

Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

*Органосохраняющее
лечение
рака прямой кишки*

*Использование паклитаксела
в химиолучевой терапии
больных плоскоклеточным
раком анального канала:
пилотное исследование*

*Периоперационная
нутритивная поддержка
больных колоректальным
раком*

4

ТОМ 6
2016

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» — филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Обнинск, Россия)

4 ^{ТОМ 6}
'16

О С Н О В А Н В 2 0 1 0 Г .

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

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

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

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

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

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

**Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.**

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

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

Онкологическая
колопроктология. 2016. Том 6.
№ 4. 1–52

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2016

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 80011

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

Тираж 3000 экз.

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

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)

Парваиз Амжад, проф., директор Европейской школы роботической колоректальной хирургии (EARCS), руководитель отделения лапароскопической и роботической колоректальной хирургии клиники Champalimud Foundation (Лиссабон, Португалия), руководитель отделения колоректальной хирургии клиники Poole General Hospital (Пул, Великобритания)

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 Yury 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, branch of NMRRС at the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)

FOUNDED IN 2010

4 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 O.V. Goncharuk

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
ПН № 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 4. 1–52

© PH “ABV-Press”, 2016

Pressa Rossii catalogue index: 80011

Printed at the Mediacolor 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)

Parvaiz Amjad, Professor, Director of European Academy of Robotic Colorectal Surgery (EARCS), Head of Laparoscopic and Robotic Colorectal Surgery Champalimud Foundation (Lisbon, Portugal), Poole General Hospital (Poole, United Kingdom)

Содержание

От редакции 8

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.И. Овчинникова, С.С. Гордеев, Ю.Ю. Ковалева, В.А. Иванов, А.Б. Байчоров, А.О. Расулов
Периоперационная нутритивная поддержка больных колоректальным раком 9

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.О. Расулов, З.З. Мамедли, Д.В. Кузьмичев, Д.Х. Худоеров, Н.А. Козлов, Ю.Э. Сураева, С.С. Балясникова
Органосохраняющее лечение рака прямой кишки 13

С.С. Гордеев, В.А. Горбунова, С.И. Ткачев, В.В. Глебовская, Н.С. Бесова, Ю.Э. Сураева, М.Ю. Федянин, В.А. Иванов, В.С. Ананьев, А.Г. Малихов, А.О. Расулов
Использование паклитаксела в химиолучевой терапии
больных плоскоклеточным раком анального канала: пилотное исследование 18

А.О. Расулов, С.С. Гордеев, В.А. Иванов, Ю.А. Барсуков, А.Г. Малихов, А.Б. Байчоров, С.И. Ткачѳв, Е.Н. Козак
Короткий курс предоперационной лучевой терапии в комбинации с химиотерапией,
локальной гипертермией и пролонгированным интервалом до операции
в лечении рака прямой кишки: исследование II фазы 24

Г.А. Шишкина, Э.Г. Топузов, А.В. Петряшев, Д.А. Власов
Лечебная тактика при колоректальном раке, осложненном декомпенсированным
нарушением кишечной проходимости и диастатическим разрывом толстой кишки 31

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Р.И. Тамразов, Ю.А. Барсуков, А.В. Николаев, С.С. Гордеев
Тактика сфинктеросохраняющей хирургии при местно-распространенном раке прямой кишки
ультранизкой локализации с поражением латеральной группы лимфатических узлов:
клиническое наблюдение 38

А.О. Расулов, В.А. Алиев, Д.В. Подлужный, И.Ш. Татаев, Х.Э. Джумабаев, А.И. Овчинникова, Ю.Ю. Ковалева, А.Б. Байчоров, О. Рахимов
Симультанная гибридная лапароскопическая экстирпация прямой кишки
и открытая резекция печени при раке с синхронными отдаленными метастазами
(клиническое наблюдение) 45

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 52

Contents

Editorial	8
LITERATURE REVIEW	
<i>A.I. Ovchinnikova, S.S. Gordeev, Yu. Yu. Kovaleva, V.A. Ivanov, A.B. Baichorov, A.O. Rasulov</i> Perioperative nutritional support of patients with colorectal cancer	9
ORIGINAL REPORT	
<i>A.O. Rasulov, Z.Z. Mamedli, D.V. Kuz'michev, D.H. Khudoerov, N.A. Kozlov, Yu. E. Suraeva, S.S. Balyasnikova</i> Organ saving treatment of rectal cancer	13
<i>S.S. Gordeev, V.A. Gorbunova, S.I. Tkachev, V.V. Glebovskaya, N.S. Besova, Yu. E. Suraeva, M. Yu. Fedyanin, V.A. Ivanov, V.S. Anan'ev, A.G. Malikhov, A.O. Rasulov</i> The use of paclitaxel in chemoradiotherapy of patients with squamous cell carcinoma of the anal canal: a pilot study	18
<i>A.O. Rasulov, S.S. Gordeev, V.A. Ivanov, A.G. Malikhov, Yu.A. Barsukov, A.B. Baichorov, S.I. Tkachev, E.N. Kozak</i> Preoperative short-course radiotherapy combined with chemotherapy, local hyperthermia and delayed surgery in treatment of rectal cancer: phase II trial	24
<i>G.A. Shishkina, E.G. Topuzov, A.V. Petryashev, D.A. Vlasov</i> Treatment strategy for colorectal cancer complicated with decompensated intestinal obstruction and diastatic perforation of the colon	31
CASE REPORT	
<i>R.I. Tamrazov, Yu.A. Barsukov, A.V. Nikolaev, S.S. Gordeev</i> Tactics sphincter sparing surgery in locally-advanced rectal ultra-low localisation with a lesion of the lateral group lymph nodes: clinical cases	38
<i>A.O. Rasulov, V.A. Aliev, D.V. Podluzhnyy, I.Sh. Tataev, H.E. Dzhumbaev, A.I. Ovchinnikova, Yu. Yu. Kovaleva, A.B. Baichorov, O. Rahimov</i> Simultaneous hybrid laparoscopic rectum extirpation and open liver resection in case of cancer with synchronous distant metastases: a case report	45
INFORMATION FOR AUTHORS	52

От редакции

Многоуважаемые коллеги!

Подходит к концу еще один год, для нашей редакции это год сотрудничества с коллегами, авторами научных материалов, которые мы отбираем, дорабатываем, обсуждаем — как до, так и после их публикации. Это совместный труд, и жизнь журнала в равной степени зависит как от организаторов и рецензентов с нашей стороны, так и от Вашего энтузиазма и Вашей поддержки. За это время на страницах издания мы успели познакомиться с новыми авторами, укрепить отношения с теми, кто регулярно выбирает наш журнал для представления своих научных работ. При этом для национального издания одинаково важны и исследования, посвященные новейшим методикам, и те, которые концентрируются на анализе состояния медицинской помощи в отдельных регионах. Ведь нашей задачей является не только способствование внедрению современных технологий, но и создание объективной картины научных достижений в нашей области.

В заключительном для этого года выпуске мы решили сконцентрироваться на наиболее актуальных вопросах онкопроктологии, которые меняют облик специальности в последние годы: модификации режимов предоперационного лечения больных раком прямой кишки, использование периоперационной химиотерапии вместо послеоперационной, тактика наблюдения и ожидания, ускоренная реабилитация пациентов после хирургического лечения, возможности комплексного сфинктеросохраняющего лечения и использование минимально инвазивных технологий в нестандартных клинических ситуациях. Безусловно, в одном выпуске журнала невозможно охватить все те изменения, которые происходят со специальностью в настоящее время, но мы надеемся, что нашим читателям будет интересно ознакомиться с отобранными нами материалами.

Как обычно, мы ждем Ваших отзывов и предлагаем участвовать в жизни нашего журнала не только в качестве читателей, но и авторов материалов.

*Искренне Ваша,
редакционная коллегия*

Периоперационная нутритивная поддержка больных колоректальным раком

А.И. Овчинникова, С.С. Гордеев, Ю.Ю. Ковалева, В.А. Иванов, А.Б. Байчоров, А.О. Расулов

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

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

В данной статье рассматриваются вопросы назначения периоперационной нутритивной поддержки больным колоректальным раком. Спецификой данной группы является исходно высокая доля пациентов с нарушениями питания, а также невозможность возвращения к полноценному обычному режиму питания в раннем послеоперационном периоде. Своевременное назначение лечебного питания позволяет снизить риски послеоперационных осложнений и смертности у данной категории больных. Энтеральная поддержка связана с меньшим риском послеоперационных осложнений и должна применяться у большинства пациентов.

Ключевые слова: ускоренная реабилитация пациентов, лечебное питание, нутритивный статус

DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-4-9-12

Perioperative nutritional support of patients with colorectal cancer

A.I. Ovchinnikova, S.S. Gordeev, Yu. Yu. Kovaleva, V.A. Ivanov, A.B. Baichorov, A.O. Rasulov

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

The article is devoted to some issues of perioperative nutritional support of patients with colorectal cancer. This group is usually characterized by high proportion of patients with nutritional disorders and impossibility of quick return to usual good nutrition in the early postoperative period. Timely administration of medical nutrition reduces the risks of postoperative complications and death among these patients. Enteral support is associated with lower risk of postoperative complications and should be used in most of the patients.

Key words: enhanced patients' recovery, medical nutrition, nutritional status

Введение

Влияние нутритивного статуса на периоперационные риски у пациентов, которым проводится хирургическое лечение, известно давно. Еще в 1936 г. было опубликовано 1-е исследование, в котором было показано 10-кратное повышение послеоперационной смертности у пациентов с недостатком питания, которым выполняли операции по поводу язвенной болезни желудка [1]. В условиях современной медицины столь высокие показатели, безусловно, нивелируются возможностями медикаментозной, интенсивной терапии и реабилитации. Но оптимальная нутритивная поддержка остается одним из основных залогов гладкого течения послеоперационного периода. Так, у больных раком ободочной и прямой кишки с исходной гипоальбуминемией риск послеоперационных осложнений повышен в 3 раза по сравнению с остальными [2]. Проблема является очень распространенной. До 40 % пациентов, поступающих для стационарного лечения, имеют исходный недостаток питания [3]. С учетом специфики заболевания, у больных колоректальным раком этот процент является наиболее высоким [2]. По данным V. Shprata и соавт., он может достигать 84,9 % [4]. На сегодняшний день разработан целый ряд рекомендаций по оценке нутритивного статуса и пери-

операционной нутритивной поддержке [5, 6], однако они до сих пор не вошли в практику всех стационаров, а осведомленность специалистов об их значении является низкой. Оптимальным является участие в работе хирургической клиники специалиста по питанию, но в современных условиях далеко не каждый центр может себе это позволить, и данную роль приходится частично принимать работникам поликлинического звена и лечащим врачам в стационарах. В данной публикации мы рассмотрим ключевые аспекты периоперационной нутритивной поддержки у пациентов, подвергнутых хирургическому лечению с отдельным акцентом на специфику работы с больными колоректальным раком.

Догоспитальный этап. Скрининг

Подготовка к хирургическому лечению должна начинаться уже при первом обращении пациента в поликлинику. Если не считать случаи экстренной госпитализации (когда оптимальная подготовка пациента невозможна по определению), подавляющее большинство больных, у которых предполагается диагноз колоректального рака, обращаются за помощью в специализированные центры. На поликлиническом этапе проводится уточняющая диагностика, но исходные показания для хирургического

лечения очевидны и сравнительно редко подвергаются пересмотру. В этих условиях важно раннее выявление и коррекция нутритивного статуса.

Для выявления пациентов с низким нутритивным статусом не требуется использования сложных инструментов. Для профессиональной оценки было разработано множество шкал, ряд из которых были валидированы в клинических исследованиях. Это Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002), Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), Malnutrition Screening Tool (MST) и Mini Nutritional Assessment (MNA), Subjective Global Assessment (SGA), PatientGenerated Subjective Global Assessment (PG-SGA) [5, 7]. Наиболее высокую чувствительность и специфичность показала шкала MST — ее чувствительность составила более 90 % в 3 из 4 проведенных исследований, а специфичность — более 90 % в 2 из 4 исследований [7]. Другой причиной ее популярности является простота — в ней оценивается всего 2 параметра: потеря массы тела и снижение аппетита. Согласно этой шкале допускается только снижение веса не более 5 кг при сохранении аппетита или нарушение аппетита без потери веса. Во всех остальных случаях пациенту ставится диагноз снижения нутритивного статуса [8].

Шкала MUST включает 3 параметра, за каждый начисляется от 0 до 2 баллов: индекс массы тела (ИМТ) 18,5–19,9 кг/м² (1 балл), < 18,5 кг/м² (2 балла) или больше 19,9 кг/м² (0 баллов); потеря массы тела за последние 3–6 мес 5–10 % (1 балл), < 5 % (0 баллов) или больше 10 % (2 балла); острое состояние или вероятная невозможность перорального питания в течение более 5 дней — 2 балла. Пациентам с суммой баллов, большей или равной 2, выставляется диагноз недостатка питания [9].

Общество ESPEN рекомендует в условиях специализированных клиник пользоваться шкалой NRS 2002. Данная шкала позволяет одновременно оценить степень нарушения питания и планируемое лечение. Так, больные колоректальным раком, готовящиеся к хирургическому лечению, подходят под категорию «обширные хирургические вмешательства на брюшной полости». Для них показаниями к активной нутритивной поддержке являются минимальные изменения питания: потеря веса более 5 % в течение 3 мес и/или уменьшение потребляемой пищи до 50–75 % в течение последней недели и/или снижение ИМТ < 20,5 кг/м² [10].

Можно отметить, что порог постановки диагноза недостатка питания во всех шкалах весьма низкий. Не в последнюю очередь это обусловлено тем, что гипердиагностика и связанное с ней потенциально избыточное назначение энтерального питания не имеют побочных эффектов, в то время как игнорирование проблемы может значительно повысить риски лечения. Так, для пожилых пациентов, у которых чаще отмечаются нарушения питания и для которых возможные последствия представляют большую угрозу, разработаны

специальные шкалы оценки нутритивного статуса, такие как MNA-SF. В данной шкале, помимо стандартных параметров, оцениваются подвижность пациентов, наличие нейрофизиологических нарушений, острых заболеваний в течение 3 мес до скрининга [11].

Объективно, что в условиях клиник с большим потоком пациентов внедрение даже наиболее простых шкал оценки пациентов может представлять технические трудности. Эта проблема широко распространена и признается даже специалистами, ответственными за разработку клинических рекомендаций ESPEN. Так, в качестве альтернативы различным анкетам допустимой является постановка диагноза недостатка питания на основании одного из 2 критериев — ИМТ < 18,5 кг/м² или сочетание потери веса (любой выраженности) с любым снижением ИМТ или индекса безжировой массы (FFMI) [12].

Для справедливости следует отметить, что и в клинических исследованиях, демонстрирующих важность контроля нутритивного статуса, редко используются показатели специализированных шкал. В большинстве ретроспективных исследований для отбора пациентов с низким нутритивным статусом используются один или несколько из следующих параметров:

1) гипоальбуминемия — снижение уровня альбумина в сыворотке крови < 3,5 г/дл свидетельствует о недостатке питания. При оценке по этому параметру выявляется наибольший процент пациентов с нарушениями питания. Следует учитывать, что уровень альбумина напрямую не отражает нутритивный статус, но связан также с тяжестью заболевания, паранеопластическими процессами и должен интерпретироваться только в сочетании с клиническими данными. Тем не менее у больных колоректальным раком гипоальбуминемия является независимым фактором прогноза послеоперационных осложнений [13, 14];

2) потеря веса более 10 % в течение 6 мес до операции;

3) ИМТ < 18,5 кг/м².

Безусловно, этих критериев недостаточно для полноценного исследования нутритивного статуса, но в условиях дефицита времени на поликлинический прием пациента и недоступности другого инструментария они могут служить в качестве минимального диагностического набора.

Догоспитальный этап.

Коррекция нутритивного статуса

В идеальной ситуации выявленных в результате скрининга пациентов группы высокого риска должен консультировать диетолог или специализированная медицинская сестра. Назначается план нутритивного лечения и, в зависимости от сроков проведения операции, контролируется эффективность его выполнения. Для эффективного мониторинга могут потребоваться дополнительные лабораторные и инструментальные обследования, начиная с оценки уровня белков сыворотки крови, степени миодистрофии и заканчивая оценкой

связанных состояний, таких как утомляемость и депрессия. Полноценный мониторинг нутритивного лечения требует активной работы врачей нескольких специальностей.

На практике приоритетным у больных колоректальным раком является проведение хирургического вмешательства в сжатые сроки. Задача специалиста, назначающего лечебное питание в данной ситуации, — максимально раннее начало коррекции нутритивного статуса и выбор оптимального вида лечебного питания. Своевременная коррекция нутритивного статуса позволяет достоверно снизить риск послеоперационных инфекционных осложнений и несостоятельности анастомоза [15]. D.L. Witzberg и соавт. в метаанализе 14 исследований пациентов, которым выполнялись различные хирургические вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта, продемонстрировали снижение риска несостоятельности анастомоза на 46 % у исходно истощенных пациентов, которым было назначено энтеральное питание в периоперационном периоде [16]. Оптимальные сроки начала нутритивной поддержки — 7–10 дней до планируемой операции [17, 18]. Соблюдение таких сроков бывает выполнимо при условии раннего выявления нарушений питания, так как в это же время может проводиться уточняющая диагностика и другие виды предоперационной подготовки. В рекомендациях ESPEN говорится о целесообразности увеличения этого срока до 14 дней, при этом питание имеет смысл назначать не только пациентам с исходными признаками истощения, но и больным, для которых невозможно будет полноценное питание в раннем послеоперационном периоде [19]. Практические все больные колоректальным раком подходят под эти критерии.

Предоперационный этап

Голодание в течение 12–24 ч до операции (или с полуночи) широко практиковалось и продолжает практиковаться в ряде клиник в целях предотвращения аспирации желудочного содержимого. Кокрановский метаанализ 22 рандомизированных исследований не продемонстрировал, что данный метод профилактики осложнений имеет какую-либо эффективность. Прием светлых жидкостей до 2 ч перед операцией и твердой пищи в течение 6 мес до операции является безопасным [20]. Дополнительно в программы ускоренной реабилитации включается использование сладких напитков, содержащих 12 % раствор карбогидратов (глюкозы), у пациентов, не страдающих сахарным диабетом [17, 18]. Это позволяет снизить выраженность стрессовой инсулинорезистентности, потерю белка, голод, тревогу [21, 22]. В этих же целях возможно использование накануне операции специализированного лечебного высокобелкового энтерального питания, объем которого составляет 125–250 мл (такого как Нутридринк Компакт Протеин, производитель Нутриция Эдванс, 1 или 2 бутылки). При этом лечебное питание

накануне операции показано всем пациентам вне зависимости от исходного нутритивного статуса [23, 24].

Послеоперационный период

В раннем послеоперационном периоде у всех больных колоректальным раком отсутствует возможность полноценного возвращения к обычной диете. В связи с этим лечебное питание показано абсолютно всем пациентам, вне зависимости от исходного нутритивного статуса. Стандартные сроки использования лечебного питания составляют 4 сут, дальнейший режим зависит от способности пациента вернуться к регулярному питанию обычными продуктами [18, 25]. Использовать энтеральное лечебное питание можно уже через 6 ч после операции. В дальнейшем пациенту показано применение 2–3 бутылок (250–375 мл) высокобелкового лечебного питания в день (например, Нутридринк Компакт Протеин, производитель Нутриция Эдванс). Голодание после операции не должно практиковаться, так как может осложнить течение послеоперационного периода [19, 26, 27]. Решение о сроках использования лечебного питания должно приниматься индивидуально, с учетом нутритивного статуса пациента и возможности возвращения к обычной диете. В случаях, когда возвращение к обычной диете по различным причинам задерживается, допустимо продолжение использования лечебного питания и в амбулаторных условиях.

Для восполнения энергетических потерь после операции потенциально могут использоваться 2 вида питания — парентеральное и энтеральное. Исторически хирурги отдавали предпочтение первому из-за потенциальной опасности, связанной с ранним прохождением пищи через зоны анастомоза. В клинических исследованиях, напротив, было продемонстрировано, что использование энтерального питания достоверно снижает риск послеоперационных, в первую очередь инфекционных, осложнений по сравнению с парентеральным. По данным метаанализа 27 исследований, в которые вошли в общей сложности данные 1828 пациентов, риск инфекционных осложнений снижается на 36 % (отношение рисков 0,64; 95 % доверительный интервал 0,54–0,76) [28]. Таким образом, при технической возможности в послеоперационном периоде следует отдавать предпочтение использованию энтерального лечебного питания в течение не менее 4 дней.

Заключение

Использование энтерального лечебного питания является на сегодняшний день неотъемлемой частью периоперационного лечения пациента, особенно в условиях использования протоколов ускоренной реабилитации [29]. Нарушения нутритивного статуса в той или иной степени встречаются у большинства больных колоректальным раком либо исходно, либо в результате ограничения диеты в послеоперационном периоде. Особенное значение нутритивная поддержка

имеет для пациентов, которые в течение периоперационного периода не могут поддерживать адекватный объем питания более 14 дней. В рандомизированном исследовании было продемонстрировано повышение смертности в этой подгруппе больных [30]. Недостаток питания является независимым фактором прогноза послеоперационных осложнений [4, 31, 32]. Их частота может повышаться до 3 раз в случае отказа от нутритивной поддержки у исходно истощенных пациентов (отношение рисков 3,0; 95 % доверительный интервал 10,9–8,56)

[28]. Кроме того, по данным С. Mosquera и соавт., у пациентов с исходно нескорректированным нутритивным статусом достоверно повышаются сроки госпитализации (отношение шансов 1,67) и стоимость лечения (отношение шансов 2,49) [33].

При этом коррекция недостатка питания обычно не требует значительных усилий, ключевыми в данном вопросе являются своевременная диагностика проблемы, максимально раннее проведение нутритивного скрининга и начало предоперационной подготовки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Studley H.O. Percentage of weight loss: a basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. 1936. *Nutr Hosp* 2001;16(4):141–3.
2. Hu W.H., Cajas-Monson L.C., Eisenstein S. et al. Preoperative malnutrition assessments as predictors of postoperative mortality and morbidity in colorectal cancer: an analysis of ACS-NSQIP. *Nutr J* 2015;14:91.
3. McWhirter J. P., Pennington C.R. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *BMJ* 1994;308(6934):945–8.
4. Shpata V., Prendushi X., Kreke M. et al. Malnutrition at the time of surgery affects negatively the clinical outcome of critically ill patients with gastrointestinal cancer. *Med Arch* 2014;68(4):263–7.
5. Arends J., Bachmann P., Berdz H. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 2016.
6. August D.A., Huhmann M.B. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33(5):472–500.
7. Skipper A., Ferguson M., Thompson K. et al. Nutrition screening tools: an analysis of the evidence. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36(3):292–8.
8. Ferguson M., Capra S., Bauer J., Banks M. Development of a valid and reliable malnutrition screening tool for adult acute hospital patients. *Nutrition* 1999;15(6):458–64.
9. Stratton R.J., Hackston A., Longmore D. et al. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the “malnutrition universal screening tool” (“MUST”) for adults. *Br J Nutr* 2004;92(5):799–808.
10. Kondrup J., Rasmussen H.H., Hamberg O. et al. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003;22(3):321–36.
11. Kaiser M.J., Bauer J.M., Ramsch C. et al. Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): a practical tool for identification of nutritional status. *J Nutr Health Aging* 2009;13(9):782–8.
12. Cederholm T., Bosaeus I., Barazzoni R. et al. Diagnostic criteria for malnutrition – An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr* 2015;34(3):335–40.
13. Truong A., Hanna M.H., Stamos M.J. et al. Implications of preoperative hypoalbuminemia in colorectal surgery. *World J Gastrointest Surg* 2016;8(5):353–62.
14. Kudsk K.A., Tolley E.A., DeWitt R.S. et al. Preoperative albumin and surgical site identify surgical risk for major postoperative complications. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003;27(1):1–9.
15. Gustafsson U.O., Ljungqvist O. Perioperative nutritional management in digestive tract surgery. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14(5):504–9.
16. Waitzberg D.L., Saito H., Plank L.D. et al. Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support. *World J Surg* 2006;30(8):1592–604.
17. Gustafsson U.O., Scott M.J., Schwenk W. et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations. *World J Surg* 2013;37(2):259–84.
18. Nygren J., Thaker J., Carli F. et al. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations. *World J Surg* 2013;37(2):285–305.
19. Weimann A., Braga N., Harsanyi L. et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr* 2006;25(2):224–44.
20. Brady M., Kinn S., Stuart P. Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD004423.
21. Nygren J. The metabolic effects of fasting and surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006;20(3):429–38.
22. Crowe P.J., Dennison A., Royle G.T. The effect of pre-operative glucose loading on postoperative nitrogen metabolism. *Br J Surg* 1984;71(8):635–7.
23. Fearon K.C., Luff R. The nutritional management of surgical patients: enhanced recovery after surgery. *Proc Nutr Soc* 2003;62(4):807–11.
24. Henriksen M.G., Hansen H.V., Hessov I. Early oral nutrition after elective colorectal surgery: influence of balanced analgesia and enforced mobilization. *Nutrition* 2002;18(3):263–7.
25. Gustafsson U.O., Scott M.J., Schwenk W. et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations. *Clin Nutr* 2012;31(6):783–800.
26. Feo C.V., Romanini B., Sortini D. et al. Early oral feeding after colorectal resection: a randomized controlled study. *ANZ J Surg* 2004;74(5):298–301.
27. Petrelli N.J., Stulc J.R. Nasogastric decompression following elective colorectal surgery: a prospective randomized study. *Am Surg* 1993;59(10):632–5.
28. Braunschweig C.L., Levi P., Sheean P.M. et al. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001;74(4):534–42.
29. Bharadwaj S., Trivax B., Tandon P. et al. Should perioperative immunonutrition for elective surgery be the current standard of care? *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2016;4(2):87–95.
30. Sandstrom R., Drott C., Hylander A. et al. The effect of postoperative intravenous feeding (TPN) on outcome following major surgery evaluated in a randomized study. *Ann Surg* 1993;217(2):185–95.
31. Correia M.I., Caiaffa W.T., da Silva A.L., Waitzberg D.L. Risk factors for malnutrition in patients undergoing gastroenterological and hernia surgery: an analysis of 374 patients. *Nutr Hosp* 2001;16(2):59–64.
32. Bozzetti F., Gianotti L., Braga M. et al. Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: the joint role of the nutritional status and the nutritional support. *Clin Nutr* 2007;26(6):698–709.
33. Mosquera C., Koutlas N.J., Edwards K.S. et al. Impact of malnutrition on gastrointestinal surgical patients. *J Surg Res* 2016;205(1):95–101.

