

Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

Colorectal
ONCOLOGY

*Анализ выживаемости
при осложненном
колоректальном раке*

*Фармакоэкономические
особенности выбора
системной терапии больных
метастатическим раком
толстой кишки*

*Выбор оптимального объема
лимфодиссекции в хирургическом
лечении рака ободочной
кишки: протокол клинического
исследования*

2
ТОМ 7
2017

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

Е Ж Е К В А Р Т А Л Ы Й Н А У Ч Н О - П Р А К Т И Ч Е С К И Й Р Е Ц Е Н З И Р У Е М Ы Й Ж У Р Н А Л

<http://ok.abvpress.ru>

Целью журнала является поддержка непрерывного медицинского образования специалистов, занимающихся вопросами диагностики и лечения колоректального рака, обобщение доступной информации в области онкопроктологии и публикация ее на русском языке, публикация и анализ результатов отечественных исследований в этой области.

В журнале обзревается наиболее важные научные события, публикуются выводы и постановления крупных конференций и съездов. Обобщенные современные данные по узким тематикам специальности предоставляются в разделе «Обзор литературы». Формат издания также предполагает публикацию клинических наблюдений редких форм заболеваний и применения нестандартных лечебных методик.

В журнале публикуются результаты как фундаментальных, так и клинических исследований, а также освещаются вопросы, связанные с работой врачей смежных специальностей, которые могут быть значимы для профессиональной подготовки кадров.

2 ^{ТОМ 7}
'17

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 Е.А. Прокофьева
Служба подписки и распространения
И.В. Шуграева, +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. 2017. Том 7.
№ 2. 1–66

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2017

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 80011

Отпечатано в типографии
ООО «Тверской Печатный Двор»

Тираж 3000 экз.

<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 Российского общества специалистов по колоректальному раку (РОСКР), с 2003 по 2013 г. заведующий хирургическим отделением № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Тамразов Расим Ильхамович, д.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Гордеев Сергей Сергеевич, к.м.н., хирург-онколог хирургического отделения № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ответственный секретарь Российского общества специалистов по колоректальному раку (РОСКР) (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Аглуллин Ильдар Рауфович, д.м.н., профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Казань, Россия)

Алиев Вячеслав Афандиевич, д.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Аюпов Рустем Талгатович, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, ГУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (Уфа, Россия)

Башанкаев Бахма Николаевич, заместитель генерального директора по хирургии, GMS Clinics and Hospitals, ассистент кафедры хирургии института последипломного образования ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Геворкян Юрий Артушевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением общей онкологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Росмедтехнологий» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

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

Деньгина Наталья Владимировна, к.м.н., заведующая отделением лучевой терапии ГУЗ «Ульяновский областной клинический онкологический диспансер», доцент кафедры лучевой диагностики и онкологии ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» (Ульяновск, Россия)

Моисеенко Фёдор Владимирович, д.м.н., заведующий отделением химиотерапевтическим № 1 ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Невольских Алексей Алексеевич, д.м.н., заместитель главного врача клинического радиологического сектора Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, профессор кафедры хирургических болезней Обнинского института атомной энергии — филиала ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (Обнинск, Россия)

Перевощиков Александр Григорьевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Ткачев Сергей Иванович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела радиационной онкологии и радиологического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии 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)

Федянин Михаил Юрьевич, к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (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)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Балясникова Светлана Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник отделения рентгенологии по патологиям желудочно-кишечного тракта, The Royal Marsden Hospital, NHS Foundation Trust (Лондон, Великобритания)
Гоцадзе Илья Давидович, к.м.н., Научно-исследовательский институт клинической медицины, доктор медицины, академик Медицинской академии Грузии (Тбилиси, Грузия)

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)

Парванз 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)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алиев Фуад Шамильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (Тюмень, Россия)

Бердов Борис Александрович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области клинического радиологического сектора Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (Обнинск, Россия)

Долгушин Борис Иванович, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института клинической онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники (Москва, Россия)

Карачун Алексей Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий хирургическим отделением абдоминальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Расулов Арсен Османович, д.м.н., заведующий хирургическим отделением № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, действительный член Ассоциации колопроктологов России, Европейского общества колопроктологов (ESCP), председатель Российского общества специалистов по колоректальному раку (РОСКР) (Москва, Россия)

Тюляндин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института клинической онкологии, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии 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 Департамента здравоохранения г. Москвы», 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)

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)

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>

The aim of the journal is to support the continuous medical education of specialists involved in the diagnosis and treatment of colorectal cancer, a synthesis of available information in the field of oncoproctology and publication in Russian, publication and analysis of results of domestic research in this area.

