоколон начало диссекции именно от питающих сосудов позволяло в адекватном объеме выполнять мезоколонэктомию.

При медиально-латеральном методе операция начиналась с создания оптимальной экспозиции операционного поля, дилатированные петли тонкой и толстой кишки оттеснялись максимально латерально. Если опухоль располагалась в правой половине ободочной кишки, сосудистую изоляцию начинали с мобилизации латеральной поверхности верхней брыжеечной вены, по ходу которой выявляли место впадения подвздошно-ободочной вены. Или под ней, или несколько над ней выявляли место отхождения подвздошно-ободочной артерии от верхней брыжеечной артерии. Далее оголяли верхнюю брыжеечную артерию до места отхождения средней ободочной артерии. При левосторонней локализации опухоли от промоториума до связки Трейтца параллельно аорте рассекали брюшину и на 3–5 см ниже дуоденоеюнального перехода выделяли место отхождения нижней брыжеечной артерии от аорты. Затем брюшину рассекали в медиаль-

но-латеральном направлении и выделяли нижнюю брыжеечную вену. После перевязки основных сосудистых стволов мобилизовали брыжейку ободочной кишки комбинированным способом. При локализации опухоли в селезеночном, печеночном изгибах, поперечной ободочной кишке проводили резекцию большого сальника. При внекишечном распространении опухоли выполняли комбинированные и/или экстрафасциальные резекции. Традиционные операции начинали с рассечения латеральной брюшины и мобилизации кишки в латерально-медиальном направлении.

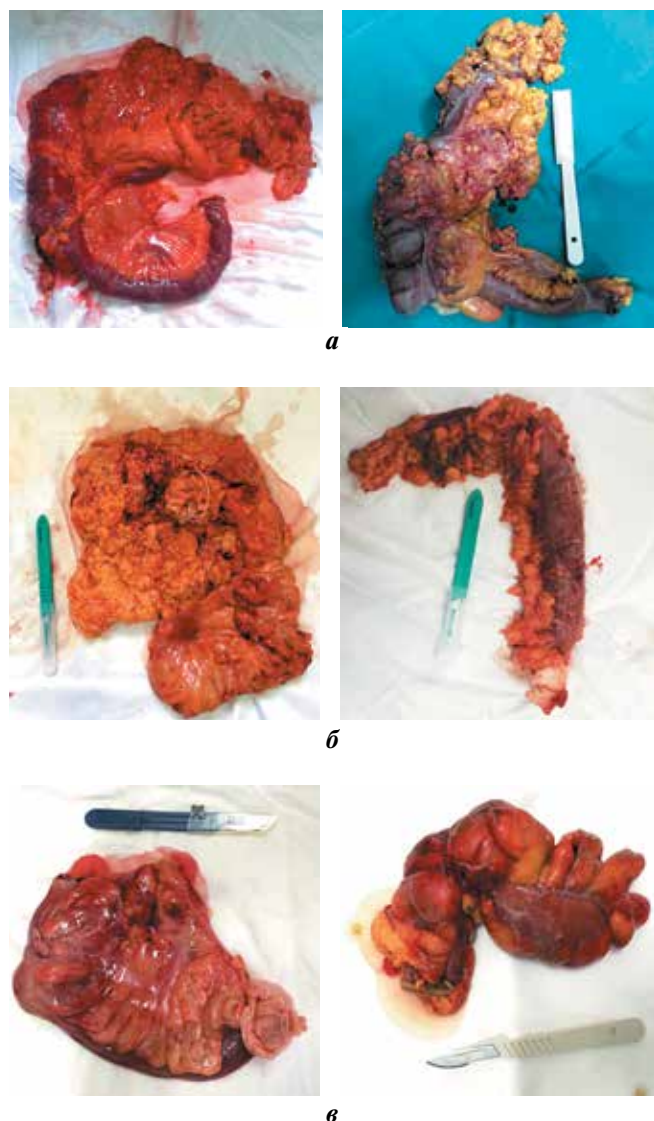
Для дальнейшей патоморфометрической оценки мы стандартно фотографировали все удаленные нефиксированные органокомплексы на фоне объективного масштабирования (чаще всего это были скальпель, линейка или стандартные хирургические зажимы) перед отправкой на гистологическое исследование (см. рисунок). Площадь удаленной брыжейки ободочной кишки вымеряли по формуле «сумма двух треугольников Пифагора», где основанием служит брыжеечный край кишки, а вершина — наивысшая точка лимфоваскулярного пучка. Выделение лимфатических узлов (ЛУ) из фиксированного в формалине препарата производили патологоанатомы.

Также были оценены непосредственные результаты лечения пациентов, включенных в исследование. Осложнения оценивались по шкале Clavien–Dindo. Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы Statistica Software версии 7.1 (Statsoft, Tulsa, OK). Для сравнения качественных признаков использовался χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность в таблицах сопряжения 2×2 или точный критерий Фишера при малых выборках. Во всех случаях применялся 95 % доверительный интервал и двусторонний p .

Результаты

Проспективно были проанализированы результаты лечения 70 больных. Преобладали пациенты мужского пола ($n = 39$). Средний возраст составил 69 лет, что соответствует популяционным показателям для рака ободочной кишки. Наиболее часто опухоль локализовалась в правой половине ободочной кишки — у 34 больных (48,6 %). Преобладали больные с местнораспространенными опухолями: T3–4 ($n = 69$; 98,6 %), N+ ($n = 24$; 35,7 %). Отдаленные метастазы выявлены у 15 (21,4 %) пациентов.

Больные были рандомизированы на 2 группы: в основную включили 26 пациентов, у которых мобилизацию ободочной кишки выполняли с соблюдением принципов мезоколонэктомии, но в медиально-латеральном направлении с первичной сосудистой изоляцией опухоли. В контрольную группу вошли 44 больных, подвергшихся стандартной гемиколэктомии или резекции сигмовидной кишки в латерально-меди-



Примеры удаленных препаратов кишки с опухолью (левый ряд — в медиально-латеральном направлении, правый ряд — традиционным способом): а — правосторонняя локализация опухоли; б — левосторонняя локализация опухоли; в — сигмовидная кишка

альном направлении. Пациенты обеих групп статистически значимо не различались по возрастным показателям и общесоматическому состоянию (табл. 1).

Техническими трудностями, ассоциированными с ОТКН, являлись отек брыжейки тонкой кишки и мезocolon, а также дилатация и отек петель тонкой и ободочной кишки различной степени выраженности, что затрудняло проведение полноценной «хирургии слоя». При исследовании удаленных препаратов установлено, что достоверного различия между 2 группами в медиане числа выделенных ЛУ обнаружено не было — 11 (от 2 до 18) против 7 (от 0 до 13) при правостороннем раке и 9 (от 2 до 18) против 6 (от 0 до 11) при левостороннем.