Органосохраняющее лечение рака прямой кишки

А.О. Расулов¹, З.З. Мамедли¹, Д.В. Кузьмичев¹, Д.Х. Худоев¹, Н.А. Козлов²,
Ю.Э. Сураева³, С.С. Балясникова⁴

¹Отделение онкопроктологии;

²отделение патоморфологии;

³отделение лучевой диагностики ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478
Москва, Каширское шоссе, 23;

⁴отделение лучевой диагностики Royal Marsden Hospital; Лондон, Великобритания

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

Цель работы — изучить результаты лечения больных раком прямой кишки с полным клиническим ответом после проведенной неоадъювантной химиолучевой терапии (ХЛТ) с консолидирующей химиотерапией (ХТ) при выжидательной тактике с активным динамическим наблюдением.

Материалы и методы. В период с 2013 по 2016 г. 130 пациентов с раком нижне- и среднеампулярного отделов прямой кишки стадий T2N0–1M0–T3_(CRM+)–4N0–2M0 вошли в исследование. ХЛТ проводили фракциями по 2 Гр до суммарной очаговой дозы 50–54 Гр на фоне приема капецитабина 850 мг/м²/сут в дни облучения. В период 12 нед после окончания ХЛТ пациентам проводилась консолидирующая ХТ по схеме CapOx (2 курса, капецитабин 2000 мг/м² в течение 14 дней и оксалиплатин 130 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 нед).

Результаты. Из 130 пациентов у 21 зарегистрирован полный клинический ответ. За период наблюдения (медиана 14,6 мес) все больные живы без признаков локорегионарного рецидивирования или прогрессирования заболевания.

Выводы. Предварительные результаты нашего исследования показали онкологическую безопасность органосохраняющего лечения больных раком прямой кишки с полным клиническим ответом после неоадъювантной ХЛТ при строгом соблюдении критериев отбора и активном динамическом наблюдении, включающем эндоскопическое исследование и магнитно-резонансный контроль. Для окончательных выводов требуются дальнейшие исследования. Вероятность полного клинического ответа выше у пациентов с ранними стадиями рака прямой кишки.

Ключевые слова: рак прямой кишки, неоадъювантная химиолучевая терапия, консолидирующая химиотерапия, полный клинический ответ, трансанальная эндоскопическая микрохирургия

DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-4-13-17

Organ saving treatment of rectal cancer

A.O. Rasulov¹, Z.Z. Mamedli¹, D.V. Kuz'michev¹, D.H. Khudoerov¹,
N.A. Kozlov², Yu.E. Suraeva³, S.S. Balyasnikova⁴

¹Department of Colorectal Cancer;

²Department of Pathomorphology;

³Department of Diagnostic Imaging, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23 Kashirskoe Shosse,
Moscow 115478, Russia;

⁴Department of Diagnostic Imaging Royal Marsden Hospital; London, UK

Objective: to evaluate the results of “watch and wait” approach for rectal cancer patients with complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) followed by consolidation chemotherapy.

Materials and methods. Between 2013 and 2016, 130 patients who were diagnosed with stage T2N0–1M0–T3_(CRM+)–4N0–2M0 middle and low rectal cancer were treated by CRT (single dose 2 Gy to a total dose 50–54 Gy with concomitant capecitabine 850 mg/m²/day of radiotherapy) with consolidation chemotherapy (CapOx) (capecitabine 2000 mg/m² 14 days and oxaliplatin 130 mg/m² intravenous once in 3 weeks).

Results. 21 patient showed complete clinical response. During the time of observation (median 14.6 month) all patients alive without signs of recurrence and progression.

Conclusion. Preliminary results showed that organ saving treatment for rectal cancer patients with a complete clinical response is oncologically safe when followed by strict selection criteria and active follow-up, including endoscopy and magnetic resonance imagin. Future investigation is needed to justify this statement. Probability of complete response is higher for early stages of rectal cancer.

Key words: rectal cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, consolidation chemotherapy, complete clinical response, transanal endoscopic microsurgery

Введение

Интегрирование в клиническую практику пролонгированного курса предоперационной химиолучевой терапии (ХЛТ) с последующим хирургическим лечением при местно-распространенном раке прямой кишки позволило увеличить частоту регрессии опухоли и радикальных операций и снизить частоту возникновения местных рецидивов, что привело к улучшению отдаленных результатов лечения [1]. Лучевая терапия подавляет пролиферативную активность опухолевых клеток и приводит к их гибели. Достижение суммарной очаговой дозы 44 Гр и выше в комбинации с препаратами фторпиримидинового ряда при раке прямой кишки приводит к значительному снижению способности опухоли к метастазированию [2, 3]. При этом канцероцидный эффект ионизирующего излучения проявляется не только в первичной опухоли, но и в метастатических лимфатических узлах, попадающих в зону облучения, что в результате приводит к снижению стадии (downstaging) [4]. У пациентов с радиочувствительными опухолями регрессия может достичь полного клинического и патоморфологического ответа, что сопровождается тотальным замещением опухоли фиброзными тканями. Выполнение хирургического вмешательства в таком случае, по мнению некоторых авторов, является излишним, подвергаящим пациента рискам, связанным с осложнениями, послеоперационной летальностью, нарушениями мочеполовой функции и формированием постоянной колостомы [5, 6].

Таким образом, целесообразность выполнения хирургического вмешательства у пациентов с полной клинической регрессией опухоли является спорной [7]. Альтернативой этому, по немногочисленным данным литературы, является выжидательная тактика с активным динамическим наблюдением (watch and wait approach) [8].

Целью данного проспективного когортного исследования было изучить отдаленные результаты лечения больных раком прямой кишки с полным клиническим ответом после неoadьювантной ХЛТ при выжидательной тактике с активным динамическим наблюдением.

Материалы и методы

В отделении онкопроктологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 2013 г. проводится проспективное исследование по изучению эффективности неoadьювантной ХЛТ с консолидирующей химиотерапией (ХТ) в комплексном лечении местно-распространенного рака прямой кишки. В исследование включались мужчины и женщины старше 18 лет с гистологически верифицированным аденогенным раком прямой кишки, стадией опухолевого процесса T3_(CRM+)–4N0–2M0, локализацией опухоли в ниже- и среднеампулярном отделах прямой кишки; пациенты со стадией T2N0–1M0 включались в исследование при нижеампулярной локализации опухоли. Критериями исключения являлись возраст старше

75 лет, первично-множественные опухоли, лучевая терапия или ХТ в анамнезе, установленный диагноз диффузного семейного полипоза или синдрома Линча.

ХЛТ проводили по следующей схеме: 25–27 фракций лучевой терапии по 2 Гр на фоне приема капецитабина в суточной дозе 1700 мг/м² в дни облучения. После завершения облучения выполняли 2 курса ХТ в режиме CapOx (оксалиплатин 130 мг/м² внутривенно 1 раз в 21 день, капецитабин 2000 мг/м² в течение 14 дней, перерыв 7 дней) с последующей оценкой эффекта лечения через 12 нед после окончания ХЛТ.

Степень регрессии опухоли оценивали по результатам комплексного осмотра, включающего пальцевое ректальное исследование, видеоректоскопию и магнитно-резонансную томографию (МРТ) малого таза. Всем пациентам магнитно-резонансное (МР) исследование проводили дважды: до лечения и через 12 нед после проведенного курса ХЛТ. На T2-изображениях высокого разрешения специалистами оценивались изменения в леченой опухоли. Для оценки МР-степени регресса опухоли использовали модифицированную шкалу Mandard и в заключениях фиксировали предполагаемую степень регресса [9, 10]. Полное отсутствие макроскопических признаков опухоли по данным МРТ как в участках первичной опухоли, так и в мезоректальной клетчатке расценивалось как полный МР-ответ.

Признаками полной регрессии опухоли считали: отсутствие макроскопических признаков опухоли, язвенного дефекта или стеноза, допустимым считалось наличие незначительного возвышения, рубцовой площадки, покрытой эпителием, телеангиэктазий. Наличие признаков полного клинического ответа являлось основанием для выбора выжидательной тактики с активным динамическим наблюдением. С такими пациентами проводилась индивидуальная беседа, в которой разъяснялись все преимущества и риски данного подхода.

При наличии сомнений в полноте клинического ответа выполняли трансанальное эндоскопическое удаление остаточной опухоли. По результатам патоморфологического исследования при подтверждении полного патоморфологического ответа (ypT0) или хорошего ответа (ypT1sm1) принимали решение о продолжении динамического наблюдения. Инвазия опухоли за пределы верхней трети подслизистого слоя (ypT1sm2–ypT2) служила показанием для радикальной операции.

В дальнейшем пациентам назначали завершение курса ХТ по вышеуказанной схеме CapOx (всего 8 курсов, или 6 мес лечения после завершения ХЛТ) с последующей оценкой эффекта лечения через 12 нед. При отсутствии признаков роста опухоли продолжали динамическое наблюдение каждые 3 мес, включающее пальцевое ректальное и эндоскопическое исследование прямой кишки, МРТ малого таза, рентгенологическое

исследование или компьютерную томографию (КТ) грудной клетки, ультразвуковое исследование или КТ брюшной полости.

Результаты

В исследование эффективности пролонгированного курса ХЛТ с 2 курсами консолидирующей ХТ по схеме CapOx вошли 130 пациентов с раком прямой кишки. Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице. Запланированный курс ХЛТ проведен всем пациентам, у 1 из них диарея сочеталась с кардиальной токсичностью после 1-го курса консолидирующей ХТ, в связи с чем 2-й курс был отменен. Токсичность III степени развилась у 14 (10,8 %) больных. Токсичности IV степени тяжести не зарегистрировано.

В исследование эффективности выжидательной тактики с активным динамическим наблюдением больных с полным клиническим ответом был включен 21 пациент (см. таблицу).

Характеристика пациентов с раком прямой кишки

Стадия	Число пациентов, n (%)	Полный патоморфологический ответ, n (%)	Полный клинический ответ, n (%)	Полный патоморфологический и клинический ответ
mrT2N0–1	6 (4,6)	0 (0)	5 (83,3)	5 (83,3)
mrT3N0–2	54 (41,5)	10 (18,5)	11 (20,4)	21 (38,8)
mrT4N0–2	70 (53,8)	8 (11,4)	5 (7,1)	13 (18,6)
<i>Всего</i>	<i>130 (100)</i>	<i>18 (13,8)</i>	<i>21 (16,1)</i>	<i>39 (30,0)</i>
Характеристика	Значение			
Возраст, лет	59 (медиана 42–67)			
Мужчины/женщины	75/55			
Локализация, см от края ануса	4 (медиана 1–8)			

Локальное иссечение остаточной опухоли методом трансанальной эндомикрочирургии для морфологической оценки было выполнено 8 пациентам, при этом у 7 из них был диагностирован полный патоморфологический ответ (урT0), у 1 установлено наличие опухолевой ткани в пределах мышечного слоя (урT2) и в сроки до 4 нед после трансанальной эндоскопической операции выполнена лапароскопическая низкая резекция прямой кишки. Медиана наблюдения больных с полным клиническим ответом составила 14,6 мес, при этом все пациенты живы и ни у одного из них при тщательном динамическом наблюдении (каждые 3 мес) не выявлено локорегионарного рецидива или прогрессирования заболевания.

Обсуждение

После ХЛТ полный патоморфологический ответ регистрируется, по разным данным, в 8–30 % случаев [11], полный клинический ответ (complete clinical response) подразумевает отсутствие остаточных признаков заболевания (опухоли) после неoadьювантной ХЛТ. Несмотря на кажущуюся простоту названия, определение «полный клинический ответ» может быть интерпретировано по-разному. Многие авторы согласны, что в большинстве случаев присутствует некоторый объем рубцовой ткани на месте ранее имевшейся опухоли даже при достижении полного клинического ответа. Это может быть выявлено при видеоректоскопии и представляет собой «площадку» размером до 0,5 см белого цвета, не всегда определяемую при пальцевом ректальном исследовании. Наличие язвенного дефекта и/или экзофитного компонента должно классифицироваться как неполный клинический ответ [12].

А. Habr-Gama и соавт. показали следующие отдаленные результаты при сравнении 2 групп пациентов — с неполным клиническим ответом, которым выполняли радикальные резекции, и с полным клиническим ответом, в отношении которых велось динамическое наблюдение: 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила 88 и 83 % соответственно в 1-й группе и 100 и 92 % во 2-й [13]. Частота локальных рецидивов составила 11 % в группе полного клинического ответа. При этом было показано, что у части больных продолженный рост опухоли отмечается в сроки 12 мес (60 % больных всех групп с полным ответом), именно эти пациенты находятся в группе риска по развитию отдаленных метастазов [14].

Прямая зависимость отдаленных онкологических результатов от степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли показана и в исследовании U. Patel и соавт. При этом патоморфоз, выявляемый по модифицированной для МР-диагностики шкале Mandard, коррелировал с высокой точностью с патоморфологическим заключением [15], что позволило внедрить выжидательную тактику с активным динамическим наблюдением в клиниках, имеющих в штате специалистов рентгенодиагностики достаточной квалификации. Следует отметить, что сложности диагностики полного клинического ответа отмечаются всеми авторами, изучающими данную проблему [16].

Клиническая оценка эффективности лечения, в рамках которой включены пальцевое ректальное исследование и сигмоидоскопия, остается «золотым стандартом», однако ее чувствительность является низкой и, по опубликованным данным, значительно вариабельна (8–61 %) [17].

В связи с этим существует необходимость альтернативных методов оценки, и в этих целях сегодня используют ряд диагностических исследований, включая КТ, МРТ, ультразвуковое исследование, позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ). Обладая высоким

контрастом, МРТ стала стандартом оценки распространенности рака прямой кишки. Долгое время считали, что стандартные МР-последовательности не позволяют проводить дифференцировку остаточной опухолевой ткани и воспалительных/фиброзных изменений, происходящих в опухоли на фоне лечения. Существует ряд работ, где авторы предлагают использовать дополнительные методики исследования (МР-перфузия, МР-диффузия, КТ-перфузия и т. д.). Однако ни один из методов, за исключением МР-TRG, не доказал свою эффективность, дополнительную ценность или влияние на отдаленные результаты. Более того, недавно представленные результаты работы группы The Deferral of Surgery Trial показали, что такие методы оценки эффективности лечения, как МР-диффузия, ПЭТ-КТ, МР-модифицированная оценка RECIST, обладают меньшей чувствительностью по сравнению с методом МР-оценки регрессии опухоли и не позволяют достоверно исключить тех больных, у которых происходит локальный продолженный рост опухоли [18].

В настоящем исследовании у 18 из 130 пациентов после проведенной ХЛТ с консолидирующей ХТ был диагностирован полный патоморфологический ответ (см. таблицу). Данные больные были оперированы, так как по результату клинического осмотра не было достигнуто общего мнения о полном клиническом ответе.

Таким образом, у 30 % (21 + 18) от общего числа пролеченных больных ($n = 130$) отмечена полная регрессия опухоли, что совпадает с данными литературы по эффективности ХЛТ при раке прямой кишки [19].

Аналогичные оптимистичные результаты получены группой исследователей из Нидерландов (М. Маас и соавт.) [20]. Интересными представляются данные многофакторного анализа, показавшие обратную зависимость между глубиной инвазии опухоли прямой кишки и частотой полного ответа [21]. В исследование вошли 3105 пациентов, изучены результаты лечения у 2785 (90 %). Установлено, что в зависимости от стадии – T1–4 – частота полного ответа составила 58, 28, 16 и 12 % соответственно.

Схожие тенденции частоты полного ответа на лечение в зависимости от стадии T первичной опухоли получены в нашем исследовании: при T2, T3 и T4 – 83,3; 38,8 и 18,6 % соответственно. Столь высокие показатели частоты регрессии опухоли в нашем исследовании можно объяснить добавлением консолидирующей ХТ [22].

К сожалению, на сегодняшний день отсутствуют достоверные критерии прогноза радиочувствительности аденогенного рака прямой кишки, и решение о возможности выжидательной тактики принимается по результатам оценки эффекта лечения. Если принимать во внимание тот факт, что вероятность полного

клинического ответа при «раннем» раке существенно выше, чем при стадиях T3–4, применение подобного подхода может быть обосновано у данных пациентов на этапе первичной диагностики. Подтверждением тому являются данные исследований CARTS [23], ACOSOG Z6041 [24], в которые включали пациентов с раком прямой кишки стадий T1–T3a–bN0 в пределах 10 см от ануса. Пациентам проводили пролонгированную ХЛТ с оценкой эффекта лечения через 8–12 нед и локальным иссечением с применением трансанальной эндомикрохирургии остаточной опухоли у пациентов с хорошим клиническим ответом. Необходимость дополнительного лечения определяли по результату патоморфологического заключения. По результатам исследований CARTS, ACOSOG Z6041 органосохраняющее лечение удалось выполнить у 55 и 66 % больных соответственно [23, 24].

Рубцовые изменения зоны локального иссечения могут затруднять интерпретацию данных МРТ, ввиду чего в современных клинических исследованиях мониторинг пациентов осуществляется только посредством динамического наблюдения, без локального иссечения опухоли [25].

Заключение

Трудоспособный возраст больных и нижнеампулярная локализация опухоли в нашем исследовании свидетельствуют в пользу применения неoadьювантной ХТ именно у данной категории пациентов, что позволяет избежать травмирующей операции с формированием постоянной колостомы.

Предварительные результаты нашего исследования показали онкологическую безопасность выжидательной тактики лечения с активным динамическим наблюдением. Если принимать во внимание короткий срок наблюдения, окончательный вывод можно сделать при дальнейшем изучении отдаленных результатов лечения.

Высокая частота регрессии опухоли под влиянием ХЛТ позволяет рассчитывать на вероятность полного клинического ответа у пациентов с ранними стадиями рака прямой кишки.

Выбор в пользу динамического наблюдения у пациентов с полным клиническим ответом должен подразумевать активный мониторинг с осуществлением инструментального и клинического контроля. Данная выжидательная тактика на сегодняшний день не является стандартом лечения рака прямой кишки и может быть осуществлена в рамках клинических исследований только в условиях референсных центров при наличии мультидисциплинарной команды хирургов, радиологов, химиотерапевтов, патологов и специалистов рентгенологической диагностики, имеющих опыт оценки эффективности лечения в рамках международных стандартов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. McCarthy K., Pearson K., Fulton R., Hewitt J. Pre-operative chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD008368. DOI: 10.1002/14651858.CD008368.pub2.
2. Gerard A., Buyse M., Nordlinger B. et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer: final results of a randomised study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg* 1988;208(5):606–14.
3. Minsky B.D., Cohen A.M., Kemeny N. et al. Efficacy of preoperative 5-FU, high dose leucovorin, and sequential radiation therapy for unresectable rectal cancer. *Cancer* 1993;71(1):3486–92.
4. Chen E.T., Mohiuddin M., Brodovsky H. et al. Downstaging of advanced rectal cancer following combined preoperative chemotherapy and high dose radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:169–75.
5. Renehan A.G., Malcomson L., Emsley R. et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol* 2016;17(2):174–83. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00467-2.
6. Paun B.C., Cassie S., MacLean A.R. et al. Postoperative complications following surgery for rectal cancer. *Ann Surg* 2010;251(5):807–18. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181dae4ed.
7. Ferrari L., Fichera A., Neoadjuvant chemoradiation therapy and pathological complete response in rectal cancer. *Gastroenterol Rep* 2015;3(4):277–88. DOI: 10.1093/gastro/gov039.
8. Habr-Gama A., Perez R.O., Nadalin W. et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240(4):711–7.
9. Patel U.B., Blomqvist L.K., Taylor F. et al. MRI after treatment of locally advanced rectal cancer: how to report tumor response—the MERCURY experience. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199(4):W486–95.
10. Rutten H., Glynn-Jones D.S.-M., Rullier E. et al. Capecitabine, oxaliplatin, radiotherapy, and excision (CORE) in patients with MRI-defined locally advanced rectal adenocarcinoma: Results of an international multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2006;(Suppl; abstr 3528): 24(153s).
11. Maas M., Beets-Tan R.G., Lambregts D.M. et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *Clin Oncol* 2011;29(35):4633–40.
12. Habr-Gama A., Perez R.O., Proscurshim I. et al. Patterns of failure and survival for non-operative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1319–29.
13. Habr-Gama A., Perez R.O., Nadalin W. et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240(4):711–7.
14. Habr-Gama A., Gama-Rodrigues J., Sao Juliano G.P. et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(4):822–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.12.012.
15. Patel U.B., Taylor F., Blomqvist L. et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol* 2011;29(28):3753–60. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.9068.
16. Dresen R.C., Beets G.L., Rutten H.J. et al. Locally advanced rectal cancer: MR imaging for restaging after neoadjuvant radiation therapy with concomitant chemotherapy. Part I. Are we able to predict tumour confined to the rectal wall? *Radiology* 2009;252(1):71–80. DOI: 10.1148/radiol.2521081200.
17. Smith F.M., Waldron D., Winter D.C. Rectum-conserving surgery in the era of chemoradiotherapy. *Br J Surg* 2010; 97(12):1752–64. DOI: 10.1002/bjs.7251.
18. Balyasnikova S., Bhoday J., Siddiqui M. et al. Is there any added value of DWI, mrVolumetric regression and mrRECIST analyses against mrTRG in finding patients with maintained complete response for deferral of surgery trial approach? *ESCP* 2016;(Abstr 0711).
19. Smith F.M., Brown G., Heald R.J. et al. O'Neill B.D., Brown G et al. Non-operative treatment after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Lancet Oncol* 2007;8(7):625–33.
20. Maas M., Beets-Tan R.G., Lambregts D.M. et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *Clin Oncol* 2011;29(35):4633–40.
21. Maas M., Nelemans P.J., Valentini V. et al. Long-term outcome in patients with a pathologic complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of 3105 patients. *Lancet Oncol* 2011;11:835–44.
22. Gao Y.H., Zhang X., An X. et al. Oxaliplatin and capecitabine concomitant with neoadjuvant radiotherapy and extended to the resting period in high risk locally advanced rectal cancer. *Strahlenther Onkol* 2014;90(2):158–64.
23. Verseveld M., de Graaf E.J., Verhoef C. et al. Chemoradiation therapy for rectal cancer in the distal rectum followed by organ-sparing transanal endoscopic microsurgery (CARTS study). *Br J Surg* 2015;102(7):853–60.
24. Garcia-Aguilar J., Renfro L.A., Chow O.S. et al. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1537–46.
25. Lambregts D.M., Cappendijk V.C., Maas M. et al. Value of MRI and diffusion-weighted MRI for the diagnosis of locally recurrent cancer. *Eur Radiol* 2011;21:1250–8.

Использование паклитаксела в химиолучевой терапии больных плоскоклеточным раком анального канала: пилотное исследование

С.С. Гордеев, В.А. Горбунова, С.И. Ткачев, В.В. Глебовская, Н.С. Бесова, Ю.Э. Сураева,
М.Ю. Федянин, В.А. Иванов, В.С. Ананьев, А.Г. Малихов, А.О. Расулов

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

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

Целью исследования явилась оценка эффективности лучевой терапии с модулированной интенсивностью (intensity-modulated radiation therapy, IMRT) с трехкомпонентной химиотерапией паклитакселом, капецитабином и митомицином С в лечении пациентов, больных раком анального канала, а также изучение профиля токсичности предложенной схемы лечения.

Материалы и методы. Все пациенты, включенные в исследование, имели I–IIIB стадии опухолевого процесса. Больным была проведена лучевая терапия по технологии IMRT последовательными фракциями от 1,8 до 2,2 Гр ежедневно до суммарной очаговой дозы 52–58 Гр (в зависимости от исходной стадии T). Предложенная схема химиотерапии включала прием митомицина С 10 мг/м² внутривенно (в/в) в 1-й день, паклитаксела 45 мг/м² в/в в 3, 10, 17, 24 и 31-й дни, капецитабина 625 мг/м² 2 раза в сутки перорально в дни лучевой терапии. Полный ответ на лечение через 26 нед и соблюдение протокола исследования являлись основными оцениваемыми параметрами.