The journal surveyed the most important scientific events, publishes the conclusions and resolutions of major conferences and congresses. Summarized current data on narrower topics of the specialty are provided in the section "Literature Review". The format of the publication also involves the publication of clinical cases of rare forms of diseases and use of unconventional treatment methods.

The journal publishes results of fundamental and clinical research, and addresses issues related to the work of allied professions, which can be important for professional training.

FOUNDED IN 2010

2^{VOL. 7}
'17

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

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

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

Proofreader V.E. Efremova
Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.A. Prokofieva

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

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

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

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

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

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

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

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

Onkologicheskaya Koloproktologiya.
2017. Vol. 7. No 2. 1–66

© PH "ABV-Press", 2017

Pressa Rossii catalogue index: 80011

Printed at the Tverskoy Pechatny Dvor

3,000 copies

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

CHIEF EDITOR

Barsukov Yuriy 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 Russian Society of Specialists on Colorectal Cancer (RSSCC), since 2003 till 2013 – Head of the Surgical Division № 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin National Medical Research Oncology 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 National Medical Research Oncology Center, 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 National Medical Research Oncology Center, Executive Secretary of the Russian Society of Specialists on Colorectal Cancer (RSSCC) (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Agliullin Ildar R., MD, PhD, Professor in the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine at the Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia (Kazan, Russia)

Aliev Vyacheslav A., MD, PhD, Senior Researcher in the Surgical Department No 3 (Colorectal Oncology) at N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Artamonova Elena V., MD, PhD, Leading Researcher in the Department of Novel Antitumor Drugs at N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Ayupov Rustem T., MD, PhD, Deputy Chief Physician at the Republican Clinical Oncologic Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia)

Bashankaev Badma N., Deputy Director for Surgery at GMS Clinics and Hospitals; Assistant in the Department of Surgery at the Institute of Postgraduate Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Gevorkyan Yuriy A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of General Oncology at the Rostov Research Institute of Oncology, Rosmedtechnologies (Rostov-on-Don, Russia)

Gershtein Elena S., PhD, Professor in the Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics at A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Leading Researcher in the Laboratory of Clinical Biochemistry at the Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Dengina Natalya V., MD, PhD, Head of the Radiotherapy Division at Ulyanovsk Regional Clinical Oncologic Dispensary; Associate Professor in the Department of Diagnostics Radiology and Oncology at the Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Moiseenko Fedor V., MD, PhD, Head of the Chemotherapy Division No 1 at the Saint Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical Care (Oncology), Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Nevolskikh Aleksey A., MD, PhD, Deputy Chief Physician in the Clinical Radiology Department at A.F. Tsyb Medical Radiology Research Center – a branch of the National Medical and Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; Professor in the Department of Surgery at the Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering – a Branch of the National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute) (Obninsk, Russia)

Perevoschikov Aleksandr G., MD, PhD, Professor, Leading Researcher in the Department of Human Tumors Pathological Anatomy at N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Pravosudov Igor V., MD, PhD, Professor, Leading Researcher in the Department of Coloproctology at N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; Vice-President of the International Society of University Colon and Rectal Surgeons from East European Countries and Russia (Saint-Petersburg, Russia)

Tkachev Sergey I., MD, PhD, Principal Researcher in the Department of Radiation Oncology and the Department of Radiology at N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; Vice-President of the Russian Association of Therapeutic Radiation Oncologists; Member of the European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO), Chairman of the Section of Radiotherapy at Moscow Scientific Society of Roentgenologists and Radiologists, Laureate of the Russian Government Award (Moscow, Russia)

Fedyanin Mikhail Yu., MD, PhD, Senior Researcher in the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy at N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

FOREIGN EDITORS

Balyasnikova Svetlana S., MD, PhD, Researcher in the Department of Gastrointestinal Radiology at the Royal Marsden Hospital, NHS Foundation Trust (London, United Kingdom)

