

Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

*Хирургические
и патоморфологические
результаты тотальной
мезоректумэктомии
с применением методики
водоструйной диссекции
при раке прямой кишки*

*Интраоперационная
флуоресцентная ангиография
в объективизации перфузии
низводимой ободочной кишки
в онкоколопроктологии*

*Роль циркулирующей в крови
опухолевой ДНК при раке
толстой кишки*

3

ТОМ 6
2 0 1 6

ИЗДАНИЕ РЕГИОНАЛЬНОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КОЛОПРОКТОЛОГИИ»

Журнал «Онкологическая колопроктология» 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 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, д.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 Е.А. Прокофьева
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.Г. Прилепская, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых
коммуникаций ПИИ № 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)

3^{ТОМ 6}
'16

Онкологическая
колопроктология. 2016. Том 6.
№ 3. 1–66

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2016

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 80011

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколон»

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, главный научный сотрудник 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 "Colorectal Oncology" 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

3^{VOL. 6}
'16

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 E.A. Prokofieva

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

Project Manager
A.G. Prilepskaya +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.
2016. Vol. 6. No 3. 1–66

© PH "ABV-Press", 2016

Pressa Rossii catalogue index: 80011

Printed at the Mediicolor LLC

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, Principal Researcher 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 Yury 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>С.Н. Шаева</i> Хирургическое лечение колоректального рака, осложненного острой кишечной непроходимостью	8
<i>Д.В. Сидоров, М.В. Ложкин, Л.О. Петров, Н.А. Гришин, А.А. Троцкий, А.Г. Исаева</i> Хирургические и патоморфологические результаты тотальной мезоректумэктомии с применением методики водоструйной диссекции при раке прямой кишки	17
<i>А.В. Кочатков, В.К. Лядов, А.В. Пивень, Н.Д. Калашников</i> Интраоперационная флуоресцентная ангиография в объективизации перфузии низводимой ободочной кишки в онкоколопроктологии: первый российский опыт и обзор литературы	23
<i>А.В. Петряшев, Г.А. Шишкина, Ю.В. Плотников, Р.Э. Топузов, Е.А. Ерохина, М.А. Бобраков, О.Н. Кислицына</i> Применение превентивных стом в хирургическом лечении колоректального рака	29

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

<i>Б.Б. Ахмедов, М.М. Давыдов, А.К. Аллахвердиев, Б.Е. Полоцкий</i> Определение показаний и объема хирургического лечения больных с метастазами колоректального рака в легкие	34
<i>М.Ю. Федянин, Е.М. Полянская, С.А. Тюляндин</i> Роль циркулирующей в крови опухолевой ДНК при раке толстой кишки	43

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

<i>З.З. Мамедли, Х.Э. Дзумабаев, Д.Х. Худоев, Ю.Э. Сураева, А.В. Налбандян</i> Первичная реконструкция тазового дна после эвисцерации малого таза с применением мембран «Коллост»	53
--	----

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ..... 58

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

III конгресс общества специалистов по онкологической колопроктологии	59
--	----

Contents

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

ORIGINAL REPORT

<i>S.N. Schaeva</i> Surgical treatment of colorectal cancer complicated with acute intestinal obstruction	8
<i>D.V. Sidorov, M.V. Lozhkin, L.O. Petrov, N.A. Grishin, A.A. Troitskiy, A.G. Isaeva</i> Surgical and pathomorphological results of total mesorectumectomy by using waterjet dissection technique in patients with rectal cancer	17
<i>A.V. Kochatkov, V.K. Lyadov, A.V. Piven, N.D. Kalashnikov</i> Intraoperative fluorescence angiography in objectification of relegated colon perfusion in oncocoloproctology: first Russian experience and review of the literature	23
<i>A.V. Petryashev, G.A. Shishkina, Yu.V. Plotnikov, R.E. Topuzov, E.A. Erokhina, M.A. Bobrakov, O.N. Kislitsyna</i> The use of preventive stomas in surgical treatment of colorectal cancer	29

LITERATURE REVIEW

<i>B.B. Ahmedov, M.M. Davydov, A.K. Allakhverdiev, B.E. Polotskiy</i> Definition and scope of the surgical treatment in patients with pulmonary metastases from colorectal cancer	34
<i>M.Yu. Fedyanin, E.M. Polyanskaya, S.A. Tjulyandin</i> The role of circulating tumor DNA in patients with colon cancer	43

CASE REPORT

<i>Z.Z. Mamedli, H.E. Dmumabaev, D.H. Hudoerov, Yu.E. Suraeva², A.V. Nalbandyan</i> Primary pelvic floor reconstruction after pelvic evisceration with “Collost” membranes.	53
--	----

INFORMATION FOR AUTHORS	58
-------------------------------	----

CONGRESSES, CONFERENCES, SYMPOSIA

III Congress of the Russian Colorectal Cancer Society	59
---	----

От редакции

Многоуважаемые коллеги!

Данный номер журнала подготовлен в преддверии очень важного для общества события – III Конгресса Общества специалистов по онкологической колопроктологии. Уже готова окончательная программа мероприятия, с которой Вы можете ознакомиться в конце этого выпуска. Конгресс имеет для нас особенное значение – мы готовы подняться до статуса всероссийской организации. Идеи, заложенные Обществом специалистов по онкологической колопроктологии, нашли поддержку в большинстве регионов России, и наша география не перестает расширяться. Статус всероссийского общества позволит эффективнее реализовывать наши проекты и доставлять качественную современную информацию специалистам. На Конгрессе будет представлена «живая» хирургия, приглашены иностранные коллеги из стран Европы и Азии, что позволит участникам мероприятия сравнить подходы различных хирургических школ.

Среди материалов этого номера следует отметить статью С.Н. Щаевой, посвященную проблеме лечения колоректального рака, осложненного острой кишечной непроходимостью. Автор на большом клиническом материале на примере одного из регионов России анализирует проблемы экстренного хирургического лечения. Значительной проблемой современного отечественного здравоохранения является дефицит информации, позволяющей проводить контроль качества оказываемой медицинской помощи, и С.Н. Щаева беспристрастно анализирует существующие недостатки. Подобные работы в дальнейшем позволят выявить слабые звенья в цепи лечения данной категории больных и скорректировать имеющиеся проблемы.

Мы благодарим всех авторов за поддержку журнала и надеемся увидеть Вас на предстоящем Конгрессе!

*Искренне Ваша,
редакционная коллегия*

Хирургическое лечение колоректального рака, осложненного острой кишечной непроходимостью

С.Н. Шаева

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

Контакты: Светлана Николаевна Шаева shaeva30@mail.ru

Введение. Основной причиной urgentных осложнений рака толстой кишки является острая кишечная непроходимость (ОКН). Это сложное патологическое состояние в 90 % случаев обусловлено колоректальным раком (КРР).

Цель исследования — оценить радикальность выполненных операций при осложненном КРР в общехирургических стационарах, проанализировать зависимость выраженности кишечной непроходимости от локализации опухоли, ее морфологических характеристик, определить зависимость типа выполненной операции от выраженности кишечной непроходимости.

Материалы и методы. Изучены сведения о 667 больных КРР, осложненным ОКН, которые в период с 2001 по 2013 г. получали лечение в общехирургических стационарах на территории Смоленска и Смоленской области. Для обработки полученных результатов использовали программное обеспечение Statistica 6.1, достоверными считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты. Все больные по выраженности кишечной непроходимости были разделены на 3 группы. Первую группу ($n = 279$) составили пациенты с наличием декомпенсированной кишечной непроходимости (ДКН), 2-ю группу ($n = 313$) — с субкомпенсированной кишечной непроходимостью (СКН), 3-ю ($n = 75$) — с компенсированной кишечной непроходимостью (ККН). При локализации опухоли в правой половине ободочной кишки наиболее часто наблюдали клиническую картину острого возникновения и наличия ДКН ($p = 0,041$). При левосторонней и прямокишечной локализации преобладала СКН. В общехирургических стационарах говорить о радикальности проведенного оперативного вмешательства не всегда представляется возможным, так как в большом количестве наблюдений (до 62,5 %) число исследуемых лимфатических узлов было менее 4. При поступлении больных с клиникой ДКН процент одноэтапных операций составил 7,5 % ($n = 21$). При СКН и ДКН наблюдался высокий процент многоэтапных операций с удалением опухоли на 2-м этапе (33,0 и 25,2 % соответственно). ДКН наиболее часто отмечена при циркулярном опухолевом росте (93,5 % случаев). В меньшей степени на выраженность ОКН влияли такие факторы, как протяженность опухоли по кишечной стенке и ее гистологический тип.

Заключение. В общехирургических стационарах окончательное решение по выбору хирургической тактики зависит от общего состояния пациента, опыта хирурга и лечебного учреждения, где проводится операция. Хирургические вмешательства данному контингенту больных целесообразно выполнять в профильных отделениях.

Ключевые слова: колоректальный рак, декомпенсированная кишечная непроходимость, субкомпенсированная кишечная непроходимость, компенсированная кишечная непроходимость, одноэтапные и многоэтапные хирургические вмешательства

DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-3-8-16

Surgical treatment of colorectal cancer complicated with acute intestinal obstruction

S.N. Schaeva

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

Background. The main reason for urgent complications of colon cancer is an acute intestinal obstruction (AIO). This is complex pathological condition in 90 % of cases caused by colorectal cancer (CRC).

Objective — to evaluate radicality of the performed operations in complicated colorectal cancer in general surgical hospitals. Dependence of the severity of intestinal obstruction by tumor localization, its morphological characteristics, determine dependence of the type of the surgical operation performed on the severity of intestinal obstruction.

Materials and methods. We have studied the data on 667 patients with colorectal cancer complicated by acute intestinal obstruction. These patients were treated in the period from 2001 to 2013 in general surgical hospital in the territory of Smolensk and Smolensk region. For the processing of the obtained results we have used software Statistica 6.1. Differences were considered statistically at $p \leq 0.05$.

Results. All the patients were divided into 3 groups by the expression of intestinal obstruction. Group 1 ($n = 279$) consisted of patients with the presence of decompensated intestinal obstruction (DIO), group 2 ($n = 313$) consisted of patients with subcompensated intestinal obstruction (SIO), group 3 ($n = 75$) included patients with compensated intestinal obstruction (CIO). In case of tumor localization in right half of the colon we most commonly observed clinical picture of acute development of decompensated intestinal obstruction ($p = 0.041$). Subcompensated intestinal obstruction prevailed in case of tumor localization in left half of the colon and rectal localization. In general surgical hospitals it is not always possible to speak about radicality of surgical treatment, as in a large number of cases (62.5 %) the number of examined lymph nodes was less than 4. When DIO patients are admitted in the clinic, the percentage of single-stage operations is equal to 7.5 % ($n = 21$). In case of DIO and SIO there was a high percentage of multi-stage operations with removal of the tumor at the 2nd stage (33.0 and 25.2 %, respectively). DIO most often was noted in case of circular tumor growth (93.5 %

of cases). To a lesser extent the severity of acute intestinal obstruction was influenced by such factors as extent of the tumor along the intestinal wall and its histological type.

Conclusion. In the general surgical hospitals final decision on the choice of surgical approach depends on the general condition of patients, surgeon's experience and hospital where the surgery is performed. It is advisable to carry out surgical interventions in the given contingent of patients in the specialized departments.

Key words: colorectal cancer, decompensated intestinal obstruction, subcompensated intestinal obstruction, compensated intestinal obstruction, single-stage and multi-stage surgery

Введение

Основной причиной urgentных осложнений рака толстой кишки является острая кишечная непроходимость (ОКН). Это сложное патологическое состояние в 90 % случаев обусловлено колоректальным раком (КРР). В настоящее время общепризнано, что КРР, осложненный ОКН, представляет отдельную форму заболевания [1–3]. При этом клиническая картина кишечной непроходимости при КРР имеет свои особенности в зависимости от локализации и формы роста опухоли, механизма развития обтурации. КРР ежегодно диагностируется почти у миллиона человек во всем мире, из которых 600 тыс. умирают [4].

В последние годы отмечено, что описываемые классиками хирургии стадии клинического течения непроходимости в виде фазы «илеусного крика», интоксикации и перитонита при опухолевой природе непроходимости могут быть стертыми и нетипичными. Современные фармакологические препараты сглаживают проявление болезни, а медленное нарастание опухолевого стеноза приводит к субъективной и объективной адаптации больного. Классическая картина резкого ухудшения самочувствия пациента развивается вследствие полной обтурации просвета кишки [5].

Таким образом, обтурационная кишечная непроходимость является одной из самых больших проблем в абдоминальной хирургии, поскольку она становится причиной 20 % экстренных поступлений пациентов в стационары (уровень летальности 10–23 % по данным различных авторов [6–8]). К сожалению, несмотря на успехи в диагностике, у 20 % больных с осложненным КРР диагноз бывает установлен лишь на операционном столе во время экстренного вмешательства по поводу острой обструкции кишечника. Техника оперативных вмешательств у данного контингента больных является достаточно сложной из-за общего тяжелого состояния, неподготовленного кишечника, который растянут, заполнен калом и газами. Экстренные хирургические операции при обструктивном раке толстой кишки сопровождаются высоким процентом сформированных стом, которые в 60 % случаев остаются постоянными. Возраст пациента, общее состояние, локализация и размер опухоли, а также опыт хирурга являются ключевыми

факторами при определении хирургической стратегии.

Цель данного исследования – оценить радикальность выполненных оперативных вмешательств при осложненном КРР в общехирургических стационарах, проанализировать зависимость выраженности кишечной непроходимости от локализации опухоли, ее морфологических характеристик, связь между видом выполняемой операции и выраженностью кишечной непроходимости.

Материалы и методы

Изучены сведения о 667 больных КРР, осложненным кишечной непроходимостью, которые в период с 2001 по 2013 г. получали лечение в общехирургических стационарах Смоленска и Смоленской области и внесены в базу данных областного популяционного ракового регистра. Использовалась классификация обтурационной кишечной непроходимости опухолевого генеза по степени компенсации (2014) [9]. Для статистической обработки данных применяли программный пакет Statistica 6.1, достоверными считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

Среди больных с кишечной непроходимостью при КРР было 65,2 % женщин ($n = 435$) и 34,8 % мужчин ($n = 232$). Преобладали пациенты в возрасте 60–74 года, их доля составила 62,5 % (25–44 года – 5,4 %; 45–59 лет – 23,5 %; 75–90 лет – 8,6 %). Все больные по выраженности кишечной непроходимости были рандомизированы на 3 группы. В 1-ю группу ($n = 279$) были включены пациенты с наличием декомпенсированной кишечной непроходимости (ДКН); большинство из них поступили более чем через 3 сут с момента появления первых признаков заболевания (до 83,6 %). У данной группы больных присутствовали выраженные признаки интоксикации, нарушения водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния, анемия, гипопроотеинемия. По данным инструментального исследования были выявлены гастростаз и рентгенологические признаки как толсто-, так и тонкокишечной непроходимости с локализацией тонкокишечных уровней и арок во всех отделах брюшной полости. Во 2-ю группу ($n = 313$) были включены больные с субкомпенсированной кишечной непрохо-

Таблица 1. Распределение больных с кишечной непроходимостью при колоректальном раке по локализации опухоли

Локализация опухоли	Клинический вид непроходимости						Число пациентов	
	декомпенсированная		субкомпенсированная		компенсированная			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Слепая кишка	20	95,3	1	4,7	—	—	21	100
Восходящий отдел	5	83,3	1	16,7	—	—	6	100
Печеночный изгиб	10	100	—	—	—	—	10	100
Поперечная ободочная кишка	24	65,5	7	20,7	5	13,8	36	100
Селезеночный изгиб	14	21,2	42	63,6	10	15,2	66	100
Нисходящий отдел	16	55,2	10	34,5	3	10,3	29	100
Сигмовидная кишка	106	42,3	113	45,0	32	12,7	251	100
Прямая кишка:	84	33,9	139	56,0	25	10,1	248	100
	73	42,2	92	53,2	8	4,6	173	100
	6	11,1	39	72,2	9	16,7	54	100
	5	23,8	8	38,1	8	38,1	21	100
Число пациентов	279	41,8	313	47,0	75	11,2	667	100

димостью (СКН). Общее состояние оценивалось как средней степени тяжести. Причем время с развития первых симптомов непроходимости до момента госпитализации составило менее 3 сут. Отсутствовали признаки полиорганной дисфункции. При рентгенологическом исследовании определялись тонкокишечные арки, пневматоз и чаши Клойбера в правой половине живота. Большинству больных (94,9 %) была выполнена фиброколоноскопия кишечника: опухоль суживала просвет кишки до 1 см. В 3-ю группу ($n = 75$) вошли больные с компенсированной кишечной непроходимостью (ККН). Общее состояние пациентов было удовлетворительным, симптомы интоксикации отсутствовали. На обзорной рентгенограмме брюшной

полости у 67,4 % больных выявлена пневматизация ободочной кишки ($n = 51$), у остальных 32,6 % ($n = 24$) — пневматизация ободочной кишки с единичными уровнями жидкости в ней. По данным эндоскопического исследования опухоль суживала просвет кишки до 1,5 см. По локализации в зависимости от выраженности кишечной непроходимости больные распределялись следующим образом (табл. 1).

Таким образом, при локализации опухоли в правой половине ободочной кишки наиболее часто наблюдали клиническую картину острого возникновения и наличие декомпенсированных форм кишечной непроходимости ($p = 0,041$). При левосторонней и прямокишечной локализации преобладала СКН.

Таблица 2. Распределение urgentных операций в зависимости от выраженности кишечной непроходимости

Кишечная непроходимость	Вид операции								Всего	
	одноэтапная	многоэтапная				симптоматическая				
		с удалением опухоли на 1-м этапе		с удалением опухоли на 2-м этапе						
		абс.	%	абс.	%			абс.	%	абс.
Декомпенсированная	21	7,5	98	35,1	92	33,0	68	24,4	279	100
Субкомпенсированная	23	7,3	105	33,6	79	25,2	106	33,9	313	100
Компенсированная	60	80,0	15	20,0	—	—	—	—	75	100
Всего пациентов, в том числе:	104	15,6	218	32,7	171	25,6	174	26,1	667	100
с наличием отдаленных метастазов	2	3,2	2	3,2	—	—	59	93,6	63	100
с отсутствием отдаленных метастазов	102	16,9	216	35,8	171	28,3	115	19,0	604	100

Таблица 3. Распределение больных с декомпенсированной кишечной непроходимостью по результатам лечения

Вид операции	Всего пациентов		Число пациентов с наличием послеоперационных осложнений		Летальный исход		Выписаны из стационара	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Одноэтапная	21	100	19	90,5	1	4,8	20	95,2
Многоэтапная с удалением опухоли на 1-м этапе	98	100	57	58,2	—	—	98	100
Многоэтапная с удалением опухоли на 2-м этапе	92	100	26	28,3	7	7,6	85	92,4
Симптоматическая	68	100	48	70,6	43	63,2	25	36,8
Всего, в том числе:	279	100	150	53,8	51	18,3	228	81,7
с наличием отдаленных метастазов	44	100	42	95,5	29	65,9	15	34,1
с отсутствием отдаленных метастазов	235	100	108	46,0	22	9,4	213	90,6

При анализе материала становится очевидным: в большинстве общехирургических стационаров говорить о радикальности проведенного оперативного вмешательства не всегда представляется возможным, так как даже «радикальные» операции в большинстве случаев не соответствовали критериям радикальности даже по количеству исследованных лимфатических узлов (менее 12). В большинстве наблюдений (62,5 %) число исследуемых лимфатических узлов было менее 4 (4–6 лимфатических узлов – 22,2 %; 6–10 – 5,4 %; 10–12 – 9,9 %). Причем при последующих госпитализациях в общехирургические стационары даже на 2-м этапе оперативного вмешательства вопрос о лимфодиссекции не рассматривался: выполняли либо удаление опухоли (если она не была удалена на 1-м этапе), либо реконструкцию толстой кишки. Кроме того, оперативные вмешательства, выполненные в общехирургических стационарах, не соответствовали объему резекции, необходимому при данной локализации и стадии опухоли. Таким образом, проведенные оперативные вмешательства рассматривались как одно-

тапные, многоэтапные с удалением опухоли на 1-м этапе, многоэтапные с удалением опухоли на 2-м этапе, в том числе с наличием и отсутствием отдаленных метастазов, симптоматические операции (табл. 2).

Когда больные поступали в стационары города с клинической картиной ДКН, процент одноэтапных операций был ниже и составил 7,5 % ($n = 21$). Причем в данной ситуации предпочтение отдавали многоэтапным хирургическим вмешательствам с удалением опухоли на 1-м этапе – 35,1 % ($n = 98$; $p = 0,019$). Из 104 одноэтапных операций 2 были выполнены в отношении пациентов с наличием отдаленных метастазов при ККН; также 2 операции с удалением опухоли на 1-м этапе проведены у больных с отдаленными метастазами при СКН.

Регистрируется высокая доля многоэтапных операций с удалением опухоли на 2-м этапе по сравнению с другими видами оперативных вмешательств при СКН и ДКН (33,0 и 25,2 % соответственно), что связано с общим тяжелым состоянием больных. Симптоматический характер операций обусловлен

Таблица 4. Распределение больных с субкомпенсированной кишечной непроходимостью по результатам лечения

Вид операции	Всего пациентов		Число пациентов с наличием послеоперационных осложнений		Летальный исход		Выписаны из стационара	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Одноэтапная	23	100	7	30,4	—	—	23	100
Многоэтапная с удалением опухоли на 1-м этапе	105	100	31	29,5	—	—	105	100
Многоэтапная с удалением опухоли на 2-м этапе	79	100	27	34,2	—	—	79	100
Симптоматическая	106	100	47	44,3	—	—	106	100
Всего, в том числе:	313	100	112	35,9	—	—	313	100
с наличием отдаленных метастазов	17	100	9	52,9	—	—	17	100
с отсутствием отдаленных метастазов	296	100	103	34,8	—	—	296	100

Таблица 5. Распределение больных с компенсированной кишечной непроходимостью по результатам лечения

Вид операции	Всего пациентов		Пациенты с наличием послеоперационных осложнений		Летальный исход		Выписаны из стационара	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Одноэтапная	60	100	14	23,3	—	—	60	100
Многоэтапная с удалением опухоли на 1-м этапе	15	100	3	20,0	—	—	15	100
Всего, в том числе:	75	100	17	22,7	—	—	75	100
с наличием отдаленных метастазов	2	100	1	50,0	—	—	2	100
с отсутствием отдаленных метастазов	73	100	16	21,9	—	—	57	78,1

наличием отдаленного метастазирования, местно-распространенным опухолевым процессом. При ККН наибольшая частота выполнения одноэтапных операций (80,0 %), безусловно, связана с менее тяжелым состоянием больных, отсутствием декомпенсации сопутствующей патологии.

Результаты оперативных вмешательств, выполненных в стационарах города у больных с ДКН, отражены в табл. 3.

Из табл. 3 следует, что после одноэтапных операций отмечен высокий процент послеоперационных осложнений (90,5 %); доля летальных исходов составила 4,8 %. Наибольшее число послеоперационных осложнений и летальных исходов наблюдали после симптоматических хирургических вмешательств (70,6 и 63,2 % соответственно). Общий процент летальности у больных с ДКН составил 18,3 % (51 из 279) чаще после симптоматических операций — 63,2 % (43 из 68).

При СКН (табл. 4) чаще всего осуществляли многоэтапные хирургические вмешательства с удалением опухоли на 1-м этапе и симптоматические операции по поводу отдаленных метастазов и местно-распространенного КРР. Наибольший процент послеоперационных осложнений зарегистрирован после симптоматических операций (44,3 %). Статистически значимых различий по количеству послеоперационных осложнений после остальных видов оперативных вмешательств при СКН не получено ($p = 0,0021$).

Таблица 6. Распределение больных по стадии заболевания

Классификация TNM (7-е издание)	Декомпенсированная кишечная непроходимость (n = 279)	Субкомпенсированная кишечная непроходимость (n = 313)	Компенсированная кишечная непроходимость (n = 75)
Стадия IIC (n = 209) T4bN0M0	127	22	60
Стадия IIIB (n = 213) T3N1M0 (n = 73) T4aN1M0 (n = 101) T3N2aM0 (n = 39)	130 45 49 36	74 26 48 —	9 2 4 3
Стадия IIIC (n = 182) T4aN2aM0 (n = 21) T3N2bM0 (n = 25) T4aN2bM0 (n = 31) T4bN1M0 (n = 73) T4bN2M0 (n = 32)	19 2 3 3 8 3	159 18 22 27 63 29	4 1 — 1 2 —
Стадия IV (n = 63) M1a (n = 52) M1b (n = 11)	3 3 —	58 47 11	2 2 —

Послеоперационных осложнений в группе пациентов с ДКН было значительно больше, чем в группе с СКН (53,8 и 35,9 % соответственно). Кроме того, летальных исходов в группе с СКН не зарегистрировано. Симптоматические операции проводили в объеме колостом и обходных межкишечных анастомозов.

Таблица 7. Распределение больных по распространению опухоли по окружности кишки

Вид кишечной непроходимости	Распространение опухоли по окружности кишки						Всего	
	до 1/4		от 1/4 до 3/4		циркулярное			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Декомпенсированная	—	—	18	6,5	261	93,5	279	100
Субкомпенсированная	—	—	35	11,2	278	88,8	313	100
Компенсированная	—	—	71	94,7	4	5,3	75	100
Всего	—	—	124	18,6	543	81,4	667	100

Таблица 8. Распределение больных по распространению опухоли по длине кишки

Вид кишечной непроходимости	Поражение кишки по длине						Всего	
	< 4 см		4–7 см		> 7 см			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Декомпенсированная	30	10,8	223	79,9	26	9,3	279	100
Субкомпенсированная	28	8,9	244	78,0	41	13,1	313	100
Компенсированная	16	21,3	57	76,0	2	2,7	75	100
Всего	74	11,1	524	78,6	69	10,3	667	100

Таблица 9. Распределение больных по степени дифференцировки аденокарциномы

Вид кишечной непроходимости	Степень дифференцировки						Всего	
	G ₁		G ₂		G ₃			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Декомпенсированная	9	3,2	178	63,8	92	33,0	279	100
Субкомпенсированная	21	6,7	285	91,1	7	2,2	313	100
Компенсированная	67	89,3	5	6,7	3	4,0	75	100
Всего	97	14,5	468	70,2	102	15,3	667	100

Результаты лечения больных КРР, осложненным ККН, которым проводили хирургические вмешательства, отражены в табл. 5.

Отсутствие летальных исходов, наименьший процент послеоперационных осложнений (22,7 %) характеризует наиболее благоприятные исходы у данного контингента больных с менее выраженной клинической картиной кишечной непроходимости. Распределение больных по выраженности кишечной непроходимости в зависимости от стадии процесса представлено в табл. 6.

Как следует из табл. 6, ДКН наиболее часто зарегистрирована при стадиях ПС и ПИВ, СКН – при ПС и IV. При дальнейшем анализе четко прослеживалась зависимость клинического вида кишечной непроходимости от характера роста опухоли (табл. 7).

Таким образом, ДКН наиболее часто отмечена при циркулярном опухолевом росте (в 93,5 % случаев). В меньшей степени на выраженность ОКН влияли такие факторы, как протяженность опухоли по кишечной стенке и ее гистологический тип (табл. 8).

Все 3 клинические формы кишечной непроходимости наиболее часто развивались при протяженности опухоли по длине кишки от 4 до 7 см (79,9; 78,0 и 76,0 % соответственно).

Выраженной зависимости между гистологическим строением опухоли и частотой развития кишечной непроходимости не получено. Известно, что аденокарцинома достаточно часто встречается как при неосложненном, так

и при осложненном КРР [1, 9]. Аденокарцинома зарегистрирована у 87,6 % больных с кишечной непроходимостью ($n = 584$), слизистый рак – у 11,4 % ($n = 76$), солидный – всего лишь в 1 % наблюдений ($n = 7$).

Также не выявлено существенной зависимости между степенью дифференцировки аденокарциномы и клиническим видом кишечной непроходимости (табл. 9), хотя высокая степень дифференцировки наиболее часто отмечена при ККН (89,3 %). При СКН и ДКН чаще регистрировали умеренно-дифференцированную аденокарциному. Данный факт, скорее всего, обусловлен тем, что большее количество больных КРР, осложненным кишечной непроходимостью, имели именно умеренную степень дифференцировки опухоли.

В настоящем исследовании у 50,8 % ($n = 339$) больных с кишечной непроходимостью имел место местно-распространенный КРР (табл. 10).

Наиболее часто при местно-распространенном КРР регистрировали СКН (64,9 %).

Обсуждение

Лечение больных осложненным КРР представляет значительные трудности. Это обусловлено разнообразием клинических проявлений данного заболевания, поздней диагностикой, несвоевременным обращением больных за медицинской помощью, причиной непроходимости, тяжестью состояния пациентов, локализацией опухоли в толстой кишке и другими факторами [2, 10–14]. Таким образом, при наличии 2 тяжелых заболе-

Таблица 10. Распределение больных с местно-распространенным колоректальным раком

Инвазия злокачественной опухоли в органы и ткани	Декомпенсированная кишечная непроходимость		Субкомпенсированная кишечная непроходимость		Компенсированная кишечная непроходимость		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Брюшная стенка	10	29,4	21	61,8	3	8,8	34	100
Забрюшинная клетчатка	12	23,5	35	68,7	4	7,8	51	100
Тонкая кишка	14	26,9	34	65,4	4	7,7	52	100
Брыжейка и другие отделы толстой кишки	11	22,5	35	71,4	3	6,1	49	100
Желудок	4	44,4	4	44,4	1	11,2	9	100
Мочевой пузырь	9	32,1	16	57,2	3	10,7	28	100
Предстательная железа	10	26,3	25	65,8	3	7,9	38	100
Матка	8	29,7	13	48,1	6	22,2	27	100
Придатки матки	4	20,0	15	75,0	1	5,0	20	100
Ворота селезенки	7	22,6	22	70,9	2	6,5	31	100
Всего	89	26,3	220	64,9	30	8,8	339	100

ваний — злокачественного новообразования и ОКН — непосредственную угрозу для жизни больного представляет кишечная непроходимость. На 1-м этапе лечение необходимо направить на ликвидацию данного осложнения и его последствий. Наличие кишечной непроходимости не должно быть препятствием для выполнения радикальной операции; необходимо соблюдать принципы абластики и антиабластики [3, 5, 15–17]. Нужно очень тщательно подходить к решению вопроса о формировании первичного внутрибрюшного анастомоза [9, 10, 15]. По мнению большинства авторов, при раке ободочной кишки, осложненном кишечной непроходимостью, необходимо первичное удаление опухоли независимо от степени выраженности осложнения. При обширном местном распространении опухоли и большом количестве отдаленных метастазов, а также при нестабильной гемодинамике на фоне эндотоксикоза и у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, легких, почек и др. следует выполнять симптоматические операции [2, 12, 17].

В настоящем исследовании «радикальные» операции в большинстве случаев не соответствовали критериям радикальности ни по количеству исследованных лимфатических узлов, ни по объему резекций, необходимому при данной локализации и стадии опухолевого процесса. В работах отечественных и иностранных авторов неоднократно затрагивалась эта проблема, существующая в экстренной онкохирургии [5, 15, 16]. На 2-м этапе оперативного вмешательства вопрос о лимфодиссекции не рассматривался, выполняли либо удаление опухоли (если она не была удалена на 1-м этапе), либо реконструкцию толстой кишки. При правосторонней

гемиколэктомии в случае поражения правого изгиба не всегда были дополнительно лигированы средние ободочные сосуды. В случае поражения лимфатических узлов необходимо выполнять расширенные резекции. В общехирургических стационарах они не выполнялись ни на 1-м этапе лечения, даже если позволяло общее состояние больных, ни на 2-м.