Результаты. В исследование были включены 38 пациентов. Опухолевый процесс I стадии был выявлен у 1 (2,6 %), II – у 5 (13,2 %), IIIA – у 15 (39,5 %) и IIIB – у 17 (44,7 %) больных. Значительное отступление от протокола зарегистрировано у 6 (15,8 %) пациентов, у 11 (28,9 %) отмечено незначительное отступление от схемы лечения, 21 (55,3 %) больной завершил режим химиолучевой терапии в полном соответствии с протоколом исследования. Высокий профиль токсичности (III–IV степени тяжести) зарегистрирован у 23 (60,5 %) пациентов. Неполный клинический ответ через 26 нед после окончания лечения был отмечен у 5 (13,2 %) больных, из них 1 пациентке продолжено динамическое наблюдение, полный ответ достигнут через 9 мес, остальным 4 предложено хирургическое лечение. Медиана наблюдения составила 27 мес. У 1 больной развился рецидив заболевания через 1 год после завершения химиолучевой терапии.

Выводы. Предложенный режим трехкомпонентной химиотерапии по протоколу IMRT имеет допустимую токсичность и позволяет достичь высоких результатов лечения у прогностически неблагоприятной группы пациентов. Для дальнейшей оценки необходимо продолжение исследований.

Ключевые слова: рак анального канала, плоскоклеточный рак, химиолучевая терапия, паклитаксел

DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-4-18-23

The use of paclitaxel in chemoradiotherapy of patients with squamous cell carcinoma of the anal canal: a pilot study

S.S. Gordeev, V.A. Gorbunova, S.I. Tkachev, V.V. Glebovskaya, N.S. Besova, Yu.E. Suraeva,
M.Yu. Fedyanin, V.A. Ivanov, V.S. Anan'ev, A.G. Malikhov, A.O. Rasulov

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

Objectives: to assess the feasibility of a combination of the intensity-modulated radiation therapy (IMRT) with a triplet chemotherapy with paclitaxel, capecitabine, and mitomycin C in the treatment of patients with anal cancer, and to evaluate the toxicity of the proposed treatment regimen.

Materials and methods. All patients included in the study had stage I–IIIB anal cancer. All patients underwent IMRT radiotherapy 52–58 Gy (the dosage is calculated according T symbol) by 1.8 to 2.2 Gy fractions daily. The proposed chemotherapy scheme includes mitomycin C 10 mg/m² on day 1, paclitaxel 45 mg/m² on days 3, 10, 17, 24, 31, capecitabine 625 mg/m² during radiotherapy. A complete response to treatment after 26 weeks, and the compliance to the study protocol were the primary end points of the study.

Results. The study included 38 patients. Among patients stage I anal cancer occurred in 1 (2.6 %) case, II – in 5 (13.2 %), IIIA – 15 (39.5 %) and IIIB – in 17 (44.7 %). A significant deviation from the protocol reported in 6 (15.8 %) patients, in 11 (28.9 %) patients a slight alteration from the treatment was documented, and 21 (55.3 %) patients completed the treatment of chemoradiotherapy with full compliance to the study protocol. The high profile of toxicity (grade III–IV) was recorded in 23 (60.5 %) patients. An incomplete clinical response at 26 weeks after treatment was reported in 5 (13.2 %) patients, one whom continued watchful waiting and achieved complete response at 9 months posttreatment. Median followup was 27 months. 1 patient developed a local recurrence 1 year posttreatment.

Conclusions. The proposed triplet chemotherapy regimen using IMRT is feasible and has acceptable toxicity. For further assess the continuous research is needed.

Key words: anal carcinoma, squamous-cell cancer, chemoradiotherapy, paclitaxel

Введение

В базовых принципах лечения плоскоклеточного рака анального канала произошли минимальные изменения со времени внедрения N.D. Nigro и соавт. в 1974 г. схемы химиолучевой терапии (ХЛТ) с применением 5-фторурацила и митомицина [1]. Было завершено только 6 рандомизированных исследований III фазы, показавшие, что ХЛТ превосходит лучевую терапию (ЛТ) [2, 3], а сочетание 5-фторурацила с митомицином эффективнее, чем монотерапия 5-фторурацилом [4], и индукционная химиотерапия и увеличение дозы буста ЛТ не приводят к улучшению результатов лечения. Была изучена только 1 альтернативная схема химиотерапии (5-фторурацил с цисплатином), которая не продемонстрировала каких-либо преимуществ по сравнению со стандартной тактикой лечения [5, 6]. Меньшие по числу пациентов исследования доказали, что капецитабин является подходящей заменой 5-фторурацилу [7–9] и что 2-е введение митомицина не является обязательным [10]. Несмотря на более чем 40 лет исследований, направленных на улучшение результатов терапии, прогрессирование плоскоклеточного рака после радикального лечения до сих пор редкость и наблюдается у трети пациентов [5, 6].

Медленный прогресс в терапии плоскоклеточного рака анального канала может частично объясняться трудностями в организации клинических исследований редких онкологических заболеваний. Тем не менее были накоплены обширные знания о плоскоклеточном раке других локализаций, которые с точки зрения молекулярного строения имеют много общего [11]. Таксаны успешно применяются в ХЛТ опухолей головы и шеи [12–15], рака пищевода [16, 17], рака шейки матки [18]. Существуют также отдельные свидетельства их эффективности в лечении метастатического плоскоклеточного рака анального канала [19–21]. Данные результаты послужили основанием для изучения добавления таксанов в режим полихимиотерапии плоскоклеточного рака анального канала, сохраняя основные компоненты терапии с доказанной эффективностью (фторпиримидины и митомицин). Усиление режима полихимиотерапии потенциально может улучшить как локальный контроль заболевания, так и отдаленные результаты лечения. Полихимиотерапия с использованием 3 препаратов ранее демонстрировала высокий профиль токсичности [22]. Однако ее применение в сочетании с ЛТ с модулированной интенсивностью (intensity-modulated radiation therapy, IMRT) должно быть более безопасным благодаря уменьшению негематологической токсичности.

Цель данной работы — показать возможность применения и непосредственные результаты лечения рака анального канала по предложенной схеме ХЛТ с митомицином С, капецитабином и паклитакселом.

Материалы и методы

После одобрения проспективного исследования этическим комитетом нашего учреждения мы начали

его пилотную фазу. Все включенные в исследование пациенты подписали информированное согласие. Главными критериями включения стали: гистологически подтвержденный плоскоклеточный рак анального канала и отсутствие отдаленных метастазов, а также индекс по шкале Карновского > 70, возраст от 18 до 70 лет, отсутствие синхронных и метакронных злокачественных новообразований, уровень гемоглобина крови > 90 г/л, уровень лейкоцитов в крови > $3,5 \times 10^9$ /л, уровень тромбоцитов > 120×10^9 /л, уровень сывороточного креатинина < 150 ммоль/л, уровень билирубина < 30 ммоль/л. Включение пациента в исследование обсуждалось командой специалистов: 3 хирургами, радиологом, онкологом и терапевтом. Критериями исключения были: метакронные или синхронные опухоли, беременность или кормление грудью, сопутствующие заболевания (стенокардия, острый инфаркт миокарда в течение последних 5 лет, нарушения сердечного ритма, неврологические и психические нарушения в анамнезе, хронические воспалительные заболевания кишечника и иные некомпенсированные заболевания, препятствующие проведению ЛТ и химиотерапии), предшествующие ЛТ и химиотерапия, противопоказания к магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов таза. Пациенты с положительным статусом вируса иммунодефицита человека не принимали участия в исследовании.

Стадирование заболевания проводили по классификации UICC TNM, 7-е издание [25], согласно данным МРТ органов малого таза. Данные МРТ органов малого таза интерпретировались 2 независимыми специалистами-радиологами. Вовлечение паховых лимфатических узлов подтверждалось только после проведения тонкоигольной биопсии. Иные обследования до лечения включали: сбор анамнеза и физикальный осмотр, рутинные исследования крови, измерение уровня онкомаркера SCC, анализ на вирус иммунодефицита человека, пальцевое ректальное исследование, колоноскопию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости.

Химиолучевая терапия

Для создания карт облучения IMRT всем пациентам выполняли КТ-симуляцию. Сканирование пациентов проводили в фиксированном положении. Аксиальные КТ-срезы были произведены 2,5–5-миллиметровыми интервалами начиная от позвонка L3 до средней трети бедра с использованием технологии Lightspeed CT. Для планирования лечения была использована система ARIA/Eclipse. Оконтуривание облучаемых и исключаемых из зоны облучения структур проводили по рекомендациям International Commission on Radiological Units. Оконтуривание общего макроскопического объема опухоли (GTV) проводили на каждом аксиальном КТ-срезе на основании выполненной до лечения

МРТ органов малого таза. GTV для первичной опухоли и любых вовлеченных лимфатических узлов были оконтурены раздельно (на основании данных МРТ органов малого таза). Оконтуренный GTV автоматически циркулярно расширяли на 1,5–2,5 см, чтобы достичь предварительного клинического объема мишени (CTV), который позже корректировался радиологом в целях предотвращения вовлечения нецелевых тканей. Выборочное оконтуривание CTV лимфатических узлов проводили по [26]. Все CTV были скорректированы вручную, к данным объемам автоматически было добавлено циркулярное расширение на 1 см для создания планируемого объема мишени (PTV) с учетом смещения органов. Карты облучения были составлены для подведения от 7 до 12 динамически изменяемых полей облучения фотонами от 6 до 18 МэВ. Карты облучения IMRT были заданы таким образом, чтобы к 95 % PTV была подведена назначенная доза, к ≤ 10 % PTV более 110 % назначенной дозы и к ≤ 1 % PTV менее 93 % назначенной дозы.

Облучение по технологии IMRT проводилось ежедневно последовательно фракциями от 1,8 до 2,2 Гр. Симультанный интегрированный буст применяли на усмотрение радиолога. Суммарная очаговая доза (СОД) основывалась на стадии Т. Планируемая доза на область первичной опухоли и на малый таз составляла 52–58 Гр (52–54 Гр для опухолей Т1–2 и 56–58 Гр для опухолей Т3–4) и 44 Гр соответственно. К пораженным лимфатическим узлам размером ≤ 3 см подвели СОД 50–52 Гр, к лимфатическим узлам > 3 см – 54 Гр. Лечение проводили на линейном ускорителе электронов CLINAC 2100.

Режим полихимиотерапии включал использование митомицина С 10 мг/м² внутривенно (в/в) в 1-й день, паклитаксела 45 мг/м² еженедельно в/в (всего 5 введений), капецитабина 625 мг/м² 2 раза в сутки перорально в дни лучевой терапии.

Токсичность

Токсичность оценивали ежедневно во время лечения и на 4, 8, 12-й неделе после лечения. Регистрировали наиболее высокие значения токсичности. Токсичность оценивали согласно классификации National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI–CTCAE), версия 4.0 [27], за исключением кожной и урогенитальной токсичности, которую рассчитывали согласно критериям RTOG. ХЛТ прекращали при достижении степени токсичности III или выше, до тех пор, пока она не снижалась до II степени.

Дальнейшее наблюдение

Всех пациентов, включенных в исследование, направляли на контрольное обследование каждые 3 мес после завершения лечения в течение первых 2 лет. Контрольное обследование включало: МРТ органов таза, пальцевое ректальное исследование и ректоскопию,

измерение уровня онкомаркера SCC, ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Рентгенографию органов грудной клетки проводили ежегодно. Эффект оценивали по истечении 12 нед после завершения лечения. Все случаи прогрессирования верифицировались морфологически. Биопсию проводили через 12 нед после завершения ХЛТ. При верификации рецидива выполняли цилиндрическую брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки.

Критерии оценки

Основываясь на числе пациентов, принявших участие в исследовании ($n = 38$), мы определили 2 основных оцениваемых параметра. Если у 31 пациента или более (≥ 80 %) будет наблюдаться полный клинический ответ через 26 нед после окончания лечения, а серьезные отступления от плана лечения будут менее чем у 9 пациентов (< 25 %), это будет трактоваться как достаточное свидетельство эффективности терапии для дальнейшего проведения исследования. Полный клинический ответ был определен как полная резорбция всех пальпируемых проявлений опухоли при физикальном осмотре и отсутствие опухоли по данным МРТ. Любые другие формы ответа классифицировали как частичный ответ. Перерыв в ЛТ или химиотерапии или редукция дозы на период менее 1 нед трактовали как незначительное отступление от плана лечения. Любые другие отклонения рассматривались как значительные отступления от схемы лечения. Подводимую относительную интенсивность дозы химиотерапии (RDI) определяли по методу W.M. Hryniuk и соавт. [28]. Среднюю RDI рассчитывали из RDI каждого цитостатика. Дополнительные оцениваемые параметры включали токсичность, частоту местного рецидивирования, частоту отдаленно-го метастазирования.

Результаты

Характеристики пациентов

С ноября 2013 г. по февраль 2015 г. в исследование были включены 38 пациентов. Демографические характеристики больных и характеристика опухолей представлены в табл. 1.

Большинство (84,2 %) представленных пациентов имели III стадию заболевания и практически половина имели IIIB стадию (44,7 %). Медиана размера первичной опухоли составила 4,3 см; 46,8 % всех пациентов имели стадии опухоли Т3–4. Двум пациентам до лечения была выполнена колостомия по причине наличия наружного опухолевого свища.

Соблюдение протокола

Полностью без отклонений завершил протокол лечения 21 (55,3 %) пациент. Все больные получили заданные дозы облучения. У 11 (28,9 %) отмечались незначительные отступления от плана лечения.

Таблица 1. Характеристики пациентов

Характеристика	n	%
Число пациентов	38	100
Пол:		
мужчины	5	13,2
женщины	33	86,8
Возраст, лет:		
медиана	55	—
диапазон	34–67	
Размер первичной опухоли, см:		
медиана	4,3	—
диапазон	1–11	
Распространенность первичной опухоли:		
T1	5	13,2
T2	16	42,1
T3	9	23,7
T4	8	21,1
Распространенность метастазов в лимфатические узлы:		
N0	8	21,1
N1	14	36,8
N2	10	26,3
N3	6	15,8
Стадия опухолевого процесса согласно классификации UICC TNM, 7-е изд.:		
I	1	2,6
II	5	13,2
IIIA	15	39,5
IIIB	17	44,7

У 6 (15,8 %) пациентов зарегистрированы значительные отступления от протокола лечения, что отвечает заранее predetermined целям работы. Значительные отступления от плана лечения были вызваны: проктитом IV степени ($n = 1$), проктитом III степени ($n = 1$), лейкопенией IV степени и нейтропенией IV степени ($n = 1$), лейкопенией III степени и нейтропенией III степени ($n = 1$), диареей III степени ($n = 1$) и аллергической реакцией на паклитаксел ($n = 1$). Запланированный курс ЛТ завершили 32 (84,2 %) из 38 пациентов. У оставшихся 6 (15,8 %) больных зарегистрированы следующие перерывы в лечении: 3 дня ($n = 1$), 7 дней ($n = 2$), 8 дней ($n = 1$), 9 дней ($n = 1$) и 18 дней ($n = 1$). Запланированный курс химиотерапии завершили 25 (65,8 %) из 38 пациентов. У 9 (23,7 %) больных зарегистрированы следующие перерывы в приеме капецитабина: 1 нед ($n = 7$), 2 нед ($n = 2$). Все 5 инфузий паклитаксела получили 29 (76,3 %) из 38 пациентов; 6 (15,8 %) больных получили только 4 инфузии, 2 (5,3 %) – 3 инфузии и 1 (2,6 %) – 2 инфузии. У 8 (21,1 %) пациентов отмена химиотерапии на последней неделе лечения была единственным отступлением от протокола. В итоге 33 (86,8 %) из 38 пациентов имели относительную интенсивность дозы более 85 %.

Токсичность

У 20 (52,6 %) больных отмечена токсичность III степени и у 3 (7,9 %) – IV степени. Случаев токсичности V степени не зарегистрировано. Все явления токсичности указаны в табл. 2.

Таблица 2. Токсичность, %

Токсичность	Степень				Всего
	I	II	III	IV	
Максимальная заявленная степень	0	39,5	52,6	7,9	100
Негематологическая токсичность	2,6	44,7	47,4	5,3	100
Кожная токсичность	31,6	39,5	26,3	2,6	100
Тошнота	18,4	10,5	5,3	0	34,2
Рвота	18,4	2,6	0	0	21,0
Диарея	21,1	31,6	21,1	0	73,8
Мочеполовая токсичность	18,4	21,1	2,6	0	42,1
Повышение уровня билирубина в крови	2,6	0	0	0	2,6
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	5,3	5,3	2,6	0	13,2
Ладонно-подошвенный синдром	0	0	2,6	0	2,6
Лихорадка	5,3	5,3	0	0	10,6
Гематологическая токсичность	23,7	42,1	23,7	2,6	92,1
Лейкопения	18,4	34,2	23,7	2,6	78,9
Нейтропения	18,4	42,1	13,2	2,6	76,3
Тромбоцитопения	23,7	5,3	0	0	29,0

Эффективность

Все пациенты прошли контрольные обследования через 12 и 26 нед после завершения лечения и были оценены по показателю ответа на лечение. Медиана наблюдения составила 27 (9,3–35,2) мес. Полный ответ отмечался у 27 (71,1 %) из 38 больных на контрольном обследовании через 12 нед и у 33 (86,8 %) из 38 пациентов на 26-й неделе, что отвечает заданным конечным целям. У 1 пациентки с исходной стадией T3N3M0 полный ответ на 26-й неделе не был достигнут, наблюдение продолжено до 9 мес, когда впервые была отмечена полная резорбция опухоли; период наблюдения составил 21 мес, признаков прогрессирования заболевания не отмечено. Брюшно-промежностные экстирпации прямой кишки по поводу продолженного роста заболевания выполнены 3 больным (стадии T4N0M0, T4N3M0, T3N1M0). У одного из них были зарегистрированы синхронные метастазы в легкие, у другого метастазы в легкие появились через 2 мес после хирургического

лечения, 3-я пациентка наблюдается в течение 10 мес после операции без признаков прогрессирования. У 1 больной с неполным ответом и исходной стадией T4N1M0 лечение ограничено паллиативной химиотерапией из-за функциональной непереносимости операции. У 1 пациентки (стадия T3N2M0) появился изолированный метастаз в печень, была выполнена резекция печени через 3 мес после завершения ХЛТ. Пациентка наблюдается без признаков прогрессирования заболевания в течение 9 мес после операции. У 1 больной с исходной стадией T2N1M0 развился рецидив заболевания через 1 год после проведения ХЛТ. Выполнена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, пациентка наблюдается в течение 8 мес без признаков прогрессирования заболевания.

Обсуждение

Это исследование — единственное, в котором изучалась 3-компонентная схема ХЛТ с применением паклитаксела в лечении рака анального канала. Схема была разработана с учетом того, что снижение токсичности, достигаемое с помощью IMRT, позволяет расширить схему терапии путем добавления нового препарата. Данная концепция ранее обсуждалась D. Sebag-Montefiore и соавт. [22]. Мы использовали незначительно сниженные дозировки капецитабина и митомицина С для того, чтобы обеспечить безопасность лечения.

В исследуемой группе отмечена умеренная токсичность химиолучевой терапии: половина пациентов испытывали токсичность III степени и 3 (7,9 %) пациента — IV степени тяжести. Несмотря на токсичность, 86,8 % пациентов завершили курс лечения без перерывов. Токсичность в этом исследовании была значительно выше, чем в нескольких других исследованиях, в которых использовалась технология IMRT [23, 24]. Негематологическая токсичность III–IV степени в нашем исследовании составила 52,7 % по сравнению с 21,1 % в работе M.D. Chuong и соавт. [24]. Однако гематологическая токсичность III–IV степени в нашем исследовании была ниже, чем в этом исследовании, и выше, чем в исследовании M.P. Mitchell и соавт. (26,3 % против 28,8 %) [23]. В исследовании RTOG 0529 токсичность схемы лечения со стандартной 2-компонентной химиотерапией была даже выше: у 16,0 % пациентов была зарегистрирована токсичность IV степени против 7,9 % в нашем исследовании и у 30,0 % пациентов была гематологическая токсичность III–IV степени против 26,3 % в нашем исследовании [29]. Широкий разброс результатов применения IMRT в опубликованных работах не дает объективной возможности сравнения с нашими данными. Число пациентов, которым потребовался перерыв в лечении, в нашем исследовании сопоставимо с другими данными работ, где использовали технологии IMRT: 7,7 % пациентов по данным M.D. Chuong и соавт., 9 % по дан-

ным M.P. Mitchell и соавт.; и значительно меньше, чем в исследованиях L.A. Kachnic и соавт. (40 %) [30], K. Han и соавт. (45 %) [31] и RTOG 0529 (51 %) [29]. Отклонения от режима полихимиотерапии наблюдали чаще, однако 86,8 % пациентов имели RDI > 85 %. Относительно высокая частота перерывов в химиотерапевтическом лечении может быть частично объяснена завышением показаний для его выполнения во время ранней фазы исследования. Причинами для редукции доз химиотерапии послужили тромбоцитопения II степени и кожная токсичность III степени. После того как первые 15 пациентов завершили протокол лечения, мы пересмотрели эти показания и отменяли химиолучевую терапию только при возникновении тромбоцитопении III степени и кожной токсичности IV степени. Из 10 последних набранных в исследование пациентов только 1 нуждался в перерыве в лечении.

Мы обнаружили только 1 осложнение, которое было бы специфично для паклитаксела. Это была аллергическая реакция, включавшая отек тканей, сыпь и нарушение дыхания во время 2-й инфузии. Осложнение было успешно купировано, дальнейшие инфузии паклитаксела у данного пациента отменены.

У 86,8 % пациентов в настоящем исследовании документирован полный ответ на лечение на контрольном осмотре через 6 мес после окончания терапии. Похожие результаты были получены в группе с использованием митомицина С в исследовании АСТ II фазы (90,5 %), но в нашей работе было значительно большее число пациентов с пораженными лимфатическими узлами (78,9 % против 31,0 % в исследовании АСТ II) [5]. Отдаленные результаты лечения в нашем исследовании можно считать благоприятными, учитывая то, что у 44,7 % больных исходно была установлена IIIВ стадия заболевания.

Заключение

Настоящая работа является 1-м исследованием, которое успешно демонстрирует возможность использования 3-компонентной химиотерапии по протоколу IMRT и применения паклитаксела в химиолучевой терапии рака анального канала. Тем не менее существует ряд ограничений: малый объем выборки и небольшой период наблюдения. Таким образом, 3-компонентная схема химиотерапии по протоколу IMRT для лечения плоскоклеточного рака анального канала является выполнимой и может улучшить результаты лечения. Основываясь на результатах данного пилотного исследования, мы начали клиническое исследование III фазы, сравнивающее предложенную схему лечения с IMRT в комбинации с капецитабином и митомицином С.

Исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov, регистрационный номер NCT02526953.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nigro N.D., Vaitkevicius V.K., Conside B.Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974;17(3):354–6.
2. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. *Lancet* 1996;348(9034):1049–54.
3. Bartelink H., Roelofsen F., Eschwege F. et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997;15(5):2040–9.
4. Flam M., John M., Pajak T.F. et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996;14(9):2527–39.
5. James R.D., Glynn-Jones R., Meadows H.M. et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial. *Lancet Oncol* 2013;14(6):516–24. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70086-X.
6. Gunderson L.L., Winter K.A., Ajani J.A. et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98–11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol* 2012;30(35):4344–51. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.8085.
7. Thind G., Johal B., Follwell M., Kennecke H.F. Chemoradiation with capecitabine and mitomycin-C for stage I–III anal squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol* 2014;9:124. DOI: 10.1186/1748-717X-9-124.
8. Meulendijks D., Dewit L., Tomaso N. et al. Chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced anal carcinoma: an alternative treatment option. *Br J Cancer* 2014;111(9):1726–33. DOI: 10.1038/bjc.2014.467.
9. Glynn-Jones R., Meadows H., Wan S. et al. EXTRA – a multicenter phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of capecitabine and intravenous mitomycin C in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(1):119–26. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.12.012.
10. White E.C., Eriksson K., Aleshin A. et al. Chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal: Comparison of one versus two cycles mitomycin-C. *Radiother Oncol* 2015;117(2):240–5. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.08.015.
11. Saito Ramalho A., Dantas Lopes A., Talans A. et al. Molecular targets for therapeutic interventions in human papillomavirus-related cancers (review). *Oncol Rep* 2010;24(6):1419–26.
12. Clark J.I., Hofmeister C., Choudhury A. et al. Phase II evaluation of paclitaxel in combination with carboplatin in advanced head and neck carcinoma. *Cancer* 2001;92(9):2334–40.
13. Forastiere A.A., Leong T., Rowinsky E. et al. Phase III comparison of high-dose paclitaxel + cisplatin + granulocyte colony-stimulating factor versus low-dose paclitaxel + cisplatin in advanced head and neck cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1393. *J Clin Oncol* 2001;19(4):1088–95.
14. Moreno-Jimenez M., Valero J., Lopez-Picazo J.M. et al. Concomitant cisplatin, paclitaxel, and hyperfractionated radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: comparison of two different schedules. *Am J Clin Oncol* 2010;33(2):137–43. DOI: 10.1097/COC.0b013e31819d369d.
15. Hitt R., Paz-Ares L., Brandariz A. et al. Induction chemotherapy with paclitaxel, cisplatin and 5-fluorouracil for squamous cell carcinoma of the head and neck: long-term results of a phase II trial. *Ann Oncol* 2002;13(10):1665–73.
16. van Meerten E., Muller K., Tilanus H.W. et al. Neoadjuvant concurrent chemoradiation with weekly paclitaxel and carboplatin for patients with oesophageal cancer: a phase II study. *Br J Cancer* 2006;94(10):1389–94.
17. Meluch A.A., Greco F.A., Gray J.R. et al. Preoperative therapy with concurrent paclitaxel/carboplatin/infusional 5-FU and radiation therapy in locoregional esophageal cancer: final results of a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *Cancer J* 2003;9(4):251–60.
18. Higgins R., Bussey M., Naumann W. Concurrent carboplatin and paclitaxel with pelvic radiation therapy in the primary treatment of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(2):205.e1–5; discussion 205.e5–7.
19. Abbas A., Nehme E., Fakhri M. Single-agent paclitaxel in advanced anal cancer after failure of cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy. *Anticancer Res* 2011;31(12):4637–40.
20. Alcindor T. Activity of paclitaxel in metastatic squamous anal carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2008;23(7):717. DOI: 10.1007/s00384-008-0467-3.
21. Byer J., Mahipal A., Dinwoodie W.R. Efficacy of carboplatin and paclitaxel therapy in patients with advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the anal canal. *J Clin Oncol* 2012;30(suppl 34; abstr 539).
22. Sebag-Montefiore D., Meadows H.M., Cunningham D. et al. Three cytotoxic drugs combined with pelvic radiation and as maintenance chemotherapy for patients with squamous cell carcinoma of the anus (SCCA): long-term follow-up of a phase II pilot study using 5-fluorouracil, mitomycin C and cisplatin. *Radiother Oncol* 2012;104(2):155–60. DOI: 10.1016/j.radonc.2012.06.006.
23. Mitchell M.P., Abboud M., Eng C. et al. Intensity-modulated Radiation Therapy With Concurrent Chemotherapy for Anal Cancer: Outcomes and Toxicity. *Am J Clin Oncol* 2014;37(5):461–6. DOI: 10.1097/COC.0b013e31827e52a3.
24. Chuong M.D., Freilich J.M., Hoffe S.E. et al. Intensity-Modulated Radiation Therapy vs. 3D Conformal Radiation Therapy for Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *Gastrointest Cancer Res* 2013;6(2):39–45.
25. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. New York: John Wiley & Sons, 2011.
26. Myerson R.J., Garofalo M.C., El Naqa I. et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: an RTOG consensus panel contouring atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(3):824. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.08.070.
27. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Available at: http://evs.nci.nih.gov/sci-hub.org/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf.
28. Hryniuk W.M., Goodyear M. The calculation of received dose intensity. *J Clin Oncol* 1990;8(12):1935–7.
29. Kachnic L.A., Winter K., Myerson R.J. et al. RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(1):27–33. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.09.023.
30. Kachnic L.A., Tsai H.K., Coen J.J. et al. Dose-painted intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: a multi-institutional report of acute toxicity and response to therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(1):153–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.09.030.
31. Han K., Cummings B.J., Lindsay P. et al. Prospective evaluation of acute toxicity and quality of life after IMRT and concurrent chemotherapy for anal canal and perianal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90(3):587–94. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.06.061.