Gotsadze Ilya D., MD, PhD, Research Institute of Clinical Medicine, Academician of the Medical Academy of Georgia (Tbilisi, Georgia)

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

Kokhnyuk Victor T., MD, PhD, Deputy Director for Surgery at N.N. Alexandrov Republican Research and Clinical Center of Oncology and Medical Radiology (Minsk, Republic of Belarus)

Parvaiz Amjad, Professor, Director of the European Academy of Robotic Colorectal Surgery (EARCS); Head of the Laparoscopic and Robotic Colorectal Surgery Unit at the Champalimaud Clinical Centre (Lisbon, Portugal); Head of the Colorectal Surgery Unit at Poole General Hospital (Poole, United Kingdom)

EDITORIAL COUNCIL

Aliev Fuad Sh., MD, PhD, Professor, Head of the Department of General Surgery at the Tumen State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tumen, Russia)

Berdov Boris A., MD, PhD, Professor, Head of the Division of Radiotherapy and Surgical Treatment of Abdominal Tumors at A.F. Tsyb Medical Radiology Research Center – a branch of the National Medical and Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)

Dolgushin Boris I., MD, PhD, Professor, Director of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology; Deputy Director for the Scientific Work at the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; Laureate of the Russian National Award in Science and Technology (Moscow, Russia)

Karachun Aleksey M., MD, PhD, Professor, Head of the Surgical Department for Abdominal Oncology at N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Rasulov Arsen O., MD, PhD, Head of the Surgical Department No 3 (Colorectal Oncology) at N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; Actual Member of the Russian Association of Coloproctologists and the European Society of Coloproctology (ESCP), Chairman of the Russian Society of Specialists on Colorectal Cancer (RSSCC) (Moscow, Russia)

Tyulyandin Sergey A., MD, PhD, Professor, Deputy Director for the Scientific Work at the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy at N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; Laureate of the Russian National Award in Science and Technology (Moscow, Russia)

Khatkov Igor E., MD, PhD, Director of Moscow Research and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; Head of the Department of Faculty Surgery No 2 at A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Board Member of the Russian Society of Endoscopic Surgeons; Member of the Association of Hepatologists Surgeons of Russia; Member of the European Association of Endoscopic Surgeons (EAES), the European Society of Surgical Oncology (ESSO) (ESSO), International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) (Moscow, Russia)

Shelygin Yuriy A., MD, PhD, Professor, Director of A.N. Ryzhikh State Research Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia; President of the Russian Association of Coloproctologists (Moscow, Russia)

Содержание

От редакции	10
-------------------	----

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

<i>А.М. Карачун, Л.Л. Панайотти, А.С. Петров</i> Выбор оптимального объема лимфодиссекции в хирургическом лечении рака ободочной кишки: протокол клинического исследования	11
<i>С.Н. Щаева</i> Анализ выживаемости при осложненном колоректальном раке	20
<i>С.В. Васильев, Е.С. Савичева, А.В. Семенов, Д.Е. Попов, А.Н. Клименко, А.В. Седнев, Е.В. Смирнова</i> Опыт малоинвазивного лечения раннего рака прямой кишки	30

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

<i>М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, В.А. Рогов, Л.М. Ганичева, М.Ю. Фролов, С.А. Тюляндин</i> Фармакоэкономические особенности выбора системной терапии больных метастатическим раком толстой кишки	36
<i>С.С. Гордеев, Ю.Ю. Ковалева, А.О. Расулов</i> Методы всесторонней гериатрической оценки больных раком прямой кишки пожилого и старческого возраста	43
<i>С.С. Гордеев, В.А. Иванов, Д.В. Кузьмичев, Р.И. Тамразов, А.О. Расулов</i> Методы реконструкции промежностных ран после брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. Обзор литературы	53

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

<i>А.О. Расулов, В.А. Алиев, А.И. Овчинникова, Х.Э. Джумабаев</i> Лапароскопическая передняя эвисцерация органов малого таза с резекцией сигмовидной кишки (клиническое наблюдение)	60
---	----