По результатам анализа патоморфометрических показателей выявлено достоверное увеличение всех

Таблица 1. Характеристика исследуемых пациентов

Показатель	Основная группа, n (%)	Контрольная группа, n (%)	p
Пол: мужской женский	13 (50,0) 13 (50,0)	26 (59,1) 18 (40,9)	0,754
Возраст: медиана Min Max	68,5 40 93	69,7 30 93	0,462
Локализация: слепая кишка восходящая ободочная кишка печеночный изгиб ободочной кишки поперечная ободочная кишка селезеночный изгиб ободочной кишки нисходящая ободочная кишка сигмовидная кишка ректосигмоидный изгиб	1 (3,9) 5 (19,2) 3 (11,5) 2 (7,7) 1 (3,9) 0 (0) 11 (42,3) 3 (11,5)	13 (29,5) 8 (18,2) 4 (9,1) 3 (6,8) 4 (9,1) 1 (2,3) 8 (18,2) 3 (6,8)	0,572
Стадия pT: pT1 pT2 pT3 pT4	0 (0) 1 (3,9) 7 (26,9) 18 (69,2)	0 (0) 0 (0) 15 (34,1) 29 (65,9)	0,531
Стадия pN: pN0 pN1 pN2	17 (65,4) 5 (19,2) 4 (15,4)	28 (63,6) 5 (11,4) 11 (25)	0,387
Стадия cM: cM0 cM1	19 (73,1) 7 (26,9)	36 (81,8) 8 (18,2)	0,768
Стадия опухолевого процесса: I II III IV	0 (0) 12 (46,2) 7 (26,9) 7 (26,9)	0 (0) 27 (61,3) 9 (20,5) 8 (18,2)	0,476
Дифференцировка опухоли: низкодифференцированная умеренно дифференцированная высокотифференцированная	6 (23,1) 16 (61,5) 4 (15,4)	12 (27,3) 25 (56,8) 7 (15,9)	0,741
Эндоскопическая степень кишечной непроходимости: компенсированная субкомпенсированная декомпенсированная	2 (7,7) 6 (23,1) 8 (30,8)	1 (2,3) 3 (6,8) 13 (29,5)	0,532
Рентгенологическая степень кишечной непроходимости: компенсированная субкомпенсированная декомпенсированная	9 (34,6) 11 (42,3) 6 (23,1)	9 (20,5) 9 (20,5) 26 (59,0)	0,034
Всего	26	44	

значений при правостороннем и левостороннем раке с применением медиально-латеральной мобилизации и высокой первичной перевязки сосудов (табл. 2).

Анализ продолжительности операции в обеих группах продемонстрировал, что для выполнения вме-

Таблица 2. Результаты морфометрической оценки удаленных препаратов ободочной кишки с опухолью при первичной высокой перевязке сосудов

Параметр	Основная группа	Контрольная группа	p
Правосторонняя локализация			
Длина лимфоваскулярного пучка, мм	115 (110–135)	42 (10–73)	0,01
Длина удаленного сегмента кишки (вместе с тонкой кишкой), мм	364 (154–575)	346 (160–533)	0,042
Площадь удаленной брыжейки, мм ²	13500 (8700–18200)	5250 (400–8900)	0,037
Левосторонняя локализация			
Длина лимфоваскулярного пучка, мм	65 (60–75)	30 (5–59)	0,01
Длина удаленного сегмента кишки, мм	300 (248–355)	250 (154–350)	0,04
Площадь удаленной брыжейки, мм ²	9700 (6400–18370)	1600 (200–2500)	0,03

шательств с высокой перевязкой питающих сосудов требуется в среднем 169 мин, тогда как для вмешательств в контрольной группе – 147 мин ($p < 0,05$). Достоверной разницы в осложнениях I, II степени и послеоперационной летальности выявлено не было. В то время как осложнения III степени чаще выявляли при традиционных операциях – 11,4 % против 7,7 % ($p < 0,05$). Существенных различий в продолжительности госпитализации не было (табл. 3).

Таблица 3. Непосредственные результаты первичного радикального лечения ОТКН

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	p
Продолжительность госпитализации, койко-дней	18,8	21,3	0,511
Мультивисцеральная резекция, n (%)	3 (11,5)	3 (6,8)	0,044
Длительность операции, мин	169 (125–345)	147 (90–390)	0,05
Степень осложнений по Clavien–Dindo:			
I–II	5 (19,2)	9 (20,4)	0,477
III	2 (7,7)	5 (11,4)	0,031
IV	—	—	—
V	1 (3,8)	2 (4,5)	0,638

Обсуждение

Ввиду различных причин в России подавляющее большинство случаев впервые выявленного рака толстой кишки имеет местно-распространенный и осложненный характер. Поэтому число операций по поводу ОТКН достигает 72 % [1]. В условиях наличия различных методов лечения ОТКН до сих пор обсуждается оптимальная тактика [2]. И если в последнее десятилетие удалось улучшить непосредственные результаты первично-радикальных операций, то отдаленные резуль-

таты, по данным разных авторов, остаются неудовлетворительными. В нескольких крупных ретроспективных исследованиях 5- и 10-летняя выживаемость у больных, радикально оперированных на фоне ОТКН, существенно ниже, нежели у оперированных в плановом либо отсроченном порядке (табл. 4).

Основные споры на тему лечения рака ободочной кишки, осложненного ОТКН, сводятся к вопросам тактики: мини-инвазивную декомпрессию с отсроченной резекцией либо первично-радикальное лечение следует выполнять пациентам [1, 8]? Выбор последнего оправдывается не только возможностью восстановления пассажа по кишке, но и радикальным удалением опухоли. Например, многие авторы настаивают, что наиболее безопасным вариантом является обструктивная резекция, известная как операция Гартмана [9]. Частота летальности колеблется в пределах 14–16 %, а осложнения достигают 65 % [9, 10]. Сторонники тотальных/субтотальных резекций толстой кишки утверждают, что такой тип операции позволяет избежать проблем «неподготовленного» кишечника и снизить риск несостоятельности анастомоза путем наложения илеосигмо- или илеоректоанастомоза, а также является мерой профилактики метастатических опухолей в правой половине ободочной кишки, которые достигают 11 % [11]. Послеоперационная летальность при данном методе лечения ОТКН составляет 6,0–9,7 %, различные осложнения, трудно поддающиеся коррекции, – 15–21 %, в том числе несостоятельность анастомоза (5 %) [11, 12] и развитие стойкой диареи (18–33 %) [12, 13].