Короткий курс предоперационной лучевой терапии в комбинации с химиотерапией, локальной гипертермией и пролонгированным интервалом до операции в лечении рака прямой кишки: исследование II фазы

А.О. Расулов, С.С. Гордеев, В.А. Иванов, Ю.А. Барсуков, А.Г. Малихов,
А.Б. Байчоров, С.И. Ткачёв, Е.Н. Козак

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

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

Цель исследования — установить эффективность и безопасность проведения короткого курса лучевой терапии с одновременным приемом капецитабина, внутрисполостной гипертермией и отсроченного хирургического лечения в плане неoadъювантной терапии рака прямой кишки.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты с первичными опухолями прямой кишки с клиническими стадиями T2–3N0–2M0. Все больные получали короткий курс лучевой терапии суммарной очаговой дозой 25 Гр фракциями по 5 Гр на фоне приема капецитабина, метронидазола и локальной гипертермии. Капецитабин назначали в дозе 1000 мг/м² 2 раза в сутки в 1–14-й дни. Локальную гипертермию проводили в течение 60 мин при температуре 41–45 °С в 3–5-й дни. Метронидазол в составе полимеразной композиции в дозе 10 г/м² назначали ректально в 3-й и 5-й дни. Хирургическое лечение выполняли не ранее чем через 4 нед после окончания неoadъювантного лечения. Первичной целью исследования стала регистрация частоты полных морфологических ответов. Вторичные цели включали оценку токсичности неoadъювантного лечения, регрессии опухоли, результатов хирургического вмешательства и отдаленных результатов.

Результаты. В исследование был включен 81 пациент. У 10 (12,3 %) регистрировалась токсичность III степени, у 1 (1,2 %) — IV степени. Сфинктеросохраняющие операции были выполнены 78 (96,3 %) больным. Послеоперационная летальность отсутствовала. У 11 (13,8 %) пациентов зарегистрированы послеоперационные осложнения. У 16 (19,8 %) пациентов отмечен полный морфологический ответ (pCR). Медиана времени наблюдения составила 40,9 мес, за этот период локальных рецидивов не отмечено. У 10 (12,3 %) больных развились отдаленные метастазы. Трехлетняя общая выживаемость составила 97 %, 3-летняя безрецидивная выживаемость — 85 %.

Выводы. Короткий курс лучевой терапии в комбинации с химиотерапией, радиомодификаторами и пролонгированным интервалом до хирургического вмешательства является безопасным методом лечения рака прямой кишки и может приводить к частоте регресса опухоли, сопоставимой с пролонгированным курсом химиолучевой терапии.

Ключевые слова: рак прямой кишки, химиолучевая терапия, регресс опухоли, радиомодификация

DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-4-24-30

Preoperative short-course radiotherapy combined with chemotherapy, local hyperthermia and delayed surgery in treatment of rectal cancer: phase II trial

A.O. Rasulov, S.S. Gordeev, V.A. Ivanov, A.G. Malikhov, Yu.A. Barsukov, A.B. Baichorov, S.I. Tkachev, E.N. Kozak

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

Objective: to evaluate efficacy and safety of the short-course radiotherapy combined with capecitabine chemotherapy, intracavitary hyperthermia and delayed surgical treatment as neoadjuvant therapy of rectal cancer

Materials and methods. Patients with T2–3N0–2M0 newly diagnosed rectal cancer were included. All patients received short-course radiotherapy with total dose of 25 Gy in several fractions of 5 Gy each, along with capecitabine and metronidazole therapy and local hyperthermia. Capecitabine (1000 mg/m²) was administrated twice daily on days 1–14. Local hyperthermia (41–45 °C, 60 min) was applied on days 3–5. Metronidazole (10 g/m² per rectum) was given on days 3 and 5. Patients underwent surgical treatment not earlier than 4 weeks after neoadjuvant therapy completion. The primary endpoint of the study was assessment of pathologic complete response rate. Secondary endpoints included evaluation of neoadjuvant treatment toxicity, tumor regression, surgical treatment results and oncological results.

Results. 81 patients were enrolled. 10 of them (12.3 %) were found to have grade III toxicity, 1 (1.2 %) — grade IV toxicity. Sphincter preservation surgery was carried out in 78 (96.3 %) patients. Postoperative mortality was 0 %. Postoperative complications were registered in 11 (13.8 %) cases. Pathologic complete responses (pCR) were observed in 16 (19.8 %) patients. Median follow-up time was 40.9 months.

Distant metastases developed in 10 (12.3 %) patients. Three-year overall survival rate was 97 %, three-year relapse-free survival rate was 85 %.

Conclusion. Short-course radiotherapy combined with chemotherapy, radiomodifiers and delayed surgical treatment is a safe method for rectal cancer treatment; its results are comparable with the results of prolonged chemoradiotherapy course in terms of tumor regression frequency.

Key words: rectal cancer, chemoradiotherapy, tumor regression, radiomodification

Введение

Так называемый короткий курс предоперационной лучевой терапии (ЛТ) (5×5 Гр) широко применяется в Европе [1] и является более удобным для пациентов и экономически выгодным по сравнению с пролонгированной ЛТ. Однако по причине ограниченного эффекта в отношении регрессии опухоли и возможных отсроченных осложнений он в большинстве случаев не применяется в США и некоторых других странах [2, 3]. В эру тотальной мезоректумэктомии повышение выживаемости за счет использования предоперационной ЛТ резектабельного рака прямой кишки весьма спорно, тогда как уменьшение размеров новообразования и локальный контроль, которые чаще достигаются при помощи химиолучевой терапии (ХЛТ), являются основными целями неoadьювантного лечения [4]. Тем не менее в нескольких исследованиях [5, 6] была показана возможность сочетания короткого курса ЛТ и химиотерапии (ХТ). Возможно, что данная комбинация с увеличением интервала до хирургического лечения может сочетать в себе как удобство для пациента и экономическую выгоду, характерные для короткого курса ЛТ, так и выраженную регрессию опухоли, и локальный контроль, которые достигаются при пролонгированных курсах ХЛТ. Более того, увеличение временного интервала до хирургического вмешательства может решить проблему повышенного риска периоперационных осложнений, связанных с проведением короткого курса ЛТ [7, 8]. Однако из-за отсутствия данных клинических исследований такой вариант до сих пор не рассматривался большинством специалистов.

Локальную гипертермию в сочетании с аппликациями метронидазола в высоких дозировках использовали в нашем учреждении с 2002 по 2013 г. в рамках научного исследования. Было установлено, что такая комбинация с различными режимами ЛТ безопасна и потенциально может усиливать регрессию опухоли без увеличения токсичности [9, 10]. Локальная гипертермия способна усилить ответ на лечение и в первичной опухоли, и в пораженных лимфатических узлах [11].

Нашей целью было показать возможность комбинации традиционного короткого курса ЛТ суммарной очаговой дозой 25 Гр фракциями по 5 Гр с локальной гипертермией и ХТ капецитабином и выяснить, сопоставима ли частота полных морфологических ответов этого метода по сравнению со стандартной ХЛТ.

Материалы и методы

Дизайн исследования и критерии включения пациентов. Проведено проспективное нерандомизированное исследование II фазы. Для расчета размера выборки взяли частоту полных морфологических ответов в 1 %, характерную для короткого курса ЛТ в качестве нулевой гипотезы. Для определения увеличения частоты полных морфологических ответов на 14 % (15 % против 1 %) при использовании предложенной схемы с достоверностью 5 % и мощностью 90 % необходимо было включить не менее 79 пациентов (включая 5 % возможную потерю данных). Рак прямой кишки определялся как опухоль с дистальной границей на расстоянии до 15 см от аноректальной линии при измерении ригидным ректоскопом. Были определены основные критерии включения: гистологически верифицированные первичные резектабельные опухоли прямой кишки cT3N0M0, cT2–3N1–2M0 или низко расположенные (< 5 см от аноректальной линии) опухоли cT2N0M0. Другими критериями включения были статус по шкале Карновского > 70 %, отсутствие синхронных или метастатических злокачественных образований, уровень гемоглобина > 90 г/л, уровень лейкоцитов в крови $> 3 \times 10^9$ /л, уровень тромбоцитов $> 100 \times 10^9$ /л, уровень креатинина в крови > 150 мкмоль/л и уровень билирубина крови < 30 мкмоль/л. Пациенты, получавшие ХТ или ЛТ до исследования, исключались из него. Другими критериями исключения были: беременность или кормление грудью, сопутствующие заболевания, включавшие нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда за последние 5 лет, нарушения ритма сердца, наличие неврологических или психических заболеваний, воспалительные заболевания кишечника и иные декомпенсированные тяжелые заболевания, препятствовавшие назначению ХТ и ЛТ. У каждого участника исследования было получено информированное согласие.

Исследования перед лечением включали: пальцевое ректальное исследование, колоноскопию, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием, ирригоскопию и рентгенографию органов грудной клетки. Некоторым пациентам также проводили трансректальное УЗИ и КТ органов грудной клетки. КТ органов малого таза и/или трансректальное УЗИ использовали для стадирования заболевания до 2011 г. После 2011 г. с этой целью рутинно применяли

магнитно-резонансную томографию (МРТ) с высокой разрешающей способностью. МРТ после лечения рутинно не выполняли.

Схема терапии. Всем пациентам проводились ЛТ суммарной очаговой дозой 25 Гр фракциями по 5 Гр в течение 5 дней. До 2011 г. больным выполняли 3D-конформную ЛТ с энергией фотонов 6 МэВ. Объем облучения включал первичную опухоль, мезоректальные, пресакральные, внутренние подвздошные и запираемые лимфатические узлы. С 2011 г. началось практическое применение ЛТ с модулированной интенсивностью (intensity-modulated radiation therapy, IMRT). В течение 2011–2013 гг. все пациенты получали IMRT в тех же дозах, что и раньше. Оконтуривание мишеней и критических органов проводили по рекомендациям № 50 Международной комиссии по радиологической защите. Оконтуривание определяемого опухолевого объема мишени (GTV) проводили на каждом аксиальном срезе КТ на основании исследования МРТ до лечения. Для формирования планируемого объема мишени (PTV), который впоследствии редактировался врачами для предотвращения перекрытия критических органов, к GTV первичной опухоли и пораженных лимфатических узлов добавлялось автоматическое периферическое расширение зоны облучения на 1,5–2,5 см. Планы облучения были составлены из расчета 7–12 модулируемых полей с энергией фотонов 6–18 МэВ.

Все пациенты получали капецитабин перорально в дозе 1000 мг/м² 2 раза в день в 1–14-й дни после начала ЛТ. В 3–5-й дни за 1 ч до сеанса ЛТ проводили 60-минутные процедуры локальной гипертермии при температуре 41–45 °С с использованием аппарата «Яхта-4» с трансректальным аппликатором с частотой 433 МГц. Инвазивный контроль температуры осуществлялся в режиме реального времени. Проведение локальной гипертермии планировалось всем пациентам, однако по техническим причинам имелись индивидуальные расхождения. Аппликации полимерной композиции с метронидазолом в дозе 10 г/м² в прямую кишку перед сеансами гипертермии и ЛТ проводили в 3-й и 5-й дни в течение 3–5 ч. Полимерная композиция состояла из метронидазола (20 %), альгината натрия (5 %), диметилсульфоксида (2 %) и дистиллированной воды (73 %).

Интервал между завершением ЛТ и хирургическим лечением был не менее 4 нед (4–10 нед), однако он мог варьировать в зависимости от состояния пациента и медицинских обстоятельств. После лапаротомии и ревизии органов брюшной полости принимали окончательное решение об объеме операции: чрезбрюшинная резекция прямой кишки, низкая чрезбрюшинная резекция прямой кишки, брюшно-анальная резекция прямой кишки с формированием колоанального анастомоза, операция по Гартману или брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. Превентивную колостому рутинно не формировали.

Вычисления и анализ результатов. Оценивали следующие результаты лечения: токсичность ХЛТ по шкале NCI–CTC v. 3.0, интраоперационные и послеоперационные осложнения, частоту сфинктеросохраняющих операций, патоморфоз опухоли (по O. Dworak), частоту рецидивирования и отдаленного метастазирования, общую и безрецидивную выживаемость. Все случаи полного морфологического ответа прошли дополнительный пересмотр вторым независимым морфологом. Сравнение частоты полных морфологических ответов производили согласно критерию χ^2 . Безрецидивная выживаемость была определена как время между включением в протокол и моментом прогрессирования заболевания или смертью пациента. Больные, выбывшие из наблюдения в течение 6 или более месяцев после завершения лечения, были цензурированы по дате последнего обследования. Общая выживаемость определялась как время между включением в исследование и смертью. Общую и безрецидивную выживаемость вычисляли методом Каплана–Майера. Все вычисления производили с помощью программного обеспечения Statistica (Statsoft, США), версия 7.1.

Результаты

В период с 2009 по 2013 г. в исследование был включен 81 пациент. Один пациент с достигнутым полным клиническим ответом отказался от хирургического лечения и продолжил лечение в соответствии с тактикой наблюдения и ожидания. Демографические данные и основные характеристики пациентов представлены в табл. 1. Всем пациентам проведены аппликации метронидазолом, но по техническим причинам в 30 (37 %) случаях локальная гипертермия выполнена не была, наиболее часто – в связи с ограничениями трансректального аппликатора: высокое расположение опухоли (> 12 см от края ануса) у 11 из 30 больных и стенозирующие опухоли прямой кишки у 15. Вторая аппликация метронидазола была пропущена у 8 (9,9 %) пациентов в связи с рвотой III–IV степени ($n = 5$) или диареей III степени ($n = 3$). Сфинктеросохраняющие операции были выполнены 78 (96,3 %) пациентам.

Токсичность. Все пациенты завершили неоадьювантное лечение согласно протоколу исследования (табл. 2). Токсичность I–II степени зарегистрирована у 28 (34,6 %) пациентов. У 10 (12,3 %) пациентов отмечена токсичность III степени, и у 1 (1,2 %) – рвота IV степени. Наиболее частые проявления токсичности III степени: диарея – у 7 (8,6 %) пациентов, тошнота – у 6 (7,4 %), рвота у – 4 (4,9 %) и проктит – у 3 (3,7 %).

В группах больных, которым проводили и не проводили локальную гипертермию, не зарегистрировано статистически значимой разницы проявлений токсичности III–IV степени (13,7 % против 13,3 %; $p = 0,96$).

Хирургические осложнения. В 3 (3,8 %) случаях зарегистрирована интраоперационная перфорация прямой кишки. В 1 (1,2 %) случае произошло кровотечение

Таблица 1. Характеристика исследуемой группы пациентов

Показатель	n	%
Число пациентов	81	100
Пол:		
мужчины	34	42
женщины	47	58
Медиана возраста, лет	57	
Диапазон возраста, лет	24–79	
Гистологическое строение опухоли		
Высокодифференцированная аденокарцинома	5	6,2
Умеренно-дифференцированная аденокарцинома	60	74,1
Слизистая аденокарцинома	16	19,8
Расстояние от аноректальной линии, см		
0–5	19	23,5
5–10	37	45,7
10–15	25	30,9
Стадия cTNM		
cT2N0M0	7	8,6
cT3N0M0	30	37
cT2N+M0	1	1,2
cT3N+M0	43	53,1
Медиана времени до операции, нед:		
4–7	65	81,3
8–10	15	18,7
Вид операции		
Без операции (наблюдение и ожидание)	1	1,2
Чрезбрюшная резекция прямой кишки	35	43,2
Брюшно-анальная резекция прямой кишки	41	50,6
Интерсфинктерная резекция прямой кишки	1	1,2
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	2	2,5
Операция по Гартману	1	1,2

из поврежденной подвздошной вены, которое было успешно купировано. Иных интраоперационных осложнений не наблюдалось. Одновременная экстирпация матки по причине доброкачественного заболевания выполнена 3 (3,8 %) пациенткам. Одной больной из-за подозрения на врастание опухоли (не было подтверждено после гистологического исследования) была выполнена резекция влагалища. Тазовую лимфодиссекцию осуществили 2 (2,5 %) пациентам по причине диагностированных интраоперационно увеличенных лимфатических узлов (клеток опухоли в лимфатических узлах после гистологического исследования найдено не было в обоих случаях).

Таблица 2. Токсичность лечения (по NCI–CTC v. 3.0)

Осложнение	G ₀	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄
Тошнота	54	10	11	6	–
Рвота	60	4	12	4	1
Диарея	49	5	20	7	–
Лейкопения	78	2	1	–	–
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	80	–	–	1	–
Повышение уровня аспаргатаминотрансферазы	80	–	–	1	–
Проктит	73	3	2	3	–
Цистит	78	1	2	–	–

Таблица 3. Данные морфологического исследования

Стадия	n	%
R0	79	96,3
R1	3	3,7
урTNM:		
T0N0M0	16	20,0
T1N0M0	3	3,8
T2N0M0	13	16,3
T3N0M0	27	33,8
T2N1M0	4	5,0
T3N1M0	11	13,8
T3N2M0	6	7,5
Лечебный патоморфоз (по O. Dworak):		
IV	16	20,0
III	22	27,5
II	33	41,3
I	9	11,3

Послеоперационной летальности не зарегистрировано. Послеоперационные осложнения наблюдались у 11 (13,8 %) пациентов. Наиболее значимые из них включали: несостоятельность колоанального анастомоза – у 4 (5 %) больных, которым требовались повторная операция и формирование колостомы, спаечную кишечную непроходимость – у 2 (2,5 %) пациентов и эвентрацию – у 1 (1,2 %).

Инфекционные осложнения зарегистрированы у 3 (3,8 %) больных: инфицирование раны ($n = 2$) и тазовый абсцесс ($n = 1$). У 2 пациентов отмечена атония мочевого пузыря, успешно купированная после 10 курсов электромиостимуляции.

Не было отмечено достоверного различия в частоте послеоперационных осложнений у пациентов, получавших и не получавших локальную гипертермию (15,7 % против 10,0 %; $p = 0,738$).

Данные гистологического исследования. Резекцию в объеме R0 удалось выполнить 77 из 80 пациентов. Суммарно у 38 (47,5 %) пациентов зарегистрирован

полный или практически полный морфологический ответ (III и IV степени по классификации O. Dworak) и у 16 (20,0 %) зарегистрирован полный морфологический ответ, означавший отсутствие опухолевой ткани в удаленном препарате. У 21 (26,3 %) больного были обнаружены метастазы в лимфатические узлы, из них у 6 (7,5 %) — в 3 и более узлах.

Полные морфологические ответы у пациентов, хирургическое лечение которых проводилось через 4–7 нед, зарегистрированы в 12 (18,2 %) случаях против 4 (26,7 %) у больных с интервалом 8–10 нед ($p = 0,456$).

Не было выявлено разницы в частоте полных морфологических ответов между группами пациентов, которые получали или не получали локальную гипертермию (23,3 % против 19,6 %; $p = 0,78$).

Отдаленные результаты. В сроки до 1 года после операции потеряны для наблюдения 7 (8,6 %) больных. Медиана наблюдения составила 40,9 мес, за этот период не зарегистрировано локальных рецидивов; у 10 (12,3 %) развились отдаленные метастазы, из них у 6 ранее был установлен диагноз рака прямой кишки с верифицированными метастазами в лимфатические узлы. Трехлетняя общая выживаемость составила 97 %, 3-летняя безрецидивная выживаемость — 88,5 %.

Обсуждение

Настоящее исследование является первым за пределами Восточной Азии, продемонстрировавшим возможность комбинации короткого курса ЛТ с ХТ и пролонгированным интервалом до хирургического лечения. Согласно данным научной литературы, одним из главных опасений использования данного подхода является токсичность [2, 3]. В целях снижения побочных эффектов лечения N. Верри и соавт. предложили гиперфракционированный короткий курс ЛТ, ассоциированный с более низкой биоэквивалентной дозой [6]. Однако меньшая биоэквивалентная доза также может привести к меньшему ответу на лечение. В единственном известном нам исследовании, сообщавшем о попытке совместить ХТ с 5-фторурацилом и ЛТ 5 × 5 Гр, продемонстрированы высокая токсичность и низкий ответ на лечение [12].

В нашем исследовании частота возникновения токсичности III–IV степени тяжести сравнима с показателями, представленными в публикациях по пролонгированной ХЛТ (14,6–18,2 %), но выше, чем 3,2–5,4 % при проведении короткого курса ЛТ [13–15]. Проктит III степени зарегистрирован у 3 (3,7 %) пациентов, из них у 1 впоследствии развилась несостоятельность анастомоза. Использование метронидазола в качестве радиомодификатора могло внести вклад в развитие токсичности, особенно рвоты и тошноты, типичных при применении нитроимидазолов [16].

Многие авторы предполагают, что интервал перед хирургическим лечением является главным фактором,

связанным с регрессом опухоли и локальным контролем [17, 18]. D.A. Sloothaak и соавт. продемонстрировали, что период ожидания в 15–16 нед может быть оптимальным для развития максимального ответа на лечение после ХЛТ [19]. В нашем исследовании целевой интервал между завершением ЛТ и хирургическим лечением составил 4–6 нед, хотя у 18,5 % пациентов он составил 8–10 нед. По данным F. Petrelli и соавт., увеличение периода ожидания до 8 нед и более может привести к увеличению частоты полных морфологических ответов примерно на 6 % [20]. Мы не обнаружили значимой разницы в частоте морфологических ответов между группами пациентов, интервалы в лечении которых составили 4–7 и 8–10 нед. Однако во 2-й группе была отмечена тенденция к усилению регресса опухоли, и эта разница могла бы быть достоверной при большей численности пациентов в данной группе. В нашем исследовании частота полных морфологических ответов составила 20 % по сравнению с 7,1 % в группе короткого курса ЛТ с ХТ с интервалом ≥ 31 дня до хирургического лечения по данным N. Верри и соавт. [21] 8,0–11,8 % после короткого курса ЛТ и > 4 нед по данным D. Pettersson и соавт. [15, 22] и 10 % после короткого курса ЛТ и 8-недельного интервала по данным S. Faria и соавт. [23]. Эти показатели также являются сопоставимыми или более высокими, чем 16,1–20,0 %, которые приводятся в исследованиях при оценке стандартной ХЛТ [13, 24], в том числе для исследований, где использовалась комбинация ХЛТ с оксалиплатином [25, 26].

Различие около 12 % в частоте полных морфологических ответов в сравнении с другими исследованиями ЛТ с пролонгированным интервалом до хирургического лечения не может быть объяснено только сроками выполнения операции и должно также быть связано с более высокой дозой фторпиримидинов и, возможно, с использованием радиомодификаторов.

Вклад радиомодификаторов в регрессию опухоли остается неясным и нуждается в изучении в рандомизированных исследованиях. Локальная гипертермия — новый многообещающий метод лечения рака прямой кишки [27], и ограниченное количество данных научных исследований показывает повышение регрессии опухоли при использовании этого метода [11, 28]. В нашем исследовании не было отмечено увеличения частоты полных морфологических ответов у подгруппы пациентов, которым проводили локальную гипертермию. Однако оно не предназначалось для определения отдельно роли локальной гипертермии в схеме лечения, а малое число пациентов не позволяет сделать окончательных выводов. Использование при гипертермии трансректального аппликатора может быть неоптимальным для больных раком прямой кишки. Практически треть (30 из 81; 37 %) пациентов в нашем исследовании не смогла получить локальную

гипертермию только по причине технических ограничений трансректального аппликатора.