В современной хирургии не существует противоречий по поводу лечения КРР правосторонней локализации, осложненного обтурационной кишечной непроходимостью. В большинстве случаев выполняется правосторонняя гемиколэктомия с формированием (реже без формирования) первичного анастомоза. При левосторонней толстокишечной локализации, а также при опухолях прямой кишки складывается совершенно иная ситуация: существуют разные способы хирургического лечения в зависимости от выраженности осложнения, возраста больных, тяжести общего состояния [4, 15, 16]. По данным Международной ассоциации неотложной хирургии, основанном на анализе работ, опубликованных до 2010 г., операция Гартмана является лучшим решением в экстренной ситуации (уровень доказательности 2b). Поскольку при данном виде вмешательства анастомоз не формируется, отсутствуют осложнения с его стороны, что, по мнению многих авторов, является преимуществом [4]. Однако в 60 % случаев реконструктивного этапа после операции Гартмана не проводится, поэтому у пациентов остается постоянная колостома. По данным некоторых авторов, в 15 % случаев регистрируется несостоятельность анастомоза после реконструкционного этапа по поводу операции Гартмана; смертность составляет 10 % [4, 15]. По мнению других авторов,

нет статистически значимых различий в послеоперационной летальности, общей и безрецидивной выживаемости при одноэтапном и многоэтапном хирургическом лечении, в то время как продолжительность пребывания в стационаре значительно выше у больных при многоэтапном лечении [16, 17]. Проведенное исследование показало, что после одноэтапных вмешательств отмечен высокий процент послеоперационных осложнений в 90,5 % случаев, процент летальных исходов составил 4,8 %. Показатель летальности после многоэтапных операций с удалением опухоли на 2-м этапе в нашем исследовании составил 7,6 %, что согласуется с имеющимися данными литературы.

По данным существующих на сегодняшний день исследований на выраженность кишечной непроходимости непосредственное влияние оказывает распространение опухоли по окружности кишечной стенки [2, 18], что подтверждено в настоящем исследовании. Такие факторы, как протяженность опухоли по кишечной стенке и гистологический тип, не влияли на выраженность кишечной непроходимости. При локализации опухоли в правой половине ободочной кишки наиболее часто регистрировали клиническую картину острого возникновения и наличия ДКН, что находит

подтверждение во многих проведенных исследованиях [2, 7].

Тип выполненного оперативного вмешательства зависит от выраженности кишечной непроходимости: так, при ККН процент одноэтапных оперативных вмешательств был значительно выше, чем при СКН и ДКН, и составил 80 %, что также подтверждается данными литературы. Недостатком является отсутствие рандомизированных исследований, затрагивающих данную проблему.

Заключение

Несмотря на многолетний опыт в лечении КРР, осложненного кишечной непроходимостью, а также большое количество исследований, посвященных данной проблеме, до сих пор нет четкой позиции по выбору оперативной техники. Окончательное решение по выбору хирургической тактики зависит от общего состояния больных, опыта хирурга и лечебного учреждения, где проводится операция. Каждое из этих хирургических вмешательств в лечении осложненного КРР имеет свои преимущества, недостатки и определенные показания. Хирургические вмешательства данному контингенту больных целесообразно выполнять в профильных отделениях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Воробьев Г.И., Одарюк Т.С. Выбор объема и метода операции при кишечной непроходимости. Клиническая оперативная колопроктология. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1994. С. 35–43. [Vorob'ev G.I., Odaryuk T.S. Selection of the volume and method of operation at the intestine blockage. Clinical operative coloproctology. Manual for Physicians. Moscow: Meditsina, 1994. Pp. 35–43. (In Russ.)].
2. Ханевич М.Д., Манихас Г.М., Лузин В.В. и др. Выбор хирургической тактики при толстокишечной непроходимости. СПб.: Аграф+, 2008. 136 с. [Khanevich M.D., Manikhas G.M., Luzin V.V. et al. Selection of surgical tactics for the colonic obstruction. Saint-Petersburg: Agraft+, 2008. 136 p. (In Russ.)].
3. Багненко С.Ф., Беляев А.М., Васильев С.В. и др. Острая кишечная непроходимость опухолевой этиологии (о проекте Национальных клинических рекомендаций). Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2015;174(3):76–80. [Bagnenko S.F., Belyaev A.M., Vasil'ev S.V. et al. Acute intestine blockage with tumoral etiology (on the project of National clinical recommendations). Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = I.I. Grekov Surgery Herald 2015;174(3):76–80. (In Russ.)].
4. Milojkovic B., Mihajlovic D., Ignjatovic N. et al. Surgical treatment of acute intestinal obstruction caused by colorectal cancer. Acta Medica Medianae 2015;54(4):18–22.
5. Локотов А.М., Комов Д.В., Кочоян Т.М. и др. Видеолaparоскопические операции у больных местно-распространенным раком ободочной и прямой кишок, осложненным кишечной непроходимостью. Эндоскопическая хирургия 2004;(1):99–101. [Lokotov A.M., Komov D.V., Kochoyan T.M. et al. Videolaparoscopic operations at patients with the regional cancer of the colon and rectum cancer, complicated with the intestine blockage. Endoskopicheskaya khirurgiya = Endoscopic Surgery 2004;(1):99–101. (In Russ.)].
6. Шевченко Ю.Л., 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.L., Stoyko Yu.M., Levchuk A.L. et al. Combination of complicated forms of the colon cancer: clinics, diagnostics, surgical tactics. Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii = Herald of the Experimental and Clinical Surgery 2011;4(4):641–6. (In Russ.)].
7. Пахомова Г.В. Подловченко Т.Г., Утешев Н.С. Неотложная хирургия ободочной кишки. М.: Миклош, 2009. 96 с. [Pakhomova G.V. Podlovchenko T.G., Uteshev N.S. Urgent rectal surgery. Moscow: Miklosh, 2009. 96 p. (In Russ.)].
8. Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е. Обтурационная опухолевая кишечная непроходимость. М.: Профиль, 2005. 224 с. [Pugaev A.V., Achkasov E.E. Obturation tumoral intestine blockage. Moscow: Profil', 2005. 224 p. (In Russ.)].
9. Шельгин Ю.А. Рак толстой кишки. Справочник по колопроктологии. Под ред. Ю.А. Шельгина, Л.А. Благодарного. М.: Литтеппа, 2014. С. 229–67. [Shelygin Yu.A. Rectal cancer. Coloproctology manual. Eds. by: Yu.A. Shelygin, L.A. Blagodarny. Moscow: Litterra, 2014. Pp. 229–267. (In Russ.)].
10. Kam M.H., Tang C.L., Chan E. et al. Systematic review of intraoperative colonic irrigation vs. manual decompression in obstructed left-sided colorectal emergencies. Int J Colorectal Dis 2009;24(9):1031–7. DOI: 10.1007/s00384-009-0723-1.
11. 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.
12. 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.
13. Щаева С.Н. Колоректальный рак, осложненный перфорацией. Особенности хирургической тактики. Онкологическая колопроктология 2015;5(4):38–41.

[Shchaeva S.N. Colorectal cancer complicated by perforation. Specific features of surgical tactics. *Onkologicheskaya koloproktologiya* = *Oncological Coloproctology* 2015;5(4): 38–41. (In Russ.)].

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

14. Брюсов П.Г., Малахов Ю.П. Эволюция подходов к хирургическому лечению больных раком ободочной кишки, осложненным обтурационной кишечной непроходимостью. *Российский онкологический журнал* 2004;5(3):4–7. [Bryusov P.G., Malakhov Yu.P. Evolution of approaches to the surgical treatment of patients with

the colon cancer, complicated by the obturation intestinal obstruction. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal* = *Russian Oncology Journal* 2004;5(3):4–7. (In Russ.)].

15. Merkel S., Meyer C., Paradopoulos T. et al. Urgent surgery in colon carcinoma. *Zentrabl Chir* 2007;132(1):16–25.

16. Rudra K.M., Charles A M. Surgical management of obstructed and perforated colorectal cancer: still debating and unresolved issues. *Colorectal Cancer* 2013;2(6):573–84.

17. Alvarez-Perez J.A., Baldonado-Cernuda R.F. et al. Risk factors in patients older than 70 years with complicated colorectal

carcinoma. *Cir Esp* 2006;79(1): 36–41.

18. Щаева С.Н., Нарезкин Д.В., Соловьев В.И. Анализ гистологического строения, типов роста и характера метастазирования осложненного колоректального рака. *Онкологическая колопроктология* 2016;6(1):14–21.

[Shchaeva S.N., Narezkin D.V., Solov'ev V.I. Analysis of the histological pattern, growth rates, and nature of metastases from complicated colorectal cancer. *Onkologicheskaya koloproktologiya* = *Oncological Coloproctology* 2016;6(1):14–21. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-1-14-21.

Хирургические и патоморфологические результаты тотальной мезоректумэктомии с применением методики водоструйной диссекции при раке прямой кишки

Д.В. Сидоров, М.В. Ложкин, Л.О. Петров, Н.А. Гришин, А.А. Троицкий, А.Г. Исаева

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

Контакты: Леонид Олегович Петров leonid_petrov@mail.ru

Введение. В работе приведен собственный, уникальный для России опыт применения водоструйного диссектора ERBEJET2® в ходе выполнения оперативных вмешательств по поводу рака прямой кишки.

Материалы и методы. Методика водоструйной диссекции при выполнении тотальной мезоректумэктомии применена нами у 20 больных раком прямой кишки. Средний возраст пациентов составил $59,2 \pm 13,9$ года. У всех больных оперативные вмешательства выполняли по поводу аденогенного рака прямой кишки, морфологически верифицированного на предоперационном этапе. Удаленные препараты исследованы морфологически. Для сравнения были выбраны 2 контрольные группы по 20 пациентов, у которых мобилизацию прямой кишки проводили с применением монополярного коагулятора и гармонического скальпеля. Исследованные группы были сопоставимы по гендерному составу, возрасту, локализации и распространенности опухоли. Все оперативные вмешательства выполняла одна бригада хирургов.

Результаты. Результаты исследования продемонстрировали преимущества метода водоструйной диссекции при выполнении тотальной мезоректумэктомии за счет минимальной глубины повреждения тканей по латеральному краю резекции.

Заключение. Водоструйные диссекторы заняли свое место в обширном списке инструментария, применяющегося при выполнении оперативных вмешательств по поводу рака прямой кишки, позволяя рассчитывать на улучшение функциональных и онкологических результатов хирургического лечения.

Ключевые слова: тотальная мезоректумэктомия, водоструйная диссекция, рак прямой кишки

DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-3-17-22

Surgical and pathomorphological results of total mesorectumectomy by using waterjet dissection technique in patients with rectal cancer

D.V. Sidorov, M.V. Lozhkin, L.O. Petrov, N.A. Grishin, A.A. Troitskiy, A.G. Isaeva

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute Ministry of Health of Russia; 3rd Botkinskiy Passage, Moscow, 125284, Russia

Background. The paper presents our own experience of using a waterjet dissector ERBEJET2® in the course of surgical interventions for colorectal cancer. This experience is unique for Russia.

Materials and methods. Waterjet dissection method associated with total mesorectumectomy was used by us in 20 patients suffering from rectal cancer. An average age of patients was 59.2 ± 13.9 years. In all the patients surgeries were performed for adenogenic colorectal cancer, morphologically verified at the preoperative stage. Resected preparations were studied on morphological level. For comparison, two control groups of 20 patients were selected, in which the rectum mobilization was performed by using monopolar coagulator and harmonic scalpel. The studied groups were matched by gender, age, location and the tumor extent. All the surgeries were performed by one surgical team.

Results. Results of the study demonstrated advantages of waterjet dissection when performing total mesorectumectomy due to a minimum depth of tissue damage on the lateral margin of resection.

Conclusion. Waterjet dissectors have taken their place in the extensive list of tools used when performing surgical interventions for colorectal cancer, that allows to expect an improvement of functional and oncological results of the surgical treatment.

Key words: total mesorectumectomy, water jet dissection, colon cancer

Введение

Хирургические вмешательства остаются основным методом лечения пациентов с опухолями прямой кишки. Радикально выполненная операция позволяет рассчитывать на достижение локального контроля и хорошие онкологические результаты у больных ра-

ком прямой кишки. Работа R.J. Heald и соавт., посвященная технике и отдаленным результатам тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ), опубликованная в 1986 г. [1], положила начало новой эпохе в онкопроктологии. До внедрения ТМЭ в рутинную практику частота развития местных рецидивов после радикальных вмеша-

тельств по поводу рака прямой кишки по разным данным достигала 20–38 % [2, 3]. В настоящий момент ТМЭ является общепринятым «золотым стандартом» оперативного лечения рака прямой кишки и позволяет достичь 5-летнего локального контроля у 90–97 % пациентов [4–6].

Методика ТМЭ заключается в мобилизации прямой кишки острым путем в пределах мезоректальной фасции под контролем зрения с сохранением структур вегетативной нервной системы таза. Для выполнения такой мобилизации традиционно используют ножницы, коагулятор, а в последние годы — гармонический скальпель.

Несмотря на наличие публикаций, посвященных возможностям применения водоструйной диссекции на этапе ТМЭ при выполнении внутрибрюшных резекций по поводу рака прямой кишки [7, 8], данная методика к настоящему моменту не получила широкого распространения в онкопроктологии. Так, в доступной отечественной литературе упоминания об использовании водоструйного диссектора в хирургии рака прямой кишки отсутствуют, а общее число таких публикаций в зарубежной печати не превышает десятка.

В настоящей статье мы приводим собственный, уникальный для России опыт применения водоструйного диссектора ERBEJET2® в ходе выполнения хирургических вмешательств по поводу рака прямой кишки.

Материалы и методы

В период с 2014 г. в отделении абдоминальной онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена методика водоструйной диссекции была применена у 20 больных. Показанием для проведения оперативного лечения у всех пациентов был морфологически верифицированный аденогенный рак прямой кишки.

Дооперационное обследование помимо стандартных лабораторных и клинических исследований включало трансвагинальное и трансректальное ультразвуковое исследование, магнитно-резонансную томографию органов малого таза. У всех пациентов опухолевый процесс носил локализованный характер, предоперационное обследование не выявило вовлечения мезоректальных и других регионарных лимфатических узлов. Всем больным были выполнены операции в объеме низкой передней резекции прямой кишки с парааортальной лимфаденэктомией. Применение водоструйного диссектора начиналось с момента мобилизации ректосигмоидного отдела. При мобилизации задней и боковых стенок прямой кишки под строгим контролем зрения производили выделение правых и левых гипогастральных нервов с последующим отделением от мезоректума. Водоструйная диссекция в корректном слое (holo plane) позволила оставить интактной внутритазовую фасцию, покрывающую пресакральные сосуды, ниже основания крестца, внутренние подвздошные

сосуды и грушевидные мышцы. Возникающее при этом капиллярное кровотечение купировали самостоятельно, без необходимости коагулирования. Диссекцию проводили до тазового дна. Гармонический скальпель и коагулятор использовали в случае необходимости пересечения более плотных соединительнотканых структур. Далее водоструйным диссектором выполняли рассечение боковых связок прямой кишки; проходящие в них ветви средних прямокишечных артерий имеют небольшой диаметр и легко коагулируются. Мобилизацию прямой кишки продолжали по задней и боковым поверхностям до уровня париетальной фасции таза и фасции Вальдейера, идущей от леваторов и покрывающей дистальную часть прямой кишки и аноректальный переход. Для пересечения прямой кишки использовали аппарат Countur. Следующим этапом с помощью циркулярного сшивающего аппарата формировали колоректальный либо колоанальный анастомоз с преентеральной трансверзостомой.

Все препараты подвергали морфологическому исследованию с оценкой интактности собственной фасции прямой кишки, степени выраженности клетчатки по передней, задней и боковым поверхностям кишки. Хирургический клиренс, глубину и выраженность повреждения ткани мезоректума оценивали при микроскопическом исследовании циркулярного края резекции.

Оценку качества хирургического лечения проводили с использованием критериев, разработанных P. Quirke [9].

Ретроспективно были сформированы 2 контрольные группы по 20 пациентов в каждой, которым мобилизацию прямой кишки проводили с применением монополярного коагулятора и гармонического скальпеля.

Все оперативные вмешательства выполнялись одной бригадой хирургов.

Результаты

Исследуемая группа включала 8 мужчин и 12 женщин (1:1,5), проходивших лечение по поводу рака прямой кишки. Средний возраст больных составил $59,2 \pm 13,9$ года. В большинстве случаев локализацией аденокарциномы прямой кишки был среднеампулярный отдел ($n = 17$), у 3 больных опухоль располагалась в нижнеампулярном отделе. Минимальное расстояние от нижнего края опухоли до ануса составило 4 см (от 4 до 9 см). По данным предоперационного обследования у 16 пациентов опухоль прорастала мышечную оболочку стенки прямой кишки без вовлечения мезоректальной клетчатки (T2), у 4 больных отмечен выход аденокарциномы за пределы кишечной стенки, сопровождающийся осложненным опухолевым процессом (кровотечения из опухоли), вследствие чего они не подвергались неоадьювантной химиолучевой терапии. По основным показателям — среднему воз-

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатель	Основная группа (водоструйный диссектор ERBEJET2®), n = 20	1-я контрольная группа (монополярный коагулятор), n = 20	2-я контрольная группа (гармонический скальпель), n = 20
Средний возраст, лет	59,2 ± 13,9	58,3 ± 11,1	62,4 ± 15,6
Пол (мужчины:женщины)	1:1,5	1:1,5	1:1
Локализация опухоли: среднеампулярный отдел нижеампулярный отдел	17 (85 %) 3 (15 %)	17 (85 %) 3 (15 %)	15 (75 %) 5 (25 %)
Вовлеченность мезоректальной клетчатки	4 (20 %)	6 (30 %)	4 (20 %)
Кровотечение из опухоли как осложнение опухолевого процесса	4 (20 %)	5 (25 %)	5 (25 %)
Предоперационная химиолучевая терапия	—	—	—
Объем операции: низкая передняя резекция прямой кишки брюшно-промежностная экстирпация	20 (100 %) —	20 (100 %) —	19 (90 %) 1 (10 %)

расту, гендерному составу, показаниям к операции (локализация и распространенность опухоли) — сравниваемые группы не отличались (табл. 1).

В основной группе всем больным были выполнены нервосберегающие низкие передние резекции прямой кишки с применением водоструйного диссектора ERBEJET2® с парааортальной лимфаденэктомией. Билатеральная обтураторная лимфаденэктомия дополнительно была проведена 1 пациентке. Среднее время операции составило $143,0 \pm 39,1$ (105–190) мин. У всех пациентов зарегистрирован минимальный объем кровопотери. Интраоперационные осложнения не развились ни в одном случае. Послеоперационный период у всех больных протекал без особенностей. Среднее время пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии составило 1,62 (1–3) дня. Дизурические нарушения отсутствовали. Самостоятельное мочеиспускание восстановилось сразу после удаления мочевого катетера (на 1-е сутки). Постоперационное пребывание в стационаре — в среднем 9 (7–11) дней.

По результатам морфологического исследования удаленных препаратов у всех пациентов качество мезоректумэктомии хорошее (G_3). Циркулярный край резекции оценен как негативный в 19 случаях. В 1

препарате опухолевые клетки обнаружены в мезоректуме менее чем в 1 мм от циркулярного края резекции.

В 3 наблюдениях зарегистрировано метастатическое поражение лимфатических узлов мезоректальной клетчатки. Среднее количество удаленных лимфатических узлов — $24,2 \pm 6,4$.

Морфологические результаты проведенной ТМЭ в обеих контрольных группах сопоставимы (табл. 2).

Показательным явилось сравнительное исследование глубины повреждения тканей по латеральному краю удаленного препарата. В группе пациентов, у которых в ходе выполнения ТМЭ использовали водоструйный диссектор, не отмечали повреждения тканей (фасции и клетчатки) (рис. 1, 2).

Наиболее значительное термическое повреждение ткани (вплоть до очагов коагуляционного некроза) по латеральному краю резекции отмечали при мобилизации прямой кишки с помощью монополярного коагулятора. Наиболее деформированными оставались мезоректальная фасция, структуры боковых связок и экстрафасциальные сосуды и нервы. Глубина повреждения ткани по латеральному краю резекции у пациентов, оперированных с использованием монополярного коагулятора, составила 1,7–3,0 мм (рис. 3, 4).

Таблица 2. Морфологические результаты

Показатель	Основная группа (водоструйный диссектор ERBEJET2®), n = 20	1-я контрольная группа (монополярный коагулятор), n = 20	2-я контрольная группа (гармонический скальпель), n = 20
Качество выполненной мезоректумэктомии G_3	20 (100 %)	20 (100 %)	20 (100 %)
Отрицательный циркулярный край резекции	19 (95 %)	17 (85 %)	19 (95 %)
Глубина повреждения ткани	Не отмечено	1,7–3,0 мм	1,0–1,5 мм



Рис. 1. Макропрепарат: поверхность мезоректума (вид сзади) при его мобилизации с использованием водоструйного диссектора — определяется небольшое разволокнение собственной фасции кишки без ее повреждения

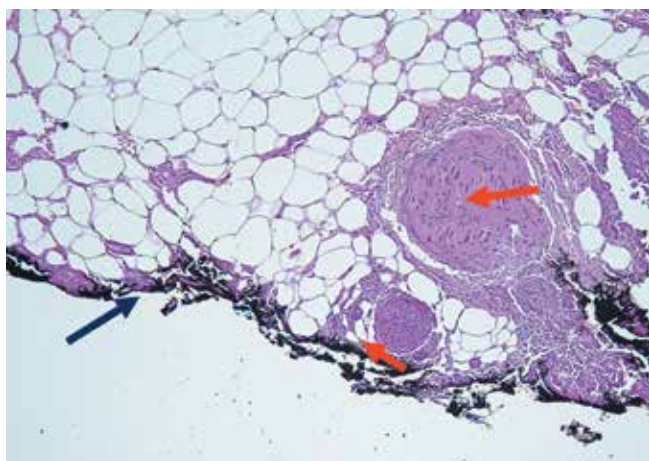


Рис. 2. Микропрепарат (мобилизация прямой кишки с использованием водоструйного диссектора): небольшое разволокнение собственной фасции (окрашено черной краской) без ее деформации (синяя стрелка) и полное сохранение субфасциальных структур — нервных стволов (красная стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Латеральное повреждение тканей при ТМЭ с применением гармонического скальпеля было менее выражено, чем при использовании монополярного коагулятора. В микропрепарате отмечалась деформация тканевых структур при практически отсутствующем термическом повреждении. Максимальная глубина повреждения ткани по латеральному краю составила 1,0–1,5 мм (рис. 5, 6).

Обсуждение

Методика водоструйной диссекции относительно недавно применяется в медицине, однако за счет своих преимуществ она быстро обрела широкую популярность. Первая информация о клиническом использовании направленной тонкой струи воды комнатной температуры под высоким давлением для резекции паренхиматоз-



Рис. 3. Макропрепарат: поверхность мезоректума (вид сзади) при его мобилизации с использованием монополярного коагулятора — определяются крупные участки термовоздействия (стрелки)

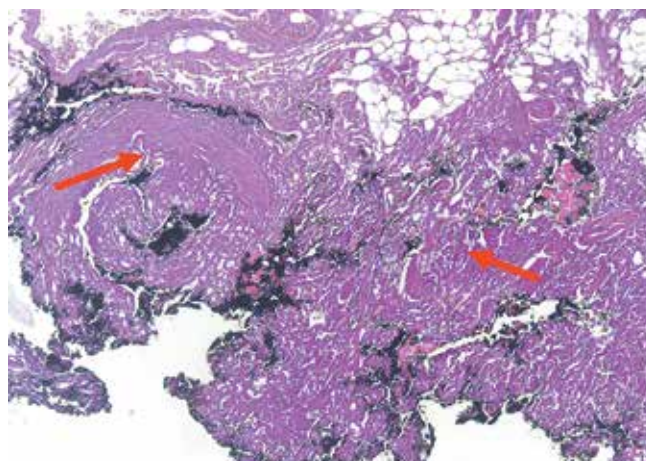


Рис. 4. Микропрепарат (мобилизация прямой кишки с использованием монополярного коагулятора): широкая зона термического воздействия по латеральному краю резекции (окрашено черным) с выраженной деформацией фасции и экстрафасциальных структур — нервных стволов (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$

ных органов появилась в начале 1990-х годов. До этого данная технология использовалась в далеких от хирургии областях (обработка стекла, металла) [10].

Наиболее популярной областью применения водоструйных диссекторов в настоящий момент остается хирургическая гепатология [11–13]. Мировая литература содержит множественные сообщения об использовании этой методики в нейрохирургии, хирургии печени, предстательной железы [8, 14]. К главным преимуществам метода относят возможность сохранения целостности нервных и сосудистых структур и минимальную деформацию прилежащих тканей при отсутствии термического повреждения. Применение водоструйного диссектора позволяет рассчитывать на максимальную деликатность разделения тканей [11, 13].



Рис. 5. Макропрепарат: поверхность мезоректума (вид сзади) при его мобилизации с использованием гармонического скальпеля — определяются небольшие участки воздействия на уровне боковых связок кишки (стрелка)

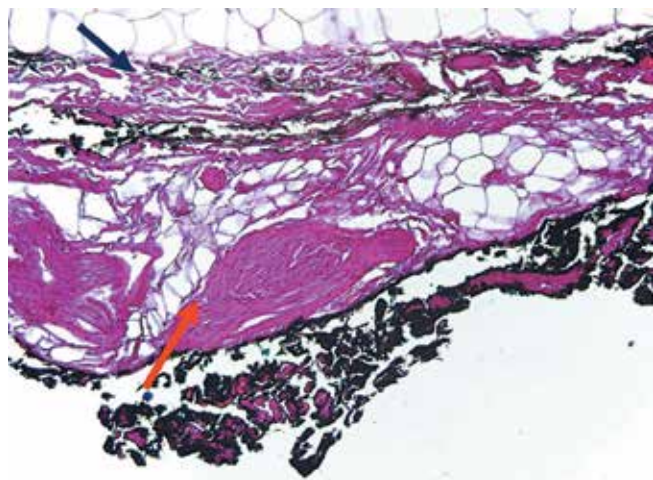


Рис. 6. Микропрепарат (мобилизация прямой кишки с использованием гармонического скальпеля): умеренно выраженная деформация по латеральному краю резекции (черный) с разволокнением собственной фасции (синяя стрелка) и значительной деформацией экстрафасциальных структур — нервных стволов (красная стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Именно отсутствие термического повреждения латерального края резекции является главной особенностью водоструйной диссекции, обуславливающей преимущества метода при выполнении ТМЭ.

Поиск возможностей сохранения вегетативных нервных сплетений при проведении операций у пациентов с раком прямой кишки является объектом пристального внимания многих авторов последние несколько лет [15–17]. В мировой литературе имеется информация (в том числе экспериментальные данные) о меньшей степени латерального термического повреждения вегетативных нервов при мобилизации прямой кишки с применением гармонического скальпеля по сравнению с использованием монополярного коагулятора [18, 19].

Особенно высок риск травматизации тазовых нервов при работе в «критических точках», в том числе у латеральной стенки прямой кишки и на уровне промоториума [20]. В связи с этим существуют даже предложения об отказе от применения в этих зонах каких-либо генераторов и возврате к использованию «острой» диссекции ножницами.

По результатам настоящего исследования технические особенности метода (диссекция тонкой струей воды комнатной температуры) обеспечивают минимальную глубину повреждения тканей. В контрольных группах, оперированных с применением гармонического скальпеля и монополярного коагулятора, аналогичный показатель достигает 3,0 и 1,5 мм соответственно, что увеличивает риск травматизации структур вегетативной нервной системы таза даже при абсолютном соблюдении плоскости резекции. При таких операциях у пациентов с раком прямой кишки денервация соответствующих тазовых структур (мочевого пузыря, предстательной железы, шейки матки и влагалища) существенно ухудшает функциональные результаты и снижает уровень жизни.

Оптимальным представляется применение водоструйной резекции в зонах повышенного риска повреждения нервных и сосудистых структур, таких как боковые поверхности мезоректума, область промоториума, что позволяет свести к минимуму риск деформации прилежащих тканей и термического повреждения нервов и избежать последующих осложнений. В то же время менее delicate этапы мобилизации прямой кишки можно выполнять, применяя традиционные методики, такие как гармонический скальпель, моно- или биполярная коагуляция. Совместное применение различных генераторов для разделения тканей повышает вероятность выполнения истинных нервосберегающих резекций у пациентов с раком прямой кишки, не требуя значительного увеличения времени операции.

Наш опыт позволяет рекомендовать использование водоструйной диссекции у молодых пациентов, для которых особенно актуально выполнение нервосберегающих резекций прямой кишки для повышения их качества жизни, что связано, в первую очередь, со снижением частоты урологических расстройств и нарушений сексуальной функции [21–26].

Исследование свидетельствует о безопасности и эффективности водоструйной диссекции. Данная методика в «критических точках» при ТМЭ позволяет нивелировать риск повреждения элементов вегетативной нервной системы таза за счет отсутствия эффекта латерального термического повреждения тканей.