Contents

Editorial	10
-----------------	----

ORIGINAL REPORT

<i>A.M. Karachun, L.L. Panayotti, A.S. Petrov</i> The choice of optimal lymph node dissection extent in surgical treatment for colon cancer: protocol the clinical trial.	11
<i>S.N. Schaeva</i> Survival analysis for complicated colorectal cancer	20
<i>S.V. Vasil'ev, E.S. Savicheva, A.V. Semenov, D.E. Popov, A.N. Klimenko, A.V. Sednev, E.V. Smirnova</i> Experience of minimally invasive treatment for early rectal cancer	30

LITERATURE REVIEW

<i>M.Yu. Fedyanin, A.A. Tryakin, V.A. Rogov, L.M. Ganicheva, M.Yu. Frolov, S.A. Tyulyandin</i> Pharmacoeconomic-guided choice of systemic chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients	36
<i>S.S. Gordeev, Yu.Yu. Kovaleva, A.O. Rasulov</i> Methods of comprehensive geriatric assessment of older patients with rectal cancer	43
<i>S.S. Gordeev, V.A. Ivanov, D.V. Kuz'michev, R.I. Tamrazov, A.O. Rasulov</i> Methods of reconstruction of perineal wounds after abdominoperineal resection. Literature review	53

CASE REPORT

<i>A.O. Rasulov, V.A. Aliev, A.I. Ovchinnikova, Kh.E. Dzhumabaev</i> Laparoscopic anterior pelvic exenteration with sigmoid colon resection (clinical observation)	60
---	----

От редакции

Многоуважаемые коллеги!

Этот номер журнала — первый, который мы официально выпускаем от имени Всероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по колоректальному раку (РОСКР)». Мы планируем максимально эффективно использовать новый статус для реализации научных и образовательных программ.

В данном номере журнала мы представляем сразу две нестандартные публикации — протокол клинического исследования, предлагаемого авторами под руководством проф. А.М. Карачуна из НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург), и фармакоэкономический анализ эффективности лечения больных метастатическим колоректальным раком от нашего постоянного автора и члена редакционной коллегии к.м.н. М.Ю. Федянина.

Публикация протокола клинического исследования — новый формат для нашего журнала, но принятая в международных изданиях практика. Сам факт организации такого исследования — шаг вперед для отечественной медицины. Протокол оформлен в соответствии с международными рекомендациями, зарегистрирован в базе данных clinicaltrials.gov. Публикация на страницах нашего журнала позволит привлечь большее число центров и пациентов в планируемое исследование и даст возможность обсудить детали исследования в российском научном сообществе. Мы планируем вернуться к дискуссии по данной проблеме на страницах нашего журнала и будем следить за развитием исследования.

М.Ю. Федянин представляет фармакоэкономический анализ используемых схем химиотерапевтического лечения метастатического колоректального рака. В условиях дефицита финансирования здравоохранения следует критически подходить к выбору схемы лечения и показаниям для использования таргетной терапии. Потенциальное преимущество последней может быть невелико, и объем закупаемых лекарственных средств должен в первую очередь основываться на максимальном обеспечении препаратами с наиболее высокой эффективностью. В химиотерапии колоректального рака основную роль часто играют не самые дорогостоящие препараты. Мы надеемся, что данный обзор позволит по-новому оценить известные ранее данные.

Традиционно мы представляем вниманию читателей интересное клиническое наблюдение, описывающее проведение эвисцерации органов малого таза лапароскопическим доступом, сопровождающееся подробными комментариями о технике вмешательства и широким иллюстративным материалом. Также могут быть интересны обзорные материалы, посвященные вопросам оценки риска лечения у пожилых пациентов и выбору метода реконструкции ран промежности после выполнения брюшно-промежностных экстирпаций прямой кишки.

Мы приглашаем Вас выразить свои пожелания и комментарии, интересные дискуссии мы можем опубликовать на страницах журнала.