Еще один вариант радикального хирургического лечения ОТКН – сегментарная колэктомия с интраоперационным лаважом толстой кишки и формированием первичного анастомоза. Применение этой методики обеспечивает одномоментное устранение фекальной нагрузки, улучшает микроциркуляцию в стенке кишки и создает условия для исполнения первичного анасто-

Таблица 4. Отдаленные результаты при различных тактиках лечения ОТКН

Исследование, год	Сравниваемые подходы	Число пациентов, n	5-летняя общая выживаемость, %	10-летняя выживаемость/ рецидивы, %
Ohman U., 1982 [3]	Первичные резекции	1061	19	Нет данных
	Отсроченные резекции		35	
Yang Z. и соавт., 2011 [4]	Первичные резекции	1672	47,8	42,8/43,1
	Плановые операции		67,2	59,8/32,8
Ammaturo C. и соавт., 1996 [5]	Первичные резекции	493	24	Нет данных
	Плановые операции		41	
Rasool A. и соавт., 2009 [6]	Первичные резекции	56	30,76	Нет данных
	Отсроченные резекции		33,33	
Jiang J.K. и соавт., 2008 [7]	Первичные резекции	143	43,7	31,9/нет данных
	Отсроченные резекции		67,2	53,2/нет данных

моза у 85 %. Летальность при этом составляет 3,2 %, частота послеоперационных осложнений – 42 % [13]. Однако в приведенных исследованиях решаются вопросы различных тактик для ликвидации фекальной нагрузки, но не повышения радикальности вмешательства.

Основоположником современного подхода в выполнении радикальных лимфодиссекций можно признать Н.Е. Васон, который в 1950-е годы установил, что при раке левой половины ободочной кишки частота поражения апикальных ЛУ достигает 17 %. В дохимиотерапевтическую эру выполнение расширенных лимфодиссекций увеличивало общую выживаемость на 5 % (до 27,2 %) [11]. Одним из разработчиков техники расширенной лимфодиссекции также был R.B. Turnbull Jr, который отдавал приоритет «бесконтактной изолирующей методике» – первичному лигированию сосудов, после чего мобилизовал сегмент кишки с опухолью. Это делалось в целях уменьшения количества опухолевых клеток, идущих от первичной опухоли к печени и другим органам. Хотя ретроспективное исследование показало улучшение прогноза при использовании этой тактики [14], позже в рандомизированном контролируемом исследовании она не смогла показать статистически достоверного преимущества [15].

В приведенном сравнительном нерандомизированном исследовании мы постарались ответить на два вопроса. Во-первых, является ли медиально-латеральная мобилизация брыжейки и кишки, несущей опухоль, при операбельном раке ободочной кишки, осложненном ОТКН, безопасной и онкологически обоснованной? Во-вторых, актуально ли патоморфометрическое измерение удаленного препарата для хирурга?

Говоря о радикальности, следует отдельно затронуть вопрос ее критериев. Важность количества удаленных ЛУ для результатов лечения рака ободочной

кишки очевидна: чем больше их удаляется, тем выше шанс выявить пораженный метастазом ЛУ и получить миграцию стадии – точнее определить III стадию и назначить адъювантную химиотерапию, существенно улучшающую результаты комбинированного лечения [16, 17]. Анализ результатов лечения более 61 тыс. пациентов [17] показывает взаимосвязь отдаленной выживаемости и количества удаленных (исследованных) ЛУ. Однако их количество во многом зависит от качества работы патоморфолога. В популяционном исследовании 2005 г., основанном на аудите результатов лечения 117 тыс. больных, было показано, что адекватно оценивали ЛУ (т. е. не менее 12) в среднем в 37 % (в 2001 г. – 44 %) случаев. При этом наименее адекватно оценивали ЛУ у пациентов наибольшего риска – с III стадией [16].

В нашем исследовании количество удаленных ЛУ у больных в обеих группах достоверно не различалось и было меньше рекомендованных 12. С одной стороны, это свидетельствует о недостатке хирургической техники. С другой – возможно недостаточное выделение ЛУ из препарата патологоанатомом (что не приводит к миграции стадии).

Учитывая вышеперечисленные спорные вопросы (помимо изучения количества удаленных ЛУ), мы проводили патоморфологические измерения: объем брыжейки, длина лимфоваскулярного пучка и общая длина удаленного не фиксированного в формалине препарата кишки с брыжейкой. Примером нам послужила работа W. Hogenberger и соавт. [18], в которой показана взаимосвязь между этими показателями и количеством полученных ЛУ, что, как упоминалось выше, обуславливает лучшие результаты. В нерандомизированных исследованиях было продемонстрировано превосходство данного подхода над традиционными методами резекции ободочной кишки и расширенной лимфодиссекцией, особенно у пациентов с III стадией [19, 20].

В популяционном ретроспективном исследовании С. Bertelsen и соавт. [21] продемонстрировано улучшение 4-летней безрецидивной выживаемости на 10 % у пациентов с I–III стадиями, которым была выполнена полная мезоколонэктомия. Однако наилучшие результаты выявлены у больных с I и II стадией.

Преимущества применения первого метода, на наш взгляд, заключались в создании оптимальной экспозиции и наилучшей визуализации анатомических ориентиров. Изучив длину лимфоваскулярного пучка, дистальный и проксимальный клиренс от опухоли и количество удаленных ЛУ, мы пришли к выводу, что данные суррогатные показатели радикальности выполненных операций лучше у больных, которым осуществляли высокую перевязку питающих сосудов и медиально-латеральную лимфодиссекцию.

Объяснить это можно следующим феноменом. Так как количество удаленных ЛУ и число пациентов с pN+ достоверно не различались, а объем удаленной брыжейки и длина лимфоваскулярного пучка больше при высокой перевязке сосудов с выделением мезоколон в медиально-латеральном направлении, следовательно, там больше «найденных/невыделенных» ЛУ, а также опухолевых сателлитов. С другой стороны, в рекомендациях не уделяется должного внимания такому важному критерию радикальности выполненного вмешательства, как патоморфологические измерения удаленного участка кишки, и данный показатель не может быть рекомендован для оценки качества оперативного вмешательства.

В исследовании также было продемонстрировано, что у достаточно сопоставимых групп больных увеличение объема лимфодиссекции не ведет к значимому росту частоты послеоперационных осложнений и летальности. Стоит отметить, что в основной группе находилось больше пациентов с компенсированными формами ОТКН, что могло скорректировать результат.

Заключение

При выборе тактики лечения ОТКН в сторону первично-радикальной наиболее важной является онкологическая обоснованность подхода. Тенденции современной онкологии заключаются в обеспечении высоких онкологических показателей. Это диктует необходимость стандартизации хирургии при ОТКН, которая, на наш взгляд, заключается в высокой перевязке сосудов с выделением мезоколон и медиально-латеральной мобилизации, при которой не увеличиваются летальность и количество осложнений, но существенно больше удаляемый объем лимфатического аппарата, что увеличивает количество удаляемых ЛУ, позволяет уточнить стадирование и, таким образом, оптимизировать показания к адъювантной химиотерапии. Однако однозначно о преимуществах данного метода позволяют говорить результаты долгосрочного наблюдения.