Опубликованные данные о частоте рецидивов в современных исследованиях после внедрения техники тотальной мезоректумэктомии составляют 4,4–5,0 % в условиях использования комбинированного лечения [29, 30]. Однако полное отсутствие локальных рецидивов в течение 40 мес наблюдения должно быть связано не только со стандартизированной хирургической техникой, но также с эффективным комбинированным лечением.

Главное ограничение настоящего исследования — отсутствие рандомизации. Неясным остается вклад в достижение высокой частоты полных морфологических ответов на лечение использования капецитабина, радиомодификаторов или их комбинации. Дизайн исследования мог бы быть изменен, если за базовую частоту

полных морфологических ответов принять частоту, отмечаемую в исследованиях короткого курса ЛТ и пролонгированного интервала до хирургического лечения, но на момент начала нашей работы соответствующих данных опубликовано не было.

Заключение

Таким образом, наше исследование является первым демонстрирующим возможности достижения сопоставимых показателей лечебного патоморфоза после пролонгированного и короткого курсов предоперационной ХЛТ. Эти результаты должны быть подтверждены в рандомизированных исследованиях. Предложенная схема неoadъювантной терапии безопасна и выполнима и позволяет достичь хорошего локального контроля над заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Glimelius B., Tiet E., Cervantes A. et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi81–8. DOI: 10.1093/annonc/mdt240.
2. Fokstuen T., Holm T., Glimelius B. Postoperative morbidity and mortality in relation to leukocyte counts and time to surgery after short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer. *Radiother Oncol* 2009;93(2):293–7. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.08.034.
3. Pettersson D., Glimelius B., Iversen H. et al. Impaired postoperative leucocyte counts after preoperative radiotherapy for rectal cancer in the Stockholm III Trial. *Br J Surg* 2013;100(7):969–75.
4. Ceelen W., Fierens K., Van Nieuwenhove Y., Pattyn P. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009;124(12):2966–72. DOI: 10.1002/ijc.24247.
5. Shin S.J., Yoon H.I., Kim N.K. et al. Upfront systemic chemotherapy and preoperative short-course radiotherapy with delayed surgery for locally advanced rectal cancer with distant metastases. *Radiat Oncol* 2011;6:99. DOI: 10.1186/1748-717X-6-99.
6. Beppu N., Matsubara N., Kakuno A. et al. Feasibility of modified short-course radiotherapy combined with a chemoradiosensitizer for T3 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2015;58(5):479–87. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000323.
7. Kerr S.F., Norton S., Glynn-Jones R. Delaying surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer may reduce postoperative morbidity without compromising prognosis. *Br J Surg* 2008;95(12):1534–40. DOI: 10.1002/bjs.6377.
8. Jeong D.H., Lee H.B., Hur H. et al. Optimal timing of surgery after neoadjuvant chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancer. *J Korean Surg Soc* 2013;84(6):338–45. DOI: 10.4174/jkss.2013.84.6.338.
9. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Кныш В.И. и др. Комбинированное лечение рака прямой кишки с использованием полирадиофикации. *Вопросы онкологии* 2008;54(3):350–3. [Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Knysh V.I. et al. Combined treatment for rectal cancer using different radiomodification means. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2008;54(3):350–3. (In Russ.)].
10. Barsukov Y.A., Gordeyev S.S., Tkachev S.I. et al. Phase II study of concomitant chemoradiotherapy with local hyperthermia and metronidazole for locally advanced fixed rectal cancer. *Colorectal Dis* 2013;15(9):1107–14. DOI: 10.1111/codi.12281.
11. Kang M.K., Kim M.S., Kim J.H. Clinical outcomes of mild hyperthermia for locally advanced rectal cancer treated with preoperative radiochemotherapy. *Int J Hyperthermia* 2011;27(5):482–90. DOI: 10.3109/02656736.2011.563769.
12. Yeo S.G., Oh J.H., Kim D.Y. et al. Preoperative short-course concurrent chemoradiation therapy followed by delayed surgery for locally advanced rectal cancer: a phase 2 multicenter study (KROG 10-01). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(1):34–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.11.018.
13. Bujko K., Nowacki M.P., Nasierowska-Guttmejer A. et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006;93(10):1215–23.
14. Gerard J.P., Conroy T., Bonnetain F. et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3–4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24(28):4620–5.
15. Pettersson D., Holm T., Iversen H. et al. Preoperative short-course radiotherapy with delayed surgery in primary rectal cancer. *Br J Surg* 2012;99(4):577–83. DOI: 10.1002/bjs.7796.
16. Overgaard J. Hypoxic radiosensitization: adored and ignored. *J Clin Oncol* 2007;25(26):4066–74.
17. Wasserberg N. Interval to surgery after neoadjuvant treatment for colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20(15):4256–62. DOI: 10.3748/wjg.v20.i15.4256.
18. Evans J., Tait D., Swift I. et al. Timing of surgery following preoperative therapy in rectal cancer: the need for a prospective randomized trial? *Dis Colon Rectum* 2011;54(10):1251–9. DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182281f4b.
19. Sloothaak D.A., Geijsen D.E., van Leersum N.J. et al. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2013;100(7):933–9. DOI: 10.1002/bjs.9112.
20. Petrelli F., Sgroi G., Sarti E., Barni S. Increasing the Interval Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery in Rectal Cancer: A Meta-Analysis of Published Studies. *Ann Surg* 2016;263(3):458–64. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000368.
21. Beppu N., Matsubara N., Noda M. et al. The timing of surgery after preoperative short-course S-1 chemoradiotherapy with delayed

- surgery for T3 lower rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2014;29(12):1459–66. DOI: 10.1007/s00384-014-1997-5.
22. Pettersson D., Lorinc E., Holm T. et al. Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg* 2015;102(8):972–8; discussion 978. DOI: 10.1002/bjs.9811.
23. Faria S., Kopek N., Hijal T. et al. Phase II trial of short-course radiotherapy followed by delayed surgery for locoregionally advanced rectal cancer. *Colorectal Dis* 2014;16(2):O66–70. DOI: 10.1111/codi.12466.
24. Sirohi B., Barreto S.G., Patkar S. et al. Down-staging following neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: Does timing of surgery really matter? *Indian J Med Paediatr Oncol* 2014;35(4):263–6. DOI: 10.4103/0971-5851.144986.
25. Aschele C., Cionini L., Lonardi S. et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29(20):2773–80. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.4911.
26. O'Connell M.J., Colangelo L.H., Beart R.W. et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol* 2014;32(18):1927–34. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.7753.
27. De Haas-Kock D.F., Buijsen J., Pijls-Johannesma M. et al. Concomitant hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;8(3):CD006269. DOI: 10.1002/14651858.CD006269.pub2.
28. Shoji H., Motegi M., Osawa K. et al. A novel strategy of radiofrequency hyperthermia (neothermia) in combination with preoperative chemoradiotherapy for the treatment of advanced rectal cancer: a pilot study. *Cancer Med* 2015;4(6):834–43. DOI: 10.1002/cam4.431.
29. Ngan S.Y., Burmeister B., Fisher R.J. et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: trans-tasman radiation oncology group trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012;30(31):3827–33. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.9597.
30. van Gijn W., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011;12(6):575–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70097-3.

Лечебная тактика при колоректальном раке, осложненном декомпенсированным нарушением кишечной проходимости и диастатическим разрывом толстой кишки

Г.А. Шишкина, Э.Г. Топузов, А.В. Петряшев, Д.А. Власов

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 оптимальной тактики лечения пациентов с колоректальным раком, осложненным декомпенсированным нарушением кишечной проходимости и диастатическим разрывом.

Материалы и методы. В статье представлен ретроспективный анализ результатов лечения больных осложненным раком толстой кишки, находившихся на лечении в клинике госпитальной хирургии им В.А. Опделя СЗГМУ им. И.И. Мечникова за период с 1986 по 2015 г.

Результаты. Из 1206 пациентов с колоректальным раком, осложненным нарушением кишечной проходимости, декомпенсированное нарушение острой кишечной недостаточности (ОКН) выявлено у 245 (20,3 %). Диастатический разрыв диагностирован у 15 (1,2 %) больных. Главным принципом хирургического лечения толстокишечной непроходимости при раке являлось стремление к полной ликвидации непроходимости с одновременным радикальным удалением опухоли. Радикальные операции были проведены 152 (62 %) из 245 больных с ОКН. При правосторонней локализации опухоли в основном выполняли резекции толстой кишки с формированием анастомоза, при локализации в левых отделах чаще осуществляли резекцию толстой кишки с формированием терминальной колостомы. Паллиативные и симптоматические операции были выполнены 93 (37,9 %) пациентам. Послеоперационные осложнения у больных колоректальным раком с ОКН выявлены в 51 (20,8 %) случае. Общая летальность составила 11,8 %, а в группе пациентов после выполнения радикальных оперативных вмешательств при ОКН — 6,6 %.

Все случаи диастатического разрыва толстой кишки отмечены на фоне ОКН. В этой группе 3 больным была выполнена субтотальная колэктомия с формированием илеосигмо- или илеоректоанастомоза, при запущенном перитоните операцию завершили выведением илеостомы 9 пациентам. Умерли 2 больных, летальность составила 16,7 %.

Выводы. При раке левой половины толстой кишки, осложненном ОКН, показана одномоментная радикальная операция с формированием колостомы на 1-м этапе. В случае рака левой половины толстой кишки, осложненного диастатическим разрывом, операцией выбора является субтотальная колэктомия.

Ключевые слова: колоректальный рак, осложнения, острая кишечная непроходимость, диастатический разрыв, лечение, стома, субтотальная колэктомия

DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-4-31-37

Treatment strategy for colorectal cancer complicated with decompensated intestinal obstruction and diastatic perforation of the colon

G.A. Shishkina, E.G. Topuzov, A.V. Petryashev, D.A. Vlasov

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

Objective: to improve the results of treatment of patients with colorectal cancer complicated by acute bowel obstruction and diastatic rupture.

Materials and methods. Retrospective analysis of treatment outcomes of patients with complicated colorectal cancer, treated at the Clinic of Hospital Surgery of the I.I. Mechnikov North-West State Medical University from 1986 till 2015.

Results. Of the 1206 patients with colorectal cancer complicated by intestinal patency violation injury breach of intestinal, decompensated violation intestinal patency (ABO) was detected in 245 (20.3 %) cases. The main principle of treatment of colonic obstruction in cancer was the intention for the simultaneous elimination of obstruction and the radical removal of the tumor. Radical surgery was performed in 152 (62 %) of 245 cases with ABO. In case of right-sided colon tumors generally colon resection with anastomosis formation were performed, in case of left-sided tumors colon resection in the majority ended with the terminal colostomy formation. Palliative operations were performed to 93 (37.9 %) patients. Postoperative complications were detected in 51 (20.8 %) cases. The death rate was 11.8 %. The mortality after radical surgical operations was 6.6 %.

Diastatic rupture was diagnosed in 15 (1.2 %) patients. Subtotal colectomy with the formation or anastomosis was performed to 3 patients, operation ended with ileostomy formation — in 9 cases.

Conclusion. In case of the left-side cancer of colon, complicated by ABO, a radical surgical operation with colostomy formation is beneficial. In the case of colorectal cancer, complicated by the diastatic rupture the operation of choice is subtotal colectomy.

Key words: colorectal cancer, complications, acute bowel obstruction, diastatic rupture, treatment, stoma, subtotal colectomy

Введение

Несмотря на достижения в диагностике и лечении колоректального рака, остается высокой частота осложнений, которые значительно затрудняют процесс лечения, ухудшают результаты и прогноз [1–3]. До 60 % больных осложненным колоректальным раком поступают в общехирургические отделения [2, 4–6]. При экстренных операциях по поводу рака толстой кишки, осложненного острой кишечной непроходимостью (ОКН), летальность значительно превышает таковую после плановых операций [6–11]. Отсутствие однозначных рекомендаций по хирургическому лечению в зависимости от степени нарушения проходимости, состояния больного и стадии опухоли оставляет открытым вопрос об объеме хирургического вмешательства при раке толстой кишки, осложненном ОКН.

Объем хирургического вмешательства в первую очередь зависит от распространенности опухоли, профиля хирургического стационара, квалификации хирурга.

При поступлении больных в специализированные колопроктологические и онкологические отделения лечение должно быть направлено на устранение ОКН и радикальное удаление опухоли [5, 11–15]. При госпитализации пациентов в неспециализированные хирургические стационары лечение зачастую направлено на устранение ОКН путем формирования колостомы на приводящей петле с последующим переводом в специализированное онкологическое или колопроктологическое отделение [16–20].

Целью исследования явилось определение оптимальной тактики лечения пациентов с колоректальным раком, осложненным декомпенсированной ОКН и диастатическим разрывом толстой кишки (ДРТК).

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов терапии больных с нарушением кишечной проходимости (НКП) вследствие рака толстой кишки на кафедре госпитальной хирургии им. В.А. Оппея СЗГМУ им. И.И. Мечникова за период с 1986 по 2015 г. Критериями включения пациентов в исследование были выявленное НКП вследствие рака толстой кишки, подтвержденное данными клинических, гистологических и инструментальных исследований.

Критериями исключения пациентов из исследования явились неопухолевые заболевания и образования, гистологически не являющиеся раком, приведшие к развитию ОКН, а также развитие ОКН вследствие рака, первично происходящего не из толстой кишки, отсутствие данных гистологического или инструментального исследований, подтверждающих диагноз и наличие НКП.

Пациенты с ОКН были разделены на 3 группы согласно классификации Э.Г. Топузова (1986) [11]:

- компенсированное НКП;

- субкомпенсированное НКП;
- декомпенсированное НКП.

Состояние всех пациентов оценивали по шкале SAPS (Simplified Acute Physiology Score). В результате суммирования баллов больного относили к одной из 3 групп по степени тяжести: легкая (0–3 балла), средняя (4–7 баллов), тяжелая (8 и более баллов).

Всем пациентам, поступавшим в клинику, выполняли следующий диагностический алгоритм: тщательный сбор жалоб и анамнеза, срочный клинический и биохимический анализы крови, обзорная рентгенография органов брюшной полости, пальцевое ректальное исследование прямой кишки, экстренные ректороманоскопия, колоноскопия, ирригоскопия и ирригография, ультразвуковое исследование и компьютерная томография органов брюшной полости.

Основным методом лечения декомпенсированного нарушения кишечной проходимости являлось экстренное оперативное вмешательство после краткосрочной интенсивной предоперационной подготовки. Больные колоректальным раком, осложненным ОКН при выраженной клинической картине, подтвержденной специальными методами исследования (обзорная рентгенография и ультразвуковое исследование органов брюшной полости), оперированы в экстренном порядке без проведения других исследований. Стремление к полной ликвидации непроходимости с одновременным радикальным удалением опухоли являлось основным принципом в хирургическом лечении ОКН вследствие рака. Техника экстренного оперативного вмешательства несколько отличалась от таковой при проведении плановых операций. Во время его выполнения важную роль играли проведение декомпрессии толстой кишки и борьба с интоксикацией, которые ухудшают дальнейший прогноз и результаты лечения.

В клинике разработан метод интраоперационной декомпрессии кишки. При использовании данной техники толстую кишку мобилизуют и пересекают дистальнее опухоли. Затем мобилизованную кишку аккуратно помещают в специальный «рукав», который представляет собой прозрачный пластиковый чехол длиной 130–150 см из мягкой прозрачной синтетической пленки (диаметр проксимального конца 10–15 см, дистального – 25–30 см). Помощник хирурга, непосредственно не участвующий в операции, через широкое отверстие «рукава» под зрительным контролем вскрывает просвет кишки проксимальнее опухоли. Через проделанное отверстие в просвет кишки вводится зонд – упругая эластичная трубка диаметром 12–15 мм, длиной 1 м, на конце которой имеются 6–8 овальных отверстий размером 5–6 мм. Периферический конец зонда подсоединяется к электроотсосу, после производится опорожнение толстой кишки с последующим промыванием просвета кишки водой либо антисептическим раствором. Использование метода декомпрессии кишки с применением пластикового «рукава»

Таблица 1. Распределение пациентов по стадиям заболевания, n (%)

Пациенты	T1–2N0M0	T3–4N0M0	T1–4N1–2M0	T1–4N1–2M1	Всего
Мужчины	11 (0,9)	78 (6,5)	256 (21,2)	113 (9,4)	458 (38,0)
Женщины	13 (1,1)	91 (7,5)	383 (31,8)	261 (21,6)	748 (62,0)
Всего	24 (2,0)	169 (14,0)	639 (53,0)	374 (31,0)	1206 (100)

позволяет предотвратить инфицирование операционного поля, рук хирурга и инструментов. Также использование данной техники декомпрессии и санации приводит к снижению напряжения приводящих отделов ободочной кишки, уменьшению ее диаметра, улучшению кровоснабжения кишки.

При левосторонней локализации опухоли большую часть радикальных операций при декомпенсированном НКП завершали формированием терминальной колостомы. При достаточной длине дистального отрезка кишки для формирования колостомы оба конца выводили на переднюю брюшную стенку либо фиксировали отключенный отдел кишки к париетальной брюшине максимально близко к колостоме, что значительно облегчало выполнение последующей реконструктивно-восстановительной операции.

Статистический анализ проводили с использованием пакета Statistica 6.1 (StatSoft Inc, США). Описательные статистики для количественных нормально распределенных учетных признаков были представлены средними значениями и стандартной ошибкой среднего ($M \pm m$). Определение достоверности различий для параметрически распределенных вариационных рядов определяли по критерию Стьюдента для связанных и несвязанных признаков с учетом равенства дисперсий и поправки Бонферрони. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе исследования были выявлены 1206 больных колоректальным раком, осложненным НКП, находившихся на лечении в клинике госпитальной хирургии им. В.А. Опделя СЗГМУ им. И.И. Мечникова с 1986 по 2015 г. Пациентов мужского пола было 458 (38 %), женского – 748 (62 %). Возраст больных варьировал от 22 до 92 лет. У мужчин медиана возраста составила 65 лет, у женщин – 67 лет. Пациенты старше 59 лет составили 71,4 % от общего числа.

Выявлена высокая частота поражения опухолью левых отделов толстой кишки. Чаще (42,2 %) рак выявлялся в ректосигмоидном отделе, реже (22,3 %) – в сигмовидной кишке. Локализация опухоли в других отделах толстой кишки, а также первично-множественное поражение регистрировались с меньшей частотой.

У 85 % пациентов колоректальный рак гистологически был представлен аденокарциномами. Гистологическое сочетание аденокарциномы с карциноидными

опухолями, железисто-плоскоклеточный и перстневидно-клеточный рак выявлены у 12,5 % пациентов. Наиболее часто у больных регистрировали стадию заболевания T1–4N1–2M0 (табл. 1).

В ходе исследования больные по степени НКП распределились следующим образом [11]:

- компенсированное – 727 (60,3 %);
- субкомпенсированное – 234 (19,4 %);
- декомпенсированное (ОКН) – 245 (20,3 %).

Радикальное оперативное лечение выполнено 152 (62 %) из 245 больных, у которых была выявлена декомпенсация НКП вследствие колоректального рака (табл. 2).

Таблица 2. Радикальные операции при колоректальном раке, осложненном декомпенсацией нарушения кишечной проходимости

Вид вмешательства	Число пациентов	
	n	%
Операция Гартмана	84	55,3
Резекция поперечной ободочной кишки	4	2,6
Резекция сигмовидной кишки	1	0,7
Резекция прямой кишки	2	1,3
Правосторонняя гемиколэктомия	30	19,7
Субтотальная колэктомия	29	19,1
Левосторонняя гемиколэктомия	2	1,3
Всего	152	100

При локализации новообразования в слепой кишке, восходящей ободочной и правой половине поперечной ободочной кишки большинству пациентов выполняли резекции толстой кишки с формированием анастомоза. Пациентам, у которых опухоль располагалась в левой половине поперечной ободочной, нисходящей ободочной, сигмовидной, прямой кишке в основном проводили удаление толстой кишки с формированием концевой колостомы.

Паллиативные и симптоматические хирургические вмешательства были выполнены 93 (37,9 %) пациентам с осложненным ОКН раком толстой кишки (табл. 3).

Таблица 3. Паллиативные и симптоматические вмешательства при колоректальном раке, осложненном острой кишечной непроходимостью

Вид вмешательства	Число пациентов	
	n	%
Операция Гартмана	6	6,5
Формирование обходного анастомоза	21	22,6
Формирование колостомы	66	70,9
<i>Всего</i>	<i>93</i>	<i>100</i>

В раннем послеоперационном периоде осложнения выявлены у 51 (20,8 %) пациента после перенесенных операций по поводу осложненного декомпенсацией НКП рака толстой кишки (табл. 4). С наибольшей частотой регистрировали несостоятельность анастомоза (14,7 %), нагноение послеоперационной раны (8,2 %), спаечную кишечную непроходимость (6,1 %).

Таблица 4. Осложнения в раннем послеоперационном периоде у больных колоректальным раком, осложненным декомпенсированным нарушением кишечной проходимости

Осложнение	Число пациентов	
	n	%
Несостоятельность анастомоза	10	14,7
Спаечная кишечная непроходимость	15	6,1
Параколостомический абсцесс	2	1,3
Острые язвы желудка, осложненные кровотечением	2	0,8
Эвентрация	2	0,8
Осложнения со стороны послеоперационной раны	20	8,2
<i>Всего</i>	<i>51</i>	<i>20,8</i>

Применение разработанных в клинике методик позволило уменьшить летальность после оперативных вмешательств у пациентов с декомпенсацией кишечной проходимости вследствие колоректального рака. Общая послеоперационная летальность составила 11,8 %. Уровень летальности в группе радикальных операций при декомпенсированном НКП составил 6,6 % (n = 10), в группе паллиативных и симптоматических вмешательств – 20,4 % (n = 19).

Чаще всего летальный исход был обусловлен следующими причинами: интоксикация вследствие запущенной ОКН, сердечно-сосудистая недостаточность, перитонит, пневмония. У пациентов, которым были выполнены паллиативные вмешательства, среди причин смерти также преобладали интоксикация, сердечно-сосудистая недостаточность, перитонит, пневмония.

При этом всегда имело место сочетание нескольких причин летального исхода, т. е. смерть была вызвана полиорганной недостаточностью.

Отдаленные результаты в ходе исследования отслежены у 77 (50,1 %) из 152 больных, которым были выполнены радикальные операции. Медиана времени наблюдения составила 7,8 года, 3-летняя выживаемость – 68,8 %, 5-летняя – 49,3 %.

ДРТК диагностирован у 15 (1,2 %) пациентов, во всех случаях – при декомпенсации НКП. Операции в объеме субтотальной колэктомии (СКЭ) – удаление не менее 2/3 толстой кишки с сохранением части сигмовидной и прямой кишки – выполнены 12 (80,0 %) больным (табл. 5).

Таблица 5. Операции при колоректальном раке, осложненном диастатическим разрывом толстой кишки

Вид вмешательства	Число пациентов	
	n	%
Правосторонняя гемиколэктомия с формированием илеотрансверзоанастомоза	2	13,3
Правосторонняя гемиколэктомия с формированием илеостомы	1	6,7
Субтотальная колэктомия с формированием илеосигмоанастомоза	3	20,0
Субтотальная колэктомия с формированием илеостомы	9	60,0
<i>Всего</i>	<i>15</i>	<i>100</i>

Доля мужчин, которым были выполнены СКЭ, составила 41,6 %, доля женщин – 58,4 %. Средний возраст пациентов составил 64 ± 4 года. Состояние всех больных было расценено как тяжелое, средняя оценка по шкале SAPS 9 ± 1 балл.

В этой группе 3 больным была выполнена субтотальная колэктомия с формированием илеосигмо- или илеоректоанастомоза, при запущенном перитоните операцию завершили выведением илеостомы 9 пациентам. Умерли 2 больных, летальность составила 16,7 %.

В данной группе пациентов наблюдали 3 (20,0 %) летальных исхода: в группе правосторонней гемиколэктомии с формированием илеотрансверзоанастомоза – 1 (50,0 %), после СКЭ – 2 (16,7 %).

Летальные исходы в раннем послеоперационном периоде имели те же причины, что и при ОКН: интоксикация, сердечно-сосудистая недостаточность, перитонит, пневмония. Во всех случаях отмечено сочетание нескольких причин смерти, вызванное полиорганной недостаточностью на фоне интоксикации.

Обсуждение

Декомпенсация НКП – наиболее частое осложнение рака толстой кишки, которое, по данным различных

источников, составляет 60–70 % от общего числа осложнений [2, 6, 8, 21, 22]. Хирургическое вмешательство остается главным методом лечения ОКН. В настоящий момент нет единых рекомендаций касательно объема операции при декомпенсированном НКП [6, 8, 22]. Нами был проведен ретроспективный анализ результатов лечения 1206 пациентов, из которых больные с ОКН составили 20,3 %. Всем пациентам с декомпенсацией НКП было выполнено экстренное хирургическое вмешательство после краткосрочной интенсивной предоперационной подготовки. В зависимости от тяжести состояния больного и возможности удаления опухоли при правосторонней локализации опухоли проводили в основном резекции кишки с формированием анастомоза, при левосторонней – в большинстве случаев операции Гартмана. В случае невозможности выполнения радикальной операции большинству пациентов формировали колостому проксимальнее опухоли.