*Искренне Ваша,
редакционная коллегия*

Выбор оптимального объема лимфодиссекции в хирургическом лечении рака ободочной кишки: протокол клинического исследования

А.М. Карачун, Л.Л. Панайотти, А.С. Петров

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Алексей Михайлович Карачун dr.a.karachun@gmail.com

Введение. Определение оптимального объема вмешательства при выполнении резекций ободочной кишки по поводу рака остается актуальной проблемой современной колопроктологии. Имеющиеся данные свидетельствуют о лучших отдаленных результатах операций, выполненных в соответствии с принципами эмбрионально-ориентированной хирургии и тотальной мезоколонэктомии, в то время как уровень перевязки сосудов остается предметом дискуссий. На сегодняшний день в европейских странах и Северной Америке D3-лимфодиссекция не выполняется рутинно, а в восточных странах, напротив, является стандартом терапии. На сегодняшний день отсутствуют опубликованные данные рандомизированных исследований, сравнивающих отдаленные результаты выполнения D2- и D3-лимфодиссекций.

Материалы и методы. Был разработан протокол многоцентрового исследования для изучения наличия превосходства отдаленных результатов расширенных лимфодиссекций.

Обсуждение. Выбор оптимального объема оперативного вмешательства при резектабельном раке ободочной кишки остается сложной и нерешенной задачей современной онкоколопроктологии. В отсутствие доказательств определение объема лимфодиссекции производится по усмотрению хирурга либо на основании принятых подходов в той или иной клинике.

Заключение. Для объективного определения оптимального объема лимфодиссекции требуется проведение рандомизированных исследований.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, тотальная мезоколонэктомия, лимфодиссекция D2, D3, рандомизированное исследование

DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-2-11-19

The choice of optimal lymph node dissection extent in surgical treatment for colon cancer: protocol the clinical trial

A.M. Karachun, L.L. Panayotti, A.S. Petrov

N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Background. The choice of the best surgical approach to colon cancer treatment remains a complicated and controversial problem of modern coloproctology. Current data shows better long-term outcomes after procedures performed in accordance with embryological layers and concept of complete mesocolic excision, while level of vessel ligation remains debatable. In the US and Europe D3 lymph node dissection is not routinely performed for colon cancer, while in eastern countries it is considered to be a standard. Up-to-date there is no published data from randomized trials comparing long-term outcomes of D2 and D3 dissection.

Materials and methods. A literature review was performed to evaluate current data on colon cancer lymph node dissection. A design of randomized trial was proposed to obtain the evidence on the superiority of D3 over D2 lymph node dissection.

Discussion. As evidence regarding long-term outcomes of D3 lymph node dissection is lacking the choice of lymph node dissection is made according to surgeon's or clinic preferences.

Conclusion. To objectify the preferred lymph node dissection extent randomized controlled studies are needed.

Key words: colon cancer, complete mesocolic excision, lymph node dissection D2, D3, randomized trial

Введение: современное представление о D3-лимфодиссекции и тотальной мезоколонэктомии

D3-лимфодиссекция впервые была предложена в японских рекомендациях по лечению рака ободочной кишки в 1977 г. [1]. С тех пор она является стандартом лечения в Японии, Китае, Корее и Тайване. Данный объем включает удаление параколических, промежуточных и центральных лимфатических узлов (ЛУ). При опухолях правой половины ободочной киш-

ки при D3-лимфодиссекции происходит удаление всех групп ЛУ, расположенных по ходу главных питающих сосудов, являющихся ветвями верхней брыжеечной артерии (подвздошно-ободочная артерия, правая или средняя ободочные артерии). Если участок кишки, пораженный опухолью, кровоснабжается ветвями нижней брыжеечной артерии, то резекции подлежат ЛУ, находящиеся вдоль ствола сосуда (на участке между аортой и местом отхождения левой ободочной ар-

терии) [2]. Диссекция может проводиться изолированно, по ходу основных сосудов, при этом в японских рекомендациях не указывается необходимость выделения клетчатки мезоколон между эмбриональными слоями [3]. Таким образом, в японских рекомендациях большое внимание уделяется уровню обработки сосудов и удаляемым группам ЛУ, в то время как слой, в котором происходит мобилизация кишки, подробно не описывается.