Традиционные методики мобилизации являются паллиативными, не отвечают строгим критериям радикальности и менее предпочтительны по сравнению с первичной декомпрессией ободочной кишки и отсроченной радикальной операцией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мельников П.В., Ачкасов Е.Е., Алекперов С.Ф. и др. Обтурационная опухоль толстокишечная непроходимость: первично-радикальная операция или миниинвазивная декомпрессия ободочной кишки? Колопроктология 2012;2(40):47–54. [Mel'nikov P.V., Achkasov E.E., Alekperov S.F. et al. Obturative tumoral colonic obstruction: initial radical operation or mini-invasive decompression of the segmented intestine? Koloproktologiya = Coloproctology 2012;2(40):47–54. (In Russ.)].
2. Мельников П.В., Ачкасов Е.Е., Алекперов С.Ф. и др. Выбор тактики лечения обтурационной опухоли толстокишечной непроходимости. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2013;(10):84–7. [Mel'nikov P.V., Achkasov E.E., Alekperov S.F. et al. Selection of the tactics for the treatment of the obturative tumoral colonic obstruction. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Surgery. N.I. Pirogov Journal 2013; (10):84–7. (In Russ.)].
3. Ohman U. Prognosis in patients with obstructing colorectal carcinoma. Am J Surg 1982;143(6):742–7.
4. Yang Z., Wang L., Kang L. et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of patients with obstructive colorectal cancer. J Gastrointest Surg 2011;15(7):1213–22.
5. Ammaturo C., Cirillo F., Imperatore F. et al. Colorectal obstruction caused by cancer. Minerva Chir 1996;51(6):433–8.
6. Rasool A., Bari S., Rashid S. et al. Outcome of patients with acute intestinal obstruction due to colorectal carcinoma. Int J Surg 2008;20(1).
7. Jiang J.K., Lan Y.T., Lin T.C. et al. Primary vs delayed resection for obstructive left-sided colorectal cancer: impact of surgery on patient outcome. Dis Colon Rectum 2008;51(3):306–11.
8. Ansaloni L., Andersson R.E., Bazzoli F. et al. Guidelines in the management of obstructing cancer of the left colon: consensus conference of the world society of emergency surgery (WSES) and peritoneum and surgery (PnS) society. World J Emerg Surg 2010;5:29.
9. Meyer F., Marusch F., Koch A. et al. Emergency operation in carcinomas of the left colon: value of Hartmann's procedure. Tech Coloproctol 2004;8 Suppl 1:s226–9.
10. Leong Q.M., Koh D.C., Ho C.K. Emergency Hartmann's procedure: morbidity, mortality and reversal rates among Asians. Tech Coloproctol 2008;12(1):21–5.
11. Hennekinne-Mucci S., Tuech J.J., Bréhan O. et al. Emergency subtotal/total colectomy in the management of obstructed left colon carcinoma. Int J Colorectal Dis 2006;21(6):538–41.
12. Vuković M., Moljević N. Total colectomy – options in management of acute obstruction of the left-side colon. Med Pregl 2008;61(1–2):43–7.

13. Torralba J.A., Robles R., Parrilla P. et al. Subtotal colectomy vs intraoperative colonic irrigation in the management of obstructed left colon carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1998;41(1):18–22.
14. Turnbull R.B. Jr, Kyle K., Watson F.R., Spratt J. Cancer of the colon: the influence of the no-touch isolation technic on survival rates. *Ann Surg* 1967;166(3):420–7.
15. Wiggers T., Jeekel J., Arends J.W. et al. No-touch isolation technique in colon cancer: a controlled prospective trial. *Br J Surg* 1988;75(5):409–15.
16. Baxter N.N., Vimig D.J., Rothenberger D.A. et al. Lymph node evaluation in colorectal cancer patients: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(3):219–25.
17. Chang Y.J., Chang Y.J., Chen L.J. et al. Evaluation of lymph nodes in patients with colon cancer undergoing colon resection: a population-based study. *World J Surg* 2012;36(8):1906–14.
18. Hohenberger W., Weber K., Matzel K. et al. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation — technical notes and outcome. *Colorectal Dis* 2009;11(4):354–64.
19. West N.P., Hohenberger W., Weber K. et al. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol* 2010;28(2):272–8.
20. West N.P., Kobayashi H., Takahashi K. et al. Understanding optimal colonic cancer surgery: comparison of Japanese D3 resection and European complete mesocolic excision with central vascular ligation. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1763–9.
21. Bertelsen C.A., Neuenschwander A.U., Jansen J.E. et al. Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: a retrospective, population based study. *Lancet Oncol* 2015;16(2):161–8.

Колоректальный рак, осложненный перфорацией. Особенности хирургической тактики

С.Н. Шаева

ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Контакты: Светлана Николаевна Шаева shaeva30@mail.ru

Цель исследования — оценить непосредственные результаты оперативных вмешательств при колоректальном раке, осложненном перфорацией.

Материалы и методы. Представлен ретроспективный анализ непосредственных результатов хирургического лечения 56 больных с колоректальным раком, осложненным перфорацией злокачественной опухоли, которые были пролечены в период с 2001 по 2013 г. в хирургических стационарах г. Смоленска. Пациенты с наличием диастатической перфорации толстой кишки на фоне декомпенсированной обтурационной кишечной непроходимости опухолевого генеза в исследование не включались.

Результаты. Проанализированы непосредственные результаты одно- и многоэтапных хирургических вмешательств в зависимости от распространенности перитонита и стадии злокачественного новообразования толстой кишки. Более удовлетворительные непосредственные результаты наблюдались при многоэтапном хирургическом лечении. Летальный исход при распространенном перитоните на фоне перфорации колоректального рака после таких вмешательств зафиксирован в 8 (53,3 %) случаях, тогда как при симптоматических операциях летальность составила 11 (67,8 %). При местном перитоните в случае выполнения многоэтапных операций летальность отмечена в 1 случае (7,7 %).

Обсуждение. Результаты оперативного лечения больных с перфорацией колоректального рака находятся в непосредственной зависимости от выраженности перитонита и выбора хирургической тактики.

Ключевые слова: колоректальный рак, перфорация опухоли, хирургическое лечение, перитонит

DOI: 10.17650/2220-3478-2015-5-4-38-41

Colorectal cancer complicated by perforation. Specific features of surgical tactics

S.N. Shchaeva

Smolensk State Medical University at the Ministry of Health of Russia; 28 Krupskaya St., Smolensk, 214019, Russia

Objective: to assess the immediate results of surgical interventions for colorectal cancer complicated by perforation.