Заключение

На наш взгляд, водоструйные диссекторы заняли свое место в арсенале оборудования, используемого при выполнении оперативных вмешательств по пово-

ду рака прямой кишки, упрощая проведение ТМЭ за счет значительного снижения вероятности повреждения нервных сплетений и травматизации тканей

смежных структур малого таза, что позволяет рассчитывать на улучшение функциональных и онкологических результатов хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Heald R.J., Ryall R.D. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1(8496):1479–82.
2. Fisher B., Wolmark N., Rockette H. et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Nat Cancer Inst* 1988;80(1):21–9.
3. Pahlman L., Glimelius B. Local recurrences after surgical treatment for rectal carcinoma. *Acta Chir Scand* 1984;150(4):331–5.
4. Федоров В.Д., Воробьев Г.И., Ривкин В.Л. Клиническая оперативная колопроктология. М., 1994. [Fedorov V.D., Vorob'ev G.I., Rivkin V.L. Clinical operative coloproctology. Moscow, 1994. (In Russ.)].
5. Krivokapic Z., Barisic G., Markovic V. et al. First thousand rectal cancer cases-local recurrence and survival. *Acta Chir Jugosl* 2004;51(2):133–7.
6. Mahteme H., Pahlman L. Good colorectal cancer surgery. *Tech Coloproctol* 2005;9(1):1–7.
7. Kockerling F. Rekrumkarzinom: Schneiden mit dem Wasserstrahl. *Neue technische Variante der totalen mesorektalen Exzision*. *Chirurgische Allgemeine* 2000;3:128–9.
8. Total mesorectal excision with the Water-Jet. Ed. by F. Kockerling. Hanover, 2002.
9. Quirke P., Dixon M.F. The prediction of local recurrence in rectal adenocarcinoma by histopathological examination. *Int J Colorectal Dis* 1988;3(2):127–31.
10. Baer H.U., Stain S.C., Guastella T. et al. Hepatic resection using a water jet dissector. *HPB Surg* 1993;6(3):189–96.
11. Rau H.G., Schardey H.M., Buttler E. et al. Laparoscopic liver resection compared with conventional partial hepatectomy – a prospective analysis. *Hepatogastroenterology* 1998;45(24):2333–8.
12. Rau H.G., Wichmann M.W., Schinkel S. et al. Surgical techniques in hepatic resections: Ultrasound Aspirator versus Jet-Cutter. A prospective randomized trial. *Zentralbl Chir* 2001;126(8):586–90.
13. Vollmer C.M., Dixon E., Sahajpal A. et al. Water-jet dissection for parenchymal division during hepatectomy. *HPB (Oxford)* 2006;8(5):377–85.
14. Basting R.F., Corvin S., Antwerpen C. et al. Use of water jet resection in renal surgery: early clinical experiences. *Eur Urol* 2000;38(1):104–7.
15. Clausen N., Wolloscheck T., Konerding M.A. How to optimize autonomic nerve preservation in total mesorectal excision: clinical topography and morphology of pelvic nerves and fasciae. *World J Surg* 2008;32(8):1768–75. DOI: 10.1007/s00268-008-9625-6.
16. Kyo K., Sameshima S., Takahashi M. et al. Impact of autonomic nerve preservation and lateral node dissection on male urogenital function after total mesorectal excision for lower rectal cancer. *World J Surg* 2006;30(6):1014–9.
17. Moriya Y. Function preservation in rectal cancer surgery. *Int J Clin Oncol* 2006;11(5):339–43.
18. Ko R., Tan A.H., Chew B.H. et al. Comparison of the thermal and histopathological effects of bipolar and monopolar electrosurgical resection of the prostate in a canine model. *BJU Int* 2010;105(9):1314–7. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08907.x.
19. Szynglarewicz B., Zietek M., Forgacz J. et al. Urinary complications in rectal cancer patients are related to the dissection tool. *Hepatogastroenterology* 2012;59(115):724–6. DOI: 10.5754/hge11460.
20. Moszkowicz D., Alsaïd B., Bessede T. et al. Where does pelvic nerve injury occur during rectal surgery for cancer? *Colorectal Dis* 2011;13(12):1326–34. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02384.x.
21. Сидоров Д.В., Франк Г.А., Майновская О.А. и др. Результаты тотальной мезоректум-эктомии с применением водоструйной диссекции при раке прямой кишки: взгляд хирурга и патоморфолога. *Онкохирургия* 2012;2(4):67–72. [Sidorov D.V., Frank G.A., Maynovskaya O.A. et al. Results of the total mesorectumectomy with waterjet dissection at the rectal cancer: surgeon's and pathomorphologist's view. *Onkokhirurgiya = Oncosurgery* 2012;2(4):67–72. (In Russ.)].
22. Чиссов В.И., Сидоров Д.В., Ложкин М.В. и др. Первый опыт трансанальных эндоскопических операций тотальная мезоректумэктомия с применением водоструйной диссекции при раке прямой кишки: первый опыт и перспективы. *Колопроктология* 2012;(2):40–6. [Chissov V.I., Sidorov D.V., Lozhkin M.V. et al. First experience in transanal endoscopic operations: total mesorectumectomy with waterjet dissection at the rectal cancer: first experience and prospects. *Koloproktologiya = Coloproctology* 2012;(2):40–6. (In Russ.)].
23. Celentano V., Fabbrocile G., Luglio G. et al. Prospective study of sexual dysfunction in men with rectal cancer: feasibility and results of nerve sparing surgery. *Int J Colorectal Dis* 2010;25(12):1441–5. DOI: 10.1007/s00384-010-0995-5.
24. Sartori C.A., Sartori A., Vigna S. et al. Urinary and sexual disorders after laparoscopic TME for rectal cancer in males. *J Gastrointest Surg* 2011;15(4):637–43. DOI: 10.1007/s11605-011-1459-0.
25. Sidorov D.V., Frank G.A., Mainovskaya O.A. et al. Total mesorectal excision with water-jet dissection in patients with rectal cancer: surgical and morphological aspects. *Colorectal Dis* 2014;16(5):O182–5. DOI:10.1111/codi.12514.
26. Maurer C.A. Urinary and sexual function after total mesorectal excision. *Recent Results Cancer Res* 2005;165:196–204.

Интраоперационная флуоресцентная ангиография в объективизации перфузии низводимой ободочной кишки в онкоколопроктологии: первый российский опыт и обзор литературы

А.В. Кочатков, В.К. Лядов, А.В. Пивень, Н.Д. Калашников

*Центр онкоколопроктологии отделения онкологии хирургического профиля ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр»
Минздрава России; Россия, 125367, Москва, Ивановское шоссе, 3*

Контакты: Александр Владимирович Кочатков koc_koc@inbox.ru

Достаточность длины, а также адекватность кровоснабжения дистальной части низводимой ободочной кишки при формировании первичного анастомоза являются основными интраоперационными факторами, которые позволяют уменьшить число несостоятельств анастомозов при резекциях толстой кишки. Интраоперационная флуоресцентная ангиография позволяет объективно оценить адекватность кровоснабжения и является легко выполнимой и воспроизводимой методикой. В данной работе мы публикуем свой первый опыт использования данной методики у 7 пациентов, у 1 из которых после исследования изменена интраоперационная хирургическая тактика. Дальнейшие разработки в данном направлении необходимы для оценки клинической значимости интраоперационной флуоресцентной ангиографии в объективизации перфузии при операциях на толстой кишке.

Ключевые слова: флуоресцентная ангиография, кровоснабжение тканей, несостоятельность анастомоза, рак прямой кишки, рак толстой кишки, колоректальная хирургия

DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-3-23-28

Intraoperative fluorescence angiography in objectification of relegated colon perfusion in oncocoloproctology: first Russian experience and review of the literature

A.V. Kochatkov, V.K. Lyadov, A.V. Piven, N.D. Kalashnikov

*Oncocoloproctological center at the Department of surgical oncology, Medical Rehabilitation Center Ministry of Health Russia;
3 Ivankovskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia*

Sufficient length, as well as an adequacy of the blood supply to the distal part of the relegated colon in the formation of primary anastomosis are major intraoperative factors that can reduce the number of anastomotic leak in case of colon resections. Intraoperative fluorescence angiography allows you to assess an adequacy of the blood supply. It is easily feasible and reproducible technique. In this paper we publish our first experience of using this technique in 7 patients. In 1 of them intraoperative surgical tactics was changed after the study. Further developments in this direction are necessary in order to evaluate clinical significance of intraoperative fluorescence angiography in perfusion objectification during surgical operations on the colon.

Key words: fluorescence angiography, blood circulation, anastomotic leak, rectal cancer, colon cancer, colorectal surgery

Введение

Несостоятельность анастомоза остается важной проблемой в хирургии толстой кишки. В литературе приводится большое число факторов, увеличивающих риск развития этого тяжелого, а иногда и фатального осложнения. Достаточность длины, а также адекватность кровоснабжения низводимой ободочной кишки при формировании анастомоза являются основными интраоперационными факторами, которые позволяют снизить риск несостоятельности. В большинстве случаев оценка адекватности кровоснабжения является субъективной. Интраоперационная флуоресцентная ангиография позволяет объективно оценить адекват-

ность кровоснабжения и является легко выполнимой и воспроизводимой методикой. В данной работе мы публикуем свой первый опыт применения данной методики при операциях на толстой кишке.

Материалы и методы

В период с 14 января по 4 февраля 2016 г. включительно проведено исследование, направленное на формирование собственного мнения о клинической целесообразности и безопасности выполнения интраоперационной флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым (ИЦЗ) в оценке адекватности кровоснабжения анастомозируемого участка

толстой кишки. Критериями включения пациентов в исследование являлись: отсутствие аллергических реакций на йод, операция на толстой кишке, проводимая из лапаротомного доступа (определяется особенностями блока камеры визуализации), высокое лигирование питающих сосудов (лимфодиссекция D3), а также наличие сопутствующих заболеваний (распространенный атеросклероз, сахарный диабет) и/или больные, которым в анамнезе была выполнена низкая передняя резекция прямой кишки после проведенной химиолучевой терапии.

Метод интраоперационной флуоресцентной ангиографии. Для определения и картирования перфузии тканей использована лазерная визуализация ИЦЗ — интраоперационная флуоресцентная ангиография. Перед каждым исследованием перфузии 25 мг порошкового ИЦЗ растворяли в 5 мл физиологического раствора, что обеспечивало концентрацию 5 мг/1 мл. Перед каждым визуализационным исследованием анестезиолог вводил через периферический внутривенный доступ по 3 мл этого раствора, а затем струйно 10 мл физиологического раствора.

Визуализацию осуществляли с помощью системы Novadaq SPY (изготовитель Novadaq Technologies Inc., Канада—США), которая обеспечивает формирование и анализ изображений. Система включает передвижную стойку с блоком камеры и лазером на шарнирном держателе, компьютерным монитором, системным блоком и клавиатурой. Блок камеры и шарнирный держатель на время операции помещали в стерильный чехол и располагали над операционным полем. Фокусное расстояние 30 см определяли по индикатору высоты на экране. Изображения получали через 15 с после инъекции и просматривали в реальном времени в течение 34 с. Продолжительность исследования

определяли аппаратными ограничениями. Данные сохраняли на жестком диске в форматах DICOM и MPEG. После сохранения изображения преобразовывали из черно-белых в цветные, чтобы увидеть «горячие» и «холодные» участки, соответствующие областям ткани с относительно активной или слабой перфузией.

Результаты

Интраоперационная флуоресцентная ангиография выполнена 7 пациентам (табл. 1): 4 мужчинам и 3 женщинам, средний возраст — $64,3 \pm 6,3$ года. У пациентов № 2, 3 и 7 сформированы превентивные илеостомы. Всего проведено 11 интраоперационных флуоресцентных ангиографий с ИЦЗ. У 3 больных в процессе передней резекции прямой кишки не представлялось возможным визуализировать зону сформированного анастомоза (табл. 2). В одном наблюдении (№ 7) кровоснабжение анастомозируемого участка толстой кишки признано неадекватным, что потребовало ререзекции толстой кишки. Осложнений от введения ИЦЗ не было. Результаты проведенных интраоперационных флуоресцентных ангиографий с ИЦЗ представлены на рисунке.

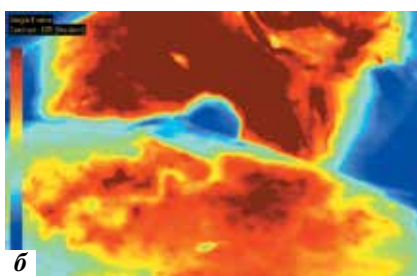
В ближайшем послеоперационном периоде осложнения развились у 2 пациентов. У 1 больной (№ 4) после реконструктивно-восстановительной операции и длительного адгезиолизиса отмечены явления послеоперационного пареза, разрешившегося на фоне консервативной терапии, еще у 1 больного (№ 3) после экстрафасциальной передней резекции на 5-е сутки отмечена клиническая картина частичной несостоятельности анастомоза. Выполнены релапароскопия, санация и дренирование малого таза с последующей антибактериальной терапией.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Порядковый номер	Возраст, лет	Пол	Локализация первичной опухоли	Стадия заболевания
1	65	Женский	Нисходящая ободочная кишка	cT3N1M0
2	68	Мужской	Среднеампулярный отдел прямой кишки (7 см от ануса)	cT3N1M0 (12 нед после химиолучевой терапии)
3	52	Мужской	Среднеампулярный отдел прямой кишки (8 см от ануса)	cT3N2M0 (CRM+) (8 нед после химиолучевой терапии)
4	67	Женский	Сигмовидная кишка (в анамнезе — резекция сигмовидной кишки, лимфодиссекция от 04.2015 по месту жительства)	pT3N1bM0
5	72	Женский	Поперечная ободочная кишка	cT4aN2M0
6	62	Мужской	Верхнеампулярный отдел прямой кишки (14 см от ануса)	cT4aN1M0
7	68	Мужской	Средне-верхнеампулярный отдел прямой кишки (состояние после химиолучевой терапии)	cT3N0M0 (положительные края резекции; 9 нед после химиолучевой терапии)

Таблица 2. Оперативные вмешательства, интраоперационные флуоресцентные ангиографии с индоцианином зеленым и тяжесть течения послеоперационного периода (по D. Dindo, N. Demartines и P. Clavien [42]) у включенных в исследование пациентов

Порядковый номер	Вид вмешательства	Интраоперационная оценка кровотока низводимой кишки	Интраоперационная оценка кровотока анастомоза	Тяжесть послеоперационного периода
1	Левосторонняя гемиколэктомия	Да	Да	0
2	Передняя резекция прямой кишки (анастомоз на 3 см от ануса)	Да	Нет	0
3	Экстрафасциальная передняя резекция прямой кишки (анастомоз на 4 см от ануса)	Да	Нет	IIIb
4	Реконструктивно-восстановительное закрытие одностольной колостомы, завершающая лимфодиссекция D3	Да	Да	II
5	Расширенная правосторонняя гемиколэктомия	Да	Да	0
6	Передняя резекция, парциальная мезоректумэктомия (анастомоз на 10 см)	Да	Нет	0
7	Экстрафасциальная передняя резекция прямой кишки, тотальная мезоректумэктомия, лимфодиссекция D3 (анастомоз на 4 см)	Да	Нет	0



Визуализация кровоснабжения толстой кишки: а, б — в процессе проведения интраоперационной флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым в ходе формирования аппаратного анастомоза (темная зона по центру — шток головки сшивающего аппарата) и область анастомоза, картирование кровотока в стенке и брыжейки кишки (адекватное кровоснабжение); в — неадекватное кровоснабжение низводимой кишки (пациент № 7)

Обсуждение

Несостоятельность анастомоза остается важной проблемой в хирургии толстой кишки [1, 2]. В литературе приводится большое количество факторов, увеличивающих риск развития несостоятельности анастомоза. Среди них выделяют объем и вариант резекции кишки, осложнения основного заболевания (нутрициальная недостаточность, анемия и др.), степень компенсации сопутствующих заболеваний, приводящих к ангиопатии и гипоксии тканей (распространенный атеросклероз, сердечная недостаточность, сахарный диабет и др.) [1, 3–7]. Достаточное кровоснабжение дистальной части низводимой ободочной кишки и отсутствие натяжения кишки при формировании первичного анастомоза являются основными интраоперационными факторами, уменьшающими долю несостоятельств анастомозов, на которые может повлиять хирург в процессе выполнения вмешательства [2, 8–10]. В большинстве клиник оценка адекватности кровоснабжения является субъективной и про-

водится на основании интенсивности кровотока из терминальных сосудов брыжейки. Ангиография в ближнем инфракрасном диапазоне (длина волны 800–830 нм) с внутривенным введением ИЦЗ может существенно улучшить оперативность и точность оценки перфузии тканей [11–16].

ИЦЗ — йодированный краситель, флуоресцирующий в инфракрасном свете, который можно вводить внутривенно. Его не рекомендуется применять только при известной аллергии на йод. ИЦЗ впервые начали использовать в медицинской практике в 1957 г. Первоначальное разрешение № NDA 11-525 было выдано 2 февраля 1959 г. В настоящее время к проведению этой манипуляции существуют следующие показания: 1) исследования с разведением индикатора; 2) исследования функции печени; 3) офтальмологическая ангиография. За прошедшие годы появилось множество публикаций, подтверждающих его успешное применение и для измерения параметров внутрисердечного шунтирования и сердечного выброса. Флюо-

ресценция красителя регистрируется термовизуализационной инфракрасной камерой в исследуемых тканях на глубине до 3 мм. Длительность визуализации составляет всего 60 с, благодаря чему операционная бригада может использовать метод несколько раз за вмешательство. Помимо этого, время полувыведения ИЦЗ сравнительно мало, что позволяет каждый раз получать объективные данные. Методика достаточно востребована в пластической хирургии, чаще в маммологии, для оценки кровоснабжения перемещенного кожного лоскута [17, 18]. Картирование с помощью ИЦЗ позволяет точно оценить перфузию в лоскуте, что коррелирует с последующей жизнеспособностью перемещенного лоскута [14, 15]. Методика способствует быстрому проведению диссекции до очевидно доминирующего питающего сосуда [19]. ИЦЗ также используют вместо метиленового синего для выявления и маркировки сигнального лимфатического узла при раке молочной железы. Показано, что его применение в клинической практике оправданно и более результативно по сравнению с метиленовым синим и сцинтиграфией [20].

Следует отметить, что возможности флуоресцентной ангиографии гораздо шире. Данная методика рекомендована для выявления очагов перитонеального канцероматоза и эндометриоза, визуализации хода мочеточников, метастатического поражения печени, оценки адекватности кровоснабжения петель кишки и уровня резекции при мезентериальном тромбозе и др. [16, 21]. В хирургической колопроктологии метод интраоперационной флуоресцентной ангиографии позволяет объективизировать оценку кровоснабжения. Это считается важным для снижения частоты возникновения несостоятельности анастомозов [22–24]. В настоящем исследовании мы использовали установку для открытой хирургии. К клиническому применению предложена система эндоскопической флуоресцентной визуализации PINPOINT® для лапароскопических камер высокого разрешения, позволяющая конвертировать белый свет в инфракрасный [25]. Основными точками приложения этой системы также являются оценка адекватности кровоснабжения низводимой ободочной кишки и визуализация сторожевых лимфатических узлов, но уже в лапароскопической (эндоскопической) хирургии [25].

В настоящий момент мы можем обобщить опубликованные результаты 8 серий клинических наблюдений (от 3 до 119 пациентов) [23, 26–32], 3 контролируемых исследований [33–35] и 1 проспективного мультицентрового исследования [36]. Частота возникновения несостоятельности первичного анастомоза варьирует в различных исследованиях и может достигать 20 % [5–7]. По современным данным, регистрируется снижение частоты несостоятельств до 1–4 % на фоне выполненной интраоперационной флуоресцентной визуализации адекватности крово-

снабжения анастомозируемых участков кишки [34, 36].

Так, проведено проспективное исследование в клинике общей хирургии Университета Шарите (Charite University Medicine, Берлин, Германия) [35], включающее данные 18 пациентов, оперированных по поводу рака прямой кишки. У 2 (11 %) больных был изменен уровень проксимального пересечения толстой кишки. У 6 пациентов отмечены послеоперационные осложнения; несостоятельность анастомоза — у 1 больного, перенесшего переднюю резекцию прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией [35]. Авторы пришли к заключению о безопасности и целесообразности проведения интраоперационной флуоресцентной ангиографии. В исследовании С. Форра с соавт. [23] при оценке кишечной перфузии для снижения риска несостоятельности анастомоза при левосторонней гемиколэктомии у 160 пациентов в 4 (2,5 %) случаях методика имела клиническое значение. Авторы отмечают отсутствие достоверного увеличения продолжительности операции при выполнении флуоресцентной ангиографии. D.A. Sherwinter с соавт. [27] проанализировали собственный опыт применения флуоресцентной ангиографии у 20 пациентов, которым выполнена передняя резекция прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией: у 4 (20 %) больных проведение интраоперационной визуализации имело клиническое значение (выявлено неадекватное кровоснабжение анастомоза), что потребовало изменения интраоперационной тактики. Авторы также пришли к выводу о целесообразности интраоперационного использования данного метода оценки кровотока. При ретроспективном анализе эффективности данной методики в роботической хирургии рака прямой кишки показано снижение частоты несостоятельств анастомоза с 18 до 6 % [33]. На сегодняшний день наиболее репрезентативные данные по клиническому применению флуоресцентной ангиографии в плановой колопроктологии получены в исследовании PILLAR II (Perfusion Assessment in Laparoscopic Left-Sided/Anterior Resection) [36]. Данное исследование является проспективным, открытым и мультицентровым. В него включены 147 пациентов (анализ результатов проведен на базе данных 139 больных). Однако оно было подвержено критике из-за широкого спектра заболеваний [33] пациентов, включенных в исследование: дивертикулит — 44 %, рак прямой кишки — 25 %, рак ободочной кишки — 21 % случаев. В среднем уровень сформированного анастомоза располагался на 10 ± 4 см выше линии ануса. Мобилизация левого изгиба ободочной кишки проведена у 81,0 % пациентов, высокое лигирование нижней брыжеечной артерии выполнено у 61,9 % больных. В результате проведенной флуоресцентной ангиографии изменения интраоперационной тактики имели место у 11 (8,0 %) пациентов. Частота возникновения несостоятельности

анастомоза отмечена на уровне 1,4 %. При этом несостоятельности анастомоза не отмечено ни в одном из 11 наблюдений, когда был изменен уровень пересечения кишки [36].

Анализируя собственные результаты, в первую очередь несостоятельность сформированного десцендоректоанастомоза после передней резекции прямой кишки, необходимо отметить важность оценки адекватности кровоснабжения обоих анастомозируемых участков толстой кишки (проксимального и дистального). В настоящее время проведение такого контроля технически возможно только в лапароскопической хирургии.

Фактически только у 1 больного (№ 7) из 7 включенных в наше исследование методика флуоресцентной ангиографии имела клиническое значение по предотвращению потенциального тяжелого осложнения и привела к изменению интраоперационной тактики. Дальнейшее накопление клинического опыта должно привести к уточнению наших представлений о показаниях к проведению интраоперационной ангиографии с ИЦЗ и формированию группы больных, которым показано проведение подобного контроля адекватности кровоснабжения.

В настоящее время доказано, что формирование разгрузочной стомы при выполнении низкой передней резекции прямой кишки достоверно снижает риск развития (с 28 до 10 %), а также тяжесть течения несостоятельности анастомоза [37]. В публикации К. Beirens и соавт., в которой обобщен собственный опыт лечения 1912 пациентов за 5 лет, показано достоверное снижение частоты возникновения несостоятельности анастомоза с 10,2 до 4,3 % у больных со сформированными разгрузочными стомами и летальности в послеоперационном периоде до уровня 0 % против 4,8 % у пациентов без стомы соответствен-

но [38]. Целесообразность формирования стомы при низких передних резекциях прямой кишки подтверждается и метаанализами опубликованных данных [39]. С другой стороны, формирование разгрузочной стомы сопряжено с рядом нежелательных явлений (в первую очередь с дегидратацией), а реконструктивный этап хирургического лечения может иметь свои осложнения. Важным выводом при снижении вероятности несостоятельности анастомоза при низких передних резекциях прямой кишки в результате интраоперационной флуоресцентной ангиографии и объективизации адекватности кровоснабжения анастомозируемых участков может являться возможность уменьшения частоты формирования разгрузочных стом без увеличения операционных рисков. Это, несомненно, улучшит качество жизни пациентов, однако данный постулат требует изучения и подтверждения [40].

Еще одной потенциальной сферой для применения интраоперационной флуоресцентной ангиографии является обнаружение потенциально метастатически пораженных тазовых лимфатических узлов, которые не входят в объем лимфодиссекции при выполнении мезоректумэктомии [41].

Заключение

На основании анализа литературы и собственного опыта считаем, что интраоперационная флуоресцентная ангиография представляется легко выполнимой и безопасной методикой, которая перспективна в снижении риска развития несостоятельности кишечных анастомозов в хирургии толстой кишки. Результаты использования методики воспроизводимы. Необходимы дальнейшие исследования для оценки клинической значимости и показаний к применению в рутинной практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Complexities in colorectal surgery: decision-making and management. Eds. by: S.R. Steele, J.A. Maykel, B.J. Champagne, G.R. Orangio. New York: Springer Science + Business Media, 2014.
2. The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery. Eds. by: D.E. Beck, P.L. Roberts, T.J. Saclarides et al. 2nd edn. Springer Science + Business Media, 2011.
3. McDermott F.D., Heeney A., Kelly M.E. et al. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. *Br J Surg* 2015;102(5):462–79. DOI: 10.1002/bjs.9697.
4. Daams F., Wu Z., Lahaye M.J. et al. Prediction and diagnosis of colorectal anastomotic leakage: A systematic review of literature. *World J Gastrointest Surg* 2014;6(2):14–26. DOI: 10.4240/wjgs.v6.i2.14.
5. Qu H., Liu Y., Bi D.S. Clinical risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2015;29(12):3608–17. DOI: 10.1007/s00464-015-4117-x.
6. Majbar M.A., Elmalki Hadj O., Souadka A. et al. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal adenocarcinoma. *Tunis Med* 2014;92(7):93–6.
7. Kang C.Y., Halabi W.J., Chaudhry O.O. et al. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *JAMA Surg* 2013; 148(1):65–71. DOI: 10.1001/2013.jamasurg.2.
8. Kornmann V., van Ramshorst B., van Dieren S. et al. Early complication detection after colorectal surgery (CONDOR): study protocol for a prospective clinical diagnostic study. *Int J Colorectal Dis* 2016;31(2):459–64. DOI: 10.1007/s00384-015-2468-3.
9. Tortorelli A.P., Alfieri S., Sanchez A.M. et al. Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: incidence, risk factors, and management. *Am Surg* 2015;81(1):41–7.
10. Bertelsen C.A., Andreasen A.H., Jorgensen T. et al. Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer: risk factors. *Colorectal Dis* 2010;12(1):37–43. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2008.01711.x.
11. Benson R.C., Kues H.A. Fluorescence properties of indocyanine green as related to angiography. *Phys Med Biol* 1978;23(1):159–63.

12. Eren S., Rubben A., Krein R. et al. Assessment of microcirculation of an axial skin flap using indocyanine green fluorescence angiography. *Plast Reconstr Surg* 1995;96(7):1636–49.
13. Mothes H., Donicke T., Friedel R. et al. Indocyanine-green fluorescence video angiography used clinically to evaluate tissue perfusion in microsurgery. *J Trauma* 2004;57(5):1018–24.
14. Eren S., Krein R., Hafemann B. Objective evaluation of the microcirculation in the skin with indocyanine green angiography (ICGA). A method for the clinic? *Handchir Mikrochir Plast Chir* 1995;27(6):307–14.
15. Phillips B.T., Fourman M.S., Rivara A. et al. Comparing quantitative values of two generations of laser-assisted indocyanine green dye angiography systems: can we predict necrosis? *Eplasty* 2014;14:e44.
16. Gossedge G., Vallance A., Jayne D. Diverse applications for near infra-red intraoperative imaging. *Colorectal Dis* 2015;17(Suppl 3):7–11.
17. Newman M.I., Samson M.C., Tamburrino J.F. et al. An investigation of the application of laser-assisted indocyanine green fluorescent dye angiography in pedicle transverse rectus abdominis myocutaneous breast reconstruction. *Can J Plast Surg* 2011;19(1):e1–5.
18. Munabi N.C., Olorunnipa O.B., Goltzman D. et al. The ability of intra-operative perfusion mapping with laser-assisted indocyanine green angiography to predict mastectomy flap necrosis in breast reconstruction: a prospective trial. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014;67(4):449–55. DOI: 10.1016/j.bjps.2013.12.040.
19. Mohebbi J., Gottlieb L.J., Agarwal J.P. Further validation for use of the retrograde limb of the internal mammary vein in deep inferior epigastric perforator flap breast reconstruction using laser-assisted indocyanine green angiography. *J Reconstr Microsurg* 2010;26(2):131–5. DOI: 10.1055/s-0029-1243298.
20. Grischke E.M., Rohm C., Hahn M. et al. ICG Fluorescence Technique for the Detection of Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer: Results of a Prospective Open-label Clinical Trial. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015;75(9):935–40.
21. Nowak K., Sandra-Petrescu F., Post S., Horisberger K. Ischemic and injured bowel evaluation by fluorescence imaging. *Colorectal Dis* 2015;17(Suppl 3):12–5. DOI: 10.1111/codi.13032.
22. Nagata J., Fukunaga Y., Akiyoshi T. et al. Colonic Marking With Near-Infrared, Light-Emitting, Diode-Activated Indocyanine Green for Laparoscopic Colorectal Surgery. *Dis Colon Rectum* 2016;59(2):e14–8. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000542.
23. Foppa C., Denoya P.I., Tarta C., Bergamaschi R. Indocyanine green fluorescent dye during bowel surgery: are the blood supply “guessing days” over? *Tech Coloproctol* 2014;18(8):753–8. DOI: 10.1007/s10151-014-1130-3.
24. Wu C., Kim S., Halvorson E.G. Laser-assisted indocyanine green angiography: a critical appraisal. *Ann Plast Surg* 2013;70(5):613–9. DOI: 10.1097/SAP.0b013e31827565f3.
25. Fengler J. Near-infrared fluorescence laparoscopy – technical description of PINPOINT® a novel and commercially available system. *Colorectal Dis* 2015;17(Suppl 3):3–6.
26. Sherwinter D.A. Transanal near-infrared imaging of colorectal anastomotic perfusion. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012;22(5):433–6.
27. Sherwinter D.A., Gallagher J., Donkar T. Intra-operative transanal near infrared imaging of colorectal anastomotic perfusion: a feasibility study. *Colorectal Dis* 2013;15(1):91–6. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2012.03101.x.
28. Bae S.U., Baek S.J., Hur H. et al. Intraoperative near infrared fluorescence imaging in robotic low anterior resection: three case reports. *Yonsei Med J* 2013;54(4):1066–9. DOI: 10.3349/ymj.2013.54.4.1066.
29. Ris F., Hompes R., Cunningham C. et al. Near-infrared (NIR) perfusion angiography in minimally invasive colorectal surgery. *Surg Endosc* 2014;28(7):2221–6. DOI: 10.1007/s00464-014-3432-y.
30. Ris F., Hompes R., Lindsey I. et al. Near infra-red laparoscopic assessment of the adequacy of blood perfusion of intestinal anastomosis – a video vignette. *Colorectal Dis* 2014;16(8):646–7. DOI: 10.1111/codi.12593.
31. Hellan M., Spinoglio G., Pigazzi A., Lagares-Garcia J.A. The influence of fluorescence imaging on the location of bowel transection during robotic left-sided colorectal surgery. *Surg Endosc* 2014;28(5):1695–702. DOI: 10.1007/s00464-013-3377-6.
32. Watanabe J., Ota M., Suwa Y. et al. Evaluation of the intestinal blood flow near the recto-sigmoid junction using the indocyanine green fluorescence method in a colorectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis* 2015;30(3):329–35.
33. Jafari M.D., Lee K.H., Halabi W.J., Mills S.D. et al. The use of indocyanine green fluorescence to assess anastomotic perfusion during robotic assisted laparoscopic rectal surgery. *Surg Endosc* 2013;27(8):3003–8.
34. Kudzus S., Roesel C., Schachtrupp A., Hoer J.J. Intraoperative laser fluorescence angiography in colorectal surgery: a noninvasive analysis to reduce the rate of anastomotic leakage. *Langenbecks Arch Surg* 2010;395(8):1025–30. DOI: 10.1007/s00423-010-0699-x.
35. Grone J., Koch D., Kreis M.E. Impact of intraoperative microperfusion assessment with Pinpoint Perfusion Imaging on surgical management of laparoscopic low rectal and anorectal anastomoses. *Colorectal Dis* 2015;17(Suppl 3):22–8. DOI: 10.1111/codi.13031.
36. Jafari M.D., Wexner S.D., Martz J.E. et al. Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection (PILLAR II): a multi-institutional study. *J Am Coll Surg* 2015;220(1):82–92.e1. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.09.015.
37. Matthiessen P., Hallbook O., Rutegard J. et al. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 2007;246(2):207–14.
38. Beirens K., Penninckx F. Defunctioning stoma and anastomotic leak rate after total mesorectal excision with coloanal anastomosis in the context of PROCARE. *Acta Chir Belg* 2012;112(1):10–4.
39. Tan W.S., Tang C.L., Shi L., Eu K.W. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg* 2009;96(5):462–72. DOI: 10.1002/bjs.6594.
40. Ris F., Buchs N.C., Morel P. et al. Discriminatory influence of Pinpoint perfusion imaging on diversion ileostomy after laparoscopic low anterior resection. *Colorectal Dis* 2015;17(Suppl 3):29–31. DOI: 10.1111/codi.13029.
41. Kazanowski M., Al Furajii H., Cahill R.A. Near-infrared laparoscopic fluorescence for pelvic side wall delta mapping in patients with rectal cancer – “PINPOINT” nodal assessment. *Colorectal Dis* 2015;17(Suppl 3):32–5. DOI: 10.1111/codi.13030.
42. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240(2):205–13.