В Европе акцент в большей степени делается на принципы эмбрионально-ориентированной хирургии и определение слоя мобилизации ободочной кишки. Концепция тотальной мезоколонэктомии (complete mesocolon excision, CME) вызывает в последние годы большой интерес как методика, способная снизить частоту местных рецидивов и увеличить выживаемость у пациентов со злокачественными опухолями ободочной кишки. Концепция CME является продолжением концепции тотальной мезоректумэктомии (total mesorectumectomy, TME) — общепризнанной методики, широко применяемой при раке прямой кишки. Внедрение TME в широкую хирургическую практику привело к снижению частоты возникновения местных рецидивов и увеличению выживаемости пациентов [4]. При TME диссекция осуществляется вдоль мезоректальной фасции. При CME слой хирургической диссекции проходит между висцеральной и париетальной фасциями. Таким образом, обе методики обеспечивают выполнение принципа футлярности и базируются на эмбрионально-ориентированной хирургии.

Концепция CME, предложенная К. Hohenberger и соавт. в 2009 г. и продемонстрированная в клинике Эрланген, может считаться традиционным западным подходом. Согласно методике CME ключевым аспектом операции является острое прецизионное разделение эмбриональных слоев — мобилизация ободочной кишки вдоль фасции с сохранением целостности футляра, содержащего лимфатический аппарат удаляемой части кишки. При этом уровень перевязки сосудов и группы удаляемых ЛУ не являются однозначно определенными. Как правило, техника CME сочетается с высокой перевязкой сосудов (central vascular ligation, CVL). CVL не эквивалентна D3: питающий сосуд может быть лигирован как у основания, так и на расстоянии до 1 см от места отхождения [5].

Таким образом, западная и восточная концепции резекции ободочной кишки в определенной степени схожи, однако акцентируют внимание на разных аспектах операции. Японский подход D3-лимфодиссекции подразумевает высокую точность в определении удаляемых групп ЛУ, без однозначного указания слоя диссекции; европейский подход CME, напротив, подробно описывает эмбриональный слой диссекции при мобилизации, неоднозначно определяя уровень перевязки сосудов. Тем не менее существуют и разли-

чия между техниками, в том числе в определении объема резецируемой кишки. При сравнении послеоперационного материала, представленного клиникой Эрланген и японскими клиниками, было выявлено, что в Японии резецируются меньшие по длине участки кишки и удаляется меньшее количество ЛУ; это связано с тем, что японцы придерживаются позиции «экономного» удаления органа, а европейцы выполняют стандартные гемиколэктомии и резекции ободочной кишки [6].

С точки зрения хирургической техники существуют разные варианты комбинаций вышеописанных методик. CME может сочетаться с различными уровнями лимфодиссекции, так же как при любом уровне перевязки сосудов может соблюдаться или нарушаться принцип футлярности при удалении препарата [7].

Сторонники CME с CVL считают, что данная методика соответствует всем онкологическим принципам, и видят главное ее преимущество в удалении максимального числа ЛУ. Это способствует более точному стадированию заболевания и назначению адекватной адъювантной терапии [8]. Кроме того, было показано, что удаление 28 и более ЛУ ассоциировано с увеличением выживаемости у пациентов с N0 [9]. Выполнение CME способствует удалению практически всех лимфогенных метастазов [10]. Нарушение фасциального футляра при CME, напротив, ведет к ухудшению выживаемости [11, 12]. Преимуществом CME также является возможность стандартизировать технику хирургического вмешательства при раке ободочной кишки и тем самым улучшить качество лечения [9, 13].

Однако существует и противоположное мнение об объеме лимфодиссекции. Некоторые авторы считают, что удаление всех брыжеечных ЛУ является излишним, а эффект от лимфодиссекции недоказанным [14, 15]. Имеет место точка зрения, что хорошие результаты лечения после выполнения CME с CVL являются не чем иным, как следствием хорошей хирургической техники [16]. При этом расширение объема вмешательства приводит к большему числу послеоперационных осложнений и функциональных нарушений, чем при стандартных резекциях [17]. Так, перевязка подвздошно-ободочной артерии вблизи верхней брыжеечной артерии может приводить к тяжелой диарее, парааортальной диссекции и лигирование нижней брыжеечной артерии у аорты — к повреждению гипогастриального сплетения, нарушению сексуальной функции и урологическим проблемам [5].