Materials and methods. The immediate results of surgical treatment were retrospectively analyzed in 56 patients with colorectal cancer complicated by perforated colon cancer, who had been treated at Smolensk surgical hospitals in 2001 to 2013. Patients with diastatic perforation of the colon in the presence of decompensated obturation intestinal obstruction of tumor genesis were not included into this investigation.

Results. The immediate results of uni- and multistage surgical interventions were analyzed in relation to the extent of peritonitis and the stage of colon cancer. More satisfactory immediate results were observed after multistage surgical treatment. Following these interventions, a fatal outcome of disseminated peritonitis in the presence of performed colorectal cancer was recorded in 8 (53.3 %) cases whereas after symptomatic surgery there were 11 (67.8 %) deaths. A fatal outcome was noted in 1 case (7.7 %) after multistage surgery.

Discussion. The results of surgical treatment in the patients with perforated colorectal cancer are directly related to the degree of peritonitis and the choice of surgical tactics.

Key words: colorectal cancer, tumor perforation, surgical treatment, peritonitis

Введение

Колоректальный рак (КРР) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей: в мире ежегодно выявляется около миллиона новых случаев [1–6]. В России более чем у 50 тыс. пациентов ежегодно диагностируется рак этой локализации [1–3]. Сохраняется высокий удельный вес впервые выявленного КРР III–IV стадий, который составляет 81–90 % от всех случаев рака толстой кишки, причем доля па-

циентов с III стадией варьирует в пределах 41–66 % [4, 5, 7, 8].

Неспецифичность ранней симптоматики КРР, длительное бессимптомное течение, недостаточная онкологическая настороженность врачей и поздняя диагностика приводят к тому, что 50–89 % пациентов поступают в хирургические стационары с осложненным течением заболевания [3–5, 9]. Одним из чрезвычайно тяжелых осложнений опухоли толстой кишки

является перфорация. Частота ее встречаемости, по данным различных авторов, колеблется в широких пределах — от 2,3 до 22,3 %, а послеоперационная летальность достигает 23,0–88,9 % [4, 6–8, 10]. Как правило, данное осложнение чаще развивается при локализации злокачественного новообразования в левой половине ободочной кишки (75–82 %) [4, 6, 8], и его возникновение является показанием к экстренной операции.

Существует несколько вариантов лечения КРР, осложненного перфорацией: резекция сегмента кишки с опухолью и формирование первичного анастомоза (риск несостоятельности анастомоза — до 98 %), резекция сегмента кишки с опухолью без восстановления естественного кишечного пассажа, ушивание перфорационного отверстия с оментопластикой и формирование декомпрессионной колостомы [4, 6–9, 10]. Таким образом, выбор хирургической тактики при данном заболевании продолжает оставаться одной из ключевых проблем [4, 6, 7, 9].

Цель исследования — оценить непосредственные результаты оперативных вмешательств при КРР, осложненном перфорацией.

Материалы и методы

В настоящей работе проведен ретроспективный анализ результатов терапии больных КРР, осложненным перфорацией, которые были пролечены с 2001 по 2013 г. в хирургических стационарах г. Смоленска. Пациенты с наличием диастатической перфорации толстой кишки на фоне декомпенсированной обтурационной кишечной непроходимости опухолевого генеза в исследование не включались.

Все пациенты поступали по экстренным показаниям с неопределенным диагнозом острого хирургического заболевания органов брюшной полости. Тяжесть состояния зависела от распространенности перитонита, стадии злокачественной опухоли, наличия сопутствующей патологии. Обследование пациентов включало необходимый клинический минимум диагностических исследований: общеклинические анализы крови и мочи, обзорную рентгенографию грудной клетки и брюшной полости, электрокардиографию, ультразвуковое исследование брюшной полости, мультиспиральную компьютерную томографию брюшной полости, диагностическую лапароскопию.

На основании интраоперационных критериев больные с перфорацией злокачественной опухоли толстой кишки были разделены на 2 группы. В 1-ю вошли пациенты, у которых на фоне перфорации опухоли наблюдался распространенный перитонит. В данной тяжелой клинической ситуации отмечалось сочетание выраженного воспалительного процесса в области новообразования с перфорацией кишечной стенки, вздутие кишечных петель, наложения фибрина на париетальной и висцеральной брюшине, присутствие в брюшной полости гнойного или калового выпота

в объеме свыше 500 мл. Во 2-ю группу включили больных с перфорацией злокачественного новообразования с наличием местного перитонита. В данной группе выраженность интраоперационных изменений была меньшей и ограничивалась зоной злокачественного новообразования (подвижной или ограниченно подвижной) с перфорацией кишечной стенки, налетами фибрина на висцеральной брюшине, наличием серозно-геморрагического или гнойного выпота в объеме до 500 мл.

В случае перфорации злокачественной опухоли толстой кишки с наличием распространенного перитонита радикальные вмешательства проводили в несколько этапов. При левосторонней локализации опухоли выполняли обструктивные резекции по типу операции Гартмана. В случае правосторонней локализации — правостороннюю гемиколэктомию с выведением обоих концов кишки на переднюю брюшную стенку в виде трансверзо- и илеостомы.

Интенсивная предоперационная подготовка в условиях реанимационных отделений продолжительностью 1–2 ч проводилась больным в крайне тяжелом состоянии и при декомпенсации сопутствующей патологии и включала в себя коррекцию водно-электролитных и гемодинамических нарушений, а также предоперационную антибиотикопрофилактику. Одновременно использовался желудочный зонд для опорожнения верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Всем больным были выполнены экстренные оперативные вмешательства. Для оценки степени распространенности перитонита была использована классификация В.С. Савельева (2009), интраоперационной оценки поражения брюшины и органов брюшной полости — Мангеймский индекс перитонита, оценка тяжести состояния и эффективности лечебных мероприятий — шкала MODS (Multiple Organ Dysfunction Score).

Статистическая обработка проводилась следующим образом: количественные данные с нормальным распределением признака сравнивали с помощью дисперсионного анализа, для сравнения качественных признаков использовали тест χ^2 Пирсона, достоверными считали различия при $p \leq 0,05$. Для обработки данных применяли программный пакет Statistica 8.0.

Результаты

В исследование включено 56 пациентов. Распределение больных по полу, возрасту, времени с момента начала развития перфорации, стадии заболевания представлено в табл. 1.