Применение превентивных стом в хирургическом лечении колоректального рака

А.В. Петряшев, Г.А. Шишкина, Ю.В. Плотников, Р.Э. Топузов,
Е.А. Ерохина, М.А. Бобраков, О.Н. Кислицына

Кафедра госпитальной хирургии им. В.А. Опделя ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 193015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Алексей Викторович Петряшев petryashev88@mail.ru

Цель исследования — определение эффективности использования превентивных стом для защиты первично сформированного анастомоза при резекции кишки по поводу колоректального рака, в том числе на фоне осложнений рака толстой кишки.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения больных колоректальным раком, находившихся на лечении в клинике госпитальной хирургии им. В.А. Опделя СЗГМУ им. И.И. Мечникова за период с 2010 по 2015 г., которым были выполнены резекции прямой кишки.

Результаты. Проведен анализ результатов лечения 46 больных раком прямой кишки, которым были выполнены резекции прямой кишки с формированием превентивной колостомы и без. Пациенты были рандомизированы на 2 сопоставимые по полу и возрасту группы по наличию или отсутствию превентивной колостомы. У 3 больных превентивные стомы были сформированы при резекциях прямой кишки на фоне осложнений колоректального рака. Осложнения в послеоперационном периоде выявлены у 6 пациентов: у 2 после резекции прямой кишки с формированием превентивной колостомы и у 4 после резекции без ее формирования. Общая летальность составила 4,3 %. В ходе исследования было зарегистрировано 2 летальных исхода, оба в группе пациентов без превентивно сформированных стом.

В группе пациентов со сформированными превентивными стомами среднее число койко-дней было на 3 больше по сравнению с группой пациентов без превентивно сформированных стом. Восстановление непрерывности толстой кишки с устранением превентивной стомы выполнено 89,5 % больных.

Заключение. Полученные данные показывают эффективность формирования превентивной стомы при резекции прямой кишки по поводу колоректального рака для защиты первично сформированного анастомоза, в том числе при осложнениях. Однако с учетом необходимости повторных операций для устранения превентивной стомы, большего числа койко-дней необходимо более четкое определение показаний к формированию превентивной стомы.

Ключевые слова: колоректальный рак, колостома, лечение, несостоятельность анастомоза, осложнения

DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-3-29-33

The use of preventive stomas in surgical treatment of colorectal cancer

A.V. Petryashev, G.A. Shishkina, Yu.V. Plotnikov, R.E. Topuzov, E.A. Erokhina, M.A. Bobraikov, O.N. Kislicyna

V.A. Oppel' Hospital Surgery Department, I.I. Mechnikov Northwest State Medical University Ministry of Health Russia;
41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, 193015, Russia

Objective: to investigate the efficiency of defunctioning stomas in protection of the anastomosis formed during the resection of the colon due to cancer including the complicated colorectal cancer.

Materials and methods. Retrospective analysis of treatment outcomes of patients with a colorectal cancer whom resections of the rectum were performed, treated at the V.A. Oppel Clinic of Hospital Surgery of the North-West I.I. Mechnikov State Medical University from 2010 till 2015.

Results. The article presents a retrospective analysis of the results of treatment of 46 patients with colorectal cancer. All the patients underwent a resection of the rectum with the formation of preventive colostoma and without it. The patients were divided into 2 matched by sex, age groups. Resection of the rectum with defunctioning stoma forming due to the complicated colorectal cancer was performed to 3 patients. Complications were found in 6 patients: 2 patients after resection of the rectum with the formation of preventive colostoma and in 4 patients after resection without its formation. Death rate was 4.3 %. 2 patients died, to both patients defunctioning stomas weren't performed.

Patients with defunctioning stomas stayed in hospital in average for 3 days longer comparing with patients whom defunctioning stoma wasn't formed. The stoma closure operations were performed to 89.5 % of the patients with defunctioning stomas.

Conclusion. The data demonstrate efficiency of defunctioning stoma in prevention of anastomosis complications in surgical treatment of colorectal cancer including complicated colorectal cancer. However, must be conducted a clear definition of indications for its formation.

Key words: colorectal cancer, colostoma, treatment, anastomosis leakage, complications

Введение

Основным методом лечения рака ободочной кишки является радикальное удаление опухоли и зоны ее регионарного лимфогенного метастазирования. Благодаря широкому внедрению современных сшивающих аппаратов, а также стремлению к улучшению качества жизни больных после перенесенного хирургического лечения значительно возросло число операций с первичным восстановлением непрерывности толстой кишки. Онкологическая обоснованность таких операций доказана многочисленными исследованиями. В то же время частота несостоятельности колоректальных и колоанальных анастомозов остается высокой и достигает по данным различных авторов от 6 до 45 % [1–5].

Существуют различные способы снижения частоты несостоятельности первично сформированного анастомоза. С середины 1970-х годов для профилактики осложнений, связанных с возникновением несостоятельности колоректальных и колоанальных анастомозов, используют превентивные стомы, которые позволяют временно отключить зону сформированного анастомоза из пассажа каловых масс [5].

Не существует единого мнения по вопросам необходимости формирования анастомоза, показаний к его формированию, а также выбора вида превентивной стомы.

В мировой литературе приводятся различные подходы к вопросу о формировании превентивных стом в лечении колоректального рака. По данным разных авторов у 13 % пациентов со сформированными превентивными стомами впоследствии они не устраняются. Частота возникновения осложнений при формировании и устранении превентивных стом достигает 26 % [6, 7]. В связи с этим все чаще ставится вопрос о показаниях к формированию превентивных стом и необходимости их применения в лечении колоректального рака [6, 8, 9]. Наиболее остро этот вопрос встал с внедрением в медицинскую практику лапароскопических вмешательств и современных сшивающих аппаратов, которые позволяют формировать ультранизкие (ниже 6 см от аноректальной линии) анастомозы [10–15]. В настоящее время нет четких показаний к формированию превентивных стом при резекции прямой кишки: в основном хирург руководствуется собственным опытом и традициями, принятыми в клинике [16–21].

Целью исследования явилось определение эффективности использования превентивных стом для защиты первично сформированного анастомоза при резекции кишки по поводу колоректального рака, в том числе на фоне осложнений рака толстой кишки.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения больных раком прямой кишки в клинике госпитальной хирургии им. В.А. Оппеля СЗГМУ им. И.И. Мечникова за период с 2010 по 2015 г., которым была выполнена резекция прямой кишки.

Критериями включения пациентов в исследование были рак прямой кишки, подтвержденный данными гистологического исследования и инструментальными методами, выполненная резекция прямой кишки с формированием превентивной стомы или без нее, формирование первичного анастомоза с использованием циркулярного сшивающего аппарата, формирующего двурядный скрепочный шов.

Критериями исключения пациентов из исследования являлись рак других отделов толстой кишки, множественный рак, при котором один из очагов располагался в прямой кишке, рак других локализаций, прорастающий в прямую кишку, отсутствие данных гистологического или инструментальных исследований, подтверждающих диагноз рака прямой кишки.

В ходе исследования пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1-я — больные раком прямой кишки, которым выполнена ее резекция с формированием превентивной стомы; 2-я — больные раком прямой кишки, которым выполнена ее резекция без формирования превентивной стомы. Колостому создавали на поперечной ободочной кишке.

В исследовании оценивали следующие параметры: возраст больных, пол, локализация опухоли (отдел прямой кишки и расстояние от дистального полюса опухоли до ануса), оперативный доступ (лапаротомия или лапароскопия), наличие развившихся осложнений в раннем послеоперационном периоде, длительность пребывания в стационаре в послеоперационном периоде (число койко-дней), выполнение операций по восстановлению непрерывности толстой кишки у пациентов со сформированными превентивными стомами.

Статистический анализ проведен с использованием программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Описательная статистика для количественных нормально распределенных учетных признаков была представлена средними значениями и стандартной ошибкой среднего ($M \pm m$). Определение достоверности различий для параметрически распределенных вариационных рядов выполняли по критерию Стьюдента для связанных и не связанных признаков с учетом равенства дисперсий. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В анализ вошли данные 46 пациентов, из них 19 (41,3 %) мужчин и 27 (58,7 %) женщин. Возраст больных варьировал от 44 до 86 лет. Медиана возраста у мужчин составила 67,0 года, у женщин 62,9 года. У всех пациентов гистологически была подтверждена аденокарцинома. В 1-ю группу вошли 19 больных (41,3 %), во 2-ю — 27 пациентов (58,7 %). В 1-й группе у 3 (15,8 %) больных превентивные стомы были сформированы в ходе резекции на фоне осложненного рака прямой кишки (в 2 случаях опухоль локализовалась в ректосигмоидном отделе прямой кишки, в 1 — в верх-

Таблица 1. Распределение больных раком прямой кишки в зависимости от локализации опухоли

Отдел кишки	1-я группа, n (%)	2-я группа, n (%)	Всего, n (%)	p
Ректосигмоидный	2 (10,5)	5 (18,5)	7 (15,2)	0,16
Верхнеампулярный	3 (15,8)	11 (40,8)	14 (30,4)	0,5
Среднеампулярный	8 (42,1)	8 (29,6)	16 (34,8)	0,5
Нижнеампулярный	6 (31,6)	3 (11,1)	9 (19,6)	0,67
Итого	19 (100)	27 (100)	46 (100)	—

неампулярном). У 7 (15,2 %) пациентов опухоль локализовалась в ректосигмоидном отделе прямой кишки, у 14 (30,4 %) — в верхнеампулярном, у 16 (34,8 %) — в среднеампулярном, у 9 (19,6 %) — в нижнеампулярном (табл. 1) ($p = 0,46$). У 6 (66,7 %) пациентов из 9 с локализацией опухоли в нижнеампулярном отделе была выполнена резекция прямой кишки с формированием превентивной стомы. Ее формировали при низких (ниже 10 см от ануса) и ультранизких (ниже 7 см от ануса) резекциях прямой кишки, так как формирование анастомоза на данном уровне сопровождается техническими трудностями, обусловленными ограниченным пространством малого таза. При проведении лапароскопических операций также было затруднено проведение пробы Девиса (гидропневматической пробы). Всего пациентов с локализацией опухоли ниже 10 см от ануса было 25: 11 — в 1-й группе, 14 — во 2-й.

Наибольшее число больных имели стадию T3–4N0M0 — 19 (41,3 %), стадия T1–2N0M0 зарегистрирована у 11 (23,9 %) пациентов, T1–4N1–2M0 — у 11 (23,9 %), T1–4N1–2M1 — у 5 (10,9 %) (табл. 2).

Достоверных различий по полу, возрасту, локализации опухоли между группами выявлено не было. Таким образом, можно сделать вывод об их сопоставимости. Одному пациенту был проведен курс неоадьювантной химиотерапии, 2 — предоперационная лучевая терапия. Эти 3 больных были отнесены во 2-ю группу, из них у 2 опухоль локализовалась в среднеампулярном отделе прямой кишки, у 1 — в нижнеампулярном.

Осложнения в раннем послеоперационном периоде были выявлены у 6 (13,0 %) пациентов: у 2 (10,5 %) в 1-й группе (4,3 % от общего числа пациентов) и у 4 —

(14,8 %) во 2-й группы (8,7 % от общего числа пациентов). В 1-й группе осложнениями явились рубцевание колостомы и развитие послеоперационной пневмонии, для купирования которых достаточно было проведения консервативной терапии. Случаев несостоятельности первично сформированного анастомоза в этой группе выявлено не было. Необходимо отметить, что осложнений у пациентов, которым были выполнены резекции прямой кишки на фоне осложнений колоректального рака, не зарегистрировано. Послеоперационный период протекал гладко.

Несостоятельность швов первично сформированного анастомоза во 2-й группе выявлена у 4 пациентов (3 мужчины и 1 женщина). Возраст этих больных варьировал от 58 до 75 лет. У 1 (25 %) пациента опухоль локализовалась в ректосигмоидном отделе прямой кишки, у 2 (50 %) — в верхнеампулярном и у 1 (25 %) — в нижнеампулярном. Таким образом, у 2 пациентов, у которых была выявлена несостоятельность швов анастомоза, опухоль локализовалась ниже 10 см от ануса. Всем 4 пациентам были выполнены повторные операции при выявлении первых признаков несостоятельности анастомоза в срок от 3 до 5 сут после первичной операции и сформирована разгрузочная двустольная трансверзостомы. Среди пациентов, которым до операции проводили лучевую и неоадьювантную терапию, осложнений выявлено не было.

У 3 (12 %) пациентов с локализацией опухоли ниже 10 см от ануса были выявлены осложнения: у 2 — во 2-й группе и у 1 — в 1-й (осложнение — рубцевание колостомы).

В ходе исследования зарегистрировано 2 летальных исхода, общая летальность составила 4,3 %. Оба

Таблица 2. Распределение больных раком прямой кишки по стадиям согласно классификации TNM, n (%)

Стадия	1-я группа	2-я группа	Всего
T1–2N0M0	5 (26,3)	6 (22,2)	11 (23,9)
T3–4N0M0	8 (42,1)	11 (40,7)	19 (41,3)
T1–4N1–2M0	5 (26,3)	6 (22,2)	11 (23,9)
T1–4N1–2M1	1 (5,3)	4 (14,9)	5 (10,9)
Итого	19 (100)	27 (100)	46 (100)

летальных исхода — во 2-й группе, у пациентов с развившейся несостоятельностью первично сформированного анастомоза. Таким образом, летальность во 2-й группе составила 7,4 %, а в группе пациентов с развившейся несостоятельностью анастомоза 40,0 %. В 1-й группе летальные исходы отсутствовали.

Среднее число койко-дней в 1-й группе было на 3 больше, чем во 2-й: в группе пациентов, перенесших резекцию прямой кишки с формированием превентивной стомы, в среднем 19 койко-дней, в группе пациентов, которым была выполнена резекция прямой кишки без формирования превентивной стомы, — 16 койко-дней. Устранение превентивно сформированных стом при резекции прямой кишки с восстановлением непрерывности толстой кишки выполнено 17 (89,5 %) пациентам в срок от 1 до 24 нед. У 2 (10,5 %) пациентов устранение превентивной стомы с восстановлением непрерывности толстой кишки не проводили в связи с прогрессированием заболевания.

Обсуждение

В настоящее время не существует единого мнения относительно необходимости формирования превентивных стом при резекции прямой кишки по поводу рака. Ряд авторов считает, что превентивные стомы «защищают» первичный анастомоз и предотвращают его несостоятельность [13, 14]. В то же время большинство исследований убедительно свидетельствуют о том, что превентивные стомы не снижают частоту несостоятельности первичных анастомозов, но уменьшают ее проявления, что снижает частоту осложнений, требующих оперативного лечения [2, 15, 16]. Так, А.Е. Ем в своем исследовании получил уровень несостоятельности анастомоза у пациентов со сформированными превентивными илеостомами при резекции прямой кишки в 7,3 % случаев, превентивными трансверзостомами — в 7,1 %, у больных, которым они не формировались, — в 7,6 %. В нашем исследовании в группе пациентов с превентивно сформированными стомами при несостоятельности анастомоза было достаточно проведения консервативной терапии, в то время как при выявлении несостоятельности анастомоза у пациентов без превентивно сформированных стом в 70 % случаев потребовалось повторное оперативное вмешательство [2]. Схожие данные были получены в ходе исследования под руководством I. Gastinger и соавт., в которое были включены 2729 пациентов с раком прямой кишки. Были получены данные, что частота несостоятельности первичного анастомоза в группе больных со сформированными превентивными стомами составила 14,5 %, а в группе без превентивных стом — 14,2 %. Повторные операции в связи с развившимися осложнениями потребовались в 3,6 и 10,1 % случаев соответственно [15].

Ряд других исследователей призывают к более сдержанному отношению к формированию превентивных

стом. Так, G. Pappalardo и соавт. в исследовании, в котором участвовали 219 пациентов, оперированных по поводу колоректального рака без использования метода формирования превентивных стом, выявили несостоятельность первичного анастомоза у 15 (6,8 %) больных. При этом у 5 (2,3 %) пациентов была выявлена выраженная несостоятельность анастомоза (major anastomotic dehiscence), а у 10 (4,4 %) — невыраженная несостоятельность анастомоза (minor anastomotic dehiscence). Всем больным с невыраженной несостоятельностью анастомоза было достаточно проведения консервативной терапии, а пациентам с выраженной несостоятельностью анастомоза потребовалась колостомия в экстренном порядке. Летальный исход зарегистрирован в 1 случае. На основе полученных данных авторы сделали вывод, что превентивные стомы необходимы менее чем в 10 % случаев, а их значение в определенной степени преувеличено [16].

В нашем исследовании в группе больных со сформированными превентивными стомами случаев несостоятельности анастомоза выявлено не было, а частота осложнений со стороны первично сформированного анастомоза у пациентов без превентивно сформированных стом составила 14,8 % (8,7 % от общего числа больных). Таким образом, мы сделали вывод о том, что превентивные стомы эффективны для защиты первично сформированного анастомоза. Необходимо отметить, что ввиду отсутствия четко определенных показаний к формированию превентивных стом решение об их формировании зачастую принималось хирургом или коллегиально с учетом высоты сформированного анастомоза, результатов гидропневматической пробы, наличия технических трудностей во процессе оперативного вмешательства.

В то же время по данным результатов исследования коллектива авторов из Mount Sinai Medical Center под руководством С.А. Peller показана большая интраоперационная кровопотеря у пациентов со сформированными превентивными стомами, большая длительность операции, что в свою очередь является фактором риска развития несостоятельности сформированного анастомоза [17]. Также с учетом того, что превентивные стомы, по сообщениям авторов (даже сторонников использования данной методики), формируются примерно у 30 % больных при резекциях прямой кишки по поводу рака и необходимо повторное оперативное лечение по их устранению, все острее встает вопрос о показаниях к формированию превентивных стом [2, 3, 9, 12, 15]. В настоящее время их формируют при низких и ультранизких резекциях прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией. Однако зачастую хирург при принятии решения о формировании превентивной стомы руководствуется собственным опытом и тактиками, принятыми в клинике [2, 3, 9, 14].

В литературе недостаточно данных об использовании метода формирования превентивных стом для за-

щиты первично сформированного анастомоза на фоне осложнений колоректального рака, в том числе на фоне нарушения кишечной проходимости. В нашем исследовании было 3 пациента с осложненным колоректальным раком. Всем больным выполнены резекции прямой кишки с формированием превентивной стомы. Послеоперационный период у данных пациентов протекал без каких-либо осложнений. В связи с этим представляется возможным использование метода формирования превентивных стом при осложненном колоректальном раке, в том числе при локализации опухоли выше средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки. Однако данный вопрос требует дальнейших исследований.

Заключение

Полученные данные позволили нам сделать вывод о том, что сформированная превентивная стома при резекциях прямой кишки по поводу рака прямой кишки эффективно защищает первично сформированный анастомоз у пациентов с высоким риском его несостоятельности. В то же время с учетом необходимости последующего устранения превентивной стомы, большого количества койко-дней необходимо более четкое определение показаний к формированию превентивных стом и выявление предиктивных факторов, при наличии которых показано формирование превентивной стомы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Практическое руководство Всемирного гастроэнтерологического общества (WGO) и Международного союза по профилактике рака пищеварительной системы. Скрининг колоректального рака. М., 2008. [Practical guidelines of the World Gastroenterological Organization (WGO) and the International Union for the Prophylactics of the Intestinal System Cancer. Colorectal Cancer Screening. Moscow, 2008. (In Russ.)].
2. Ем А.Е. Превентивные кишечные стомы при сфинктеросохраняющих операциях по поводу рака прямой кишки. Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2008. [Em A.E. Preventive intestinal stomas at sphincter-preserving operations. Thesis ... of candidate of medical sciences. Saint Petersburg, 2008. (In Russ.)].
3. Васильев С.В., Попов Д.Е., Ем А.Е., Григорья Д.В. Результаты применения превентивных кишечных стом при вмешательствах на прямой кишке по поводу рака. Вопросы онкологии 2007;(4):484–6. [Vasil'ev S.V., Popov D.E., Em A.E., Grigorya D.V. Results of the application of preventive intestinal stomas at rectum cancer-referred interferences. Voprosy onkologii = Oncology Issues 2007;(4):484–6. (In Russ.)].
4. Воробьев Г.И., Царьков П.В. Основы хирургии кишечных стом. М.: Стольный град, 2002. С. 54; 115–126. [Vorob'ev G.I., Tsar'kov P.V. Elements of the intestinal stoma surgery. Moscow: Stolnyy grad, 2002. Pp. 54; 115–126. (In Russ.)].
5. Воробьев Г.И., Севостьянов С.И., Чернышов С.В. Выбор оптимального вида превентивной кишечной стомы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2007;(2):69–74. [Vorob'ev G.I., Sevost'yanov S.I., Chernyshov S.V. Selection of the optimal kind of the preventive intestinal stoma. Russkiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology Journal 2007;(2):69–74. (In Russ.)].
6. Mala T., Nesbakken A. Morbidity related to the use of a protective stoma in anterior resection for rectal cancer. Colorectal Dis 2008;10(8):785–8. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2007.01456.x.
7. Leester B., Asztalos I., Polnyib C. Septic complications after low anterior rectal resection—is diverting stoma still justified? Acta Chir Iugosl 2002;49(2):67–71.
8. Lee M., Huh J., Park Y. et al. Risk factors of permanent stomas in patients with rectal cancer after low anterior resection with temporary stomas. Yonsei Med J 2015;56(2): 447–53. DOI: 10.3349/ymj.2015.56.2.447.
9. Snijders S., Leersum N., Henneman J. et al. Optimal Treatment Strategy in Rectal Cancer Surgery: Should We Be Cowboys or Chickens? Ann Surg Oncol 2015;22(11):3582–9. DOI: 10.1245/s10434-015-4385-7.
10. Воробьев Г.И., Шельгын Ю.А., Фролов С.А. и др. Лапароскопические операции с ручной ассистенцией в колопроктологии. Эндоскопическая хирургия 2009;(5):51–6. [Vorob'ev G.I., Shelygin Yu.A., Frolov S.A. et al. Laparoscopic operations with manual assistance in coloproctology. Endoskopicheskaya khirurgiya = Endoscopic Surgery 2009;(5):51–6. (In Russ.)].
11. Graffner H., Fredlund P., Olsson S. et al. Protective colostomy in low anterior resection of the rectum using the EEA stapling instrument. A randomized study. Dis Colon Rectum 1983;26(2):87–90.
12. Hanna H., Vinci A., Pigazzi A. Diverting ileostomy in colorectal surgery: when is it necessary? Langenbecks Arch Surg 2015;400(2): 145–52. DOI: 10.1007/s00423-015-1275-1.
13. Gu W.L., Wu S.W. Meta-analysis of defunctioning stoma in low anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer: evidence based on thirteen studies. World J Surg Oncol 2015;13:9. DOI: 10.1186/s12957-014-0417-1.
14. Wu S.W., Ma C.C., Yang Y. Role of protective stoma in low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis. World J Gastroenterol 2014;20(47):18031–7. DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.18031.
15. 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.
16. Pappalardo G., Spoletini D., Proposito B. et al. The surgical treatment of the subperitoneal rectal cancer. Ann Ital Chir 2010;81(4):255–63.
17. Peller C.A., Froymovich O., Tartter P.I. The true cost of protective loop colostomy. Am J Gastroenterol 1989;84(9):1034–7.
18. Kanellos I., Zacharakis E., Christoforidis E. et al. Low anterior resection without defunctioning stoma. Tech Coloproctol 2002;6(3):153–6.
19. Tortorelli A.P., Alfieri S., Sanchez A.M. et al. Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: incidence, risk factors, and management. Am Surg 2015;81(1):41–7.
20. Топузов Э.Г., Шишкина Г.А., Топузов Э.Э. и др. Сфинктеросохраняющие операции при ранних формах рака прямой кишки низкой локализации. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова 2008;(4):100–2. [Topuzov E.G., Shishkina G.A., Topuzov E.E. et al. Sphincter-preserving operations at early forms of the low localization rectal cancer. Vestnik Sankt-Peterburgskoy meditsinskoy akademii im. I.I. Mechnikova = Herald of I.I. Mechnikov Saint-Petersburg State Medical Academy 2008;(4):100–2. (In Russ.)].
21. Топузов Э.Г., Г.А., Топузов Э.Э. и др. Пересекать или не пересекать заднюю стенку петлевой колостомы? Вестник Российской военно-медицинской академии 2009;(1):56–60. [Topuzov E.G., Shishkina G.A., Topuzov E.E. et al. Is the back wall of the loop colostomy to be crossed? Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii = Herald of the Russian Military Medical Academy 2009;(1):56–60. (In Russ.)].

Определение показаний и объема хирургического лечения больных с метастазами колоректального рака в легкие

Б.Б. Ахмедов, М.М. Давыдов, А.К. Аллахвердиев, Б.Е. Полоцкий

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Бахром Бахтиерович Ахмедов abb_onc@mail.ru

Хирургическое лечение метастазов колоректального рака в легкие — сравнительно новое направление современной онкологии. В связи с этим до сих пор четко не сформулированы критерии отбора пациентов для подобных вмешательств, подходы к повторным резекциям и выбор объема операции при множественном поражении. Установленными ключевыми прогностическими факторами являются поражение внутригрудных лимфатических узлов, сроки развития метастатического заболевания, исходный уровень раково-эмбрионального антигена, число очагов и объем метастатического поражения, стадия заболевания. Варианты хирургического доступа включают боковую торакотомию, стернотомию, торакоскопию и торакоскопию с дополнительной мини-торакотомией. При наличии единичных периферических метастатических очагов предпочтение следует отдавать торакоскопическим операциям, одним из преимуществ которых является минимальное развитие спаечного процесса и возможность последующей реторакоскопии. Выполнение резекций метастазов колоректального рака в легкие в объеме R0 позволяет достичь стойкого излечения опухолевого процесса у значительного числа больных.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы в легкие, торакоскопическая резекция

DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-3-34-42

Definition and scope of the surgical treatment in patients with pulmonary metastases from colorectal cancer

B.B. Ahmedov, M.M. Davydov, A.K. Allahverdiev, B.E. Polotskiy

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

Surgical treatment of metastatic colorectal cancer in lungs is a relatively new trend of modern oncology. In this connection, still there are no clearly formulated criteria for patient selection for this type of intervention, approaches to repeated resections and scope of the surgical operation in case of multiple lesions. Established key prognostic factors include lesion of intrathoracic lymph nodes, timing of the development of metastatic disease, baseline level of carcinoembryonic antigen, number of foci and the volume of metastatic lesion, stage of the disease. Options for surgical access include lateral thoracotomy, sternotomy, thoracoscopy and thoracoscopy combined with additional mini-thoracotomy. If a patient has a single peripheral metastatic lesions, physician should prefer thoracoscopic operations. One of their advantages include minimum development of adhesions and possibility of subsequent re-thoracoscopy. Resection of pulmonary metastases from colorectal cancer (R0 resection rate) allows to achieve persistent healing of the tumor process in a significant number of patients.

Key words: colorectal cancer, pulmonary metastases, thoracoscopic resection

Введение

История хирургического лечения легочных метастазов насчитывает более 130 лет. О первом случае резекции сообщалось в 1882 г., когда J. Weinlechner провел резекцию 2 вторичных образований в легком, найденных в процессе резекции саркомы грудной стенки [1]. О первой резекции легочных метастазов, обусловленных колоректальным раком (КРР), сообщалось в 1944 г. в работе A. Blalock [2]. Несмотря на отдельные успехи, большинство хирургов не выполняли удаление метастазов из легкого, так как развитие метастазов в легких обычно рассматривалось как генерализация процесса, что служило поводом для отказа в специализированной помощи. Но, несмотря на это, хирургия метастазов продолжала развиваться, число сообщений о резекции метастазов в легких увеличивалось. В 1991 г. был создан

Международный реестр по метастазам в легких (International Registry for Lung Metastases — IRLM). В 1997 г. были опубликованы отдаленные результаты лечения 5206 пациентов с метастазами в легких различных первичных опухолей, которые лечились в европейских и американских клиниках [3]. Это исследование проводили с учетом прогностических групп и факторов риска, однако результаты не были достоверны из-за типовой гетерогенности. В настоящее время в нашей стране и в мире число операций по поводу метастазов КРР в легких неуклонно растет, расширяются показания к хирургическому вмешательству и всесторонне изучаются факторы прогноза, непосредственно влияющие на продолжительность жизни. Однако до сих пор не существует консенсуса относительно критериев отбора больных, показаний к повторным

резекциям солитарных и множественных метастазов и оптимального объема операции.

Методы диагностики и критерии отбора больных

Всего 1–8 % пациентов с метастазами КРР в легких могут перенести их удаление. Возможность хирургического лечения метастазов в легких определена 2 существенными факторами: хирургической переносимостью и степенью распространенности болезни. Оценка распространенности заболевания является одним из самых важных моментов при планировании хирургического лечения легочных метастазов и включает оценку состояния первичной опухоли, выявление внелегочных метастазов и определение возможности выполнения радикальной операции.

Возможность выполнения радикальной операции является основным условием для резекции легочных метастазов. В связи с этим крайне важно знать количество и анатомическую локализацию метастазов. Чувствительность традиционных рентгенографии и компьютерной томографии (КТ) приближается к 90 %, но количество ошибок при использовании данных методов остается высоким – 11 % [4–6]. Дифференциальная диагностика легочных изменений является актуальной проблемой лучевой диагностики, онкологии, пульмонологии. Это определяет необходимость детального исследования легких с использованием спиральной компьютерной томографии (СКТ). СКТ имеет значительное преимущество по сравнению с традиционной рентгенографией и КТ, увеличивая объем получаемой информации и уменьшая процент диагностических ошибок [7–9]. Чувствительность СКТ составляет около 98,0 %, специфичность – около 82,5 % [7, 10–14]. Оценка хирургической переносимости – сложный индивидуализированный процесс, включающий исследование функционального статуса пациента, выявление сопутствующих патологий и определение объема резекции легкого [15, 16]. Хотя обычно объем резекции легкого незначителен, в некоторых случаях он может расшириться до лоб- или билобэктомии или пациенту могут потребоваться двусторонние или повторные хирургические вмешательства. Эти факторы должны быть учтены во время предоперационной оценки состояния больного, чтобы предсказать дыхательный функциональный статус после операции. Определяющим фактором для оценки хирургического риска является состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Смертность после удаления метастазов в легких в основном связана с сердечно-сосудистой недостаточностью или респираторными осложнениями, что говорит о необходимости тщательной оценки этих 2 функций до операции.

Прогностические факторы

N.R. Thomford и соавт. [17] заложили основу для хирургического лечения легочных метастазов. Ими

были описаны различные клинические факторы, наличие которых влияет на прогноз пациентов и определяет показания для хирургического лечения. Было выделено несколько прогностических факторов выживания с разной степенью доказательности из-за малочисленности собственных наблюдений и отсутствия кооперированных исследований. Данные IRLM (1997), основанные на многофакторном анализе отдаленных результатов лечения 5206 больных, подтвердили высокую прогностическую значимость 3 основных факторов: радикальность выполненной операции, количество метастазов и величина DFI (интервал времени с момента излечения первичной опухоли до появления легочных метастазов). В большом исследовании Y. Kanemitsu и соавт. [18] выделили 5 основных факторов неблагоприятного прогноза: дооперационный уровень раково-эмбрионального антигена (РЭА), число метастазов в легких, поражение лимфатических узлов корня легкого и средостения, гистологическое строение первичной опухоли и наличие внелегочных проявлений болезни. Такие факторы, как DFI, одно- или двустороннее поражение, стадия первичной опухоли, наличие метастазов в печени или рецидивирующих метастазов, также могут уменьшать выживаемость.