Ряд авторов опубликовали данные о значительном снижении частоты местных рецидивов и увеличении 5-летней выживаемости после выполнения CME с CVL [9, 18–26]. Увеличения частоты осложнений или показателей смертности в этих исследованиях не обнаружено. Наиболее показательные результаты при выполнении открытой CME были продемонстри-

рованы W. Hohenberger и соавт. в 2009 г. [9]. При выполнении СМЕ в клинике Эрланген было достигнуто снижение частоты местных рецидивов с 6,5 до 3,6 % и увеличение 5-летней раковоспецифической выживаемости с 82,1 до 89,1 %. Стандартизация методики СМЕ, дополненной высокой перевязкой сосудов, позволила E. L. Vokey и соавт. наблюдать увеличение общей выживаемости с 48 до 63 %, а раковоспецифической — с 66 до 76 % [19].

K. E. Storli и соавт. изучили результаты выполнения СМЕ при раннем раке ободочной кишки T1–2N0: общая 3-летняя выживаемость после СМЕ составила 88,1 % (79,0 % в группе сравнения), безрецидивная выживаемость — 82,1 % (79,0 % в группе сравнения) [25].

K. Kotake и соавт. рассматривали преимущества D3-лимфодиссекции при местно-распространенном раке ободочной кишки в ретроспективном исследовании на основании информации, имеющейся в японской базе данных. По результатам статистического анализа, расширенная лимфодиссекция обеспечивает увеличение общей выживаемости по сравнению с пациентами, которым выполнена диссекция в объеме D2. Также отмечено, что при выполнении D3-лимфодиссекции удаляется большее число ЛУ (в среднем 21,8 против 14,9 в группе сравнения) [27].

Представляют интерес данные, полученные C. A. Bertelson и соавт. при сравнении результатов лечения 2 групп больных — перенесших СМЕ и стандартную резекцию. Показано увеличение 4-летней безрецидивной выживаемости (85,8 и 75,9 % соответственно), однако статистически достоверной разницы в общей выживаемости не обнаружено. Кроме того, увеличение безрецидивной выживаемости регистрировалось только у пациентов с I и II стадиями заболевания, но не с III. Продemonстрировано снижение частоты местных рецидивов при выполнении СМЕ (11,3 % против 16,2 % в группе сравнения). При проведении многофакторного регрессионного анализа показано, что СМЕ является независимым предиктором повышения безрецидивной выживаемости для пациентов с I–III стадиями заболевания [18].

В ходе исследования MRC CLASSICC N. P. West и соавт. изучили морфологию плоскости резекции ободочной кишки. По аналогии с принципами изучения удаленного препарата прямой кишки авторы описали 3 возможных слоя выделения кишки: мезоколический, интрамезоколический и мышечный. Обнаружено, что лишь в 32 % случаев диссекция выполнялась в мезоколическом слое. Показано, что общая выживаемость пациентов, которым выполнена резекция в пределах интактного фасциального футляра, на 15 % выше, чем у пациентов, которым произвели резекцию по мышечной оболочке [12].

Таким образом, принципы эмбрионально-ориентированной хирургии и данные исследований диктуют необходимость выполнения мобилизации в мезоколи-

ческом слое для улучшения результатов хирургического лечения пациентов с опухолями ободочной кишки в качестве стандартного вмешательства. При этом преимущества расширения объема лимфодиссекции (удаление групп ЛУ, относящихся к уровню D3) остаются предметом дискуссии. Непосредственные и отдаленные результаты выполнения D3-лимфодиссекции при раке ободочной кишки требуют дальнейших исследований и сопоставления с результатами выполнения D2-лимфодиссекции.

В настоящее время проводится ряд клинических рандомизированных исследований результатов выполнения СМЕ и расширенной лимфодиссекции. Первичными конечными точками являются число удаленных ЛУ при выполнении лапароскопических резекций ободочной кишки в исследовании LCME [9], а также 3-летняя безрецидивная выживаемость после лапароскопических правосторонних гемиколэктомий RELARC и SLRC [29, 30]. Все 3 исследования оценивают результаты лапароскопических вмешательств, а оценка безрецидивной выживаемости проводится после выполнения только правосторонних гемиколэктомий.

Обращает на себя внимание тот факт, что при идеологическом единстве выбора групп сравнения в упомянутых исследованиях — сопоставление стандартного и расширенного вмешательств — отсутствует терминологическое единообразие. Так, исследования LCME и SLRC сравнивают СМЕ с D3-лимфодиссекцией, в то время как RELARC сопоставляет результаты СМЕ и D2.