Из 245 больных раком толстой кишки с ОКН 152 (60,2 %) были проведены радикальные хирургические вмешательства. Стремление к выполнению пациентам данной группы максимально радикальных операций, а также применение разработанной в клинике методики декомпрессии толстой кишки с использованием пластикового «рукава», выполнение операций в кратчайшие сроки после поступления при стабилизации состояния позволили нам достигнуть уровня общей летальности в 11,8 %. При этом в исследовании была проанализирована и выявлена значительная разница в уровнях летальности после выполнения радикальных (6,6 %), а также паллиативных и симптоматических вмешательств (20,4 %). В мировой литературе, по данным различных авторов, уровень послеоперационной летальности колеблется от 8,5 до 60,0 % [6, 8, 21, 23]. Так, в работе, проведенной В.А. Осиповым, был выполнен анализ результатов лечения 450 больных с декомпенсированным НКП. Автор призывает к более широкому использованию 2-этапного лечения: формированию разгрузочной стомы проксимальнее опухоли на 1-м этапе и выполнению радикальной операции после разрешения ОКН на 2-м в пределах одной госпитализации. Летальность по его данным составила 13,4 % [22]. В исследовании S. Hennekine-Mucci и соавт., в котором сравнивали результаты радикальных операций при ОКН, вызванной колоректальным раком, уровень летальности составил 13 %. Авторы рекомендуют выполнять сегментарные резекции с иригацией [24]. Что касается частоты возникновения осложнений, то в проведенном нами исследовании она

составила 20,8 %: наиболее часто отмечали несостоятельность швов анастомоза, осложнения со стороны послеоперационной раны, спаечную кишечную непроходимость. По данным различных литературных источников, частота послеоперационных осложнений варьирует от 21,2 до 30,1 % [6, 8, 21, 22, 24]. Таким образом, полученные данные говорят о преимуществах выполнения одномоментных радикальных операций при декомпенсации НКП.

ДРТК на фоне ОКН, вызванной колоректальным раком, встречается, по данным мировой литературы, у 3,4–8,9 % больных [2, 4, 17, 25]. В нашем исследовании он выявлен у 15 пациентов. Состояние во всех случаях расценивалось как тяжелое. Всем 15 пациентам были экстренно выполнены оперативные вмешательства. Проведение больным данной группы СКЭ, а также использование методов декомпрессии толстой кишки, разработанных в клинике, позволили снизить общую летальность до 20,8 %. При этом уровень смертности у пациентов, которым была выполнена СКЭ, составил 16,7 %. При ДРТК на фоне ОКН вследствие рака толстой кишки, по данным различных авторов, летальность составляет от 29,0 до 85,7 % [6, 8, 17, 25]. В большинстве исследований пациентам с ДРТК выполняли правостороннюю гемиколэктомию или операцию Гартмана [8–11, 17]. Так в работе, опубликованной А.В. Пироговым, проведен анализ результатов лечения 58 больных с ДРТК на фоне ОКН, и общая летальность составила 63,8 %. При локализации опухоли в правых отделах толстой кишки пациентам в основном выполняли ПГЭ, а при локализации в левой половине – операции Гартмана с ушиванием ДРТК или экстраперитонизацией путем формирования цекстомы [25].

Таким образом, достигнутый в нашем исследовании уровень летальности ниже, чем по данным литературы, в связи с чем мы стали чаще ставить вопрос о выполнении расширенных операций (СКЭ) при колоректальном раке, осложненном ДРТК.

При колоректальном раке, локализуемом в левой половине толстой кишки, осложненном ОКН, по возможности следует выполнять одномоментную радикальную операцию с использованием интраоперационной декомпрессии кишки с формированием на 1-м этапе колостомы и последующим восстановлением непрерывности толстой кишки.

В случае ДРТК, вызванного обтурирующим раком левой половины толстой кишки, операцией выбора является субтотальная колэктомия. При выявлении выраженного перитонита на 1-м этапе операцию завершают формированием илеостомы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Практическое руководство Всемирного гастроэнтерологического общества (WGO) и Международного союза по профилактике рака пищеварительной системы. Скрининг колоректального рака, 2008. [Practical Guidelines of the World Gastroenterologic Organization (WGO) and of the International Union for the Prophylactics of the Digestive System Cancer. Colorectal cancer screening, 2008. (In Russ.)].
2. Манихас Г.М., Ханевич М.Д., Фридман М.Х. Проблемы лечения рака толстой кишки. Достижения и перспективы лечения и реабилитации в колопроктологии: материалы конференции. СПб., 2007. С. 4–8. [Manikhas G.M., Hanевич M.D., Friedman M.H. Problems of the colon cancer treatment. Achievements and prospects of the treatment and rehabilitation in the coloproctology: conference materials. Saint Petersburg, 2007. Pp. 4–8. (In Russ.)].
3. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. СПб., 2006. 438 с. [Merabishvili V.M. Survival rate of oncologic patients. Saint Petersburg, 2006. 438 p. (In Russ.)].
4. Циммерман Я.С. Колоректальный рак: современное состояние проблемы. Вестник хирургической гастроэнтерологии 2012;(2):50–9. [Timmerman Ya.S. Colorectal cancer: modern status of the problem. Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii = Herald of Surgical Gastroenterology 2012;(2):50–9. (In Russ.)].
5. Беляев А.М., Багненко С.Ф., Кабанов М.Ю. Пути повышения радикальности неотложных оперативных вмешательств у больных раком левого фланка ободочной кишки, осложненного непроходимостью. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2011;(5):62–6. [Belyaev A.M., Bagnenko S.F., Kabanov M.Yu. Ways to increase theradicality of urgent operative treatments at patients with cancer of the left flank of the segmented intestine, complicated by the obstruction. Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = I.I. Grekov Surgery Herald 2011;(5):62–6. (In Russ.)].
6. Власов Д.А. Рациональный объем хирургического вмешательства при осложненном раке толстой кишки. Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2009. 160 с. [Vlasov D.A. Rational volume of the surgical interference at the complicated colon cancer. Thesis ... of the candidate of medicine. Saint Petersburg, 2009. 160 p. (In Russ.)].
7. Ерохина Е.А., Топузов Э.Г., Топузов Э.Э. Послеоперационные внутрибрюшные осложнения в хирургии рака толстой кишки. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2014;(3):63–7. [Erokhina E.A., Topuzov E.G., Topuzov E.E. Post-operation inter-abdominal complications in the colon cancer surgery. Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = I.I. Grekov Surgery Herald 2014;(3):63–7. (In Russ.)].
8. Багненко С.В., Беляев А.М., Васильев С.В., Захаренко А.А. Острая кишечная непроходимость опухолевой этиологии (о проекте Национальных клинических рекомендаций). Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2015;(3):76–80. [Bagnenko S.V., Belyaev A.M., Vasiliev S.V., Zaharenko A.A. Acuteintestinal obstruction of tumor etiology (on the project of National clinical recommendations). Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = I.I. Grekov Surgery Herald 2015;(3):76–80. (In Russ.)].
9. Тотиков З.В., Тотиков В.З. Наиболее частые интраоперационные факторы, влияющие на результаты лечения при раке толстой кишки, осложненном непроходимостью. Анналы хирургии 2014;(2):33–7. [Totikov Z.V., Totikov V.Z. Most often intraoperative factors, influencing results of treatment at the colon cancer, complicated with obstruction. Annaly khirurgii = Annals of Surgery 2014;(2):33–7. (In Russ.)].
10. Брискин Б.С., Дибиров М.Д., Малышев Е.А. Возможные пути улучшения непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения обтурационной опухолевой толстокишечной непроходимости. Материалы Пленума Проблемной комиссии «Неотложная хирургия» Межведомственного научного совета по хирургии РАМН. М.; Курск, 2007. С. 24–5. [Briskin B.S. Possible ways to improve direct and remote results of the surgical treatment of the obturation intestinal obstruction. Materials of the Plenum of the task group on Urgent Surgery at the interdepartmental scientific council on surgery RAMS. Moscow; Kursk, 2007. Pp. 24–5. (In Russ.)].
11. Топузов Э.Г. Рак ободочной кишки, осложненный кишечной непроходимостью (диагностика, лечение, хирургическая реабилитация). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1986. 41 с. [Topuzov E.G. Colon cancer, complicated with intestinal obstruction (diagnostics, treatment, surgical rehabilitation). Author's thesis ... of the doctor of medicine. Leningrad, 1986. P. 41. (In Russ.)].
12. Алиев С.А., Алиев Э.С., Зейналов Б.М. Возможности лапароскопических технологий в хирургическом лечении рака толстой кишки. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2013;(5):120–6. [Aliev S.A., Aliev E.S., Zeynalov B.M. Possibilities of laparoscopic technologies in the surgical treatment of the large intestine cancer. Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = I.I. Grekov Surgery Herald 2013;(5):120–6. (In Russ.)].
13. Кубачев К.Г., Артюхов С.В. Лапароскопические вмешательства при раке левых отделов толстой кишки, осложненном обтурационной непроходимостью. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2014;(5):60–3. [Kubachev K.G., Artyukhov S.V. Laparoscopic interferences at the cancerofleftsectionsofthelargeintestine, complicated by obturation obstruction. Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = I.I. Grekov Surgery Herald 2014;(5):60–3. (In Russ.)].
14. Воробьев Г.И., Шельгин 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.)].
15. Snijders S., Leersum N., Henneman J. et al. Optimal Treatment Strategy in Rectal Cancer Surgery: Should We Be Cowboysor Chickens? Ann Surg Oncol 2015;22(11):3582–9.
16. Dumont F., Goéré D., Honoré C. et al. Abdominal surgical emergencies in patients with advanced cancer. J Vasc Surg 2015; 152(6 Suppl): 91–6.
17. Jimenez Rodriguez R.M., Segura-Sampedro J.J., Flores-Cortés M. et al. Laparoscopic approach in gastrointestinal emergencies. World J. Gastroenterol 2016;22(9):2701–10.
18. Ищенко В.Н., Токарчук В.В., Дубинкин В.А. Одномоментные резекции толстой кишки на фоне кишечной непроходимости. Проблемы ургентной колопроктологии: материалы научно-практической конференции колопроктологов, хирургов Дальневосточного, Сибирского федеральных округов. Благовещенск, 2005. С. 51–3. [Ishchenko V.N. Single-step resections of the large intestine at the background of the intestinal obstruction. Actual problems of urgent coloproctology: materials of scientific & practical conference of coloproctologists, surgeons of Far Eastern, Siberian federal districts. Blagoveshchensk, 2005. Pp. 51–3. (In Russ.)].
19. Хаджибаев А.М., Ходжимухамедова Н.А., Саметдинов Н.Ю. и др. Диагностика и лечение острой обтурационной кишечной непроходимости, обусловленной опухолью толстой кишки. Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ. Ташкент, 2008. С. 326. [Hadjibaev A.M., Hодjimuhamedova N.A., Sametdinov N.Yu. et al. Diagnostics and treatment of acute intestinal obstruction, stipulated by the large intestine tumor. Materials of theVcongress of oncologists and radiologists of the CIS. Tashkent, 2008. 326 p. (In Russ.)].

20. Тотиков В.З., Тотиков З.В., Зураев К.Э. Особенности хирургического лечения больных раком прямой кишки, осложненным кишечной непроходимостью. Актуальные проблемы колопроктологии: материалы научной конференции с международным участием, посвященной 40-летию ГНЦ колопроктологии. М., 2005. С. 303–4. [Totikov V.Z., Totikov Z.V., Zuraev K.E. Peculiarities of the surgical treatment of patients with the rectum cancer, complicated with the intestinal obstruction. Actual problems of coloproctology: material of the scientific conference with international component, dedicated to the 40th anniversary of SSC of Coloproctology. Moscow, 2005. Pp. 303–4. (In Russ.)].
21. Багненко С.Ф., Беляев А.М., Захаренко А.А. Неотложная онкология – пути решения проблемы. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2014;(6):75–9. [Bagnenko S.F., Belyaev A.M., Zaharenko A.A. Urgent oncology ways of problem solving. Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = I.I. Grekov Surgery Herald 2014;(6):75–9. (In Russ.)].
22. Осипов В.А. Оптимизация хирургического лечения больных колоректальным раком, осложненным острой кишечной непроходимостью, кровотечением и их сочетанием. Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2014. 126 с. [Osipov V.A. Optimization of the surgical treatment of patients with the colorectal cancer, complicated by acute intestinal obstruction, bleeding and its combination. Thesis ... of the candidate of medicine. Saint Petersburg, 2014. 126 p. (In Russ.)].
23. Галкин В.Н., Алекперов С.Ф. Влияние хирургической тактики на результаты лечения обтурационной толстокишечной непроходимости опухолевого генеза у пациентов пожилого и старческого возраста. Достижения и перспективы лечения и реабилитации в колопроктологии: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. СПб.: Аграф+, 2007. С. 82–3. [Galkin V.N. Influence of the surgical tactic on results of treatment of the large intestine obturation of tumor genesis and elderly and old patients. Achievements and prospects of the treatment and rehabilitation in coloproctology: materials of the All-Russian scientific & practical conference with international component. Saint Petersburg: Agraph+, 2007. Pp. 82–3. (In Russ.)].
24. Hennekine-Mucci S., Tuech J.J., Brehant O. et al. Management of obstructed left colon carcinoma. *Gepatoenterology* 2007;54(76):1098–101.
25. Пирогов А.В. Диагностика и лечение диастатических разрывов ободочной кишки при опухолевой толстокишечной непроходимости. Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2006. 126 с. [Pirogov A.V. Diagnostics and treatment of diastatic ruptures of the colon at the tumor large intestine obstruction. Thesis ... of the candidate of medicine. Saint Petersburg, 2006. 126 p. (In Russ.)].
26. Яицкий Н.А., Седов В.М., Васильев С.В. Опухоли толстой кишки. М.: МЕДпресс-информ, 2006. С. 59–62. [Yaitskiy N.A. Large intestine tumors. Moscow: MEDpress-inform, 2006. P. 59–62. (In Russ.)].
27. Захаренко А.А., Суров Д.А., Сапелкин А.В. и др. Этапное хирургическое лечение больного с осложненным местнораспространенным раком сигмовидной кишки. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2015;(1):67–70. [Zaharenko A.A., Surov D.A., Sapelkin A.V. et al. Stage by stage surgical treatment of the patient with the complicated locally spread cancer of the sigmoid. Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = I.I. Grekov Surgery Herald 2015;(1):67–70.

Тактика сфинктеросохраняющей хирургии при местно-распространенном раке прямой кишки ультранизкой локализации с поражением латеральной группы лимфатических узлов: клиническое наблюдение

Р.И. Тамразов, Ю.А. Барсуков, А.В. Николаев, С.С. Гордеев

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

Контакты: Расим Ильхамович Тамразов rasim-t@mail.ru

В статье рассматривается возможность выполнения сфинктеросохраняющей операции у пациентки с наиболее неблагоприятными прогностическими факторами, такими как низкая локализация опухоли и поражение латеральной группы лимфатических узлов. Комплексный подход и усовершенствованная хирургическая тактика позволили достигнуть положительных онкологических и функциональных результатов. В обсуждении приводится анализ публикаций, посвященных различным подходам к лечению нижеампулярного рака с расширенными тазовыми лимфодиссекциями и неoadъювантной химиолучевой терапией.

Ключевые слова: нижеампулярный рак прямой кишки, сфинктеросохраняющие операции, комплексное лечение

DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-4-38-44

Tactics sphincter sparing surgery in locally-advanced rectal ultra-low localisation with a lesion of the lateral group lymph nodes: clinical cases

R.I. Tamrazov, Yu.A. Barsukov, A.V. Nikolaev, S.S. Gordeev

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

The article considers the possibility of sphincter sparing surgery in patients with negative risk factors, such as localization in low third and lesion of lateral lymph nodes. Combined treatment and improved surgical approach allowed to achieve positive oncological and functional results. The discussion provides an analysis of the publications devoted to various approaches to the treatment of low rectal cancer with extended pelvic lymph node dissection and neoadjuvant chemoradiotherapy.

Key words: low rectal cancer, sphincter preservation surgery, combined treatment

Введение

Несмотря на неуклонный рост заболеваемости колоректальным раком, в последние десятилетия отмечаются значительные успехи в хирургическом лечении как первично резектабельного, так и местно-распространенного рака прямой кишки [1]. Однако высокий процент локорегионарных рецидивов и особенности распространения опухолей прямой кишки, преимущественно дистальной локализации, способствуют расширению показаний к комбинированному лечению. В этих условиях выполнение органосохраняющих операций следует рассматривать с позиций комплексного подхода не только к онкологическим, но и к функциональным проблемам. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные данной теме, ряд стратегических вопросов остаются нерешенными. Существенный прогресс в лучевой и лекарственной терапии при раке прямой кишки требует объективной оценки результатов, а также возможностей расширения показаний к сфинктеросохраняющему лечению. Для этого важен опыт специализированных клиник, занимающихся длительное

время данной проблемой. В современной онкологической практике ведется поиск методик, влияющих на эффективность лечения больных раком прямой кишки. В связи с этим разработка современных технологий комплексного лечения, основанного на сочетании лучевой и химиотерапии, позволяет существенно расширить показания к органосохраняющей хирургии.

В данном клиническом наблюдении нами представлен комплексный подход к сфинктеросохраняющему лечению пациентки с наиболее неблагоприятными прогностическими факторами: нижеампулярная локализация, местно-распространенный процесс с поражением всех групп регионарных лимфатических узлов.

Клиническое наблюдение

Пациентка Ю., 66 лет, проходила лечение в отделении онкопроктологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина в 2011 г. На момент обращения отмечались жалобы на тенезмы, примесь крови в кале при дефекации. По данным комплексного обследования (ректальное исследование и ректороманоскопия на уровне 0,5 см от зубчатой линии

(4 см от переходной анальной складки)) определялась ограниченно подвижная опухоль, занимающая 2/3 передней окружности кишки. По данным ирригоскопии протяженность ее составила 5 см. При ультразвуковом исследовании, компьютерной томографии органов брюшной полости и грудной клетки данных об отдаленных метастазах не получено.

Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза в режиме диффузионно-взвешенных изображений: на высоте 35 мм от переходной анальной складки визуализируется опухоль, расположенная по передне-правой полуокружности кишки. Определяется прорастание опухолью мышечного слоя стенки прямой кишки, прорастание в параректальную клетчатку и прилегание к медиальным порциям *m. levator ani* слева и к задней стенке влагалища. В параректальной клетчатке определяются множественные лимфатические узлы размером от 4 до 9 мм. Латеральнее левой поверхности мезоректальной фасции вдоль внутренних подвздошных сосудов определяется единственный увеличенный лимфатический узел размером до 17 мм, имеющий гипоинтенсивный сигнал, расстояние его до мезоректальной фасции менее 2 мм.

Гистологическое заключение по данным биопсии: умеренно-дифференцированная аденокарцинома; установлена клиническая стадия *стрT4N2M0*.

В связи с местным распространением опухолевого процесса (положительный латеральный край), а также наличием экстрафасциального метастатического лимфатического узла и в целях выполнения в перспективе сфинктеросохраняющей операции на I-м этапе больной было решено провести пролонгированную химиолучевую терапию с использованием модификаторов лучевой терапии (локальная гипертермия, метронидазол в составе комбинированной смеси для эндоректального введения – в рамках проводимого клинического исследования). С 08.10.2011 по 29.10.2011 проведена термолучевая терапия разовой очаговой дозой 4 Гр до суммарной очаговой дозы 40 Гр 3 раза в неделю на фоне перорального приема фторпиримидина (капецитабин) 850 мг/м² 2 раза в сутки; в 3, 10 и 17-й дни внутривенное введение оксалиплатина в дозе 50 мг/м². Также выполнено 3 сеанса локальной гипертермии на аппарате SYNCHROTERM и 2-кратное эндоректальное введение метронидазола 10 г/м² в виде комбинированной смеси за 4–5 ч до сеанса лучевой терапии. Подобная тактика лечения была направлена на максимальное цитотоксическое воздействие на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования с включением экстрафасциальной группы лимфатических узлов. Одновременно проводили и системное воздействие на опухолевый процесс в целях профилактики отдаленного метастазирования.

Неoadъювантное лечение удалось провести в полном объеме. Однако на завершающем этапе отмечена гастроинтестинальная токсичность III степени (рвота II степени, диарея III степени), гематологической токсичности

не отмечено. Указанные жалобы сохранялись в течение 3 нед с момента окончания лечения и полностью купировались консервативно. Через 8 нед после окончания лечения проведено контрольное комплексное обследование (рис. 1, 2).

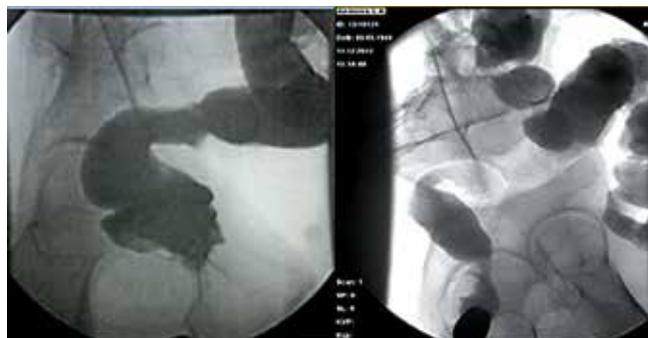


Рис. 1. Ирригоскопии до и после химиолучевой терапии с полирадиомодификацией



Рис. 2. Видеоректоскопия до и после лечения

Отмечено значительное уменьшение экзофитного компонента опухоли, который определялся в виде язвенного дефекта размером до 2 см, покрытого фибрином, расстояние от зубчатой линии также увеличилось до 1,0–1,5 см. Данные МРТ представлены на рис. 3.

По данным МРТ определяется опухоль, фиброз которой составляет более 50 %, ранее выявленный экстрафасциальный узел размером до 1,7 см четко визуализируется на уровне нижеампулярного отдела прямой кишки.

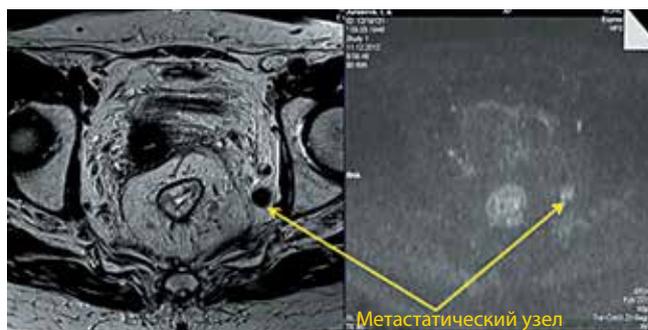


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма в режиме диффузионно-взвешенных изображений через 8 нед после лечения

Проявлений отдаленного метастазирования не обнаружено.

13.12.2011 пациентка оперирована: выполнена модифицированная брюшно-анальная резекция прямой кишки с частичной демукозацией анального канала, низведением сигмовидной кишки в анальный канал и формированием первичного сигмоанального анастомоза, резекция влагаллица, селективная лимфаденэктомия слева.

При интраоперационной ревизии признаков диссеминации опухоли не выявлено, образование через тазовую брюшину не пальпировалось; выполнена мобилизация прямой кишки с соблюдением принципов тотальной мезоректумэктомии (с учетом длины низводимой кишки), мобилизации селезеночного изгиба не потребовалось. Кишка пресечена выше опухоли и начат промежностный этап — модифицированная брюшно-анальная резекция на трубке с использованием прозрачного ретрактора. Кисетный шов сформирован на уровне зубчатой линии, что частично обусловлено строением женского таза и отсутствием ожирения. После завершения промежностного этапа препарат удален. Следует отметить, что описанный на МРТ лимфатический узел пальпаторно не определялся. Топографически он располагался крайне нетипично — ниже развилки подвздошных сосудов слева. В связи с этим в целях визуализации метастатического узла потребовалось пересечение внутренней подвздошной артерии слева, выполнена селективная лимфаденэктомия (рис. 4).

Только после пересечения внутренней подвздошной артерии удалось идентифицировать плотный узел размером до 1,5 см, который располагался по латеральному краю артерии и тесно прилегал к верхнему краю внутренней подвздошной вены практически у тазового дна. В случае отсутствия данных МРТ интраоперационно визуализировать метастаз не представлялось возможным.

В дальнейшем был сформирован прямой колоанальный анастомоз двумя рядами швов, полость малого таза

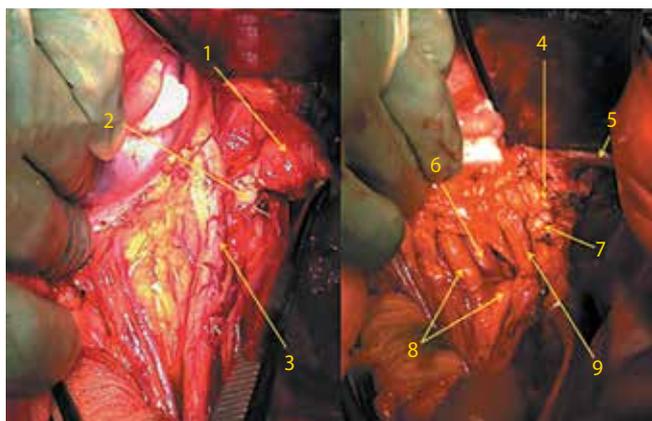


Рис. 4. Селективная лимфаденэктомия слева: 1 — лимфатический узел; 2 — перевязанная внутренняя подвздошная артерия; 3 — мочеточник; 4 — ложе удаленного лимфатического узла; 5 — мочевой пузырь; 6 — наружная подвздошная вена; 7 — перевязанная наружная подвздошная артерия; 8 — наружная и внутренняя подвздошные артерии; 9 — мочеточник

дренирована со стороны промежности. Вид операционного препарата представлен на рис. 5 и 6.