Поражение внутригрудных лимфатических узлов

Поражение внутригрудных лимфатических узлов в сочетании с легочными метастазами считается крайне неблагоприятным прогностическим фактором [19–21]. Частота поражения внутригрудных лимфатических узлов у пациентов с метастазами КРР в легкие составляет от 12,0 до 19,2 % [21]. В ряде исследований [22–25] отмечается, что наличие пораженных лимфатических узлов в корне легкого и средостении является плохим прогностическим признаком с 5-летней выживаемостью 0–19 %.

В исследование G. Veronesi и соавт. вошли 127 пациентов, общая 5-летняя выживаемость составила 48 %, показатель выживаемости достигал 60 % при интактных внутригрудных лимфатических узлах. При наличии пораженных бронхопульмональных и корневых лимфатических узлов выживаемость снижалась до 17 %, а при поражении медиастинальных лимфатических узлов 5-летний рубеж не пережил ни один пациент [26]. Эти данные были подтверждены и другими недавними метаанализами [21, 27].

Раково-эмбриональный антиген

На сегодняшний день доказана лишь прогностическая значимость уровня РЭА в сыворотке крови у больных с метастазами КРР. Повышение уровня РЭА > 10 нг/мл свидетельствует о неблагоприятном прогнозе [21]. В одном из исследований 5-летняя выживаемость составила 18,9 % у больных с уровнем РЭА 5–10 нг/мл и 59,3 % – у пациентов с нормальными уровнями РЭА. Прогностическая разница была более

выражена у больных с уровнями РЭА, более чем в 2 раза превышающими норму [22]. В исследовании M. Higashiyama у пациентов с нормальным уровнем РЭА 5-летняя выживаемость составила 60 %, тогда как выживаемость в группе с высоким уровнем РЭА составила 18 % [28].

Интервал с момента излечения первичной опухоли до появления легочных метастазов (DFI)

Опираясь на репрезентативный клинический материал IRLM, U. Pastorino и соавт. (1997), показали, что при DFI менее 36 мес 5-летняя выживаемость составила 33 %, а более 36 мес — 45 % ($p < 0,05$) [3]. Эти результаты исследования были подтверждены O. Rena и соавт. [29]: показатели 5-летней выживаемости составили 22,6; 38,6 и 55,0 % у больных с DFI 0–11, 12–35 и более 36 мес соответственно. R.M. DeMatteo и соавт. ввели понятие DFI-2 — это интервал времени между первым и вторым появлением метастазов. В своем исследовании они подтвердили улучшение выживаемости у пациентов с метакронным выявлением печеночных и легочных метастазов по сравнению с больными, у которых такие метастазы были выявлены синхронно [30].

Влияние параметра DFI на выживаемость изучалось практически во всех крупных исследованиях, и этот показатель был выделен как независимый прогностический фактор.

Число и размер метастазов

По данным IRLM, 5-летняя выживаемость больных при солитарном поражении составляет 43 %, а при множественном — 27 % [3]. В недавнем исследовании M.W. Onaitis и соавт. [31] сообщили о значительно худшей выживаемости и увеличении числа рецидивов при наличии 3 или более метастазов, особенно когда DFI составлял меньше 1 года. В литературе описано несколько исследований, где размер метастазов рассматривался как прогностический фактор. Только в 2 из них [32, 33] сообщалось о значительной корреляции между размером опухоли и 5-летней выживаемостью, которая составила 11 % у больных с метастазами размером более чем 3,75 см. Что касается одно- и двустороннего поражения, то в 12 кооперированных исследованиях из 886 пациентов двустороннее поражение имело место у 263. Эти исследования не смогли доказать того, что одностороннее или двустороннее распределение легочных метастазов является прогностическим фактором выживаемости. Однако ряд авторов указывают, что двустороннее поражение является неблагоприятным фактором прогноза.

Стадия первичной опухоли

В исследованиях по хирургическому лечению легочных метастазов КРР стадия первичной опухоли редко рассматривается как фактор прогноза. Лишь немногие

из исследователей сообщают о ее влиянии на выживание. G. Melloni и соавт. [34] наблюдали лучший прогноз при стадии T1–2 по сравнению с T3–4, 5-летняя выживаемость составила 63 и 34 % соответственно. Подобные данные приводят M. Inoue и соавт. [22], которые использовали стадирование по Dukes и сообщили, что 5-летние показатели выживаемости составили 68,7 % для стадии А первичной опухоли по сравнению с 32,8 % для стадий В–D. Считается, что анатомическое расположение первичной опухоли также может повлиять на прогноз. Так, несколько исследований продемонстрировали тенденцию к снижению выживаемости при метастазах рака прямой кишки по сравнению с метастазами рака ободочной кишки [35, 36].

Метастазы в печень

Печень и легкие являются наиболее распространенными местами метастазирования КРР. Примерно у 5–10 % пациентов с КРР развиваются метастазы в этих органах [21], из которых 6,9–30,8 % являются синхронными с первичной опухолью. В ряде крупных исследований не было сообщений о прогностической значимости синхронности/метакронности метастазов [37, 38], однако K. Kodayashi и соавт. [39] получили 5-летнюю выживаемость 22 % у пациентов с синхронными метастазами по сравнению с 50 % у больных с метакронным метастазированием. G. Miller и соавт. считают, что одномоментное выявление метастазов в печени и легком при DFI < 1 года является плохим прогностическим фактором [40].

Рецидив

Имеются противоречивые данные об эффективности повторной операции при рецидивах метастазов КРР в легких. S. Welter и соавт. [25] сообщают, что число метастазов, регистрируемых при 1-й операции, является наиболее важным определяющим фактором общей выживаемости. Японская группа ученых [41] сообщила о снижении выживаемости при проведении 2 и более операций, тогда как A.W. Kim и соавт. [42] показали, что выживаемость за 5-летний период не отличается у пациентов, перенесших 1 или несколько легочных резекций.

Пока не накоплен достаточный опыт для определения прогностической роли метастатического рецидива в легких, и необходимы дальнейшие исследования, чтобы выделить группу пациентов, которым показано хирургическое лечение.

Патогистологические прогностические факторы

Современные иммуногистохимические и молекулярно-биологические исследования выявляют новые прогностические факторы, которые также могут помочь в отборе пациентов, восприимчивых к таргетной терапии. В настоящее время эти исследования находятся на ранних стадиях.

Молекулярный профиль агрессивного колоректального рака с высокой метастатической активностью включает экспрессию и гиперэкспрессию белков в связи с изменением в генах *p53*, *K-Ras*, *DCC* и *nm23* [43]. Повышение протеолитических ферментов (металлопротеиназ 2 и 9 и катепсина В), молекулы адгезии, а также высокий уровень ангиогенного фактора могут привести к увеличению роста эндотелия сосудов и высокой плотности микрососудов. В случае наличия этих и других факторов у пациента перспективными методами лечения являются антиангиогенная и таргетная терапия. На сегодняшний день нет точного прогностического иммуногистохимического маркера, но многие из них могут быть информативными.

Е-кадгерин представляет собой гликопротеин со значительной ролью в модуляции инвазивности опухолевых клеток. Его низкая экспрессия в опухолевых клетках связана с повышением инвазии опухоли чаще при первичных образованиях в толстой кишке. Е-кадгерин может помочь в отборе пациентов для химиотерапии [44].

Транскрипционный фактор (CDX-2) экспрессируется в нормальном эпителии ободочной кишки и в большинстве аденокарцином толстой кишки. CDX-2 потенциально может быть использован для диагностики, но прогностическое значение его сомнительно [45]. Это антитело также специфично для идентификации нейроэндокринных опухолей кишечного происхождения и/или диагностики их метастазов.

Катепсин В принадлежит к семейству лизосомальных ферментов и участвует в регуляции определенных факторов роста в злокачественных новообразованиях, в том числе раке молочной железы и КРР. Катепсин В может быть приемлемым опухолевым маркером, особенно в случае отдаленного метастазирования, поскольку он также может быть определен количественно в крови [46].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) — гликопротеид, связанный с лимфангиогенезом (так как метастазирование происходит через лимфатическую систему). Кроме того, повышенный уровень VEGF в ткани опухоли признан независимым прогностическим маркером поведения опухоли, указывающим на неблагоприятный прогноз [47], хотя другие исследования не подтвердили эти результаты [48].

Эпидермальный фактор роста (EGFR). Его избыточная экспрессия и/или усиление, коррелирует со стадией опухоли и развитием метастазов.

p53 (расположенный на хромосоме 17p) играет существенную роль в ангиогенезе опухоли. Ген *p53* кодирует белок, который действует на опухолевый супрессор, и его мутация происходит в 70–80 % случаев КРР. Избыточная экспрессия белка p53, обнаруженная иммуногистохимически, используется в качестве маркера мутации *p53* и связана с плохим прогнозом,

но не показано, каким образом влияет на выживаемость [44].

K-Ras принадлежит семейству онкогенов, которые кодируют белок, с ключевой ролью в передаче сигналов EGFR. Мутации *K-Ras* найдены у 30–40 % пациентов с КРР. Они высоко коррелируют и с первичными опухолями, и с метастазами, но наиболее часто наблюдаются в метастазах. У пациентов с мутацией *K-Ras* опухоли имеют более короткий DFI и, соответственно, худший прогноз. Пациенты с видоизмененным геном также не отвечают на целевое медикаментозное анти-EGFR-лечение [43].

Хирургическое лечение

Учитывая, что некоторые метастазы имеют устойчивость к консервативной терапии, хирургическое лечение на сегодняшний день является полностью оправданным.

Основной целью хирургического вмешательства является выполнение радикальной резекции. Радикальность операции является общепризнанным прогностическим фактором и действительно влияет на выживаемость пациентов. При радикальном хирургическом лечении больных с метастазами 5-летняя выживаемость составляет от 30 до 63 % [29, 49, 50], 10-летняя — 18 %. С другой стороны, медиана выживаемости после нерадикального хирургического вмешательства составляет от 9 до 15 мес [51–53].

Критерии отбора пациентов для резекции легочных метастазов [24, 54]

1. Отсутствие признаков рецидива первичной опухоли.
2. Отсутствие экстраторакальных метастазов (либо если при их наличии они являются операбельными).
3. Возможность достижения радикальности (R0) при хирургическом лечении легочных метастазов.
4. Объем хирургического вмешательства должен быть функционально переносим пациентом.

Хирургическое лечение одиночного метастаза, особенно если это периферическое образование, не является технически сложным, функционально легко переносится и считается благоприятным прогностическим фактором. Показания к хирургическому удалению двусторонних и множественных метастазов и повторным операциям по поводу рецидива являются дискуссионными. В неоперабельных случаях или если нельзя достичь радикальности (R0), возможны альтернативные методы лечения для локального воздействия на метастазы, такие как стереотаксическая лучевая терапия, радиочастотная абляция или криотерапия.

Хирургический доступ

Хирургический доступ должен отвечать нескольким основным требованиям: 1) обеспечивать полно-

Таблица 1. Возможные хирургические доступы

Хирургический доступ	Визуализация метастазов	Возможность пальпации легкого	Боль	Осложнения	
				сердечно-дыхательные	хирургические
Боковая торакотомия	Отличная	Отличная	Тяжелая	+ / +	+
Стернотомия	Оптимальная (кроме задних отделов)	Отличная	Умеренная	+	- / +
Торакоскопия	Среднеоптимальная (если очаг периферический)	Нет	Легкая	-	+
Торакоскопия с дополнительной мини-торакотомией	Оптимальная	Средняя	Умеренно легкая	- / +	+

Таблица 2. Модели распространения легочных метастазов и предлагаемый операционный подход (по [58])

Характеристика метастазов	Доступ	
	торакоскопия с дополнительной визуализацией	торакотомия
Число, <i>n</i>	1–3	> 3
Размер, см	< 1,5	> 4,0
Локализация	Периферические	Центральные
Пораженная доля	Верхняя, средняя	Нижняя

ценную ревизию; 2) предоставлять возможность выполнения радикальной операции; 3) быть наименее травматичным.

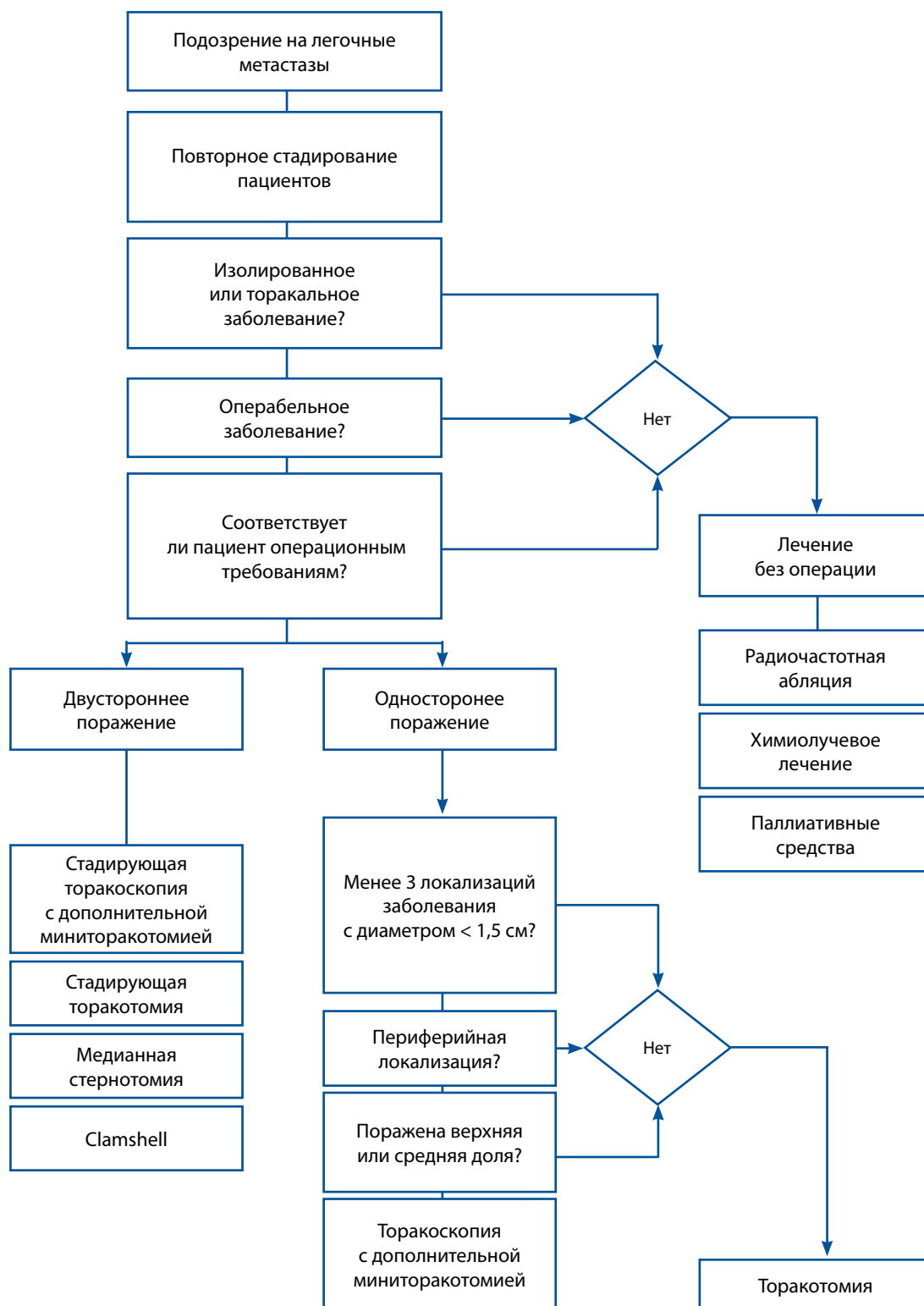
Информация, получаемая с помощью КТ и СКТ, становится все более подробной и точной, но недавние исследования подчеркивают, что эти методы по-прежнему демонстрируют низкую чувствительность к миллиметровым очагам [5]. В связи с этим пальпация легкого остается последним этапом диагностики легочных метастазов.

Несколько факторов определяют выбор хирургического доступа: число, размер и анатомическое расположение метастазов в легком, наличие метастатических лимфатических узлов, а также функциональный статус пациента и личный опыт хирургической бригады. Независимо от предпочтения, у каждого подхода есть свои преимущества и недостатки. Мы решили проанализировать доступы, учитывая возможность визуализации метастазов, пальпации легкого, тяжесть операционной травмы и осложнения (табл. 1).

Классическая боковая торакотомия является более предпочтительным доступом при односторонних поражениях. Она позволяет полноценно провести ревизию, оценить паренхиматозное поражение и состояние лимфатических узлов корня легкого и средостения.

При двустороннем поражении выбор должен быть сделан между последовательными или одномоментными торакотомными доступами, иногда используется стернотомия.

Стернотомия, пик популярности которой пришелся на 1980-е годы, позволяет одновременно провести ревизию обоих легких и потому показана при двусторонних поражениях. Послеоперационный период после стернотомии менее сложный, чем после двусторонней торакотомии, операция менее болезненная и функционально менее агрессивная. Однако недостаток стернотомного доступа заключается в затрудненной ревизии и оперировании задних отделов легких, особенно в нижней доле левого легкого. Торакоскопия также является обоснованным хирургическим доступом, его результаты с точки зрения выживаемости подобны открытой хирургии [21, 40, 55]. Она обеспечивает все априорные преимущества мини-инвазивной хирургии: менее болезненна [56], в меньшей степени ухудшает функции легкого [55], уменьшает тяжесть хирургической травмы со снижением частоты послеоперационных осложнений, сокращает сроки пребывания пациента в стационаре и гарантирует лучшие эстетические результаты. При торакоскопии легочные спайки развиваются реже, что имеет значение при по-



Алгоритм ведения пациентов с подозрением на легочные метастазы

вторных хирургических вмешательствах по поводу рецидива или в диагностических целях. Для периферических поражений (0,5–1,0 см), расположенных на висцеральной плевре, рекомендовано использование КТ с управляющими маячками; частота осложне-

ний от этой процедуры очень низкая. Интраоперационный ультразвук может также помочь визуализировать невыявленные узелки в легком. Однако ручная пальпация узелков легкого обеспечивает большую эффективность. В этом отношении торакоскопия с дополни-

тельной мини-торакалотомией дает преимущество, так как объединяет торакоскопию с дополнительной визуализацией и открытую хирургию. Этот метод предпочтителен для большинства периферических метастазов. Однако есть сторонники подхода торакоскопии с дополнительной визуализацией для лечения фактически всех легочных метастазов [57], так как всегда в случае сомнения есть возможность перейти к открытой операции (см. рисунок).

Американский ученый R.J. Cerfolio и соавт. [58] предложили выбор доступа в зависимости от числа, размеров и локализаций метастазов (табл. 2).

Выбор операционного доступа и особенно применение мини-инвазивных подходов будут оставаться предметом споров до тех пор, пока не накопится больше опыта. Например J.A. Roth [59], а позже и J. Nakajima [57] опубликовали результаты своих исследований, в которых показано, что операционный доступ не влияет на общую выживаемость.

Объем резекции

Целью хирургического лечения является достижение радикальности (R0) резекции при сохранении легочной паренхимы. Таким образом, объем резекции напрямую зависит от размеров и локализации метастазов. С учетом объема резекции операции можно разделить на 3 основные категории: атипичные резекции легких, анатомические резекции (сегментэктомия, лобэктомия и пневмонэктомия) и комбинированные операции.

Около 70 % пациентов подвергаются атипичным резекциям легких [51, 60]. В случае наличия больших, или центрально расположенных, или множественных метастазов в одной доле, а также когда есть сомнение относительно происхождения поражения (вторая первичная опухоль против метастаза), требуется выполнение анатомической резекции (сегментэктомия, лобэктомия или пневмонэктомия). Анатомические резекции могут также использоваться у пациентов с поражением лимфатических узлов (N1). Пульмонэктомию нужно рассматривать как крайнюю меру, учи-

тывая показания и переносимость этого вмешательства. Точно так же и расширенно-комбинированные хирургические вмешательства применяются только тогда, когда возможности других методов лечения исчерпаны и хирургический метод остается единственной возможностью продления жизни пациента.

Повторные операции

По данным IRLM, после удаления метастазов у 53 % больных констатируют рецидив. При изолированном поражении легочной паренхимы возможно выполнение повторных оперативных вмешательств. Однако такие операции остаются прерогативой специализированных стационаров, в которых ведутся научные исследования по этой проблеме. Повторные резекции, как правило, выполняют в сложных условиях выраженного рубцово-спаечного процесса, нарушения топографо-анатомических взаимоотношений элементов корня легкого и структур средостения. Данные клинических наблюдений показывают, что при рецидивных метастазах лечебная тактика также зависит от их чувствительности к лекарственному противоопухолевому лечению. При появлении новых рецидивных метастазов повторные операции являются методом выбора и должны быть неотъемлемым компонентом комплексного лечения.

Заключение

Хирургическое лечение легочных метастазов КРР дает реальное преимущество в выживаемости только у тщательно отобранных групп пациентов. Ключевыми факторами для проведения хирургического лечения легочных метастазов являются функциональная переносимость операции, выполнение радикального объема вмешательства, отсутствие других проявлений заболевания.

Продление жизни и улучшение ее качества у этой тяжелой категории пациентов, считавшихся до недавнего времени подлежащими лишь симптоматической терапии, является актуальной проблемой современной клинической онкологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Weinlechner J. Tumoren an der Brustwand und deren Behandlung. Resektion der Rippenoberfläche der Brusthöhle und partielle Entfernung der Lunge. Wien Med Wochenschr 1882;32:589–91.
2. Blalock A. Recent advances in surgery. N Engl J Med 1944;231:261–7.
3. Pastorino U., Buyse M., Friedel G. et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. J Thorac Cardiovasc Surg 1997;113(1):37–49.
4. Тюрин И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости. СПб., 2003. 371 с.
5. Parsons, A.M., Detterbeck, F.C., and Parker, L.A. Accuracy of helical CT in the detection of pulmonary metastases: is intraoperative palpation still necessary? Ann Thorac Surg 2004;78(6):1910–6.
6. Vollcrani L., Vegni V., Piccaccini M. et al. Small solitary pulmonary nodule & HRCT: a preliminary report. Eur Radiol 1995;5(4):443–7.
7. Brink J.A. Technical aspects of helical (spiral) CT. Radiol Clin North Am 1995;33(3):834–46.
8. Collins J. CT signs and patterns of lung disease. Radiol Clin North Am 2001;39(6):1115–35.
9. Computed tomography of the thorax. U Radiol Clin N Amer 1978;16(3):575–84.
10. Стентон Г. Медико-биологическая статистика. М., 1999. 459 с. [Stenton G. Medical & biological statistics. Moscow, 1999. 459 p. (In Russ.)].

11. Портной Л.М., Тюрин И.Е., Юрьев А.С. Лучевая диагностика в Российской Федерации: современное состояние и перспективы развития. Методическое пособие. М., 2002. 25 с. [Portnoy L.M., Tyurin I.E., Yur'ev A.S. Radial diagnostics in the Russian Federation: modern status and development prospects. Guidance manual. Moscow, 2002. 25 p. (In Russ.)].
12. Divisi D., Di Tommaso S., Di Leonardo G. et al. 18-fluorine fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computerized tomography versus computerized tomography alone for the management of solitary lung nodules with diameters inferior to 1.5 cm. *Thorac Cardiovasc Surg* 2010;58(7):422–6.
13. Gibbs associated limited. Scintimammography. A guide to good practice. England, 1998.
14. Kang M.C., Kang C.H., Lee H.J. et al. Accuracy of 16-channel multi-detector row chest computed tomography with thin sections in the detection of metastatic pulmonary nodules. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:473–9. DOI: 10.1016/j.ejcts.2007.12.011.
15. Duque J.L., Ramos G., Castrodeza J. et al. Early complications in surgical treatment of lung cancer: a prospective, multicenter study. Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. *Ann Thorac Surg* 1997;63(4):944–50.
16. Kozower B.D., Sheng S., O'Brien S.M. et al. STS database risk models: predictors of mortality and major morbidity for lung cancer resection. *Ann Thorac Surg* 2010;90(3):875–81.
17. Thomford N.R., Woolner L.B., Clagett T. The surgical treatment of metastatic tumors in the lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965;49:357–63.
18. Kanemitsu, Y., Kato T., Hirai T., Yasui K. Preoperative probability model for predicting overall survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 2004;91(1):112–20.
19. Пикин О.В. Метастатические опухоли легких (возможности диагностики и место хирургического метода в лечении). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006. [Pikin O.V. Metastatic pulmonary tumors (diagnostic possibilities and place of the surgical method in treatment). Thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2006. (In Russ.)]. Тойгонбеков А.К. Хирургическое лечение метастатических опухолей легких. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005. [Toygonbekov A.K. Surgical treatment of metastatic pulmonary tumors. Thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2005. (In Russ.)].
20. Pfannschmidt J., Dienemann H., Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. *Ann Thorac Surg* 2007;84(1):324–38.
21. Inoue M., Ohta M., Iuchi K. et al. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2004;78(1):238–44.
22. Okumura S., Kondo H., Tsuboi M. et al. Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer: experiences with 159 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112(4):867–74.
23. Pfannschmidt J., Muley T., Hoffmann H., Dienemann H. Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(3):732–9.
24. Welter S., Jacobs J., Krbek T. et al. Longterm survival after repeated resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 2007;84(1):203–10.
25. Veronesi G., Petrella F., Leo F. et al. Prognostic role of lymph node involvement in lung metastasectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133(4):967–72.
26. Pfannschmidt J., Klode J., Muley T. et al. Nodal involvement at the time of pulmonary metastasectomy: experiences in 245 patients. *Ann Thorac Surg* 2006;81(2):448–54.
27. Higashiyama M., Kodama K., Higaki N. et al. Surgery for pulmonary metastases from colorectal cancer: the importance of prethoracotomy serum carcinoembryonic antigen as an indicator of prognosis. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;51(7):289–96.
28. Rena O., Casadio C., Viano F. et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: factors influencing prognosis. Twenty-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21(5):906–12.
29. DeMatteo R.M., Minnard E.A., Kemeny N. et al. Surgical resection of both hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal cancer. *Proceedings of ASCO* 1999;abstr. 958.
30. Onaitis M.W., Petersen R.P., Haney J.C. et al. Prognostic factors for recurrence after pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *Ann Thorac Surg* 2009;87(6):1684–8. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2009.03.034.
31. Izasa T., Suzuki M., Yoshida S. et al. Prediction of prognosis and surgical indications for pulmonary metastasectomy from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 2006;82(1):254–60.
32. Vogelsang H., Hierholzer C., Berger U. et al. Factors influencing survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 2004;91(8):1066–71.
33. Melloni G., Doglioni C., Bandiera A. et al. Prognostic factors and analysis of microsatellite instability in resected pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2006;81(6):2008–13.
34. Mitry E., Guiu B., Coscanea S. et al. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. *Gut* 2010;59(10):1383–8. DOI: 10.1136/gut.2010.211557.
35. Neeff H., Hörth W., Makowiec F. et al. Outcome after resection of hepatic and pulmonary metastases of colorectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2009;13(10):1813–20. DOI: 10.1007/s11605-009-0960-1.
36. Headrick J.R., Miller D.L., Nagorney D.M. et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;71(3):975–9.
37. Shah S.A., Haddad R., Al-Sukhni W. et al. Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg* 2006;202(3):468–75.
38. Kobayashi K., Kawamura M., Ishihara T. Surgical treatment for both pulmonary and hepatic metastases from colorectal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118(6):1090–6.
39. Miller G., Biernacki P., Kemeny N.E. et al. Outcomes after resection of synchronous or metachronous hepatic and pulmonary colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2007;205(2):231–8.
40. Yano T., Fukuyama Y., Yokoyama H. et al. Failure in resection of multiple pulmonary metastases from colorectal cancer. *J Am Coll Surg* 1997;185(2):120–2.
41. Kim A.W., Faber L.P., Warren W.H. et al. Repeat pulmonary resection for metachronous colorectal carcinoma is beneficial. *Surgery* 2008;144(4):712–7. DOI: 10.1016/j.surg.2008.07.007.
42. Deschoolmeester V., Baay M., Specenier P. et al. A review of the most promising biomarkers in colorectal cancer: one step closer to targeted therapy. *Oncologist* 2010;15(7):699–731. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0025.
43. Shiono S., Ishii G., Nagai K. et al. Immunohistochemical prognostic factors in resected colorectal lung metastases using tissue microarray analysis. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(3):308–9.
44. Barbareschi M., Murer B., Colby T.V. et al. CDX-2 homeobox gene expression is a reliable marker of colorectal adenocarcinoma metastases to the lungs. *Am J Surg Pathol* 2003;27(2):141–9.
45. Padilla-Valverde D. Tesis ... of doctor of medical sciences. Barcelona, 2001.
46. Tamura M., Oda M., Tsunozuka Y. et al. Experimental study of extracorporeal lung resection in dogs: ex situ sleeve resection and autotransplantation of the pulmonary lobe after extended pneumonectomy for central lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127(5):1343–9.
47. Pfannschmidt J., Bade S., Hoheisel J. et al. Identification of immunohistochemical prognostic markers for survival after resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Thorac Cardiovasc Surg* 2009;57(7):403–8. DOI: 10.1055/s-0029-1185820.
48. Berney C.R., Yang J.L., Fisher R.J. et al. Overexpression of nm23 protein assessed by color video image analysis in metastatic colorectal cancer: correlation with reduced

- patient survival. *World J Surg* 1998;22(5): 484–90.
49. Demmy T.L., Dunn K.B. Surgical and nonsurgical therapy for lung metastasis: indications and outcomes. *Surg Oncol Clin Am* 2007;16(3):579–605.
50. Loeche F., Kobinger S., Hatz R.A. et al. Value of systematic mediastinal lymph node dissection during pulmonary metastasectomy. *Ann Thorac Surg* 2001;72(1):225–9.
51. Milleron B., Capron F., Calais G. et al. Pneumologie. In: *Encyclopedia medical chirurgie*. Paris, 1996.
52. Mongil Poce R., Pagés Navarrete C., Ruiz Navarrete J.A. et al. Survival analysis of resection of lung metastases from colorectal cancer. *Arch Bronconeumol* 2009;45(5):235–9. DOI: 10.1016/j.arbres.2008.11.008.
53. Greelish J.P., Friedberg JS. Secondary pulmonary malignancy. *Surg Clin North Am* 2000;80(2):633–57.
54. Ninomiya N., Nakayima J., Tanaka M. et al. Effects of lung metastasectomy on respiratory function. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;49(1):17–20.
55. Landreneau R.J., Mack M.J., Keenan R.J. et al. Strategic planning for video-assisted thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 1993;56(3):615–9.
56. Nakajima J., Murakawa T., Fukami T., Takamoto S. Is thoracoscopic surgery justified to treat pulmonary metastasis from colorectal cancer? *Interactiv Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7(2):212–6.
57. Cerfolio R.J., McCarty T., Bryant A.S. Non-imaged pulmonary nodules discovered during thoracotomy for metastasectomy by lung palpation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35(5):786–91. DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.01.012.
58. Roth J.A., Pass H.I., Wesley M.N. et al. White D, Putnam JB, Seipp C. Comparison of median sternotomy and thoracotomy for resection of pulmonary metastases in patients with adult soft-tissue sarcomas. *Ann Thorac Surg* 1986;42(2):134–8.
59. Rama N., Monteiro A., Bernardo J.E. et al. Lung metastases from colorectal cancer: surgical resection and prognostic factors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35(3):444–9. DOI: 10.1016/j.ejcts.2008.10.047.