В зависимости от локализации опухоли больные распределились следующим образом: ректосигмоидный отдел — 19 (33,9 %) пациентов, сигмовидная кишка — 16 (28,5 %), прямая кишка — 8 (14,3 %), нисходящий отдел — 5 (8,9 %), печеночный изгиб — 3 (5,4 %), поперечная ободочная кишка — 3 (5,4 %), слепая кишка —

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Характеристика	Значение, n (%)
Пол: мужчины женщины	17 (30,4) 39 (69,6)
Возраст, лет: медиана диапазон	67 ± 1,5 35–86
Время с момента развития перфорации, ч: < 6 6–12 12–24 > 24	11 (19,3) 26 (47,6) 13 (23,0) 6 (10,1)
Стадия заболевания (классификация TNM): IIc (T4bN0M0) IIIb (T4aN1M0) IIIc (T4bN1M0) стадия не установлена (T4bN2M0) IV (–)	2 (3,6) 11 (19,6) 16 (28,6) 13 (23,2) 14 (25,0)
Всего пациентов	56 (100)

2 (3,6 %). Среди сопутствующих заболеваний преобладали: ишемическая болезнь сердца — у 54 (96,4 %) больных, гипертоническая болезнь — у 47 (83,9 %), сахарный диабет — у 17 (30,6 %). Распространенный перитонит отмечался у 31 (55,4 %) пациента, местный — у 25 (44,6 %) (табл. 2).

Симптоматические операции в объеме колостомы выполнены в 31,3 % наблюдений при местно-распространенном характере опухолевого роста и при наличии отдаленных метастазов. Был проведен анализ послеоперационных осложнений и летальности у больных с перфорацией рака толстой кишки при наличии распространенного перитонита, результаты отражены в табл. 3.

В последующем были исследованы результаты лечения пациентов с перфорацией рака толстой кишки и развитием местного перитонита (табл. 4).

При морфологическом исследовании послеоперационного материала по степени дифференцировки преобладала низкодифференцированная аденокарцинома — в 60,7 % ($n = 34$) случаев, доля умеренно диф-

ференцированной составила 32,2 % ($n = 18$), недифференцированной — 7,1 % ($n = 4$).

В проведенном исследовании наиболее часто опухоли локализовались в левой половине толстой кишки с эндофитным и смешанным ростом, который сопровождался наличием изъязвления — в 57,1 ($n = 32$) и 42,9 ($n = 24$) % случаев соответственно.

Таблица 3. Результаты лечения больных КРР, осложненным распространенным перитонитом

Вид операции	Число пациентов		Результат лечения			
			летальный исход		выписаны из стационара	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Многоэтапная	15	100	8	53,3	7	46,7
Симптоматическая (колостома)	16	100	11	68,7	5	31,3
Всего	31	100	19	61,3	12	38,7

Обсуждение

Перфорация кишечной стенки в зоне опухоли является тяжелым осложнением КРР. В данном исследовании перфорация наблюдалась при IIc–IV стадиях заболевания преимущественно у пациентов пожилого возраста; клиническая картина характеризовалась развитием перитонита. Все больные были прооперированы в экстренном порядке, этот тяжелый контингент нуждался в интенсивной дезинтоксикационной и антибактериальной терапии в условиях реанимационного отделения. Более удовлетворительные непосредственные результаты наблюдались при многоэтапном хирургическом лечении.

У всех больных с перфорацией злокачественных опухолей толстой кишки, осложненной распространенным перитонитом, несмотря на проводимую дезинтоксикационную и антибактериальную терапию, с учетом бактериологического посева в условиях реанимационных отделений с использованием в ряде

Таблица 2. Ургентные операции у больных с перфорацией рака толстой кишки

Показатель	Вид оперативного вмешательства						Всего	
	одноэтапное		многоэтапное		симптоматическое			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Распространенный перитонит	—	—	8	25,8	23	74,2	31	100
Местный перитонит	5	20	13	52	7	28	25	100
Наличие отдаленных метастазов	6	20	6	20	18	60	30	100
Отсутствие отдаленных метастазов	5	19,2	21	80,8	—	—	26	100

Таблица 4. Результаты лечения пациентов с перфорацией рака толстой кишки с наличием местного перитонита

Вид операции	Число пациентов		Результат лечения					
			наличие осложнения		летальный исход		выписаны из стационара	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Одноэтапная	10	100	7	70	5	50	5	50
Многоэтапная	13	100	4	30,8	1	7,7	12	92,3
Симптоматическая (колостома)	2	100	1	50	1	50	1	50
Всего	25	100	12	48	7	28	18	72

случаев методов экстракорпоральной детоксикации, отмечен высокий процент гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде. Данными обстоятельствами обусловлено прогрессирование перитонита и полиорганной недостаточности, что способствовало высокому уровню летальности как после многоэтапных оперативных вмешательств (53,3 %), так и при симптоматических операциях (68,7 %).

Наибольший процент летальности и послеоперационных осложнений регистрируется после одноэтапных и симптоматических операций. Этот факт объясняется наличием у пациентов очагов отдаленного метастазирования, что наряду с перитонитом значительно ухудшает ситуацию. При перфорации злокачественной опухоли толстой кишки с наличием местного перитонита в случае отсутствия отдаленных метастазов наиболее часто выполняли резекции толстой кишки с опухолью.

В настоящее время в большинстве публикаций, посвященных данной проблеме [4–10], говорится, что единая лечебная тактика не выработана. Открытым остается вопрос о том, где оказывать лечебную помощь пациентам: в общехирургических стационарах, колопрокто-

логических отделениях многопрофильных больниц или специализированных онкологических отделениях.