Гистологическое заключение удаленного препарата: дистальная граница резекции 1,5 см, проксимальная — 11,0 см, опухоль блюдцеобразной формы размером 3 × 3 × 1 см с плотными серовато-красными краями и мелкобугристым дном с серовато-зелеными наложениями. На разрезах опухоль представлена серовато-белой тканью, прорастающей все слои стенки кишки, врастающей в участок стенки влагаллица и в окружающую жировую ткань на протяжении 2,0 × 2,0 × 0,7 см. На остальном протяжении слизистая оболочка кишки со складками, бледно-розового цвета. В параректальной клетчатке выделено 20 лимфатических узлов от 0,3 до 1,0 см по длиннику, некоторые из них плотные, белесоватые (n = 3). Отдельно исследован участок жировой ткани размером 2 × 1 × 1 см с рассеченным пополам лимфатическим узлом размером 1,5 × 1,0 × 1,0 см бледно-розового цвета и центральным очагом некроза.

Данные микроскопического исследования: опухоль прямой кишки имеет строение изъязвившейся умеренно-дифференцированной аденокарциномы с очагами внеклеточного слоеобразования, с признаками II степени лечебного патоморфоза (TRG 3), наличием раковых эмболов в просветах сосудистых щелей, прорастающей все слои кишки, врастающей в стенку влагаллица и в окружающую жировую ткань на глубину до 0,7 см. В дистальном крае резекции прямой кишки и в крае стенки влагаллица



Рис. 5. Макропрепарат и вид опухоли



Рис. 6. Вид удаленного экстрафасциального лимфатического узла

элементы опухолевого роста не найдены. В 4 из 20 лимфатических узлов клетчатки мезоректума выявлены метастазы аденокарциномы прямой кишки, причем 2 метастаза в лимфатических узлах с признаками I степени лечебного патоморфоза, 1 метастаз в лимфатическом узле с признаками III степени лечебного патоморфоза и 1 — с признаками IV степени лечебного патоморфоза. В отдельно исследованном лимфатическом узле — метастаз умеренно-дифференцированной аденокарциномы прямой кишки с субтотальным замещением лимфоидной ткани, прорастанием капсулы узла и врастанием в окружающую жировую ткань с признаками II степени лечебного патоморфоза.

Послеоперационный период протекал гладко, рана зажила первичным натяжением, швы и дренажи были удалены, пациентка выписана из стационара на 10-е сутки. В дальнейшем ей было проведено 8 курсов адъювантной химиотерапии по схеме XELOX. Контрольные осмотры проводились регулярно: в первые 2 года — 1 раз в 3 мес, в дальнейшем — 1 раз в 6 мес. В настоящее время (через 59 мес после операции) признаки локорегионарного рецидива и отдаленные метастазы отсутствуют. Следует отметить, что пациентка субъективно не отмечала явлений анальной инконтиненции с 1 года наблюдения. Через 38 мес после операции больная была осмотрена врачом-реабилитологом — проведено инструментальное исследование функции запирающего аппарата прямой кишки (табл. 1, 2); выполнено тестирование с помощью опросников Векснера.

Таблица 1. Данные профилометрии пациентки Ю. через 38 мес после операции

Показатель	Значение показателя, мм рт. ст.	Норма, мм рт. ст.
Среднее давление в анальном канале в покое	35	44,0–60,4
Среднее давление в анальном канале при волевом сокращении	82	> 58,8
Максимальное давление в анальном канале в покое	93	89,4–112,2
Максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении	243	> 111,9

Среднее давление в анальном канале в покое снижено, на основании чего можно косвенно судить о снижении тонуса внутреннего сфинктера. Сократительная способность наружного сфинктера в пределах физиологической нормы.

По данным сфинктерометрии показатели суммарного тонуса анальных сфинктеров и силы волевых сокращений колеблются в пределах физиологической нормы.

На основании проведенных исследований можно сделать вывод о том, что у пациентки имеются признаки

снижения тонуса внутреннего сфинктера. Компенсация состояния происходит, вероятно, за счет сократительной способности наружного сфинктера. Согласно опросникам отмечались явления анальной инконтиненции I степени (шкала Векснера — 4 балла, шкала LARS — 11 баллов). Качество жизни пациентка расценивает как удовлетворительное.

Таблица 2. Данные сфинктерометрии пациентки Ю. через 38 мес после операции

Показатель	Значение показателя	Норма
Среднее давление в покое	45 мм рт. ст.	43–61 мм рт. ст.
Среднее давление при сокращении	178 мм рт. ст.	106–190 мм рт. ст.
Продолжительность сокращения	11,0 с	—
Максимальное давление при сокращении	272 мм рт. ст.	121–227 мм рт. ст.

Обсуждение

Стандартизация хирургической техники при раке прямой кишки привела в последние десятилетия к значительному улучшению результатов лечения, однако проблема локорегионарных рецидивов остается основной на сегодняшний день. Одним из факторов прогноза возникновения рецидивов рака прямой кишки является латеральное прорастание опухолевых клеток. При этом это положение касается распространения первичной опухоли и лимфатических узлов как в пределах мезоректальной фасции, так и по лимфатическим коллекторам экстрафасциальной группы лимфатических узлов. В опубликованном британском патологом Р. Quirke и соавт. сообщении еще в 1988 г. демонстрируется важность латерального распространения первичной опухоли и прогностическое значение вовлечения границы резекции в пределах тотальной мезоректум-эктомии; также ими был внедрен термин «циркулярная граница резекции» [2, 3]. Важное прогностическое значение статуса циркулярного края резекции при раке прямой кишки подтверждено другими группами в независимых исследованиях [4, 5]. При этом не всегда удается объективно оценить состояние лимфатических узлов, расположенных вне циркулярного края резекции, как по данным предоперационного обследования, так и после стандартных оперативных вмешательств.

Значительные сдвиги в изучении данной проблемы стали возможны при выполнении в рутинной практике МРТ органов малого таза, а также использовании диффузионно-взвешенной МРТ, которая позволяет быстро и более точно проводить первичное стадирование опухолей и оценивать эффективность предоперационного лечения [6, 7].

Безусловно, латеральный путь распространения опухоли особенно актуален при раке нижнеампулярной локализации, как наиболее неблагоприятной в прогностическом плане. По данным литературы, отмечается увеличение частоты локального рецидивирования у больных с опухолями, локализованными ниже 6 см от ануса, при этом основными причинами рецидивов считаются метастазы в лимфатические узлы, которые не удаляются при стандартной тотальной мезоректумэктомии [8, 9]. Однако клиническое и прогностическое значение поражения латеральной группы тазовых лимфатических узлов и необходимость проведения расширенных лимфодиссекций до сих пор остаются крайне дискуссионными вопросами.

По современным стандартам хирургического лечения расширенная тазовая лимфаденэктомия выполняется, как правило, в онкоурологии и при лечении злокачественных опухолей женской репродуктивной системы [10, 11]. При низко расположенных опухолях прямой кишки единого подхода среди ведущих клиник нет. Процедура была подробно разработана в середине прошлого века, однако до настоящего времени не наблюдается частого ее применения при лечении больных раком прямой кишки в странах Европы и Америки. В мировой практике наиболее выраженными сторонниками расширенной тазовой лимфаденэктомии являются японские хирурги [12]. Именно они активно пропагандируют латеральную лимфодиссекцию, обосновывая такой подход недооценкой значимости латерального пути метастазирования. Косвенным подтверждением ключевой роли латерального пути метастазирования является обнаружение пораженных латеральных лимфатических узлов при повторных операциях по поводу рецидивов рака прямой кишки [13]. Кроме того, для клинического стадирования по международной системе TNM нет отдельной ссылки на латеральную группу лимфатических узлов, в отличие от японской классификации злокачественных опухолей, где выделена группа лимфатических узлов таза [14]. По японской классификации выделяют 3 порядка поражения лимфатических узлов при латеральном метастазировании рака прямой кишки: N1 – в пределах мезоректальной клетчатки и по ходу верхней прямокишечной артерии, N2 – по ходу внутренних подвздошных сосудов, N3 – лимфатические узлы запирательной ямки.

Японские авторы отмечают поражение 1-й группы узлов в 23–51 % случаев, 2-й группы – в 5–9 %, а 3 – у 3–5 % больных [15, 16]. В ряде других исследований поражение латеральной группы лимфатических узлов при раке прямой кишки встречается у 4–30 % пациентов в зависимости от стадии процесса и локализации опухоли [17–21].

Н. Ueno и соавт. изучали подвздошные лимфатические узлы у 70 пациентов с низкими опухолями прямой кишки на наличие скрытых метастазов. Авторами установлено наличие микрометастазов у 7 %

пациентов ($n = 5$), при этом общая частота поражения латеральной группы лимфатических узлов составила 24 % ($n = 17$). Наиболее высокая частота встречаемости поражения лимфатических узлов обнаружена в среднеампулярном отделе прямой кишки вдоль средних прямокишечных сосудов [22]. К. Ноё и соавт. из Токийского национального противоракового центра опубликовали результаты исследования, сравнивающего стандартное хирургическое лечение с добавлением расширенной латеральной лимфодиссекции при локализации опухоли в средне- и нижнеампулярном отделе прямой кишки. Отмечено значительное снижение частоты рецидивирования после латеральной лимфодиссекции у больных с опухолями III стадии (23,6 % против 32,8 %). Общая 5-летняя выживаемость при данной стадии составила 61 %, при стандартном хирургическом вмешательстве достигнута более низкая значения – 43 % [23].

В работе еще одного японского автора Y. Moriya, который исследовал ретроспективно 448 больных раком прямой кишки, было установлено, что у пациентов с опухолями, расположенными ниже тазовой брюшины, с III стадией заболевания поражение параректальных лимфатических узлов определяется в 69 % случаев. Сочетание мезоректального распространения с латеральным обнаруживается у 23 % больных, а изолированное поражение латеральной группы лимфатических узлов выявлено лишь у 4 % больных. При этом не получено достоверной разницы в безрецидивной выживаемости между группами пациентов с поражением лимфатических узлов восходящего и латерального путей лимфооттока и изолированным поражением лимфатических узлов первого порядка [24].

Следует еще раз подчеркнуть, что все приведенные работы выполнены в основном в Японии, где латеральная лимфодиссекция широко распространена при лечении нижнеампулярного рака прямой кишки. Убедительных результатов учеными европейских и американских клиник не представлено [25]. В отечественной литературе публикации также единичны [13, 26].

Однако, оценивая непосредственные результаты хирургического лечения с расширенной тазовой лимфодиссекцией, нельзя не отметить повышение числа послеоперационных осложнений у данной группы больных. Причина их связана с расширением объема операции, более выраженной интраоперационной кровопотерей и нарушением функции тазовых органов [27].

Тот факт, что большинство публикаций исходит только от ученых японских клиник, ставит под сомнение эффективность тазовой лимфодиссекции. Противники выполнения расширенной лимфодиссекции при раке прямой кишки аргументируют свои выводы тем обстоятельством, что при метастатическом поражении латеральной группы лимфатических узлов онкологический процесс является уже системным заболеванием, а выполняемая процедура не улучшает

отдаленные результаты [28, 29]. В работе Т. Watanabe и соавт. показано, что предоперационная лучевая терапия может быть альтернативой расширенной латеральной лимфаденэктомии. Авторы ретроспективно проанализировали данные 115 пациентов с нижеампулярным раком прямой кишки, которые были разделены на группы в зависимости от проведенного лечения. При этом не обнаружено разницы в показателях общей и безрецидивной выживаемости и частоте локального рецидивирования между группой лучевой терапии (без латеральной лимфодиссекции) и группой с латеральной лимфодиссекцией (без лучевой терапии) [30]. Схожие результаты подтверждены исследованием, проведенным К. Koda и соавт. [31], где 45 больных были рандомизированы для проведения неoadъювантной лучевой терапии и последующего выполнения только тотальной мезоректумэктомии или тотальной мезоректумэктомии с нервосберегающей латеральной лимфодиссекцией. Это исследование, несмотря на малое число пациентов, показало отсутствие различий в выживаемости или частоте локального рецидивирования между группами больных, но при этом было отмечено значительное увеличение частоты развития урологических и половых расстройств после лимфаденэктомии (65 % против 27 %; $p = 0,02$; и 92 % против 45 %; $p = 0,02$).

Было опубликовано несколько исследований, сравнивающих онкологические результаты тотальной мезоректумэктомии с расширенной тазовой лимфаденэктомией и схемы химиолучевая терапия + тотальная мезоректумэктомия в Японии и других странах. Так, J.C. Kim и соавт. опубликовали результаты лечения 309 больных в Корее, подвергнутых стандартной мезоректумэктомии с адъювантной химиолучевой терапией, и 176 больных в Японии, которым были выполнены хирургические вмешательства с тазовой лимфодиссекцией без химиолучевой терапии при низком раке прямой кишки II и III стадий. Не было обнаружено статистических различий в общей и безрецидивной выживаемости (78,3 и 67,3 %, 73,9 и 68,6 %

соответственно). При этом отмечается, что частота локального рецидивирования при III стадии низкого рака прямой кишки у больных после химиолучевой терапии была более чем в 2 раза ниже, чем в группе хирургического лечения (7,5 и 16,7 % соответственно; $p = 0,044$). Авторы исследования делают вывод о необходимости применения химиолучевой терапии после хирургического лечения даже в расширенном варианте для снижения частоты возникновения местных рецидивов [32].

В Европе голландские ученые выполнили сравнительный анализ 1079 пациентов, из которых 379 больным проводили предоперационную лучевую терапию с последующей тотальной мезоректумэктомией, а 376 пациентам – только хирургическое лечение. Сравнение осуществляли с 324 пациентами, которым в японском противораковом центре была выполнена тотальная мезоректумэктомия с латеральной лимфодиссекцией. Все пациенты были стратифицированы по уровню расположения опухоли и стадии заболевания; в большинстве случаев адъювантное лечение не проводилось. Авторы делают вывод о равноценной эффективности применения неoadъювантной лучевой терапии и тазовой лимфаденэктомии касательно местного рецидивирования. Кроме того, по мнению авторов исследования, неoadъювантная лучевая терапия воздействует на микрометастазы в латеральных группах лимфатических узлов, тогда как расширенная тазовая лимфодиссекция снижает процент рецидивов пресакральной локализации [33].

Таким образом, рассмотрев данное клиническое наблюдение, можно констатировать, что в результате поэтапного многокомпонентного лечения, проведенного в специализированной клинике, удалось выполнить сфинктеросохраняющее лечение с удовлетворительными онкологическими и функциональными результатами. Проведение мощной неoadъювантной химиолучевой терапии у пациентов с нижеампулярной локализацией рака прямой кишки может быть альтернативой расширенной тазовой лимфодиссекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М., 2013. 57 с. [Statistic of malignant tumors in Russia and CIS countries in 2012. Ed. by M.I. Davydov, E.M. Axel. Moscow, 2013. P.57. (In Russ.)].
2. Quirke P., Durdey P., Dixon M.F., Williams N.S. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumor spread and surgical excision. *Lancet* 1986;2(8514):996–9.
3. 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.
4. Cawthorn S.J., Parums D.V., Gibbs N.M. et al. Extent of mesorectal spread and involvement of lateral resection margin as prognostic factors after surgery for rectal cancer. *Lancet* 1990;335(8697):1055–9.
5. De Haas-Kock D.F., Baeten C.G., Jager J.J. et al. Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal cancer. *Br J Surg* 1996;83(6):781–5.
6. Heijnen L.A., Lamberts D.N., Mondal D. et al. Diffusion-weighted MR imaging in primary rectal cancer staging demonstrates but does not characterise lymph nodes. *Eur Radiol* 2013;23(2):3354–60.
7. Feng Q., Yan Y.Q., Zhu J., Xu J.R. T staging of rectal cancer: accuracy of diffusion-weighted imaging compared with T2-weighted imaging on 3.0 tesla MRI. *J Dig Dis* 2014;15(4):188–94.
8. Faerden A.E., Naimi N., Wiik P. et al. Total mesorectal excision for rectal cancer: difference in outcome for low and high

- rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48(12):2224–31.
9. Ueno H., Mochizuki H., Hashiquchi Y., Hase K. Prognostic determinants of patients with lateral nodal involvement by rectal cancer. *Ann Surg* 2001;234(2):190–7.
 10. Heidenreich A., Varga Z., Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002;167(4):1681–6.
 11. DiSaia P. J., Creasman W.T. *Clinical Gynecologic Oncology. Expert Consult-Online*, 2012.
 12. Koyama Y., Moriya Y., Hojo K. Effects of extended systematic lymphadenectomy for adenocarcinoma of the rectum—significant improvement of survival rate and decrease of local recurrence. *Jpn J Clin Oncol* 1984;14(4):623–32.
 13. Царьков П.В., Воробьев Г.И., Одарюк Т.С. Место и роль расширенной аорто-подвздошно-тазовой лимфаденэктомии в лечении рака нижнеампулярного отдела прямой кишки. *Практическая онкология: избранные лекции*. СПб., 2004. С. 168–80. [Tsar'kov P.V., Vorob'ev G.I., Odaryuk T.S. Place and role of the expanded aortal-ileac-pelvic lymphadenectomy in the treatment of the cancer of the rectal lower ampulla of the rectum. *Practical oncology: selected lectures*. Saint Petersburg, 2004. Pp. 168–80. (In Russ.)].
 14. *Japanese Classification of Colorectal Carcinoma*. 2nd English edn. 2009.
 15. Hida J., Yasotomi M., Fujimoto K. et al. Does lateral lymph node dissection improve survival in rectal carcinoma? Examination of node metastases by the clearing method. *J Am Coll Surg* 1997;184(5):475–80.
 16. Takahashi T. The lymphatic spread of rectal cancer and the effect of dissection: Japanese contribution and experience. *Rectal Cancer Surgery*. Springer, 1997. Pp. 165–80.
 17. Dong X.S., Xu H.T., Yu Z.W. et al. Effect of extended radical resection for rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2003;9(5):970–3.
 18. Fujita S., Yamamoto S., Akasu T., Moriya Y. Lateral pelvic lymph node dissection for advanced lower rectal cancer. *Br J Surg* 2003;90(12):1580–5.
 19. Hida J., Yasutomi M., Tokoro T., Kubo R. Examination of nodal metastases by a clearing method supports plexus preservation in rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 1999;42(4):510–4.
 20. Morita T., Murata A., Koyama M. et al. Current status of autonomic nerve-preserving surgery for mid and lower rectal cancers: Japanese experience with lateral node dissection. *Dis Colon Rectum* 2003;46(10 Suppl). S78–87; discussion S87–8.
 21. Morita T., Takahashi K., Yasuno M. Radical resection with autonomic nerve preservation and lymph node dissection techniques in lower rectal cancer surgery and its results: the impact of lateral lymph node dissection. *Langenbecks Arch Surg* 1998;383(6):409–15.
 22. Ueno H., Yamauchi C., Hase K. et al. Clinicopathological study of intrapelvic cancer spread to the iliac area in lower rectal adenocarcinoma by serial sectioning. *Br J Surg* 1999;86(12):1532–7.
 23. Hojo K., Sawada T., Moriya Y. An analysis of survival and voiding, sexual function after wide iliopelvic lymphadenectomy in patients with carcinoma of the rectum, compared with conventional lymphadenectomy. *Dis Colon Rectum* 1989;32(2):128–33.
 24. Moriya Y., Suqihara K., Akasu T., Fujita S. Importance of extended lymphadenectomy with lateral node dissection for advanced lower rectal cancer. *World J Surg* 1997;21(7):728–32.
 25. Georgiou P., Tan E., Gouvas N. et al. Extended lymphadenectomy versus conventional surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2009;10(11):1053–62. DOI: 10.1016/S1470–2045(09)70224–4.
 26. Одарюк Т.С., Воробьев Г.И., Шельгин Ю.А. *Хирургия рака прямой кишки*. М.: Дедалус, 2005. [Odaryuk T.S., Vorob'ev G.I., Shelygin Yu.A. *Surgery of the rectum cancer*. Moscow: Dedalus, 2005. (In Russ.)].
 27. Fujita S., Akasu T., Mizusawa J. et al. Postoperative morbidity and mortality after mesorectal excision with and without lateral lymph node dissection for clinical stage II or stage III lower rectal cancer(JCOG0212): results from a multicentre, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2012;13(6):616–21. DOI: 10.1016/S1470–2045(12)70158–4.
 28. Cheng H., Deng Z., Wang Z.J. et al. Lateral lymph node dissection with radical surgery versus single radical surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12(10):2517–21.
 29. Enker W.E., Thaler H.T., Cranor M.L., Polyak T. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1995;181(4):335–46.
 30. Watanabe T., Tsurita G., Muto T. et al. Extended lymphadenectomy and preoperative radiotherapy for lower rectal cancers. *Surgery* 2002;132(1):27–33.
 31. Koda K., Sauto N., Oda K. et al. Evaluation of lateral lymph node dissection with preoperative chemo-radiotherapy for the treatment of advanced middle to lower rectal cancers. *Int J Colorectal Dis* 2004;19(3):188–94.
 32. Kim J.C., Takahashi K., Yu C.S. et al. Comparative outcome between chemoradiotherapy and lateral pelvic lymph node dissection following total mesorectal excision in rectal cancer. *Ann Surg* 2007;246(5):754–62.
 33. Kusters M., Beets G.L., van de Velde C.J. et al. A comparison between the treatment of low rectal cancer in Japan and the Netherlands, focusing on the patterns of local recurrence. *Ann Surg* 2009;249(2):229–35. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318190a664.

Симультанная гибридная лапароскопическая экстирпация прямой кишки и открытая резекция печени при раке с синхронными отдаленными метастазами (клиническое наблюдение)

А.О. Расулов, В.А. Алиев, Д.В. Подлужный, И.Ш. Татаев, Х.Э. Джумабаев, А.И. Овчинникова, Ю.Ю. Ковалева, А.Б. Байчоров, О. Рахимов

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

Контакты: Арсен Османович Расулов dr.rasulov@gmail.com

В статье представлен и обоснован новый подход к комбинированному лечению больных колоректальным раком с синхронными отдаленными метастазами в печень, основанный на использовании одномоментного хирургического вмешательства на толстой кишке лапароскопическим методом и посредством открытой резекции печени. Данная гибридная технология позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений, минимизирует период нахождения пациентов в стационаре, тем самым ускоряет сроки до начала лекарственного лечения, что уменьшает стоимость терапии и обеспечивает оптимальное начало комбинированного лечения. Описания клинических наблюдений продемонстрировали преимущества внедрения данной методики.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы в печень, лапароскопические вмешательства, гибридные технологии, циторедуктивные операции

DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-4-45-51

Simultaneous hybrid laparoscopic rectum extirpation and open liver resection in case of cancer with synchronous distant metastases: a case report

A.O. Rasulov, V.A. Aliev, D.V. Podluzhnyy, I.Sh. Tataev, H.E. Dzhumbaev, A.I. Ovchinnikova, Yu. Yu. Kovaleva, A.B. Baichorov, O. Rahimov
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

A new approach to combined treatment of patients with colorectal cancer with synchronous distant liver metastases is discussed in the article. The approach is based on simultaneous surgical treatment of the colon using laparoscopic method and via open liver resection. This hybrid technology allows to reduce the frequency of postoperative complications, minimize the duration of in-patient care, therefore decreasing time until drugs administration as well as treatment costs, ensuring early start of combined treatment. The description of clinical observations demonstrated the benefits of this method implementation.

Key words: colorectal cancer, hepatic metastases, laparoscopic surgery, hybrid technologies, cytoreductive surgery

Введение

Колоректальный рак (КРР) занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкологической заболеваемости, выходя на 3-е место в мире после рака легкого и рака молочной железы. С учетом неуклонного роста заболеваемости и высокого уровня смертности от данной опухолевой патологии поиск и систематизация новых методов оказания полноценной помощи этой тяжелой категории больных является важнейшей задачей современной клинической онкологии [1]. Метастазы в печень являются главенствующей причиной смерти больных, оперированных по поводу КРР. На сегодняшний день альтернативы радикальному хирургическому лечению метастазов КРР в печень не существует. Установлено, что 5-летняя выживаемость при выполнении R0-резекции может достигать 60 % [2, 3], а 10-летняя – 24–25 % [4–7].

На сегодняшний день основной стратегией хирургического лечения рака толстой кишки с резектабельными

метастазами в печень является поэтапное или симультанное выполнение вмешательств на толстой кишке и печени открытым способом. Одномоментная резекция толстой кишки и печени более предпочтительна по сравнению с этапной, поскольку позволяет сразу удалить все проявления опухоли. Однако высокая частота осложнений ввиду обширности хирургического вмешательства – сдерживающий фактор в распространении этого подхода. Более того, операционный доступ к печени, осуществляемый через срединную лапаротомную рану, является не совсем удобным, что зачастую требует дополнительного разреза в правой подреберной области, а вмешательство на толстой кишке вынуждает расширять срединную лапаротомию до уровня лонного сочленения. Результатом вмешательства можно назвать высокий риск развития послеоперационных осложнений и выраженный болевой синдром. Решением данной проблемы может являться лапароскопическое вмешательство, позволяющее

уменьшить операционную травму, снизить хирургический стресс, кровопотерю, болевой синдром, системный воспалительный ответ и частоту послеоперационных осложнений, сократив период послеоперационной реабилитации и пребывания в стационаре. Вместе с тем лапароскопические резекции печени, как правило, ограничены небольшими объемами, а при планировании обширных резекций предпочтение отдается открытому доступу. Предлагаемый нами метод хирургического лечения метастатического колоректального рака направлен на улучшение непосредственных результатов за счет внедрения в практику симультанного гибридного хирургического вмешательства на толстой кишке лапароскопическим способом и открытых резекций печени. Данный подход позволяет избежать срединной лапаротомии, сохраняя преимущества малотравматичного доступа при резекции толстой кишки, а операционный доступ к печени осуществляется отдельным разрезом в правом подреберье. Меньшая операционная травма способствует минимизации рисков осложнений, сокращению раннего реабилитационного периода, обеспечивая своевременное начало химиотерапевтического противоопухолевого лечения. Внедрение данной программы в терапевтическую практику позволит улучшить качество жизни и ускорить социальную адаптацию онкологических больных.