Роль циркулирующей в крови опухолевой ДНК при раке толстой кишки

М.Ю. Федянин, Е.М. Полянская, С.А. Тюлядин

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinmi@mail.ru

Под термином «жидкостная биопсия» (“liquid biopsy”) понимают изучение различных дериватов опухоли (циркулирующая опухолевая ДНК, циркулирующие опухолевые клетки, опухолевая РНК, белки опухоли) в плазме крови. Данные жидкостной биопсии дают информацию о молекулярных нарушениях и морфологии в реальном времени по всей опухолевой массе и позволяют оценить в динамике эволюционные изменения образования, гетерогенность заболевания и эффективность терапии. Несмотря на впечатляющую перспективу применения данного метода в диагностике и мониторинге заболевания, тем не менее существует ряд проблем по внедрению жидкостной биопсии при различных онкопатологиях. В данном обзоре литературы мы сконцентрируемся на роли циркулирующей ДНК как источнике информации об опухоли у больных раком толстой кишки.

Ключевые слова: циркулирующая опухолевая ДНК, рак толстой кишки, биомаркеры

DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-3-43-52

The role of circulating tumor DNA in patients with colon cancer

M. Yu. Fedyanin, E. M. Polyanskaya, S. A. Tjulyandin

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

The term “liquid biopsy” describes the study of various tumor derivatives (circulating tumor DNA, circulating tumor cells, tumor RNA, tumor proteins) in the blood plasma. Results of liquid biopsy provide real-time information on the molecular pathologies and morphological features throughout the whole tumor mass and allow to estimate evolutionary changes of tumor mass in the dynamics, heterogeneity of mass formation and effectiveness of the therapy. Despite the impressive perspective of this method in the diagnosis, monitoring of disease, there is a number of problems for the implementation of liquid biopsy for various cancer pathologies. In this literature review, we focus on the role of circulating DNA as a source of information about the tumor in patients with colon cancer.

Key words: circulating tumor DNA, colon cancer, biomarkers

Введение

В последние 5 лет термин «жидкостная биопсия» (“liquid biopsy”) стал очень популярен в онкологии. Под ним понимают изучение различных дериватов опухоли в плазме крови. Объяснением этому служит все большая персонификация лечения онкологических пациентов, основанная на молекулярных изменениях в опухоли конкретного больного. В процессе лечения возникают новые генетические изменения в образовании, определяющие его резистентность к проводимому лечению. Традиционная тканевая биопсия представляет данные лишь по одному небольшому участку первичной опухоли или метастаза, зачастую взятому еще до начала лечения. От выполнения повторных биопсий, как правило, пациенты отказываются. В клинике бывают случаи, когда блоки первичной опухоли утеряны, качество морфологического материала или его неправильное хранение не позволяет выполнить генетическое исследование, локализация метастазов препятствует выполнению биопсии. Все это определило

развитие альтернативных путей изучения опухолевого материала у онкологических больных. В качестве источника информации об образовании применяют его различные дериваты (циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК), опухолевая циркулирующая ДНК (цДНК), опухолевая РНК, белки опухоли). Данные жидкостной биопсии дают информацию о молекулярных нарушениях и морфологии в реальном времени по всей опухолевой массе и позволяют оценить в динамике эволюционные изменения образования, гетерогенность заболевания и эффективность терапии. Это определяется возможностью многократного взятия образцов крови пациента для анализа в процессе терапии, в отличие от традиционной тканевой биопсии, что помогает оценить механизмы резистентности к лечению и, возможно, уже в скором будущем модифицировать терапевтическую схему в соответствии с выявляемыми молекулярными нарушениями в опухоли. В данном обзоре литературы мы сконцентрируемся на роли цДНК как источника информации об опухоли у больных раком толстой кишки.

Методы выделения и изучения циркулирующей ДНК

Использование опухолевой цДНК в качестве сурrogата опухолевого генома было предложено еще в 70-е годы прошлого века [1]. Саму внеклеточную циркулирующую в крови ДНК (нуклеиновые кислоты) у здоровых людей удалось выделить еще в 1940-е годы Р.М. Mandel и Р. Métais [2].

Источником опухолевой цДНК являются погибшие вследствие некроза, фагоцитоза или апоптоза клетки опухоли [3]. Процентное содержание опухолевой цДНК от общей цДНК в плазме крови, по данным К. Hibi и соавт., составляет от 0,2 до 10,0 % [4]. При этом оборот опухолевой цДНК довольно высокий за счет того, что период полураспада цДНК колеблется от нескольких минут до нескольких часов [5]. Следует отметить, что нормальных значений цДНК не определено, так как они значимо варьируют в зависимости от различных физиологических условий [6]. В свою очередь, гетерогенность и клональная эволюция опухоли в процессе лечения могут приводить к различиям между мутационным статусом первичной опухоли и цДНК, особенно при метастатическом поражении [7, 8].

В обзоре литературы, выполненном Т. Lecomte и соавт., уровень выявления мутаций в цДНК при раке толстой кишки варьировал от 9 до 100 %. Однако большинство исследований, вошедших в анализ, включали небольшое число пациентов [9]. Таким образом, сравнивать ранние работы, посвященные цДНК, довольно трудно. Тем не менее изучение опухолевой цДНК имеет значительные перспективы от скрининга и диагностики до мониторинга терапии онкологических заболеваний. При этом можно не только оценивать концентрацию опухолевой цДНК в крови, но и определять мутации в цДНК, как и отношение мутантных цДНК к их общему количеству.

За последние 5 лет различные независимые исследовательские группы показали возможность выделения опухолевой цДНК в крови у больных раком толстой кишки [10]. Такая возможность определяется чувствительностью методов изучения мутировавших последовательностей ДНК, основанных на полимеразной цепной реакции (ПЦР). Основной проблемой применения в данных целях классической ПЦР является ее низкая чувствительность в выделении небольшого количества мутантных аллелей в большом количестве неизменной ДНК. В связи с этим стали разрабатываться новые технологии для решения данной проблемы.

Следует отметить, что внеклеточная ДНК с длиной в среднем около 180 пар оснований высоко фрагментирована в плазме крови [11]. У онкологических больных большая часть данных фрагментов короче 100 пар оснований [12]. Это позволяет повысить чувствительность метода ПЦР за счет укорочения ампликонов [13, 14]. В исследовании R.F. Andersen и соавт. провели анализ цДНК у 46 больных раком толстой кишки с мутацией в гене *KRAS* в первичной опухоли. С помощью

длинных ампликонов мутации в цДНК удалось выявить только в 61 % случаев, тогда как при применении метода коротких ампликонов стало возможным повысить конкордантность по мутационному статусу до 74 % [15]. Кроме этого, наряду с методикой изучения коротких ампликонов [15, 16] был предложен и ряд других разработок для повышения чувствительности метода выделения и анализа опухолевой цДНК. Так, рекомендуется использовать для анализа плазму, а не сыворотку крови пациента [7, 17], сочетать несколько методов анализа ДНК (мутационного анализа и метилирования ДНК) [18]. К примеру, в исследовании Е. Danese и соавт. изучили конкордантность мутационного статуса гена *KRAS* и метилирования гена *SEPT9* между первичной опухолью и цДНК у 85 больных раком толстой кишки во время операции с помощью методов ARMS-qPCR и methylation specific qPCR. Общая конкордантность между мутационным статусом первичной опухоли и цДНК по мутационному статусу гена *KRAS* составила 89,4 %. Однако среди 29 больных с мутацией в гене *KRAS* аналогичная мутация в цДНК была обнаружена лишь у 22 (75,8 %). Это определило чувствительность теста в 85 %, а специфичность — в 93 %. По метилированию промотора гена *SEPT9* конкордантность составила 86 %, чувствительность — 83 %, специфичность — 100 % [19]. К такому же выводу — о необходимости комбинации как минимум 2 маркеров в целях повышения чувствительности метода детекции опухолевой цДНК — пришли и F. Di Fiore и соавт., предложившие определять не только мутацию в гене *KRAS*, но и метилирование промотора гена *RASSF2A* цДНК [20].

Еще одним способом повышения чувствительности метода выделения и анализа опухолевой цДНК является nucleic acid (PNA) — based PCR. Данная техника, по убеждению авторов, решает проблему небольшого числа мутантных аллелей в плазме крови, позволяя выявить 1 мутантный аллель на 10 тыс. Так, в 2014 г. группа исследователей из Тайваня представила анализ сравнения мутационного статуса гена *KRAS* в первичной опухоли и в цДНК в плазме крови 52 больных раком толстой кишки III–IV стадий с помощью данного варианта ПЦР. Только у 28,8 % больных была выявлена мутация гена *KRAS* в первичной опухоли, тогда как в 50 % случаев мутация гена *KRAS* была обнаружена в цДНК. То есть у 21,1 % больных с «диким» типом гена *KRAS* в опухоли обнаруживалась мутация в цДНК. Общая конкордантность по мутационному статусу гена составила 78,8 %. Авторы объяснили данное явление гетерогенностью заболевания [21].

Можно сделать вывод, что в основе повышения чувствительности большинства методов лежит насыщение изучаемого образца мутантными аллелями в процессе процедур амплификации с последующим применением чувствительных техник по детекции данного измененного гена. Однако эти процедуры весьма тру-

доек и требуют многократного выполнения тестов, что осложняет их внедрение в рутинную клиничко-лабораторную практику.

Сравнивая частоту выявления ЦОК и опухолевой цДНК, отметим, что во всех случаях выявления ЦОК в крови пациента всегда обнаруживается и опухолевая цДНК. Однако зачастую при отсутствии ЦОК в крови выявляется опухолевая цДНК [22]. Некоторые исследовательские группы выявили значимую корреляцию между выявлением ЦОК и мутацией в гене *KRAS* цДНК у больных метастатическим раком толстой кишки [23].

Стоит отметить, что любые манипуляции с опухолью приводят к увеличению уровня цДНК в крови пациента. Так, установка стентов в просвет толстой кишки в целях профилактики кишечной непроходимости приводила к увеличению уровня цДНК в крови в несколько раз с последующим снижением до первоначального уровня через 4 дня [24]. После метастазэктомии у всех ($n = 10$) больных с метастазами рака толстой кишки в печень отмечено повышение уровня цДНК в крови к 7-му дню после оперативного вмешательства. У 3 пациентов с прогрессированием заболевания в течение 6 мес после выполнения радикальной операции уровень цДНК увеличивался или оставался повышенным после хирургического лечения. Авторы исследования отметили, что развитие послеоперационных осложнений может уменьшать скорость снижения уровня цДНК [25]. В исследовании T. Reinert и соавт., изучив концентрацию цДНК после хирургического вмешательства у 11 больных раком толстой кишки, выявили, что динамика уровня цДНК определяется следующими факторами: гибель нормальных клеток в результате хирургической травмы (определяя пик цДНК к 8-му дню после операции), гибель клеток вследствие послеоперационных осложнений, гибель клеток вследствие сопутствующей патологии, адъювантной химиотерапии и разрушение лейкоцитов в результате приготовления образцов крови для анализа. Также отмечено, что рост уровня опухолевой цДНК при прогрессировании заболевания наступает раньше получения объективных данных о прогрессировании [26]. Интересно, что применение техники No-touch isolation при удалении первичной опухоли снижает частоту выявления опухолевой цДНК до 14 % с 73 % при классической методике оперативного вмешательства [27].

Диагностическая польза и прогностическое значение циркулирующей ДНК при ранних стадиях рака толстой кишки

По сравнению со здоровыми добровольцами ($n = 100$) и пациентами с аденомой толстой кишки ($n = 70$) у больных с метастатическим раком толстой кишки ($n = 100$), получавших 2-ю линию химиотерапии, уровень цДНК в плазме крови был значимо выше. Этот уровень влиял на медиану времени до прогрессирования и продолжительность жизни: 2,1 мес (95 % дове-

рительный интервал (ДИ) 2,0–3,4), 6,5 мес (95 % ДИ 4,2–7,2; отношение рисков (ОР) 2,53 (95 % ДИ 1,57–4,06); $p \leq 0,0001$), 7,4 мес (95 % ДИ 4,3–8,7) и 13,8 мес (95 % ДИ 11,9–18,9; ОР 2,52 (95 % ДИ 1,54–4,13); $p < 0,0001$) соответственно [28]. Такие же обнадеживающие данные по возможности использования опухолевой цДНК в качестве биомаркера выявления рака толстой кишки и его прогрессирования получили S. Pucciarelli и соавт., изучившие различия в концентрации опухолевой цДНК у здоровых добровольцев ($n = 55$), пациентов с аденомами толстой кишки ($n = 24$) и больных с различными стадиями рака толстой кишки ($n = 136$). При пороговом значении уровня опухолевой цДНК в 4,86 нг/мл чувствительность и специфичность метода составили 78,52 и 86,08 % соответственно [29]. Аналогичные результаты получены и другими исследовательскими группами [14, 30–32].

При анализе мутационного статуса генов *TP53*, *APC*, *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, *FBXW7* и *SMAD4* в цДНК и в опухолевом материале 19 пациентов с метастатическим раком толстой кишки применялась технологическая платформа MPS (Safe-SeqS). У 84,2 % больных в опухоли обнаружилась хотя бы 1 мутация в 1 из перечисленных генов, во всех случаях подтвержденная и цДНК (7 – *KRAS*, 3 – *TP53*, 3 – *BRAF*, 2 – *APC* и 1 – *PIK3CA*). Как и в других исследованиях, более высокая концентрация цДНК была ассоциирована с низкими показателями общей выживаемости (при пороговом значении 2,5 нг/мл): 6,9 мес против 12,2 мес; $p = 0,0086$ [33]. Эти же авторы с данной технологической платформой MPS (Safe-SeqS) в дальнейшем решили проспективно оценить прогностическое значение мутационных изменений опухолевой цДНК, взятой через 4–10 нед после операции, у 250 больных раком толстой кишки II стадии. При этом у 175 пациентов удалось взять образцы цДНК и через 3 мес после хирургического лечения. Предварительные данные о результатах лечения 112 пациентов были доложены в 2014 и 2015 гг. Хотя бы 1 мутация в перечисленных генах была обнаружена у всех больных. Прогрессирование заболевания развилось у 7 (77,8 %) из 9 больных с позитивной цДНК после оперативного лечения, тогда как в случае отсутствия цДНК в плазме крови после хирургического вмешательства прогрессирование наступило лишь у 7 (6,8 %) из 103. Данная закономерность выявлялась независимо от стадии Т. При этом у половины пациентов с прогрессированием опухолевая цДНК выявлялась в процессе наблюдения после операции. Также наличие опухолевой цДНК значимо было ассоциировано с короткой безрецидивной выживаемостью (ОР 25,7; $p < 0,001$). Авторы работы сделали вывод о возможности оценки уровня опухолевой цДНК в крови пациента в процессе наблюдения за развитием рецидива болезни [33, 34].

Исследователи из Франции с помощью технологии Inplex оценили прогностическое значение таких параметров, как общая концентрация цДНК в плазме,

уровень фрагментации цДНК, мутационный статус генов *KRAS* и *BRAF* в цДНК и процент мутантной цДНК, у 98 больных метастатическим раком толстой кишки. Так, наличие мутации в гене *BRAF* цДНК, высокий уровень цДНК в плазме крови, высокий процент мутантной цДНК (медиана 10,3 %) обладали значимым негативным влиянием на общую выживаемость [35].

Конкордантность между мутационным статусом опухоли и циркулирующей ДНК

Одно из ключевых исследований, посвященных изучению конкордантности мутационных изменений цДНК и опухолевого материала, было проведено С. Bettegowda и соавт. Конкордантность мутационного статуса гена *KRAS* в первичной опухоли и в цДНК была оценена у 206 больных раком толстой кишки. Чувствительность метода оценки цДНК составила 87,2 %. У 26 пациентов при наличии мутации в первичной опухоли она не выявлялась в цДНК. При детальном анализе данной подгруппы пациентов отмечено, что такая ситуация была характерна в подгруппе с низким уровнем раково-эмбрионального антигена, муцинозным гистотипом опухоли, низким уровнем аланинаминотрансферазы и лейкоцитов, молодым возрастом больного. Авторы сделали вывод, что при небольшой распространенности заболевания чувствительность метода выявления мутаций в цДНК значимо снижается. Также в данной работе было доказано и негативное прогностическое значение концентрации цДНК у больных раком толстой кишки. Исследователи выявили мутацию в гене *KRAS* цДНК у 38 % пациентов с прогрессированием заболевания на фоне анти-EGFR-терапии и с «диким» типом гена *KRAS* в первичной опухоли, при этом у 62,5 % пациентов мутация в гене *KRAS* цДНК локализовалась в 61-м кодоне 2-го экзона. Суммарно у 96 % больных были выявлены изменения цДНК, касающиеся генов MAPK-сигнального пути при прогрессировании на фоне терапии анти-EGFR-моноклональными антителами [22].

Исследователи из Китая в целях изучения конкордантности между опухолью и цДНК выбрали методы ПЦР с последующим секвенированием по Сэнгеру и NGS-технологией. При этом пороговое значение мутации в гене *KRAS* было принято > 0,5 %. Всего в исследование были включены 27 пациентов, которым выполняли операцию по удалению первичной опухоли. Чувствительность и специфичность определения мутационного статуса гена *KRAS* в цДНК составили 76,9 и 78,6 % соответственно. При этом в отношении мутаций в цДНК, но не в опухолевом материале чувствительность технологии NGS превосходила секвенирование по Сэнгеру [36].

Аналогичные относительно неудовлетворительные данные по чувствительности мутационного анализа цДНК в отношении гена *KRAS* были получены и D. Sefrioui и соавт. Метод, который применяли исследователи

у 35 больных метастатическим раком толстой кишки, получавших химиотерапию, в целях изучения статуса гена *KRAS* в цДНК, — TaqMan Mutation Detection Assay (TMDA). При сравнении мутационного статуса гена *KRAS* в опухоли и в цДНК чувствительность и специфичность метода составили 62 и 100 % соответственно. Авторы работы также отметили корреляцию между концентрацией цДНК и 3-месячными показателями выживаемости без прогрессирования [37]. Применение же цифровой ПЦР (Digital 3D™ QuantStudio) в качестве метода детекции мутации в гене *KRAS* цДНК у 34 пациентов с метастатическим раком толстой кишки характеризовалось аналогичными показателями чувствительности (63 %) и специфичности (100 %) [38].

A. Marziali и соавт. в целях снижения частоты ошибок секвенирования разработали собственный процесс отбора таргетной ДНК «дикого» типа, назвав данную технологию OnTarget. Применение такого подхода позволило добиться высоких показателей чувствительности (92 %) и специфичности (100 %) по определению мутационных изменений в генах цДНК у 17 больных раком толстой кишки [39].

R. Scott и соавт. представили результаты изучения соответствия мутационного анализа опухолевого материала и цДНК у 31 больного раком толстой кишки III и IV стадий с помощью теста OncoBEAM. Данный тест включал панель из 33 мутаций генов *RAS*. Отмечена высокая частота соответствия мутационного статуса гена *KRAS* между цДНК и опухолью — 93,5 % [40]. В 2015 г. были представлены результаты метаанализа 2 исследований по соответствию мутационного статуса генов *RAS* в опухоли и цДНК у больных метастатическим раком толстой кишки с помощью тест-системы OncoBEAM. Всего был изучен материал от 68 пациентов из Европы и Австралии, из которых 46 были с впервые выявленным заболеванием. Данная тест-система показала высокую частоту соответствия мутационного статуса между цДНК и опухолевым материалом — 96 %; в 100 % случаев подтверждался «дикий» тип генов, в 92 % — наличие мутации. Частота выявления мутации в опухоли и цДНК составила 55 и 57 % соответственно. В этих 3 случаях расхождения данных в цДНК был выявлен низкий процент мутаций в генах *RAS* от всей цДНК [41]. В настоящий момент продолжается исследование по валидации данной тест-системы на большем числе пациентов.

Исследователи из Японии изучили цДНК 29 больных метастатическим раком толстой кишки. Мутации в гене *KRAS* цДНК были обнаружены у 86 % пациентов с мутацией данного гена в первичной опухоли и у 14 % без таковой. Из 12 больных, которым были назначены анти-EGFR-моноклональные антитела с «диким» типом генов *KRAS* и *BRAF* в первичной опухоли, у 9 с отсутствием мутации и в цДНК наблюдали выраженный клинический ответ. Только у 1 из 3 пациентов

с мутацией в гене *KRAS* цДНК также был достигнут объективный ответ. Через 12 мес у 1 пациента отмечено появление мутации в гене *KRAS* цДНК на фоне анти-EGFR-терапии [42].

В другом исследовании при метастатическом раке толстой кишки с мутацией в гене *KRAS* отмечено высокое совпадение по мутационному статусу гена *KRAS* между опухолевым материалом и цДНК в плазме крови ($n = 20$) и моче ($n = 16$) – в 95 и 94 % соответственно. При этом исследователи изучали ультракороткие ампликоны (до 31 вр) для выявления мутации в гене *KRAS* в цДНК [43]. Такие же высокие результаты соответствия мутационного статуса первичной опухоли и цДНК в моче были получены и для гена *BRAF* – 94 %. Анализ был проведен среди 34 пациентов с метастатическими злокачественными опухолями различной локализации с мутацией в гене *BRAF*, включая 8 больных раком толстой кишки (см. таблицу) [44].

С. Trevisiol и соавт. с помощью метода RFLP-ПЦР выявили мутации во 2-м экзоне гена *KRAS* в опухолях 28 (33 %) пациентов с раком толстой кишки. Из них только у 36 % данные изменения регистрировались в цДНК. Исследователи подтвердили негативное прогностическое значение наличия мутации в гене *KRAS* цДНК у больных с метастатическим заболеванием [49]. Негативное прогностическое значение выявления мутации в гене *KRAS* цДНК при метастатическом и операбельном раке толстой кишки было показано и другими исследовательскими группами [50, 51].

В работах M.S. Kopreski и соавт. и J. Mora и соавт. мутации в гене *KRAS* цДНК были выявлены у 28 и 8,5 % пациентов соответственно. При этом в 1-м исследовании совпадение по мутационному статусу гена и первичной опухоли отмечено в 83 %, «дикий» же тип гена в первичной опухоли в 93 % случаев сопровождался и отсутствием мутации в цДНК. Во 2-м исследовании чувствительность метода оказалась низкой: если в цДНК мутация в гене *KRAS* была выявлена у 8,5 % больных, то в первичной опухоли она выявлялась уже у 41,0 % [32, 52]. В других исследованиях, проведенных в конце 90-х годов прошлого века, частота соответствия мутационного статуса гена *KRAS* в цДНК и опухолевом материале варьирует от 19 до 86 % [4, 53, 54].

Что касается совпадения по другим молекулярным изменениям в опухоли и в цДНК, то в этой связи интересны результаты следующих двух исследований. У 148 пациентов с аденомой или злокачественной опухолью толстой кишки проспективно был взят опухолевый материал и образцы крови для анализа на наличие фенотипа хромосомной нестабильности (CIN), метилирования ДНК (CIMP) и микросателлитной нестабильности (MSI). В аденомах MSI-, CIN- и CIMP-фенотипы были выявлены в 4, 32 и 7 % случаев соответственно. При этом изменений в цДНК плазмы крови от этих пациентов выявлено не было. Среди больных раком толстой кишки MSI-, CIN- и CIMP-

Конкордантность мутационного статуса опухолевого материала и циркулирующей ДНК

Автор	Метод детекции	Число пациентов, n	Ген	Конкордантность, %
R.F. Andersen и соавт., 2015 [15]	PCR-based	46	<i>KRAS</i>	71,0
E. Danese и соавт., 2015 [19]	PCR-based	85	<i>KRAS</i> and methylation of <i>SEPT9</i>	89,4
Y.B. Kuo и соавт., 2014 [21]	PNA-based PCR	52	<i>KRAS</i>	78,8
C. Bettegowda и соавт., 2014 [22]	PCR-based	206	<i>KRAS</i>	88,2
M.S. Kopreski и соавт., 2000 [32]	PCR-based	34	<i>KRAS</i>	83,0
F. Liu и соавт., 2015 [36]	NGS	27	<i>KRAS</i>	76,9
A. Marziali и соавт., 2014 [39]	OnTarget	17	<i>KRAS</i>	92,0
D. Sefrioui и соавт., 2014 [40]	TaqMan Assay	35	<i>KRAS</i>	62,0
F. Jones и соавт., 2015 [41]	OncoBEAM	68	<i>RAS</i>	92,0
T. Yamada и соавт., 2014 [42]	PCR-based	29	<i>KRAS</i>	86,0
J.C. Poole и соавт., 2015 [43]	PCR-based	20	<i>KRAS</i>	95,0
M.P. Morelli и соавт., 2014 [45]	GUARDANT sequencing technology	49	<i>KRAS</i>	70,0
J. Tabernero и соавт., 2015 [46]	BEAMing	503	<i>KRAS</i> <i>NRAS</i> <i>BRAF</i>	76,0 88,0 97,0
A.L.A. Wong и соавт., 2015 [47]	BEAMing	35	<i>KRAS</i>	77,0
M. Teufel и соавт., 2015 [48]	BEAMing	143	<i>KRAS</i>	65,0

фенотипы были выявлены в 10, 36 и 32 % случаев соответственно. Конкордантность с изменениями в цДНК отмечена у 25 % пациентов с MSI, у 23 % с CIN и у 60 % с CIMP-фенотипом. Минимальной для проведения полноценного анализа считали концентрацию цДНК 0,2 нг/мл [55].

Панель из 54 генов для анализа их мутационных изменений по технологии Guardant360 в цДНК была применена у 120 больных метастатическим раком толстой кишки, в среднем получивших 3 линии химиотерапии. Анализ мутации 50 генов в опухолевом материале был проведен с помощью технологии секвенирования (Ion Torrent). У 83 % пациентов в цДНК были выявлены изменения хотя бы в 1 из 54 генов исследуемой

панели (в среднем 4,2 мутации на 1 больного), включая амплификацию генов *EGFR*, *MET* или *ERBB2* у 26 %. В опухолевом материале генетические aberrации выявлены у 88 % пациентов, при этом значимо менее часто — в среднем 2,9 мутации на 1 больного [56].

Таким образом, метод детекции мутаций в интересующих генах в цДНК является краеугольным камнем в достижении высоких показателей соответствия мутационному статусу опухолевого материала.

Клональная эволюция рака толстой кишки

В 1976 г. P. Nowell предположил, что прогрессирование опухоли определяется селекцией наиболее агрессивных субклонов опухолевых клеток вследствие приобретаемых генетических различий между клетками. То есть происходит эволюционный отбор клеток опухоли, способных к выживанию, инвазии и метастазированию [57]. Внедрение методов изучения генома NGS (next generation sequencing) подтвердило генетическую гетерогенность опухолевых клеток в одной опухоли, в том числе и при раке толстой кишки [58, 59].

Драйверные мутации в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* зачастую совпадают между клетками первичной опухоли и метастазов, что подтверждает их раннее возникновение в процессе туморогенеза [60]. При сравнении 15 пар синхронных метастазов и первичных опухолей было подтверждено соответствие по мутационному статусу генов *PIK3CA* и *TP53* [61]. В других исследованиях также не выявлено значимых мутационных различий в генах семейства *RAS* между первичной опухолью в кишке и метастазах в печень [62, 63]. Однако в работе Т. Хие и соавт. описано появление новых мутаций в генах *FBXW7*, *DCLK1*, *FAT2* в метастазах рака толстой кишки по сравнению с первичной опухолью [62]. Генетический профайлинг отдельных клеток 15 образцов рака толстой кишки также подтвердил, что мутации в генах *APC*, *KRAS*, *PIK3CA* и *TP53* являются ранними событиями канцерогенеза [64].

В случае «диких» типов генов *RAS* у пациентов с метастатическим раком толстой кишки отмечена эффективность терапии анти-EGFR-моноклональными антителами. Однако в дальнейшем у них развивается вторичная резистентность к данному типу таргетного воздействия, а у части больных имеется и первичная резистентность к анти-EGFR-терапии. Интересное наблюдение было описано L.A. Diaz и соавт., которые выявили у 40 % больных метастатическим раком толстой кишки при прогрессировании заболевания на фоне терапии панитумумабом (анти-EGFR-моноклональное антитело) мутации в гене *KRAS* в цДНК. При этом у 3 пациентов были выявлены множественные aberrации в гене *KRAS*. Путем математического моделирования авторы статьи пришли к выводу, что данные изменения в гене *KRAS* существовали в отдельных клонах еще до лечения панитумумабом. Однако дан-

ная гипотеза не была подтверждена секвенированием опухолевого материала до терапии панитумумабом. Соответственно, появление мутаций в гене *KRAS* может быть и поздним событием, возникающим при терапии анти-EGFR-моноклональными антителами [65].

Аналогичное по дизайну исследование было проведено С. Bettgowda и соавт., которые изучили спектр мутаций в цДНК у пациентов с «диким» типом гена *KRAS* в первичной опухоли толстой кишки при прогрессировании на фоне терапии цетуксимабом. Были выявлены 66 различных генетических изменений в цДНК, которые не присутствовали в первичной опухоли. Половина этих изменений локализовалась во 2-м экзоне гена *KRAS*, а у 2 пациентов была найдена мутация в гене *BRAF*, отсутствовавшая ранее, также у 2 пациентов выявлены мутации в киназном домене гена *EGFR* [22].

S. Mohan и соавт. выполнили секвенирование генов (*KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, *EGFR*) цДНК у 10 пациентов с метастатическим раком толстой кишки и «диким» типом гена *KRAS* в первичной опухоли при прогрессировании на фоне терапии анти-EGFR-моноклональными антителами. У 40 % больных исследователи выявили увеличение количества копий гена *KRAS*. При этом, как и в других исследованиях, данное событие было взаимоисключающим с мутацией в том же гене и было ассоциировано с резистентностью к анти-EGFR-терапии [66–68].

В более расширенной публикации данного исследования среди 14 больных с метастатическим раком толстой кишки и «диким» типом гена *KRAS* в первичной опухоли при прогрессировании на фоне химиотерапии без анти-EGFR-моноклональных антител только у 1 пациента была обнаружена мутация в гене *KRAS* цДНК (в низкой концентрации 0,01 %). Тогда как среди 10 пациентов с прогрессированием болезни на фоне цетуксимаба у 7 (70 %) больных была обнаружена мутация в гене *KRAS* и еще у 1 (10 %) — амплификация гена *KRAS*. При этом мутация в 71 % случаев локализовалась в 13-м кодоне. У пациентов без мутации в гене *KRAS* цДНК после терапии цетуксимабом была выявлена амплификация гена *MET* цДНК, что расценено авторами как причина резистентности к анти-EGFR-воздействию [66, 69].

Исследователи из клиники MD Anderson с помощью технологии секвенирования GUARDANT изучили расхождение по мутационному статусу и числу копий 54 генов между опухолевым материалом и цДНК пациентов с метастатическим раком толстой кишки, рефрактерным к фторурацилу. При этом мутантными генотипами считали случаи с частотой мутантного аллеля более 0,1 %. Из 49 пациентов, которые ранее получали анти-EGFR-моноклональные антитела и имели «дикий» тип гена *KRAS* в опухоли, в 30 % случаев выявляли мутации в гене *KRAS* цДНК, а амплификацию гена *KRAS* отмечали у 12 %. У 14 % пациентов из описанных 49 выявляли мутацию в гене *EGFR*.