Многие авторы [4–10] при перфорации опухоли толстой кишки являются сторонниками многоэтапных операций, и в данном исследовании более удовлетворительные непосредственные результаты наблюдались именно при многоэтапном хирургическом лечении, так как формирование анастомоза на первом этапе в условиях перитонита сопряжено с высоким риском несостоятельности. Большинство больных с перфорацией рака толстой кишки госпитализируются в общехирургические стационары в тяжелом состоянии, в поздние сроки от момента начала развития заболевания [5–7]. Наличие сопутствующей патологии, пожилой возраст и часто неадекватная лечебная тактика являются причиной неудовлетворительных результатов лечения. Сохраняется высокий процент послеоперационной летальности (более 23,0–88,9 %) [4, 6–8, 10]. Данное исследование необходимо для стандартизации основных принципов экстренной лечебной помощи больным с перфорацией КРР на регионарном уровне. Хирургические вмешательства этому контингенту больных целесообразно выполнять в профильных отделениях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011;22(3):172. [Davydov M.I., Axel E.M. Statistics of malignant tumors in Russia and CIS countries in 2009. Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Herald of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS 2011;22(3):172. (In Russ.)].
2. Пахомова Г.В., Подловченко Т.Г., Утешев Н.С., Селина И.Е. Неотложная хирургия ободочной кишки. М.: Миклош, 2009. 96 с. [Pahomova G.V., Podlovchenko T.G., Uteshev N.S., Selina I.E. Urgent segmented intestine surgery. Moscow: Miklosh, 2009. 96 p. (In Russ.)].
3. Злокачественные новообразования в России в 2006 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2008. [Malignant neoplasms in Russia in 2006 (morbidity and mortality rate). Eds. by: V.I. Chissov, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2008. (In Russ.)].
4. Шевченко Ю.А., Стойко Ю.М., Левчук А.Л. и др. Сочетание осложненных форм рака толстой кишки: клиника, диагностика, хирургическая тактика. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2011;4(4):641–6. [Shevchenko Yu.A., Stoyko Yu.M., Levchuk A.L. et al. Combination of complicated forms of colorectal cancer: clinical picture, diagnostics, surgical tactics. Vestnik eksperimentalnoy i klinicheskoy khirurgii = Bulletin of Experimental and Clinical Surgery 2011;4(4):641–6. (In Russ.)].
5. Alvarez-Perez J.A., Baldonado-Cernuda R.F., Garcia-Bear I. et al. Risk factors in patients older than 70 years with complicated colorectal carcinoma. Cir Esp 2006;79(1):36–41.
6. Kriwanek S., Armbruster C., Dittrich K., Beckerhinn P. Perforated colorectal cancer. Dis Colon Rectum 1996;39(12):1409–14.
7. Coco C., Verbo A., Manno A. et al. Impact of emergency surgery in the outcome of rectal and left colon carcinoma. World J Surg 2006;29(11):1458–64.
8. Merkel S., Meyer C., Paradopoulos T. et al. Urgent surgery in colon carcinoma. Zentralbl Chir 2007;132(1):16–25.
9. Blackham A.U., Sweet K., Levine E.A., Shen P. Surgical management of colorectal cancer metastases to the liver: multimodality approach and a single institutional experience. Colorectal Cancer 2013;2(1):73–88.
10. Tsai H.L., Hsieh J.S., Yu F.J. et al. Perforated colonic cancer presenting as intra-abdominal abscess. Int J Colorectal Dis 2007;22(1):15–9.

П Р Е С С - Р Е Л И З

Merck Serono



Санкт-Петербург, 5 сентября 2015 г.

III ежегодная Международная научно-практическая конференция OpcoDay3, посвященная проблемам своевременной диагностики и терапии метастатического колоректального рака, а также опухолей головы и шеи

5 сентября 2015 г. в Санкт-Петербурге при поддержке компании Мерк состоялась III ежегодная Международная научно-практическая конференция OpcoDay3, посвященная проблемам своевременной диагностики и терапии метастатического колоректального рака (КРР), а также опухолей головы и шеи. В мероприятии, которое в этом году впервые прошло в России, приняли участие около 300 ведущих специалистов-онкологов из 22 стран: Франции, Германии, Греции, Турции, стран Ближнего Востока, России, Казахстана, Белоруссии и др.

Анализ статистических данных последних лет свидетельствует о неуклонном росте заболеваемости КРР во всем мире. Ежегодно регистрируется около 1 360 600 новых случаев заболевания. Согласно статистике, ежегодно в мире по этой причине погибает почти 700 тыс. человек [1].

В России КРР занимает одно из первых мест в структуре онкологических заболеваний, в течение последних 10 лет наблюдается его неуклонный рост. В 2014 г. в нашей стране диагностировано почти 62 тыс. новых случаев, из них 25 % — КРР IV стадии [2]. По словам заместителя директора, заведующего отделением клинической фармакологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России д.м.н., проф. С.А. Тюляндина, КРР — это серьезная нагрузка на систему здравоохранения. Данный вид рака занимает 2-е место по распространенности после рака легких у мужчин и 3-е место после рака молочной железы и шейки матки у женщин. «При этом в развитых странах смертность от КРР снижается, а в России, несмотря на предпринимаемые усилия, растет, — сообщает он. — Происходит это из-за несовершенства системы скрининга и ранней диагностики заболевания и недостатков в оказании лечебной помощи».

До последнего времени стратегия борьбы с КРР на ранних стадиях ограничивалась проведением хирургической операции с последующей лучевой терапией. На метастатической стадии выполнялась паллиативная операция, а цитостатическая терапия характеризовалась невысокой эффективностью на фоне высокой токсичности. Однако, наряду с развитием стандартной химиотерапии, появление в последние годы препаратов таргетного действия позволило увеличить общую выживаемость пациентов с метастатическим КРР почти в 3 раза.

Такой прогресс стал возможен благодаря развитию фундаментальной онкологии (определение потенциальных мишеней для лекарственных препаратов — мутации, факторы и рецепторы роста, участки сигнального пути и т. д.). Так, проведение *Ras*-тестирования (определение статуса мутаций в генах семейства *Ras*) на этапе выбора таргетной терапии позволяет применить персонализированный подход и выделить тех пациентов с метастатическим КРР, у которых можно достигнуть наилучших результатов лечения.

Плоскоклеточный рак головы и шеи (РГШ) составляет до 5 % всех злокачественных опухолей, диагностируемых у человека. В развитых странах он занимает 7-е место по распространенности, однако частота его встречаемости ежегодно растет. Основной причиной этого является поздняя диагностика плоскоклеточного РГШ. Всего в мире ежегодно выявляется примерно 686 тыс. новых случаев, 376 тыс. больных умирают от этой патологии [1], в России в 2014 г. эти показатели составили 22 тыс. и 6,5 тыс. соответственно. Несмотря на доступную визуальную локализацию и раннее появление симптомов, около 70 % пациентов обращаются за специализированной помощью с крайне запущенными формами заболевания. Плоскоклеточный РГШ характеризуется самым высоким показателем запущенности (III–IV стадии) среди всех локализаций: полость рта — 62 %, гортань — 63 %, глотка — 84 % [2]. Основными факторами риска развития плоскоклеточного РГШ считают курение, злоупотребление алкоголем и некоторые типы вируса папилломы человека.

Именно поэтому сегодня остро стоит проблема ранней диагностики РГШ и назначения современной терапии. На сегодняшний день оптимальная терапия включает в себя хирургическое вмешательство, луче-

вую и химиотерапию, отдельно или в комбинации друг с другом. Наиболее перспективным направлением в лечении является таргетная терапия, позволяющая значительно повысить эффективность, сократить объем хирургического вмешательства, сохранить функцию органа, снизить токсичность. Так, прием цетуксимаба в комбинации с лучевой терапией при местно-распространенном РГШ значительно повышает местно-региональный контроль и показатели выживаемости. У пациентов с метастатическим и/или рецидивирующим плоскоклеточным раком таргетный препарат цетуксимаб в комбинации с химиотерапией улучшает ответ и качество жизни, повышает контроль над симптомами.