Клиническое наблюдение

Пациент В., 64 лет, госпитализирован в июне 2016 г. в хирургическое отделение № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с диагнозом рака прямой кишки (на 3 см) *trT3aN1cM1a*, метастазы в печень; IVa степени.

Из анамнеза известно, что он болен с марта 2016 г., когда отметил появление крови в стуле, боли в анусе, дискомфорт в животе, слабость. Обследован по месту жительства, где выявлена умеренно-дифференцированная аденокарцинома прямой кишки.

Больной самостоятельно обратился в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, где проведено уточняющее обследование.

Местный статус: перианальная область не изменена. При ректальном исследовании тонус сфинктера и волевые усилия сохранены. На 3 см от перианальной складки (сразу от зубчатой линии) по задней полуокружности кишки определяется плотная бугристая малоподвижная контактно кровоточивая опухоль, проксимальный край которой пальцем недостижим. Осмотр крайне болезненный. При ректороманоскопии (ригидным ректоскопом) до 15 см отмечается, что дистальный край блюдцеобразной опухоли расположен на 3 см от перианальной складки. Опухоль легко ранима и кровоточива при контакте, охватывает 1/2 окружности стенки кишки, протяженность опухоли составляет 6 см. Выполнена тотальная колоноскопия (до слепой кишки), при которой нижняя граница опухоли определяется на 3 см от перианальной складки, протяженностью до 6 см, незначительно

суживает просвет прямой кишки и имеет массивный изъязвленный экзофитный компонент с неровной бугристой поверхностью, подрывными плотными краями, наложениями фибрина на ее поверхности. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости паренхима печени неоднородна, в ней определяется солитарный метастаз размером до 1,3 см на границе SVII–VIII. В желчном пузыре определяются конкременты. В других органах брюшной полости патологии не выявлено. По данным рентгенографии органов грудной клетки метастазы в легких не определяются.

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза выявлено, что дистальный край первичной опухоли определяется в виде полуциркулярного утолщения стенок нижне- и среднеампулярного отделов прямой кишки, инфильтрирует стенку на 4–9 ч условного циферблата в пределах мезоректальной клетчатки, максимальная глубина инвазии опухоли составляет 1 мм. Дистальный край опухоли определяется на расстоянии 30 мм от перианальной складки на уровне пуборектальной мышцы, протяженностью 55 мм, проксимальный край определяется ниже тазовой брюшины. В мезоректальной клетчатке выявлено не менее 3 лимфатических узлов/опухолевых отсеков с гетерогенным магнитно-резонансным (МР) сигналом размером до 11 мм в диаметре. Отмечается вовлечение сосудов крупного калибра. Предстательная железа, семенные пузырьки, мочеточники на уровне исследования интактны (рис. 1а). При МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием выявлено, что структура паренхимы печени неоднородна из-за наличия солитарного узлового образования размером до 1,3 см в печени в SVII. В других сегментах печени очаговые образования не выявлены. Другой экстрапеченочной патологии не выявлено (рис. 1б).

После дообследования и обсуждения мультидисциплинарной группой в составе с радиологом и химиотерапевтом с учетом распространенности и низкого расположения первичной опухоли прямой кишки, стадии заболевания (*strT3aN1cM1a*), поражения лимфатических узлов мезоректальной клетчатки, вовлечения сосудов крупного калибра, наличия солитарного метастаза в печень, отсутствия осложнений со стороны первичной опухоли на I-м этапе решено начать с неoadъювантной химиолучевой терапии (ХЛТ) по программе лечения метастатического рака прямой кишки, разработанной в клинике РОНЦ им. Н.Н. Блохина в 2012 г. (патент РФ № 2453345).

С 15.06.2016 по 22.07.2016 больному проведен курс ХЛТ на первичную опухоль и регионарные лимфатические узлы по пролонгированной программе (разовая очаговая доза 2 Гр до суммарной очаговой дозы 56 Гр с 3 сеансами внутривисцеральной сверхвысокочувствительной гипертермии на фоне приема капецитабина в дозе 1650 мг/м²/сут). В августе – сентябре 2016 г. пациенту были проведены 3 курса химиотерапии по схеме XELOX в лечебном режиме. Терапию больной перенес относительно удовлетворительно:

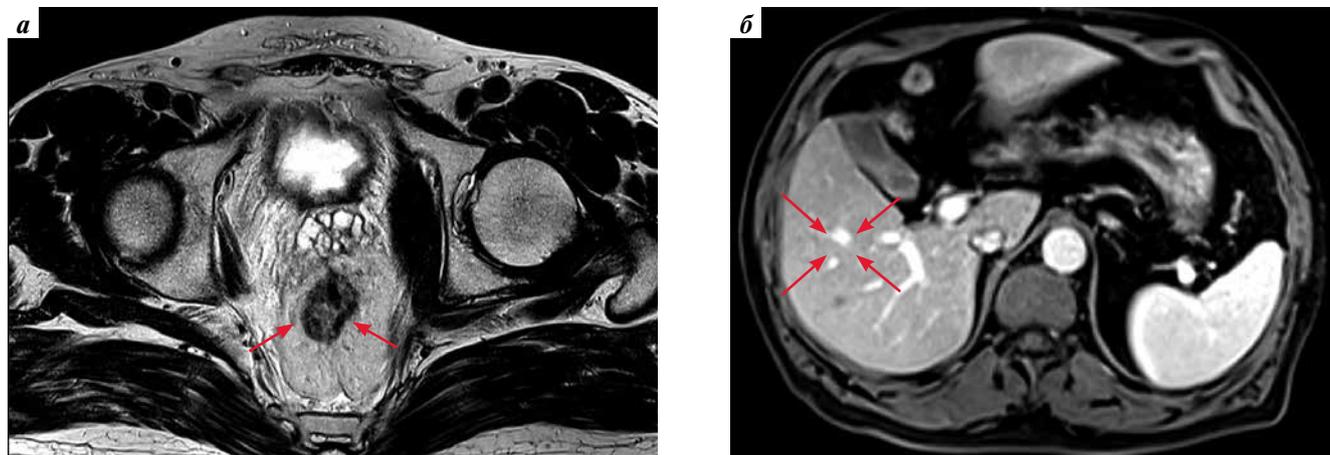


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости и малого таза до лечения: а — сагиттальный срез опухоли прямой кишки; б — сагиттальный срез печени

отмечены гастроинтестинальная, гематологическая токсичность (тошнота, тромбоцитопения I степени) на фоне приема капецитабина и лучевого лечения. На фоне сопроводительной терапии токсичность купирована.

Через 12 нед после ХЛТ проведено контрольное обследование. При ректальном исследовании болезненности нет, тонус сфинктера сохранен. На 4 см от перианальной складки по задней полуокружности кишки определяется нижний полюс плотной умеренно подвижной остаточной первичной опухоли, без экзофитного компонента, протяженностью до 3 см. Остаточная опухоль не кровоточит, дистальный край ее пальцем недостижим. При ректороманоскопии и колоноскопии отмечается, что остаточная первичная опухоль расположена на 4 см от перианальной складки, охватывает 1/4 окружности стенки кишки, незначительно суживает ее просвет; проксимальный край опухоли располагается на 7 см.

При контрольном обследовании отдаленных метастазов в легких и органах грудной клетки по результатам рентгенографии не выявлено. По данным МРТ органов малого таза (рис. 2а) остаточная опухолевая ткань с признаками выраженных фиброзных изменений около 50 %, критерий TRG3 (по Mandard) определяется в виде практически циркулярного утолщения стенок и средне- и нижнеампулярного отделов прямой кишки. Дистальный край опухоли регистрируется на расстоянии 36 мм (ранее на 30 мм) от перианальной складки, на 3 мм выше (ранее на уровне) верхнего края пуборектальной мышцы, протяженностью 32 мм (ранее 55 мм), проксимальный край определяется ниже уровня тазовой брюшины. Опухолевая ткань инфильтрирует кишечную стенку на 5–9 ч (ранее на 4–9 ч) в пределах мезоректальной клетчатки, максимальная глубина инвазии около 1 мм (как и ранее). В мезоректальной клетчатке определяются единичные лимфатические узлы без достоверных МР-признаков злокачественности, размером до 3 мм в диаметре (ранее не менее 3 лимфатических узлов/опухолевых отсеков с гетерогенным МР-сигналом размером до 11 мм). Отмечаются признаки инвазии экстрамуральных сосудов

крупного калибра (за счет средней прямокишечной вены). Наименьшее расстояние до *m. levator ani* справа (2 мм) на 6–7 ч обусловлено распространением самой опухоли. Потенциальный латеральный край резекции (в рамках ТМЕ) не вовлечен. Капсула железы прослеживается на всем протяжении. Семенные пузырьки без особенностей.

Заключение: рак прямой кишки с признаками выраженных фиброзных изменений после ХЛТ (уmr)T3aN0. По результатам УЗИ и МРТ (с внутривенным контрастированием) органов брюшной полости: структура паренхимы печени неоднородная за счет солитарного узлового образования в SVII правой доли печени, которое не изменилось в размере и составляет 1,3 см. В других органах брюшной полости данных о метастазах и другой патологии не выявлено (рис. 2б).

Таким образом, отмечена положительная динамика, которая проявлялась в виде снижения болевого синдрома в прямой кишке, уменьшения размера и протяженности первичной опухоли, отсутствия ранее определяемых лимфатических узлов в мезоректальной клетчатке и стабилизации размеров солитарного метастаза в печени (см. таблицу).

С учетом положительной динамики решено выполнить симультанную операцию. 12.10.2016 проведено хирургическое лечение в объеме симультанной гибридной лапароскопической экстирпации прямой кишки и открытой резекции печени. При ревизии органов брюшной полости и интраоперационном УЗИ печени выявлены дополнительно 3 метастатических очага: на границе V–VIII сегментов до 0,7 см в диаметре, в SVIII – до 0,5 и в SIVa – до 0,5 см. Забрюшинные лимфатические узлы не увеличены, диссеминации по брюшине не выявлено. Опухоль прямой кишки ниже уровня тазовой брюшины. Начат 1-й этап операции: бригадой хирургов согласно принципам ТМЕ выполнена лапароскопическая брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. Препарат извлечен через промежностную рану. Дренаживание малого таза пресакрально 2 дренажами. Сформирована концевая колостома. Кровопотеря составила 50 мл; время этапа операции – 170 мин.

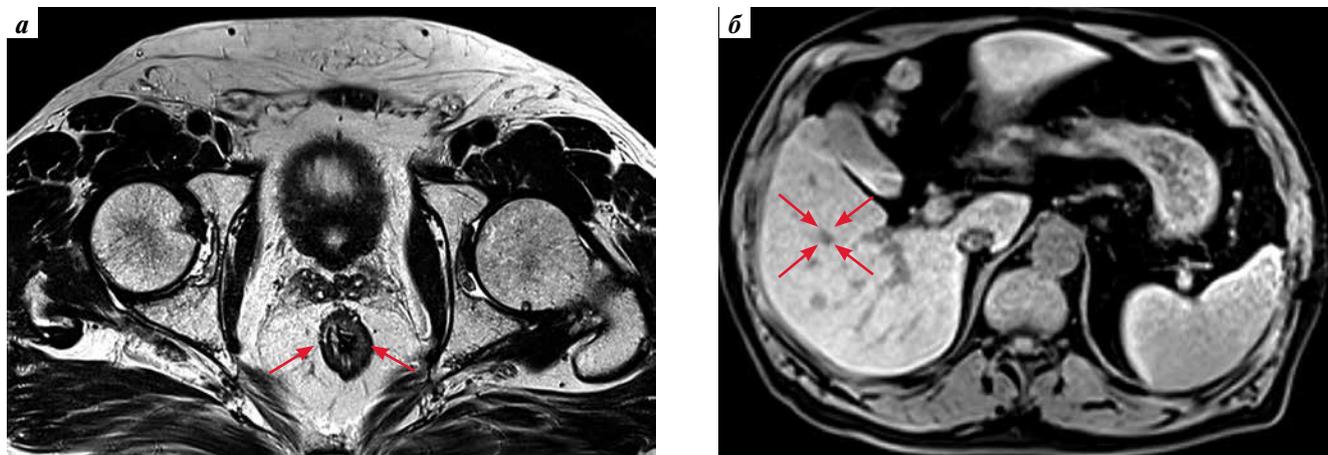


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости и малого таза после лечения: а – сагиттальный срез опухоли прямой кишки; б – сагиттальный срез печени

Второй бригадой хирургов выполнен правый подреберный разрез по данным интраоперационного УЗИ, выявлены новые метастатические очаги в печени, выполнена анатомическая резекция VI и VII сегментов печени, экономная резекция IVa, V, VIII сегментов печени. Дренажирование над- и подпеченочного пространства 2 дренажами. Кровопотеря составила 850 мл; время этапа операции – 110 мин.

Послеоперационный период протекал гладко в условиях протокола ускоренной реабилитации. Больной ак-

тивизирован на 2-е сутки после вмешательства, энтеральное питание специализированными высокоэнергетическими смесями начато через 6 ч после операции. Перистальтика восстановилась к концу 1-х суток после вмешательства. Обезболивание проводили посредством эпидуральной анальгезии, без использования наркотических средств. Эпидуральный катетер удален через 3 сут. К этому же сроку восстановилось самостоятельное мочеиспускание. Дренажи из брюшной полости удалены на 4-е сутки, из пресакральной полости – на 6-е сутки. Раны передней

Оценка эффективности лечения в динамике

Исследование	Параметр	До химиолучевого лечения	После химиолучевого лечения
	Боль в анусе	Интенсивная	Отсутствует
Ректороманоскопия, колоноскопия и ирригоскопия	Дистальный край опухоли и форма роста	На 3 см от перианальной складки, с выраженным экзофитным компонентом	На 4 см от перианальной складки, отсутствие экзофитного компонента
	Протяженность опухоли по данным ирригоскопии	6 см	3 см
Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография органов малого таза	Отношение к краю пуборектальной мышцы	На уровне верхнего края	На 3 мм выше
	Протяженность	55 мм	32 мм
	Глубина инвазии опухоли в мезоректальную клетчатку	На 4–9 ч прорастает на 1 мм	На 5–9 ч прорастает на 1 мм
	Лимфатические узлы мезоректальной клетчатки	3 лимфатических узла с гетерогенным магнитно-резонансным сигналом размером до 11 мм	Без магнитно-резонансных признаков злокачественности размером до 3 мм
	Экстрафасциальные лимфатические узлы	Нет	Нет
Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости	Метастазы в печень	Солидарный очаг в SVII размером 1,3 см в диаметре	Без динамики
Уровень СА 19-9		0,894 Ед/мл	0,63 Ед/мл
Уровень раково-эмбрионального антигена		13,2 нг/л	5,14 нг/л

брюшной стенки и промежности заживают первично (рис. 3). Больной выписан из стационара на 8-е сутки после операции.

Гистологическое заключение (после операции) № 39634/16: в стенке толстой кишки определяется инфильтративно-язвенная опухоль, представленная разрастаниями аденокарциномы, с признаками лечебного патоморфоза III степени (по O. Dworak), прорастающей все слои стенки кишки и врастающей в клетчатку. В краях резекции элементов опухолевого роста не определяется. В ткани печени зарегистрированы метастазы аденокарциномы с признаками лечебного патоморфоза II степени (по O. Dworak).

Больной консультирован химиотерапевтом, учитывая стадию заболевания урТ3аN1сM1а, распространенность первичной опухоли и множественные метастазы в печень, данные гистологического заключения: патоморфоз в опухоли III степени, в метастазах печени II степени, назначена химиотерапия по схеме XELOX до 8 курсов с контрольным обследованием после каждого 3-го курса лечения.

Обсуждение

Успешное развитие хирургических технологий, анестезиологии и химиотерапии позволяет расширить показания к выполнению симультанных операций. Тем не менее при выполнении резекции печени у 20–30 % больных наблюдаются различные послеоперационные осложнения. Высокая частота осложнений ограничивает возможность использования химиотерапии. По данным различных авторов, наиболее частыми из них являются осложнения со стороны легких с внутриплевральным выпотом – от 5 до 10 % [8], пневмония встречается у 20–22 % пациентов [9–11], желчеистечение и желчный свищ – у 4 % пациентов [9], печеночная

недостаточность в 3–8 % случаев [8–12], гнойно-септические осложнения встречаются у 2–10 % оперированных больных. Значительные кровотечения достаточно редки (1–3 %), но они являются наиболее частой причиной летальности [8–14]. По данным статистики РОНЦ им. Н.Н. Блохина, открытые симультанные операции не сопровождались достоверным изменением частоты послеоперационных осложнений по сравнению с этапными: 34,4 и 38,2 % соответственно. В послеоперационном периоде летальность при синхронных и этапных операциях составила соответственно 3,5 и 2,9 %. Причинами летального исхода были тромбоэмболия легочной артерии, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, абсцедирующая пневмония, сепсис. Время, проведенное больными в стационаре после синхронных и этапных операций, составило соответственно $30,2 \pm 23,5$ и $47,8 \pm 15,4$ сут [15, 16]. Для повышения эффективности и безопасности хирургического лечения данной категории пациентов мы предлагаем дифференцированный подход к выбору оперативных приемов, позволяющих удалять пораженный орган с минимальным риском периоперационных осложнений и летальности. В связи с этим использование малоинвазивных технологий является наиболее приемлемым и актуальным. В последние годы широкое внедрение в хирургическую практику получили лапароскопические вмешательства, обладающие рядом важных преимуществ по сравнению с открытым лапаротомным доступом. Наиболее значимыми из этих преимуществ являются: малая травматичность, прецизионность, уменьшение кровопотери и числа гнойных осложнений со стороны операционной раны, ранние сроки восстановления кишечной перистальтики и активизации больного, снижение процента послеоперационной спаечной болезни, сокращение потребности



Рис. 3. Вид послеоперационных ран: а – передней брюшной стенки; б – промежностная рана

в наркотических и ненаркотических обезболивающих препаратах, минимальные сроки реабилитации [9, 17].

Многоцентровыми рандомизированными исследованиями доказано отсутствие различий в непосредственных и отдаленных результатах частоты возникновения рецидивов и метастазов между лапароскопическими и открытыми хирургическими вмешательствами [17–19]. В последнее время все больше появляется работ, демонстрирующих возможность внедрения лапароскопических методов при лечении метастатического КРП [20–25]. Так, по мнению Y. Miyamoto [20], лапароскопическая резекция первичной опухоли при генерализованном КРП является возможной и безопасной, а Z. Zhu и соавт. считают, что симультанные лапароскопические операции снижают частоту несостоятельности анастомозов [21]. M. Hayashi также продемонстрировал преимущества симультанных лапароскопических вмешательств

при наличии метастазов в печень [22]. По данным F. Ratti, сочетание лапароскопической резекции толстой кишки с открытой резекцией печени снижает кровопотерю, частоту осложнений и число послеоперационных койко-дней, не ухудшая отдаленных результатов в сравнении с симультанной открытой операцией [25]. Кроме того, внедрение данной методики минимизирует сроки нахождения в стационаре, что уменьшает стоимость лечения и обеспечивает оптимальные сроки начала комбинированной терапии.

Внедрение гибридной технологии лапароскопической резекции толстой кишки, сочетая преимущества малоинвазивных вмешательств и адекватного доступа к печени, снижает травматизм хирургического вмешательства, равно как и интраоперационную кровопотерю. Уменьшение периоперационных рисков позволяет расширить показания к симультанным резекциям толстой кишки и печени.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013.
2. Fernandez F.G., Drebin J.A., Linehan D.C. et al. Five-year survival after resection of hepatic metastase from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg Sep* 2004;240(3):438–50.
3. Nikfarjam M., Staveley-O'Carroll K.F., Kimchi E.T., Hardacre J.M. Pancreaticoduodenectomy in patients with a history of Roux-en Y gastric bypass surgery. *JOP* 2009; 10(2):169–73.
4. Патютко Ю.И., Пылев А.Л., Сагайдак И.В. и др. Десятилетняя выживаемость больных злокачественными опухолями печени после хирургического лечения. *Анналы хирургической гепатологии* 2010;(3):39. [Patyutko Yu.I., Pylev A.L., Sagaydak I.V. et al. Decennial survival rate of patients with malignant hepatic tumors after the surgical treatment. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of Surgical Hepatology* 2010;(3):39. (In Russ.)].
5. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. М., 2011. [Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Status of the oncologic assistance to the population of Russia in 2010. Moscow, 2011. (In Russ.)].
6. Kanas P.K., Taylor A., Primrose J.N. et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epid* 2012; 4:283–301.
7. Vigano L., Laurent A., Tayar C. et al. The learning curve in laparoscopic liver resection: improved feasibility and reproductibility. *Ann Surg* 2009;250(5):772–82.
8. Nordlinger B., Pare R., Delva E. et al. Hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1987;205:256–63.
9. Schleg P., Hohenberg P., Herfath C. Resection of liver metastases in colorectal cancer-competitive analysis of treatment results in synchronous versus metachronous metastases. *Eur J Surg Oncol* 1990;16(4):360–5.
10. Doci R., Gennari L., Bingsami P. et al. One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: analysis of prognostic determinants. *Br J Surg* 1991;78(7):797–801.
11. Seifert J.K., Bottger T.C., Weigel T.F. et al. Prognostic factors following liver resection for metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2000;47(31):239–46.
12. Sharon M., Weber M.D., William R. et al. Survival after resection of multiple hepatic colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 2000;7(9):643–50.
13. Воробьев Г.И., Одарюк Т.С., Шельгин Ю.А. Хирургическая тактика у больных раком толстой кишки с метастазами в печень. *Колопроктология* 2002; (2):2–5. [Vorob'ev G. I., Odaryuk T.S., Shelygin Yu.A. Surgical tactic at patients with the large intestine cancer with metastases to the liver. *Koloproktologiya = Coloproctology* 2002;(2):2–5. (In Russ.)].
14. Abdalla E.K., Vauthey J.N., Ellis L.M. et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;239:818–25.
15. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Чучуев Е.С. Синхронные операции при метастатическом раке печени. Новые технологии в онкологической практике. Материалы Российской научно-практической конференции. Барнаул, 7–8 июня 2005 г. С. 47. [Patyutko Yu.I., Sagaydak I.V., Chuchuev E.S. Synchronous operations at the metastatic cancer of liver. New technologies in the oncologic practice. Materials of Russian Scientific & Practical Conference. Barnaul, June 7–8 2005. P. 47. (In Russ.)].
16. Патютко Ю.И., Чучуев Е.С., Подлужный Д.В. и др. Хирургическая тактика в лечении больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печень. *Онкологическая проктология* 2013; (3):13–9. [Patyutko Yu.I., Chuchuev E.S., Podluzhnyy D.V. et al. Surgical tactics in the treatment of patients with colorectal cancer with synchronous metastases in the liver. *Onkologicheskaya proktologiya = Oncologic Proctology* 2013;(3):13–9. (In Russ.)].
17. Fleshman J.W., Wexner S.D., Anvari M. et al. Laparoscopic vs open abdominoperineal resection for cancer. *Dis Colon Rectum* 1999;42:930–9.
18. Bretagnol F., Hatwell C., Farges O. et al. Benefit of laparoscopy for rectal resection in patients operated simultaneously for synchronous liver metastases: preliminary experience. *Surgery* 2008;144(3):436–41.

19. Lacy A.M., Garcia-Valdecasas J.C., Delgado S. et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomized trial. *Lancet* 2002;359:2224–9.
20. Miyamoto Y. Laparoscopic resection of primary tumor for stage IV colorectal cancer. 19th International Congress of the EAES, 2011.
21. Zhu Z., Tan J.W., Tan H.M. et al. The preliminary experience in simultaneous treatment of rectal cancer and synchronous liver metastases with laparoscopy. *Turk J Gastroenterol* 2013;24(2): 127–33.
22. Hayashi M., Komeda K., Inoue Y. et al. Simultaneous laparoscopic resection of colorectal cancer and synchronous metastatic liver tumor. *Int Surg* 2011;96(1):74–81.
23. Aljiffry M., Alrajaji M., Al-Sabah S., Hassanain M. Laparoscopic-assisted one-stage resection of rectal cancer with synchronous liver metastasis utilizing a pfannenstiel incision. *Saudi J Gastroenterol* 2014;20(5):315–8.
DOI: 10.4103/1319-3767.141694.
24. Wei Y., Lin Q., Tang W. et al. Analysis of long-term outcomes and risk factors in patients undergoing simultaneous resection of synchronous colorectal liver metastasis. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2015;18(9):925–9.
26. Ratti F., Catena M., Di Palo S. et al. Laparoscopic Approach for Primary Colorectal Cancer Improves Outcome of Patients Undergoing Combined Open Hepatic Resection for Liver Metastases. *World J Surg* 2015;39(10):2573–82.
DOI: 10.1007/s00268-015-3127-0.

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 таблиц 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 подрисуночными 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 подрисуночной 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 желательнее 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.netoncology@gmail.ru с пометкой «Ответственному секретарю. Публикация в ОК».

Полная версия требований представлена на сайте журнала.