Однако если пациенты с «диким» типом гена *KRAS* не получали моноклональные антитела, мутация в цДНК встречалась только у 5 % больных. Амплификацию генов *EGFR*, *BRAF*, *MYC* и *SMO* у пациентов в цДНК выявляли в 23, 11, 11 и 4 % соответственно, что превышало аналогичные показатели по первичной опухоли [45].

Данные наблюдения об отсутствии изменений в гене *KRAS* в цДНК при прогрессировании на фоне только химиотерапии (без анти-EGFR-моноклональных антител) не нашли подтверждения в других работах. Так, S. Kopetz и соавт. провели анализ конкордантности мутационного статуса генов, в том числе и *KRAS*, между первичной опухолью и метастазами. Было выявлено, что в случае, если пациент получил химиотерапию до биопсии метастатического очага, частота расхождения по мутационному статусу генов увеличивалась в 3,5 раза по сравнению с больными, не получавшими химиотерапию [70]. Аналогичные результаты были представлены и в исследовании D.M. Graham и соавт. [71].

В своей работе A.L.A. Wong и соавт. изучили динамику опухолевой цДНК у 35 больных, получавших терапию регорафенибом (мультикиназный ингибитор) по поводу химиорефрактерного метастатического рака толстой кишки. У 40 % выявлена мутация *KRAS* цДНК, у 11 % — *PIK3CA*, у 9 % — *BRAF*. У 13 % пациентов, ранее получавших анти-EGFR-моноклональные антитела, выявлена мутация *KRAS* в цДНК. Суммарно расхождение по мутационному статусу генов *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA* между первичной опухолью и цДНК выявлено у 23 % пациентов. При этом в случае выявления мутантного варианта *KRAS* в цДНК доля мутированных форм от общего количества цДНК колебалась в пределах от 0,03 до 54,0 %, что совпадает с данными других работ [47, 72–77]. Такая широкая вариабельность процента мутантной формы цДНК подтверждает гетерогенность заболевания и ставит вопрос о пороговом значении мутированной цДНК, при котором необходимо считать, что опухоль имеет большую часть клеточных клонов с «диким» типом гена *KRAS* и пациенту целесообразно назначить анти-EGFR-препараты. Авторы статьи отметили, что у больных с длительным контролем болезни на фоне терапии регорафенибом общее количество цДНК было значимо ниже в процессе терапии по сравнению со случаями быстрого прогрессирования. При выявлении мутантных форм цДНК прогноз течения болезни был хуже. Однако среди больных с мутированной формой цДНК доля мутантной опухолевой цДНК не коррелировала со временем до прогрессирования [47].

При анализе частоты встречаемости мутаций в цДНК у 143 химиорефрактерных больных азиатской расы, получавших регорафениб или плацебо в исследовании III фазы CONCUR, применяли технологию BEAM.

Мутация в гене *KRAS* выявлена у 54,5 %, *NRAS* — у 7,0 %, *BRAF* — у 7,8 % и *PIK3CA* — у 16,1 % пациентов. При сравнении с архивными данными мутационного статуса гена *KRAS* первичной опухоли конкордантность с данными по цДНК составила всего 65 % [78].

В исследовании регорафениба на европейской популяции пациентов с химиорефрактерным метастатическим раком толстой кишки (CORRECT) также был проведен мутационный анализ цДНК. Применяемый исследователями метод BEAMing (Beads, Emulsification, Amplification, and Magnetics) выявил мутацию в гене *KRAS* у 69 %, *PIK3CA* — у 17 % из 503 пациентов, включенных в анализ, и мутацию в гене *BRAF* — у 3 % из 502. В доступном архивном опухолевом материале тем же методом были выявлены мутации в генах *KRAS*, *PIK3CA* и *BRAF* в 59, 12 и 1 % случаев соответственно. При этом конкордантность по мутационному статусу причисленных генов между цДНК и опухолевым материалом составила 76, 88 и 97 % соответственно. Исследователей удивило такое несоответствие статуса по гену *KRAS*, что в основном было ограничено случаями наличия мутации в цДНК, но отсутствия ее в опухоли, и именно эти пациенты получали ранее анти-EGFR-терапию. Из 50 больных с несоответствием по мутационному статусу у 41 (82 %) отмечены мутации в цДНК, из них у 30 было подтверждено наличие «дикого» типа гена *KRAS* в опухолевом материале с помощью BEAMing. Также авторами показана обратная зависимость между концентрацией цДНК и выживаемостью [46].

Было проведено изучение соответствия первичной опухоли ($n = 108$) и динамики ($n = 67$) мутационного статуса генов *KRAS* и *BRAF* цДНК у пациентов с метастатическим раком толстой кишки в процессе терапии 3-й линии комбинацией цетуксимаба и иринотекана. У 78 % больных с мутацией гена *KRAS* в опухоли она была выявлена и в цДНК. Чувствительность метода оценки мутационного статуса гена *KRAS* в цДНК составила 78 %, а специфичность — 100 % [77]. Мутация в гене *BRAF* цДНК подтверждена у 2 из 3 больных. Контроль заболевания чаще достигался у пациентов с низким уровнем цДНК (< 25 %) — 77 % против 30 % у больных с высоким уровнем цДНК в плазме крови (> 75 %) ($p = 0,009$). Только у 4 и 1 пациента в процессе терапии стали выявляться мутации в генах *KRAS* и *BRAF* соответственно [79]. Также выживаемость без прогрессирования и продолжительность жизни были значимо выше при низких значениях опухолевой цДНК, постепенно снижаясь при увеличении числа аллелей цДНК [80].

В Германии с помощью технологии NGS (Ion Torrent PGM) оценили динамику опухолевой цДНК у 20 пациентов с мутацией в генах *KRAS* ($n = 17$) или *NRAS* ($n = 3$) с прогрессированием заболевания в процессе лечения. При радиологических признаках прогрессирования у 15 % пациентов не отмечено появления

мутаций в генах *RAS* цДНК, у 55 % зарегистрировано повышение уровня мутантного аллеля в цДНК, у 30 % уровень мутантной формы гена не увеличивался по сравнению с уровнем на 60-й и 30-й дни до прогрессирования [81]. Интересное наблюдение было сделано исследователями из Японии, изучавшими динамику мутационных изменений в гене *KRAS* цДНК. Из 17 больных метастатическим раком толстой кишки с «диким» типом гена в цДНК до начала лечения у 3 в дальнейшем стала определяться мутация в гене *KRAS* цДНК. При этом только в 1 случае пациент получал анти-EGFR-моноклональные антитела [82].

В 2008 г. F. Diehl и соавт. опубликовали работу по мутационному анализу генов *APC*, *KRAS*, *PIK3CA* цДНК 168 образцов крови от 18 больных раком толстой кишки. Во всех образцах опухолевая цДНК определялась до хирургического лечения. У пациентов с выявляемой опухолевой цДНК в процессе наблюдения после операции в дальнейшем отмечено прогрессирование заболевания [72]. В другом исследовании также оценили динамику мутации гена *KRAS* цДНК у 25 пациентов с различными стадиями рака толстой кишки после хирургического лечения. У 64 % больных мутация в гене *KRAS* выявлялась в первичной опухоли, из них только у 56 % она была также выявлена и в цДНК. У 8 из 9 пациентов с мутацией в цДНК последняя определялась и после операции. При этом у 62,3 % из них в дальнейшем развилось прогрессирование. В то же время исследователи не увидели значимой корреляции между показателями выживаемости и наличием мутации в гене *KRAS* цДНК [83].

G. Siravegna и соавт. также подтвердили появление мутаций в генах *RAS* в цДНК на фоне терапии анти-EGFR-моноклональными антителами. Однако после отмены данных препаратов отмечалось и снижение уровня мутированного аллеля *KRAS* в цДНК, и он не определялся на фоне последующих линий химиотерапии. Исследователи подчеркнули, что мутация в гене *KRAS* цДНК не появлялась в процессе монокимиотерапии с бевацизумабом или без. Таким образом, появляется возможность реиндукции анти-EGFR-моноклональных антител при исчезновении клона опухолевых клеток с мутацией в гене *KRAS*. Особенно это

интересно в контексте того, что опухолевые клетки с «диким» типом генов выживают в присутствии анти-EGFR-моноклональных антител, если культивируются вместе с клетками с мутантным генотипом. Это происходит за счет протективного действия лигандов к EGFR (трансформирующий фактор роста α и амфирегулин), секретирующихся клетками с мутацией в генах *RAS* [84]. В отношении 3 пациентов G. Siravegna и соавт. так и поступили – возобновили терапию анти-EGFR-моноклональными антителами при исчезновении мутации в гене *KRAS* цДНК и получили клинически значимый ответ опухоли. Однако в дальнейшем мутация в этом гене снова стала определяться. Авторы предполагают, что интермиттирующее назначение анти-EGFR-терапии позволит предотвратить динамику отдельных опухолевых клонов. В качестве методов оценки статуса генов применяли капельную цифровую ПЦР и метод BEAMing. Оба метода обладают высокой чувствительностью, позволяя детектировать 0,01–0,001 % мутаций в гене *KRAS* от всей цДНК [85]. В 97 % случаев (у 97 из 100 пациентов с метастатическим раком толстой кишки) авторы подтвердили соответствие мутационного статуса генов *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* опухолевого материала и цДНК. У 8 больных выявлены изменения в цДНК, которые не обнаружались в опухолевом материале [86].

Заключение

В заключение следует отметить, что в настоящее время возрастает роль жидкостной биопсии в онкологии. На смену определению ЦОК приходят новые суррогаты материала для молекулярного анализа: цДНК, матричная РНК. И хотя все больше данных накапливается по прогностическому значению наличия ЦОК и цДНК у больных раком толстой кишки, все же в первую очередь данный вариант жидкостной биопсии войдет в клиническую практику как материал для определения мутационного статуса генов *RAS* и *BRAF*. В дальнейшем мы увидим большое количество исследований по оценке динамики мутационных изменений в цДНК в процессе терапии анти-EGFR-препаратами и, возможно, это изменит режим назначения данных моноклональных антител.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Leon S.A., Shapiro B., Sklaroff D.M., Yaros M.J. Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy. *Cancer Res* 1977;37(3):646–50.
2. Mandel P.M., Métais P. Les acides nucléiques du plasma sanguine chez l'homme. *CR Acad Sci Paris* 1948;142:241–3.
3. Crowley E., Di Nicolantonio F., Loupakakis F., Bardelli A. Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10(8):472–84.
4. Hibi K., Robinson C.R., Booker S. et al. Molecular detection of genetic alterations in the serum of colorectal cancer patients. *Cancer Res* 1998;58(7):1405–7.
5. Schwarzenbach H., Hoon D.S., Pantel K. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2011;11(6):426–37.
6. Atamaniuk J., Vidotto C., Tschan H. et al. Increased concentrations of cell-free plasma DNA after exhaustive exercise. *Clin Chem* 2004;50(9):1668–70.

7. Heitzer E., Ulz P., Geigl J.B. Circulating Tumor DNA as a Liquid Biopsy for Cancer. *Clin Chem* 2015;61(1):112–23.
8. Ignatiadis M., Dawson S.J. Circulating tumor cells and circulating tumor DNA for precision medicine: dream or reality? *Ann Oncol* 2014;25(12):2304–13.
9. Lecomte T., Ceze N., Dorval E., Laurent-Puig P. Circulating free tumor DNA and colorectal cancer. *Gastroenterol Clin Biol* 2010;34(12):662–81.
10. Xie F., Yan X., Madan A. et al. Examination of circulating DNA by using next generation sequence technology in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(suppl):abstr e14507.
11. Jahr S., Hentze H., Englisch S. et al. DNA fragments in the blood plasma of cancer patients: quantitations and evidence for their origin from apoptotic and necrotic cells. *Cancer Res* 2001;61:1659–65.
12. Mouliere F., Robert B., Arnau P.E. et al. High fragmentation characterizes tumour derived circulating DNA. *PLoS One* 2011;6(9):e23418.
13. Sikora A., Zimmermann B.G., Rusterholz C. et al. Detection of increased amounts of cell-free fetal DNA with short PCR amplicons. *Clin Chem* 2010;56(1):136–8.
14. Diehl F., Li M., Dressman D. et al. Detection and quantification of mutations in the plasma of patients with colorectal tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(45):16368–73.
15. Andersen R.F., Spindler K.L., Brandslund I. et al. Improved sensitivity of circulating tumor DNA measurement using short PCR amplicons. *Clin Chim Acta* 2015;439:97–101.
16. Thierry A.R., Mouliere F., El Messaoudi S. et al. Clinical validation of the detection of *KRAS* and *BRAF* mutations from circulating tumor DNA. *Nat Med* 2014;20(4):430–5.
17. Jung K., Fleischhacker M., Rabien A. Cell-free DNA in the blood as a solid tumor biomarker – a critical appraisal of the literature. *Clin Chim Acta* 2010;411(21–22):1611–24.
18. Wasserkort R., Kalmar A., Valcz G. et al. Aberrant septin 9 DNA methylation in colorectal cancer is restricted to a single CpG island. *BMC Cancer* 2013;13:398.
19. Danese E., Minicozzi A.M., Benati M. et al. Comparison of genetic and epigenetic alterations of primary tumors and matched plasma samples in patients with colorectal cancer. *PLoS One* 2015;10(5):e0126417.
20. Di Fiore F., Charbonnier F., Lefebvre B. et al. Clinical interest of *KRAS* mutation detection in blood for anti-EGFR therapies in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2008;99(3):551–2.
21. Kuo Y.B., Chen J.S., Li Y.S. et al. Comparison of *KRAS* mutation analysis of primary tumors and matched 2 circulating cell-free DNA in plasmas of patients with colorectal cancer. *Clin Chim Acta* 2014;433:284–9.
22. Bettgowda C., Sausen M., Leary R.J. et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med* 2014;6(224):224ra24.
23. Garcia J.L., Matos I., Mejorada R.L. et al. Mutational analysis of circulating DNA and cells in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014;25(suppl 4):iv546–63.
24. Takahashi G., Yamada T., Kan H. et al. Self-expandable colonic stent increases plasma level of circulating cell free DNA significantly in patients with obstructive colorectal cancer. *ECCO* 2015;abstr 2028.
25. Iwai T., Yamada T., Kan H. et al. Follow-up after resection of metastatic liver tumor from colorectal cancer using circulating cell-free DNA. *ECCO* 2015;abstr 434.
26. Reinert T., Schøler L.V., Thomsen R. et al. Analysis of circulating tumour DNA to monitor disease burden following colorectal cancer surgery. *Gut* 2016;65(4):625–34.
27. Hayashi N., Egami H., Kai M. et al. No-touch isolation technique reduces intra-operative shedding of tumor cells into the portal vein during resection of colorectal cancer. *Surgery* 1999;125(4):369–74.
28. Spindler K.L.G., Appelt A.L., Pallisaard N. et al. Cell-free DNA levels in colorectal cancer patients treated with irinotecan, healthy controls, and non-cancer patients with comorbidity. *J Clin Oncol* 2014;32(5s):abstr 3559.
29. Pucciarelli S., Enzo M., Agostini M. et al. Cell-free circulating DNA as a promising marker of colorectal cancer detection and progression. *J Clin Oncol* 2009;27(15s):abstr 11059.
30. Danese E., Montagnana M., Minicozzi A.M. et al. Real-time polymerase chain reaction quantification of free DNA in serum of patients with polyps and colorectal cancers. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(11):1665–8.
31. Frattini M., Gallino G., Signoroni S. et al. Quantitative and qualitative characterization of plasma DNA identifies primary and recurrent colorectal cancer. *Cancer Lett* 2008;263(2):170–81.
32. Kopreski M.S., Benko F.A., Borys D.J. et al. Somatic mutation screening: identification of individuals harboring K-ras mutations with the use of plasma DNA. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(11):918–23.
33. Tie J., Kinde I., Wang Y. et al. Circulating tumor DNA (ctDNA) as a marker of recurrence risk in stage II colon cancer (CC). *J Clin Oncol* 2014;32(5s):abstr 11015.
34. Tie J., Wang Y., Kinde I. et al. Circulating tumor DNA (ctDNA) in nonmetastatic colorectal cancer (CRC): Potential role as a screening tool. *J Clin Oncol* 2015;33(s3):abstr 518.
35. Messaoudi S.E., Mouliere F., Mollevi C. et al. Circulating DNA as a strong multimarker prognostic tool in metastatic colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2014;32(5s):abstr 3604.
36. Liu F., Li C., Zhao J. et al. Detection of *KRAS* mutations in plasma from patients with metastatic colorectal cancer by the next-generation sequencing. *ECCO* 2015;abstr 2185.
37. Sefrioui D., Vasseur N., Sesboué R. et al. Plasma cell-free DNA and fraction of circulating *KRAS* mutations as prognostic in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(3s):abstr 490.
38. Sefrioui D., Vasseur C., Sesboué R. et al. Clinical interest of digital PCR for routine detection of circulating DNA in metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014;25(suppl 4):iv546–63.
39. Marziali A., Vysotskaia V., Wiggin M. et al. Circulating tumor DNA as a highly specific diagnostic marker for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(suppl):abstr e22126.
40. Scott R., Dooley S., Lewis W. et al. Concordance of *RAS* mutation status in CRC patients by comparison of results from circulating tumour DNA and tissue-based testing. *Ann Oncol* 2015;26(suppl 4):1–100.
41. Jones F., Edelstein D., Wichner K. et al. Concordance of *RAS* mutation status in metastatic CRC patients by comparison of results from circulating tumor DNA and tissue-based *RAS* testing. *ECCO* 2015;abstr 2012.
42. Yamada T., Kan H., Matsumoto S. et al. Liquid biopsy detection of *KRAS* and *BRAF* mutations may be useful as a prognostic or predictive marker. *Ann Oncol* 2014;25(suppl 4):iv58–84.
43. Poole J.C., Vibat C.R.T., Benesova L. et al. Highly sensitive quantitative detection of circulating tumor DNA in urine and plasma from advanced colorectal cancer patients in aid of early diagnosis of clinically relevant *KRAS* mutations. *J Clin Oncol* 2015;33(suppl 3):abstr 654.
44. Janku F., Vibat C.R.T., Falchook G.S. et al. Low frequency *KRAS* G12/13 mutations in urine cell-free (cf) DNA from patients with *BRAF* V600E-mutant advanced cancers. *J Clin Oncol* 2015;33(suppl 3):abstr 11048.
45. Morelli M.P., Overman M.J., Sanchez E.V. et al. Frequency of concurrent gene mutations and copy number alterations in circulating cell-free DNA (cfDNA) from refractory metastatic CRC patients. *J Clin Oncol* 2014;32(5s):abstr 11117.
46. Tabernero J., Lenz H.J., Siena S. et al. Analysis of circulating DNA and protein biomarkers to predict the clinical activity of regorafenib and assess prognosis in patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective, exploratory analysis of the CORRECT trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):937–48.
47. Wong A.L., Lim J.S., Sinha A. et al. Tumour pharmacodynamics and circulating cell free DNA in patients with refractory colorectal carcinoma treated with regorafenib. *J Transl Med* 2015;13:57.
48. Teufel M., Kalmus J., Rutstein M. et al. Analysis of biomarkers in circulating tumor DNA from the phase 3 CONCUR study of regorafenib in Asian patients with metastatic

- colorectal cancer (mCRC): Correlation with clinical outcome. ECOO 2015;abstr 2013.
49. Trevisiol C., Di Fabio F., Nascimbeni R. et al. Prognostic value of circulating *KRAS2* gene mutations in colorectal cancer with distant metastases. *Int J Biol Markers* 2005;21(4):223–8.
50. Ryan B.M., Lefort F., McManus R. et al. A prospective study of circulating mutant *KRAS2* in the serum of patients with colorectal neoplasia: strong prognostic indicator in postoperative follow up. *Gut* 2003;52(1):101–8.
51. Lecomte T., Berger A., Zinzindohoue F. et al. Detection of freecirculating tumor-associated DNA in plasma of colorectal cancer patients and its association with prognosis. *Int J Cancer* 2002;100(5):542–8.
52. Mora J., Urgell E., Farre A. et al. Agreement between K-ras sequence variations detected in plasma and tissue DNA in pancreatic and colorectal cancer. *Clin Chem* 2006;52(7):1448–9.
53. de Kok J.B., van Solinge W.W., Ruers T.J. et al. Detection of tumour DNA in serum of colorectal cancer patients. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57(7):601–4.
54. Kopreski M.S., Benko F.A., Borys D.J. et al. Somatic mutation screening: identification of individuals harboring K-ras mutations with the use of plasma DNA. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(11):918–23.
55. Minarikova P., Benesova L., Belsanova B. et al. Evaluation of circulating-tumor DNA (ctDNA) as a source material for molecular phenotyping of colorectal tumors. *J Clin Oncol* 2015;33(suppl 3):abstr 642.
56. Morris V.K., Morelli M.P., Janku F. et al. Clinical utility of a circulating cell-free DNA assay for clinical trial enrollment in refractory metastatic colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2015;33(suppl 3):abstr 3601.
57. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 1976;194(4260):23–8.
58. Gerlinger M., Rowan A.J., Horswell S. et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012;366(10):883–92.
59. Kreso A., O'Brien C.A., van Galen P. et al. Variable clonal repopulation dynamics influence chemotherapy response in colorectal cancer. *Science* 2013;339(6119):543–8.
60. Brannon A., Vakiani E., Sylvester B.E. et al. Comparative sequencing analysis reveals high genomic concordance between matched primary and metastatic colorectal cancer lesions. *Genome Biol* 2014;15(8):454.
61. Donna M.A., Graham M., Mahadeo A. et al. Analysis of clonal evolution in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(5s).
62. Xie T., Cho Y.B., Wang K. et al. Patterns of somatic alterations between matched primary and metastatic colorectal tumors characterized by whole-genome sequencing. *Genomics* 2014;104(4):234–41.
63. Lee S.Y., Haq F., Kim D. et al. Comparative genomic analysis of primary and synchronous metastatic colorectal cancers. *PLoS One* 2014;9(3):e90459.
64. Sottoriva A., Kang H., Ma Z. et al. A Big Bang model of human colorectal tumor growth. *Nat Genet* 2015;47(3):209–16.
65. Diaz L.A. Jr, Williams R.T., Wu J. et al. The molecular evolution of acquired resistance to targeted EGFR blockade in colorectal cancers. *Nature* 2012;486(7404):537–40.
66. Mohan S., Heitzer E., Ulz P. et al. Changes in colorectal carcinoma genomes under anti-EGFR therapy identified by whole-genome plasma DNA sequencing. *PLoS Genet* 2014;10(3):e1004271.
67. Misale S., Yaeger R., Hobor S. et al. Emergence of *KRAS* mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Nature* 2012;486(7404):532–6.
68. Valtorta E., Misale S., Sartore-Bianchi A. et al. *KRAS* gene amplification in colorectal cancer and impact on response to EGFR-targeted therapy. *Int J Cancer* 2013;133(5):1259–65.
69. Bardelli A., Corso S., Bertotti A. et al. Amplification of the MET receptor drives resistance to antiEGFR therapies in colorectal cancer. *Cancer Discov* 2013;3(6):658–73.
70. Kopetz S., Overman M.J., Chen K. et al. Mutation and copy number discordance in primary versus metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2014;32(5s):abstr 3509.
71. Graham D.M., Arseneault M., Sukhai M.A. et al. Analysis of clonal evolution in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(5s):abstr 3510.
72. Diehl F., Schmidt K., Choti M.A. et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med* 2008;14(9):985–90.
73. Leary R.J., Kinde I., Diehl F. et al. Development of personalized tumor biomarkers using massively parallel sequencing. *Sci Transl Med* 2010;2(20):20ra14.
74. Holdhoff M., Schmidt K., Donehower R., Diaz L.A. Jr. Analysis of circulating tumor DNA to confirm somatic *KRAS* mutations. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(18):1284–5.
75. Mouliere F., Thierry A.R. The importance of examining the proportion of circulating DNA originating from tumor, microenvironment and normal cells in colorectal cancer patients. *Expert Opin Biol Ther* 2012;12(Suppl 1):S209–15.
76. Lee J., Mortimer S., Mei G. et al. Ultra-high-quality sequencing assay for comprehensive genetic panel analysis of tumor-derived circulating cell-free DNA in colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2014;32(suppl 3):abstr 504.
77. Spindler K.L., Pallisgaard N., Vogelius I., Jakobsen A. Quantitative cell free DNA, *KRAS*, and *BRAF* mutations in plasma from patients with metastatic colorectal cancer during treatment with cetuximab and irinotecan. *Clin Cancer Res* 2012;18(4):1177–85.
78. Teufel M., Kalmus J., Rutstein M. et al. Analysis of biomarkers in circulating tumor DNA from the phase 3 CONCUR study of regorafenib in Asian patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Correlation with clinical outcome. ECOO 2015;abstr 2013.
79. Pallisgaard N., Spindler K.G., Vogelius I.S. et al. Cell-free DNA, *KRAS*, and *BRAF* mutations in plasma from patients with metastatic colorectal cancer treated with third-line cetuximab and irinotecan. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl):abstr 3599.
80. Spindler K.G., Pallisgaard N., Skovgaard K. et al. Circulating free DNA and plasma *KRAS* mutations in metastatic colorectal cancer patients treated with bi-weekly cetuximab and irinotecan. *Ann Oncol* 2014;25(suppl 4):iv58–84.
81. Mende M., Thiede C., Schuster C. et al. Detection of tumor progression via cell-free DNA (cfDNA) in patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(suppl 3):abstr 598.
82. Takayama Y., Suzuki K., Daito T. et al. Emergence of *KRAS* mutation in detection of circulating tumor DNA during treatments for metastatic gastrointestinal cancer patients. *J Clin Oncol* 2015;33(suppl 3):abstr 11026.
83. Lindfors U., Zetterquist H., Papadogiannakis N., Olivecrona H. Persistence of *K-ras* mutations in plasma after colorectal tumor resection. *Anticancer Res* 2005;25(1B):657–61.
84. Siravegna G., Mussolin B., Buscarino M. et al. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients. *Nat Med* 2015;21(7):827.
85. Hobor S., Van Emburgh B.O., Crowley E. et al. TGF- α and amphiregulin paracrine network promotes resistance to EGFR blockade in colorectal cancer cells. *Clin Cancer Res* 2014;20(24):6429–38.
86. Hindson B.J., Ness K.D. Masquelier D.A. et al. High-throughput droplet digital PCR system for absolute quantitation of DNA copy number. *Anal Chem* 2011;83(22):8604–10.

Первичная реконструкция тазового дна после эквисцерации малого таза с применением мембран «Коллост»

З.З. Мамедли¹, Х.Э. Дмумабаяев¹, Д.Х. Худоев¹, Ю.Э. Сураева², А.В. Налбандян³

¹Отделение онкопроктологии,

²отделение лучевой диагностики ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

³кафедра онкологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Заман Заурович Мамедли z.z.mamedli@gmail.com

В статье представлено клиническое наблюдение успешного комбинированного лечения пациента с рецидивом рака прямой кишки посредством предоперационной химиотерапии и хирургического вмешательства в объеме инфралевавторной эквисцерации малого таза и первичной реконструкции тазового дна с применением ксенотрансплантата «Коллост».

Ключевые слова: рак прямой кишки, экстралеваторная экстирпация прямой кишки, эквисцерация малого таза, реконструкция тазового дна, промежностная грыжа, ксенотрансплантат

DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-3-53-57

Primary pelvic floor reconstruction after pelvic evisceration with “Collost” membranes

Z.Z. Mamedli¹, H.E. Dmumabaev¹, D.H. Hudoerov¹, Yu.E. Suraeva², A.V. Nalbandyan³

¹Onkoproctological department,

²X-Ray diagnostics department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia;

23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

³Department of Oncology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University Ministry of Health of Russia;

1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

This article displays the results of successful combined treatment of patient with recurrence of rectal carcinoma with use of preoperative chemotherapy followed by infralelevator pelvic exenteration and primary reconstruction of pelvic floor using xenotransplant “Kollost”.

Key words: rectal cancer, abdominoperineal resection, pelvic exenteration, primary perineal wound closure, perineal hernia, xenotransplant

Введение

Выполнение экстралеваторной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки или инфралевавторной эквисцерации малого таза сопровождается удалением тазового дна с образованием обширного раневого дефекта. Ушивание кожи промежности не решает данную проблему, о чем говорят высокие показатели частоты возникновения промежностной грыжи, достигающие 21–47 % [1–4].

В настоящее время существуют и применяются различные методики пластики раны промежности. Их можно разделить на 2 основные группы: с использованием собственных тканей — *m. gracilis* [5, 6], лоскут прямой мышцы живота (VRAM-лоскут) [7, 8], ягодичная мышца [9] — или с применением различных видов ксенотрансплантатов.

Методы пластики промежности собственными тканями требуют тщательного препарирования лоскута для закрытия дефекта, оценки адекватности кровоснабжения перемещаемого сегмента, снижения функ-

циональной активности той анатомической зоны, откуда выкраивают трансплантат, и удлинения времени операции. Кроме того, выполнение данных манипуляций требует специальных навыков и опыта проведения подобных вмешательств.

Ксенотрансплантация — распространенный метод, доказавший свою эффективность во многих исследованиях [10]. Наибольший интерес для закрытия дефекта тазового дна представляют трансплантаты на основе биологических материалов. Широко распространен биологический имплантат «Пермакол» зарубежного производства [11], однако его применение ограничено высокой стоимостью. Также внимания заслуживают отечественные мембраны «Коллост» производства ООО «БиоФАРМАХОЛДИНГ». Они представляют собой стерильный биопластический аллоколлагеновый материал, имеющий решетчатую структуру, состоящую из волокон на основе нативного не реконструированного коллагена I типа, полученного из кожи крупного рогатого скота, мак-

симально приближенного по составу и структуре к человеческому.

В статье приводится клиническое наблюдение, описывающее успешное хирургическое лечение рецидивной опухоли прямой кишки с использованием мембран «Коллост» для закрытия обширного раневого дефекта промежности после выполненной инфралаваторной эвисцерации малого таза.

Клиническое наблюдение

Пациент А., 53 лет, диагноз: рецидив рака прямой кишки в малом тазу с прорастанием в предстательную железу, низведенную кишку, корень полового члена. **Состояние** после комплексного лечения по поводу рака прямой кишки стадии урТ3N1M0 на 4 см в 2010 г. **Выполнена** неoadъювантная лучевая терапия в суммарной очаговой дозе (СОД) 25 Гр, брюшно-анальная резекция прямой кишки, адъювантная химиолучевая терапия (СОД 20 Гр, полихимиотерапия по схеме СарОх 7 курсов).

Из анамнеза: в 2010 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина был диагностирован рак прямой кишки с Т3NхM0. На первом этапе комбинированного лечения в августе 2010 г. был проведен курс лучевой терапии СОД 25 Гр (разовая очаговая доза (РОД) 5 Гр). В октябре 2010 г. выполнена операция в объеме брюшно-анальной резекции прямой кишки. В дальнейшем в связи с гистологическим подтверждением III стадии заболевания назначена адъювантная химиотерапия по схеме ХеlОх (8 курсов). В июле 2015 г. при контрольном обследовании (магнитно-резонансная томография органов малого таза) выявлено опухолевидное образование в области колоанального анастомоза. По результатам биопсии получены данные за аденокарциному.