Решающее влияние на результаты терапии оказывает совместная работа мультидисциплинарной команды. Данной проблеме был посвящен доклад проф. Лизы Личитры (Национальный институт рака, Милан, Италия), рассказавшей об опыте работы такой команды и о полученных результатах: «Центральным звеном нашей работы является пациент, — отметила она. — В процесс лечения вовлечены хирург, онколог-радиолог, клинический онколог. А кроме них — диетолог, специалист по патологии речи, стоматолог, соцработник, медсестра, психиатр, специалист по лечению боли. Важно, что мультидисциплинарная команда влияет на принятие терапевтических решений. В 2010 г. мы обследовали 120 пациентов с различными опухолями головы и шеи. В результате работы команды поменялся диагноз и подход к лечению 27 % пациентов, план лечения без изменения диагноза — 16 %, диагноз без изменения плана лечения — 8 %. Но самое главное — повысилась эффективность использования химио- и радиотерапии, уменьшилось применение лучевой терапии и оперативного лечения как единственного терапевтического метода». Необходимость мультидисциплинарного подхода в лечении мелко-клеточного КРР и плоскоклеточного РГШ отметили и другие участники конференции.

В ходе научной конференции OncoDay3 специалистам была предоставлена возможность ознакомиться с последними мировыми достижениями в области терапии КРР и РГШ и обменяться опытом с коллегами из других стран. Разборы клинических случаев дали онкологам возможность поработать в настоящей мультидисциплинарной команде. Всю полученную научную информацию врачи смогут использовать в своей повседневной практике на благо здоровья пациентов.

О препарате Эрбитукс®

Эрбитукс® является первым в своем классе высокоэффективным моноклональным антителом группы иммуноглобулинов класса G1, направленным на рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR). Механизм действия Эрбитукса®, как моноклонального антитела, отличается от дей-

ствия стандартной неселективной химиотерапии тем, что он специфически нацелен и связывается с EGFR. Это связывание ингибирует активацию рецептора и дальнейшую передачу сигналов по сигнальному пути, что приводит к торможению инвазии нормальных тканей опухолевыми клетками и препятствует распространению опухоли в другие органы. Считается также, что он блокирует способность опухолевых клеток к восстановлению повреждений, вызываемых химио- и лучевой терапией, а также подавляет образование новых кровеносных сосудов внутри опухоли, что, как считается, ведет к подавлению опухолевого роста в целом.

Наиболее распространенным побочным эффектом, связанным с применением Эрбитукса®, является угреподобная сыпь, появление которой, по-видимому, коррелирует с хорошим ответом на лечение. Приблизительно у 5 % пациентов наблюдаются реакции гиперчувствительности при применении данного препарата, около половины из этих реакций являются тяжелыми.

Эрбитукс® уже зарегистрирован более чем в 90 странах мира для применения в терапии КРР и плоскоклеточного РГШ.

В 1998 г. компания Мерк получила лицензию на продажу Эрбитукса® за пределами США и Канады от ImClone LLC, дочерней компании Eli Lilly. В Японии фирмы ImClone, Bristol-Myers Squibb и Мерк совместно продвигают и коммерциализируют Эрбитукс®. Компания Мерк постоянно стремится к улучшению лечения онкологических заболеваний и исследует новейшие методы терапии в узкоспециализированных областях.

О Мерк Сероно

Мерк Сероно — биофармацевтический бизнес компании Мерк. Штаб-квартира находится в Дармштадте (Германия). Мерк Сероно предлагает препараты в 150 странах мира, чтобы помочь больным раком, рассеянным склерозом, бесплодием, эндокринными расстройствами, пациентам с нарушениями обменных процессов и сердечно-сосудистыми заболеваниями. В США и Канаде компания известна под названием EMD Serono.

Мерк Сероно открывает, разрабатывает, производит и продает лекарственные препараты как химического, так и биологического происхождения для лечения узкоспециализированных заболеваний. Компания постоянно стремится к созданию и продвижению инновационных методов лечения в своих основных областях интересов — неврологии, онкологии, иммуноонкологии и иммунологии.

О компании Мерк

Мерк — ведущая компания по разработке и производству инновационной, высококачественной и высокотехнологичной продукции в фармацевтической,

химической и биологической отраслях. Она ведет свою деятельность в 6 бизнес-направлениях: Мерк Сероно (Merck Serono), Безрецептурные препараты (Consumer Health), Аллергофарма (Allergopharma), Биоаналоги (Biosimilars), Мерк Миллипоре (Merck Millipore) и Высокотехнологичные материалы (Performance Materials). Совокупная прибыль всех подразделений компании в 2014 г. составила 11,3 млрд евро. Около 39 тыс. сотрудников в 66 странах работают, чтобы улучшить качество жизни пациентов, способствовать дальнейшему развитию бизнеса клиентов и решению глобальных проблем.

Мерк — старейшая в мире химико-фармацевтическая компания. С 1668 г. ее имя является синонимом инноваций, успеха в бизнесе и ответственного пред-

принимательства. Контрольный пакет акций (70 %) по сей день принадлежит семье учредителей (Дармштадт, Германия). Компания обладает глобальным правом на использование торговой марки и названия Merck, а в США и Канаде она известна под названием EMD, где ведет свою деятельность как EMD Serono, EMD Millipore, EMD Performance Materials.

Для получения дополнительной информации посетите сайт www.merckserono.com. Все пресс-релизы компании Мерк распространяются по электронной почте и одновременно становятся доступны на сайте Мерк. Пожалуйста, перейдите на страницу www.merckgroup.com/subscribe, чтобы зарегистрироваться в режиме онлайн, изменить свой выбор или прекратить пользование сервисом.

Ссылки

^[1] <http://globocan.iarc.fr>.

^[2] Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015.

Уважаемые коллеги!

При оформлении статей, направляемых в журнал «Онкологическая колопроктология», следует руководствоваться **обновленными правилами**:

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (в отдельных файлах: текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме).

Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, **его (их) полный адрес с указанием индекса**.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи должны быть обязательно указаны **контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество полностью, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание автора (авторов)**, с которым редакция будет вести переписку.

3. Объем статей: оригинальная статья – не более 12 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики – не более 5 страниц; обзор литературы – не более 20 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

Структура оригинальной статьи: введение, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений; **для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т.д.)**. Объем резюме – 1500–5000 знаков с пробелами. Количество **ключевых слов** должно составлять от 7 до 10.

4. Иллюстративный материал:

- Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими.
- Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.
- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т.д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи.

- Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

- Ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокращений не допускается.

Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, оформленный следующим образом:

- Список ссылок приводится в **порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

- Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» – в английском тексте).

- При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи; название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.

- При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.

- При ссылке на **данные, полученные из Интернета**, указывают электронный адрес цитируемого источника.

- Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).

- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно **не более 20–25** источников, в обзорах литературы – **не более 60**.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно, в порядке общей очереди.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Авторы могут прислать свои материалы по адресу: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15 либо по электронной почте на адрес редакции: info@oncoproct.ru с обязательным указанием названия журнала.