При комплексном обследовании установлено, что опухоль локализуется в области колоанального анастомоза на 3–6 часах с распространением в прямокишечно-седалищную ямку слева, инфильтрирует перианальные мягкие

ткани, мышцы тазового дна, стенку низведенной кишки на 3–6 часах (без достоверных признаков), распространяется в просвет низведенной кишки (рис. 1). В периферической части предстательной железы справа регистрируется узел размером до 12 мм (рис. 2), который инфильтрирует стенку прямой кишки и мышечную диафрагму таза, тесно прилежит к корню полового члена и простатической части уретры. Лимфатические узлы клетчатки низведенной кишки не определяются; лимфатические узлы таза не визуализируются.

В целях дифференциальной диагностики под ультразвуковым контролем выполнена пункция узла в периферической части предстательной железы. Гистологическое заключение: фиброзная ткань с разрастанием комплексов умеренно-дифференцированной аденокарциномы толстокишечного типа.

Пациенту назначена химиотерапия по схеме СарОх и бевацизумаб. После проведения 6 курсов лечения в феврале 2016 г. зарегистрирована стабилизация заболевания.

Тактика лечения обсуждена на консилиуме с участием хирургов-онкологов, врача-радиолога, химиотерапевта. С учетом стабилизации опухолевого процесса на фоне лечения, отсутствия отдаленных проявлений заболевания пациенту было предложено хирургическое лечение в радикальном объеме.

В плановом порядке выполнена операция — инфралаваторная эвисцерация малого таза с формированием двустольной уроколостомы.

Основной этап операции. При лапаротомии в брюшной полости выявлен умеренный спаечный процесс, выполнен адгезиолизис, выпота и канцероматоза нет. Острым путем осуществлена мобилизация нижне-горизонтальной части двенадцатиперстной кишки, визуализированы нижняя полая вена и брюшная аорта. Идентифицирована и выделена нижняя брыжеечная артерия, перевязана у места отхождения от аорты. Мобилизованы левый фланг и поперечная ободочная кишка, прокси-

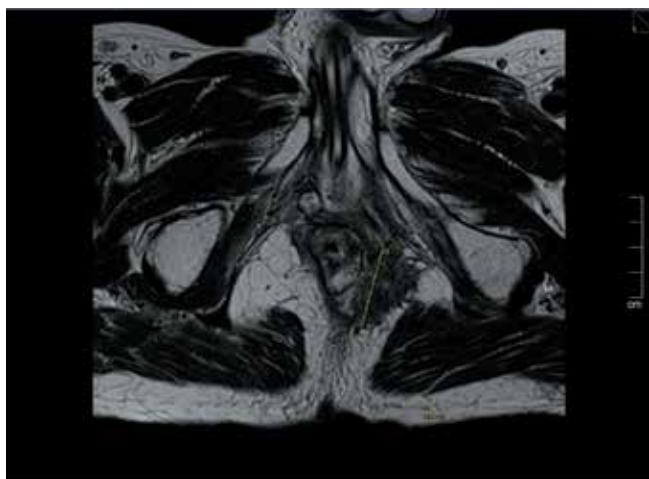


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография: горизонтальный срез на уровне рецидивной опухоли



Рис. 2. Магнитно-резонансная томография: горизонтальный срез на уровне опухолевого узла предстательной железы

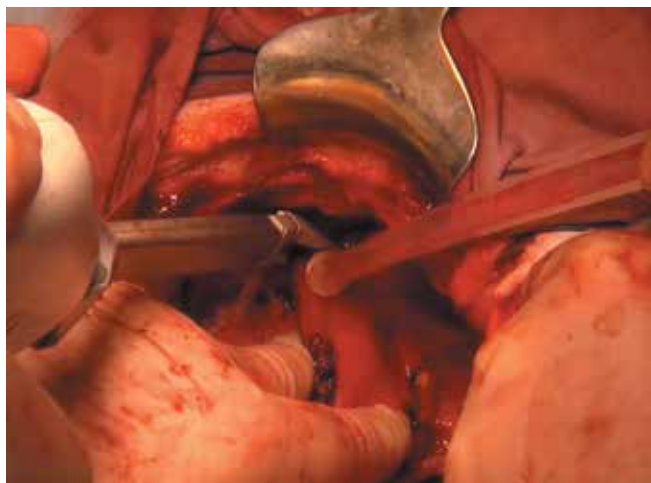


Рис. 3. Мобилизация мочевого пузыря

мальный отдел низведенной сигмовидной кишки. Нижняя брыжеечная вена перевязана у нижнего края тела поджелудочной железы. Визуализированы оба мочеточника, выделены до места впадения в таз, пересечены. Острым путем и с помощью аппарата LigaSure выполнена мобилизация органокомплекса, состоящего из дистальной половины низведенной кишки, мочевого пузыря, предстательной железы. По задней стенке мобилизация выполнена до мышц тазового дна. С обеих сторон прослежен ход общих, наружных и внутренних подвздошных сосудов. Вскрыто пространство Ретциуса, мочевой пузырь мобилизован по передней и боковым стенкам таза (рис. 3).

Со стороны промежности с большими техническими трудностями, обусловленными постлучевым фиброзом, методом электрокоагуляции продолжена мобилизация опухоли, последняя выделена из тканей полости малого таза, при этом леваторы пересечены у места прикрепления к костям, резецирован копчик. Уретра пересечена у основания полового члена. Препарат удален со стороны промежности (рис. 4).

Реконструктивный этап. Правый и левый мочеточники ушиты по типу «бок-в-бок», сформирован уретероколоанастомоз с проксимальной культей сигмовидной кишки по Walles (рис. 5). Отступя 15 см от места имплантации мочеточников нисходящая ободочная кишка взята на держалку и выведена через сформированное отверстие на передней брюшной стенке в левой подвздошной области в виде двустольной колостомы. Передняя окружность колостомы вскрыта, края разбортваны, сформирована отдельная влажная уроколостома. Проведена санация просвета сформированной уростомы и катетеризация с помощью катетера Фолея (рис. 6).

Мембраны «Коллост» представляют собой пластины биоматериала размером 50 × 60 мм и толщиной 1,5 мм. С помощью полипропиленовой нити мембраны были сшиты для достижения необходимого размера и формы (рис. 7, 8). Затем имплантат поместили в полость малого таза со стороны промежностной раны



Рис. 4. Вид удаленного макропрепарата, включающего низведенную сигмовидную кишку с опухолью, мочевой пузырь, предстательную железу с простатической частью уретры, резецированный корень полового члена (а); макропрепарат: виден мочевой катетер в просвете уретры (б)

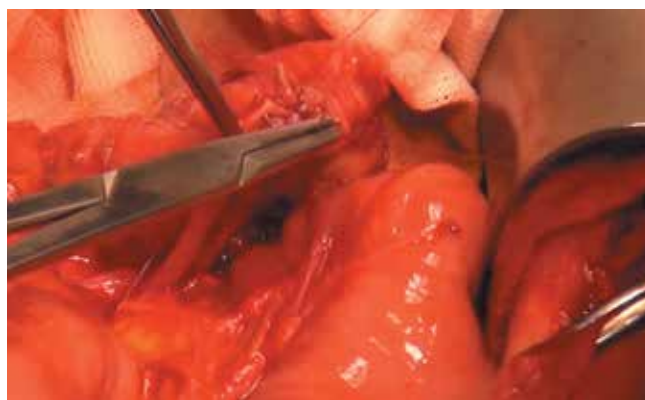


Рис. 5. Формирование уретероколоанастомоза

(рис. 9) и подшили по периметру отдельными швами, стараясь максимально прочно фиксировать его к костным структурам (рис. 10). После формирования швов

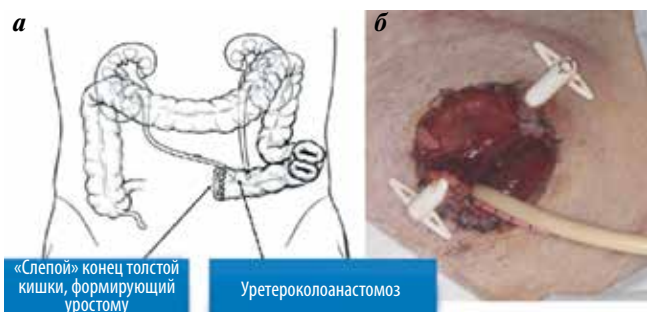


Рис. 6. Схематическое изображение (а) и внешний вид (б) сформированной уроколостомы



Рис. 7. Этап сшивания пластин



Рис. 8. Формирование нужной формы имплантата с помощью хирургических ножниц

по периметру имплантата (рис. 11) был установлен дренаж. Окончательно ушили промежностную рану (рис. 12).



Рис. 9. Имплантат в промежностной ране



Рис. 10. Формирование фиксирующих швов



Рис. 11. Положение имплантата в ране после формирования фиксирующих швов



Рис. 12. Вид раны после формирования кожных швов

Морфологическое исследование подтвердило местную распространенность опухоли, диагностированную на дооперационном этапе: врастание в мышцы тазового дна и опухолевый узел в предстательной железе с инвазией в корень полового члена. Хирургические края резекции без опухолевой патологии (R0 резекция). Послеоперационный период протекал гладко. Пациент выписан на 12-е послеоперационные сутки.

Заключение

На данном клиническом примере мы хотели показать возможность применения отечественных мембран «Коллост» для профилактики возникновения промежностной грыжи после расширенных вмешательств в области малого таза. Данный биоматериал отличается высокой степенью надежности, удобен для имплантации в малом тазу за счет оптимального уровня пластичности, не требует сложной хирургической техники и может быть рекомендован для применения в практике. Дополнительным преимуществом является экономическая выгода по сравнению с более дорогими зарубежными аналогами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jensen K.K., Rashid L., Pilsgaard B. et al. Pelvic floor reconstruction with a biological mesh after extralevator abdominoperineal excision leads to few perineal hernias and acceptable wound complication rates with minor movement limitations: single-centre experience including clinical examination and interview. *Colorectal Dis* 2014;16(3):192–7. DOI: 10.1111/codi.12492.
2. Bebenek M. Abdominosacral amputation of the rectum for low rectal cancers: ten years of experience. *Ann Surg Oncol* 2009;16(8):2211–7. DOI: 10.1245/s10434-009-0517-2.
3. Brizendine J.B., LeFaivre J.F., Yost M.J., Fann S.A. Reconstruction of parasacral hernia with acellular human dermis graft. *Hernia* 2006;10(4):360–3.
4. Musters G.D., Lapid O., Stoker J. et al. Is there a place for a biological mesh in perineal hernia repair? *Hernia* 2016;20(5):747–54. DOI: 10.1007/s10029-016-1504-8.
5. Chong T.W., Balch G.C., Kehoe S.M. et al. Reconstruction of large perineal and pelvic wounds using gracilis muscle flaps. *Ann Surg Oncol* 2015;22(11):3738–44. DOI: 10.1245/s10434-015-4435-1.
6. Burke T.W., Morris M., Roh M.S. et al. Perineal reconstruction using single gracilis myocutaneous flaps. *Gynecol Oncol* 1995;57(2):221–5.
7. Buchel E.W., Finical S., Johnson C. Pelvic reconstruction using vertical rectus abdominis musculocutaneous flaps. *Ann Plast Surg* 2004;52(1):22–6.
8. Butler C.E., Gundeslioglu A.O., Rodriguez-Bigas M.A. Outcomes of immediate VRAM flap reconstruction for irradiated abdominoperineal resection defects. *J Am Coll Surg* 2008;206(4):694–703.
9. Holm T., Ljung A., Häggmark T. et al. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg* 2007;94(2):232–8.
10. Alam N.N., Narang S.K., Köckerling F. et al. Biologic Mesh Reconstruction of the Pelvic Floor after Extralevator Abdominoperineal Excision: A Systematic Review. *Front Surg* 2016;3:9. DOI: 10.3389/fsurg.2016.00009.
11. Harries R.L., Luhmann A., Harris D.A. et al. Prone extralevator abdominoperineal excision of the rectum with porcine collagen perineal reconstruction (PermacolTM): high primary perineal wound healing rates. *Int J Colorectal Dis* 2014;29(9):1125–30. DOI: 10.1007/s00384-014-1963-2.

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Онкологическая колопроктология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

1. Общие правила

- Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным разрешением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- Название статьи.
- Инициалы и фамилии всех авторов.
- Ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов.
- Полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа.
- Адрес учреждения с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать:

- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - Фамилия, имя, отчество полностью.
 - Занимаемая должность.
 - Ученая степень, ученое звание.
 - Персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>).
 - Персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp).
 - Контактный телефон.
 - Рабочий адрес с указанием индекса.
 - Адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в формате doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, размер 14, междустрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на литературные источники и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- Введение.
- Цели.
- Материалы и методы.
- Результаты.
- Обсуждение.
- Заключение (выводы).
- Конфликт интересов.
- При наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.).
- Благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративным материалом являются фотографии, рисунки, схемы, графики, диаграммы, таблицы.

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблицы не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы представляются в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0 или Office Excel.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписочными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписочной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, колоректальный рак (КРР)).

9. Список литературы

На следующей странице после текста статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Литература приводится в порядке цитирования. Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по мере цитирования в тексте статьи, но не в алфавитном порядке. Все ссылки на литературные источники в тексте статьи 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.

Ссылки должны даваться на первоисточники и не цитировать один обзор, где они упомянуты.

Ссылки на тезисы возможны исключительно на зарубежные издания, опубликованные на английском языке.

Ссылки на авторефераты диссертаций, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из Internet, не допускаются.

Ссылки на литературные источники должны быть оформлены следующим образом.

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).

Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

10. Конфликт интересов

В конце статьи необходимо указать наличие конфликта интересов для всех авторов. В случае отсутствия конфликта интересов в конце статьи следует констатировать следующее: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов» / «Authors declare no conflict of interest».

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

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях, см. информацию на сайте.

Материалы для публикации принимаются по адресу ss.netoncolology@gmail.ru с пометкой «Ответственному секретарю. Публикация в ОК».

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

III

**КОНГРЕСС ОБЩЕСТВА
СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ
КОЛОПРОКТОЛОГИИ**

19 - 21

ОКТЯБРЯ 2016

МОСКВА



**РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ИМ. Н.Н. БЛОХИНА**



Давыдов Михаил Иванович
Директор ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, академик РАН, главный
внештатный онколог Минздрава России,
председатель правления Ассоциации онко-
логов России

Уважаемые коллеги!

Приглашаю Вас принять участие в III Конгрессе Общества специалистов по онкологической колопроктологии!

В последние годы показатели заболеваемости колоректальным раком стремительно увеличиваются, что делает онкопроктологию одним из приоритетных направлений и онкологии, и системы здравоохранения в целом. Это сложная, многодисциплинарная отрасль медицины, требующая объединения усилий различных специалистов: хирургов, лекарственных и лучевых терапевтов.

Сегодня основной идеей большинства профессиональных мероприятий является объединение врачей различных специальностей в целях обеспечения преемственности в диагностике и лечении онкологических больных. Основой такого объединения специалистов станет предстоящий Конгресс Общества специалистов по онкологической колопроктологии. Он позволит обсудить наиболее актуальные проблемы и определить единые подходы к диагностике и лечению злокачественных новообразований.

Конгресс призван не только обозначить наиболее сложные аспекты научно-практической деятельности, но и предложить современные возможности их решения. Обмен мнениями, представление новых технологических подходов, актуальный опыт наиболее авторитетных мировых и российских специалистов в онкологической колопроктологии позволят достичь выраженного улучшения результатов лечения этой сложной категории пациентов.

Уверен, что научная программа мероприятия будет информативной и полезной для его участников, что положительно скажется на их дальнейшей работе.



Расулов Арсен Османович

Доктор медицинских наук, председатель правления Ассоциации колопроктологов России, Общества специалистов по онкологической колопроктологии, заведующий отделением проктологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Уважаемые коллеги!

Приглашаю Вас к участию в III Конгрессе Общества специалистов по онкологической колопроктологии. Это мероприятие включает самые различные форматы обучения: мастер-классы от ведущих специалистов, пленарные секции, устные постерные доклады и, самое интересное, на мой взгляд, — «живую» хирургию в исполнении ведущих иностранных хирургов.

В фокусе Вашего внимания будут западноевропейская и японская техники резекции ободочной кишки, а также новейшие хирургические методы лечения рака прямой кишки. Вы сможете в прямом эфире увидеть преимущества и недостатки хирургических технологий, являющихся предметами спора и многочисленных дискуссий.

Основная идея организации мастер-классов состоит в необходимости и возможности тиражирования основных принципов хирургического и комбинированного лечения колоректального рака, методов формирования кишечных стом и лечения осложнений. В пленарных секциях представлены наиболее интересные и актуальные доклады, посвященные различным вопросам скрининга, диагностики и лечения рака толстой кишки.

Мы также представляем современный формат устных постерных презентаций, которые позволят коллегам поделиться собственным опытом срочного и планового лечения локализованного и метастатического колоректального рака.

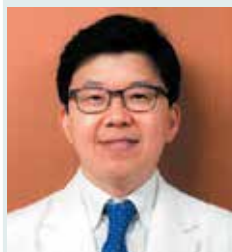
Одно из знаковых мероприятий Конгресса — заседание Общества специалистов по онкологической колопроктологии, посвященное расширению полномочий и образованию Российского общества по лечению колоректального рака. Уверен, что каждый из вас найдет для себя в предстоящем Конгрессе что-то новое и интересное. До встречи!



Prof. Amjad Parvaiz
Professor of Surgery at Poole General
Hospital in Dorset, UK



Diana Tait
Consultant Clinical Oncologist MD FRCP
FRCR The Royal Marsden Hospital,
London, UK



Kit Yéon Lee, M.D., Ph.D.
Chair and Professor, Secretary of the Korean
Surgical Society, Spire Portsmouth Hospital,
Portsmouth, UK.
Department of Surgery, Kyung Hee University
Hospital, Seoul, Republic of Korea



Светлана Сергеевна Балясникова
Кандидат медицинских наук
Научный сотрудник, врач-рентгенолог
The Royal Marsden Hospital,
NHS Foundation Trust, London, UK



Tan Ker Kan, M.D., Ph.D.
Assistant Professor.
Division of Colorectal Surgery,
Yong Loo Lin School of Medicine,
National University of Singapore,
Republic of Singapore



Dr. Fidel Bayshev
Анестезиолог-консультант Госпиталя
Королевы Александры, Портсмут,
Великобритания,
Дипломант Европейской академии ане-
стезиологии, член Королевской коллегии
анестезиологов, дипломант Европейского
общества региональной анестезии



Prof. Yosuke Fukunaga
Vice Director of Colorectal Surgery
Department.
Cancer Institute Hospital of Japanese
Foundation for Cancer Research,
Tokyo, Japan

Место проведения:

ФГБУ «Российский онкологический научный
центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24



Программа Конгресса

19 октября 2016 г.		БОЛЬШОЙ ЗАЛ
ВРЕМЯ	НАЗВАНИЕ ДОКЛАДА	
09:15–09:25	ОТКРЫТИЕ. ПРИВЕТСТВЕННОЕ СЛОВО УЧАСТНИКАМ КОНГРЕССА Председатель правления АОР, академик РАН, профессор, главный внештатный специалист-онколог РФ М.И. Давыдов . Председатель правления ОСОК, д.м.н. А.О. Расулов	
09:25–09:35	Трансляция из операционной. «Живая» хирургия. <i>К.м.н. З.З. Мамедли, проф. А.М. Карачун, проф. Ю.А. Геворкян</i>	
09:35	Роботическая мезоректумэктомия в Московском клиническом научном центре. <i>Оперирующий хирург: проф. Amjad Parvaiz</i>	
13:00–14:00	Сателлитный симпозиум компании Санофи	
14:00–16:00	СЕКЦИЯ: Малоинвазивная хирургия рака прямой кишки – индивидуальный подход в современных условиях. Председатели: к.м.н. Д.В. Гладышев , проф. С.В. Васильев , к.м.н. В.Н. Гриневич	
14:00–14:30	Препарат-ориентированная хирургия: оценка патолога. <i>К.м.н. Н.А. Козлов</i>	
14:30–15:00	Трансанальная мезоректумэктомия – удобное решение для «неудобных» пациентов. <i>Д.м.н. А.О. Расулов</i>	
15:00–15:30	Adoptions and training programme for robotic TME surgery/Обучение и внедрение роботической хирургии. <i>Проф. Amjad Parvaiz</i>	
15:30–15:45	ДИСКУССИЯ	
15:45–16:00	КОФЕ-БРЕЙК	
16:00–18:00	СЕКЦИЯ: Различные аспекты лечения первичного и метастатического рака толстой кишки. Председатели: проф. И.В. Хатьков , проф. А.А. Невольских , проф. И.В. Сагайдак	
16:00–16:15	Роботическая мезоректумэктомия при раке прямой кишки, кривая обучения. <i>Проф. И.В. Хатьков</i>	
16:20–16:35	Экстралеваторная экстирпация прямой кишки в литотомической позиции – преимущества роботического комплекса. <i>К.м.н. Д.В. Гладышев</i>	
16:40–16:55	Интерсфинктерная резекция прямой кишки при нижеампулярном раке – так ли необходима эта операция? <i>Проф. П.В. Царьков</i>	
17:00–17:15	Торакоскопические резекции легких при метастатическом колоректальном раке. <i>Д.м.н. А.К. Аллахвердиев</i>	
17:20–17:35	Стратегия комбинированного лечения метастатического колоректального рака печени с применением периоперационной химиотерапии: надежды и опасения хирурга. <i>Д.м.н. Д.В. Сидоров</i>	
17:40–17:55	Трансанальные эндоскопические вмешательства при аденомах и аденокарциномах прямой кишки. <i>Проф. С.В. Васильев</i>	
18:00–18:30	Организационное совещание членов Общества специалистов по онкологической колопроктологии	

20 октября 2016 г.		БОЛЬШОЙ ЗАЛ
ВРЕМЯ	НАЗВАНИЕ ДОКЛАДА	
09:10–11:00	СЕКЦИЯ: Скрининг и ранняя диагностика колоректального рака Д.м.н. О.А. Малихова , проф. В.Т. Кохнюк , проф. И.В. Правосудов	
09:10–09:25	Значение МРТ в диагностике ранних форм рака прямой кишки. <i>К.м.н. С.С. Балясникова</i>	
09:30–09:45	Скрининг колоректального рака – новое решение вечной проблемы. <i>А.В. Андриянов</i>	
09:45–09:55	Зубчатые аденомы толстой кишки – эндоскопическая диагностика и тактика лечения. <i>Д.м.н. О.А. Малихова</i>	
10:00–10:15	Виртуальная колоноскопия как метод скрининга и лучевой диагностики колоректального рака. <i>Проф. В.Е. Сеницын</i>	

10:20–10:35	Анальная неоплазия – тихая эпидемия рака анального канала. <i>К.м.н. Б.Н. Башанкаев</i>
10:40–11:00	ДИСКУССИЯ
11:00–11:20	КОФЕ-БРЕЙК
11:20–13:00	СЕКЦИЯ: Молекулярные и биологические особенности колоректального рака. Д.м.н. Л.Н. Любченко, проф. Е.Н. Имянитов, д.м.н. Е.В. Артамонова
11:20–11:35	Аспекты молекулярной диагностики рака толстой кишки. <i>Проф. Е.Н. Имянитов</i>
11:40–11:55	Колоректальный рак на фоне наследственных полипозных синдромов. <i>К.м.н. А.С. Цуканов</i>
12:00–12:15	Можно ли предупредить развитие рака толстой кишки? <i>Д.м.н. А.А. Трякин</i>
12:20–12:35	Мультигенные панели для таргетного секвенирования при раке толстой кишки. <i>Д.м.н. Л.Н. Любченко</i>
12:35–12:45	ДИСКУССИЯ
13:00–14:00	Сателлитный симпозиум компании Мерк
14:00–15:40	СЕКЦИЯ: Перспективные направления в лечении больных колоректальным раком. Проф. Ю.А. Барсуков, проф. Г.А. Панышин, проф. С.И. Ткачев
14:00–14:15	Обзор клинических исследований колоректального рака в 2016 году. <i>К.м.н. С.С. Гордеев</i>
14:20–14:35	Современные подходы к лечению местно-распространенного рака прямой кишки. <i>К.м.н. Д.В. Кузьмичев</i>
14:40–14:55	Нестандартные схемы неоадьювантного лечения больных раком нижнеампулярного отдела прямой кишки. <i>Проф. В.Т. Кохнюк</i>
15:00–15:15	Современные стратегии 1 линии терапии метастатического колоректального рака. <i>Д.м.н. Е.В. Артамонова</i>
15:20–15:35	Резекции метастазов в печени при метастатическом колоректальном раке. <i>Проф. И.В. Сагайдак</i>
15:40–16:00	КОФЕ-БРЕЙК
16:00–18:50	СЕКЦИЯ: Устные постерные доклады. К.м.н. Р.Т. Аюпов, к.м.н. А.А. Иванников, д.м.н. А.О. Расулов, проф. Д.А. Хубезов
16:00–16:07	A prospective comparison between diffusion-weighted magnetic resonance imaging and multi-detector computed tomography in the staging of colorectal cancer/Проспективное сравнение магнитно-резонансной томографии в режиме DWI и мультиспиральной компьютерной томографии для стадирования колоректального рака. <i>Frederick Hong-Xiang Koh</i>
16:10–16:17	Should Young Patients with Hematochezia go for a Colonoscopy or Sigmoidoscopy?/Следует ли молодых пациентов с жалобами на кровь в кале направлять на сигмо- или колоноскопию? <i>Jingyu Ng</i>
16:20–16:27	T4N0 colon cancers should be treated like T3N1 disease/Пак толстой кишки T4N0 следует лечить так же, как и T3N1. <i>Dmitri Dolgunov</i>
16:30–16:37	Prognostic significance of preoperative levels of VEGF and standardly used tumor markers in patients with colorectal cancer/Прогностическая значимость дооперационного уровня VEGF и стандартно используемых опухолевых маркеров у больных колоректальным раком. <i>A. T. Petrov</i>
16:40–16:47	Анализ тактики лечения больных с осложненным раком толстой кишки в стационарах общей лечебной сети на региональном уровне. <i>К.м.н. С.Н. Щаева</i>
16:50–16:57	Хирургическое лечение больных с очаговыми поражениями печени. <i>Проф. Р.А. Алибегов</i>
17:00–17:07	Оценка течения послеоперационного периода при операциях на ободочной и прямой кишке: роль С-реактивного белка в рамках программы быстрой реабилитации пациентов. <i>А.А. Богданов</i>
17:10–17:17	Мини-инвазивная хирургия колоректального рака у больных старческого возраста. <i>С.А. Савчук</i>
17:20–17:40	КОФЕ-БРЕЙК

17:40–17:47	Мобилизация селезеночного изгиба при передних резекциях прямой кишки по поводу рака: безопасность и онкологическая обоснованность. <i>П.С. Прынь</i>
17:50–17:57	Гемигепатэктомия в лечении больных резектабельными метастазами колоректального рака в печени с неблагоприятным прогнозом. <i>Г. Мамонтов</i>
18:00–18:07	Опыт применения пластины ксеноперикардиальной «Кардиоплант» для пластики дефекта тазового дна после экстралеваторной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. <i>О.Н. Клычева</i>
18:10–18:17	Магнитно-резонансная оценка результатов неоадьювантной химиолучевой терапии больных раком прямой кишки. <i>Л.Р. Гуаишвили</i>
18:20–18:27	Сравнительный анализ непосредственных результатов лечения после открытых и лапароскопических резекций прямой кишки. <i>Н.А. Тарасов</i>
18:30–18:37	Комбинированное лечение местно-распространенного рака прямой кишки, опыт клиники. <i>Д.В. Ерыгин</i>
18:40–18:47	Периоперационные особенности микробиоценоза толстой кишки у больных колоректальным раком и методы их коррекции. <i>А.А. Захаренко</i>

20 октября 2016 г. МАЛЫЙ ЗАЛ

ВРЕМЯ НАЗВАНИЕ ДОКЛАДА

МАСТЕР-КЛАСС. Модераторы: к.м.н. Ю.Э. Сураева, проф. Т.П. Березовская

09:30–11:00	Основы магнитно-резонансной томографии рака прямой кишки: все, что нужно знать рентгенологу, хирургу, лучевому терапевту. <i>К.м.н. С.С. Балясникова</i>
11:00–11:20	КОФЕ-БРЕЙК

МАСТЕР-КЛАСС. Модераторы: д.м.н. А.В. Назаренко, к.м.н. В.В. Глебовская

11:20–13:00	Основные принципы лучевой терапии рака прямой кишки и анального канала (стандарты и исключения). <i>Проф. Diana Tait</i>
13:00–14:00	ЛАНЧ

МАСТЕР-КЛАСС: Лечение рака толстой кишки и анального канала. Д.м.н. Р.И. Тамразов, д.м.н. В.А. Алиев

14:00–14:30	Принципы хирургического лечения колоректального рака. <i>Проф. А.М. Карачун</i>
14:30–15:00	Современные основы лечения плоскоклеточного рака анального канала. <i>К.м.н. М.В. Черных</i>
15:00–15:30	Комбинированное лечение больных раком прямой кишки: когда и кому проводить? <i>Проф. А.А. Невольских</i>
15:30–16:00	Формирование кишечных стом: виды, осложнения, уход. <i>Д.м.н. М.Ю. Голубева</i>

21 октября 2016 г. БОЛЬШОЙ ЗАЛ

ВРЕМЯ НАЗВАНИЕ ДОКЛАДА

ТЕМА: Резекция ободочной кишки – западный и восточный подходы

09:20–09:50	Правосторонняя гемиколэктомия D2 и D3: сравнение технических особенностей. <i>Д.м.н. Р.И. Тамразов</i>
09:50–10:00	Представление пациентов. <i>Д.м.н. Р.И. Тамразов</i>
10:00	Трансляция из операционных РОНЦ. Модераторы: д.м.н. А.О. Расулов, проф. П.В. Царьков, проф. А.М. Карачун
	Лапароскопическая правосторонняя гемиколэктомия D2. Оперрующий хирург: проф. Amjad Parvaiz

	Лапароскопическая правосторонняя гемиколэктомия D3. <i>Оперирующий хирург: проф. Yosuke Fukunaga</i>
13:00–14:00	ЛАНЧ
14:00–15:40	СЕКЦИЯ: D3-диссекция при раке ободочной кишки – осознанная необходимость или хирургическое мастерство? Модераторы: д.м.н. А.О. Расулов , проф. Yosuke Fukunaga , проф. Е.С. Горобец , к.м.н. Р.Т. Аюпов
14:00–14:20	Laparoscopic colorectal cancer surgery: the Japanese perspective/Лапароскопическая хирургия колоректального рака: взгляд из Японии. <i>Проф. Yosuke Fukunaga</i>
14:20–14:40	Laparoscopic complete mesocolic excision – learning points/Лапароскопическая мезоколонэктомия: на что обращать внимание. <i>Д.м.н. Tan Ker Kan</i>
14:40–15:00	Laparoscopic management of locally advanced colorectal cancer and combined multivisceral laparoscopic resections/Лапароскопические мультивисцеральные резекции при местно-распространенном колоректальном раке. <i>Д.м.н. Kil Yeon Lee</i>
15:00–15:20	Анестезия и программа быстрого восстановления в хирургии колоректального рака. <i>Fidel Bayshev</i>
15:20–15:40	Хирургическое лечение колоректального рака: опыт внедрения лапароскопических технологий с ускоренной послеоперационной реабилитацией. <i>К.м.н. В.К. Лядов</i>
15:40	ЦЕРЕМОНИЯ НАГРАЖДЕНИЯ по результатам конкурса научных работ и ЗАКРЫТИЕ КОНГРЕССА