Таким образом, в настоящее время нет доступных данных о рандомизированных многоцентровых исследованиях отдаленных результатов проведения D2- и D3-лимфодиссекций при выполнении резекции ободочной кишки по поводу опухолей, локализованных как в правой, так и в левой половине, без ограничения возможного доступа вмешательства.

Ввиду отсутствия убедительных доказательных данных о преимуществе отдаленных результатов выполнения расширенной лимфодиссекции при резекции ободочной кишки нами был разработан протокол многоцентрового рандомизированного исследования онкологических результатов выполнения D3-лимфодиссекций при раке ободочной кишки (COLD-trial).

Основные положения протокола многоцентрового рандомизированного исследования онкологических результатов выполнения D3-лимфодиссекций при раке ободочной кишки

Основная цель исследования — определить, превосходят ли отдаленные результаты выполнения расширенных D3-лимфодиссекций при раке ободочной кишки результаты лимфодиссекций в объеме D2.

Вторичные цели исследования — определить, существуют ли различия в непосредственных результатах

D2- и D3-лимфодиссекций, оценить качество открытых и лапароскопических резекций ободочной кишки.

Дизайн исследования. Работа является рандомизированным исследованием III фазы, оценивающим отдаленные результаты D2- и D3-лимфодиссекций при раке ободочной кишки. Пациенты, удовлетворяющие критериям включения и подписавшие информированное согласие, будут рандомизированы в 2 группы для выполнения D2- или D3-лимфодиссекций в соотношении 1:1 согласно предварительно созданному списку рандомизации в блоках [31]. После периода стационарного лечения, во время которого будут оцениваться основные параметры течения послеоперационного периода, планируется 5-летнее наблюдение. Будет произведен набор 768 пациентов в центрах в Санкт-Петербурге, Москве, а также в других медицинских учреждениях, подавших заявку на участие в исследовании после начала набора пациентов. Включение центров производится после прохождения ими процедуры регистрации.

Рандомизация будет производиться через главный центр исследования (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова). При рандомизации пациенты будут стратифицированы по полу, возрасту, виду предполагаемого вмешательства (правосторонняя/левосторонняя гемиколэктомия, резекция сигмовидной кишки), стадии N и M, исследовательскому центру.

Конечные точки исследования. Первичная конечная точка — общая выживаемость (за время наблюдения).

Вторичные конечные точки:

- безрецидивная выживаемость (местный рецидив или отдаленные метастазы за период наблюдения);
- непосредственные результаты лечения (первые 30 сут после операции);
- соотношение открытых и лапароскопических вмешательств;
- структура лимфогенного метастазирования;
- качество выполнения СМЕ при открытых и лапароскопических вмешательствах;
- качество выполнения лимфодиссекции при открытых и лапароскопических вмешательствах;
- качество жизни пациентов после D2- и D3-лимфодиссекций.

Критерии включения и исключения. Критерии включения пациентов в исследование: наличие гистологически верифицированной аденокарциномы ободочной кишки (слепой кишки, восходящей ободочной кишки, печеночного изгиба ободочной кишки, поперечной ободочной кишки, селезеночного изгиба ободочной кишки, нисходящей ободочной кишки, сигмовидной кишки); стадия заболевания по 7-й версии TNM T1–4aN0–2M0–1 (с резектабельными метастазами) на основании данных предоперационного обследования (колоноскопия, компьютерная томогра-

фия органов грудной клетки и брюшной полости); установленные клинически показания к выполнению резекции ободочной кишки; статус по шкале ECOG 0–2; возраст более 18 лет; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения пациентов из исследования: наличие терапевтических или психических причин, затрудняющих принятие решения об участии в исследовании пациентом; беременность или период лактации; наличие сопутствующей патологии, являющейся абсолютным противопоказанием для оперативного лечения, синхронных злокачественных опухолей, инвазии в соседние органы, нерезектабельных отдаленных метастазов, острого нарушения кишечной проходимости, кровотечения, перфорации опухоли; наличие показаний к выполнению изолированной резекции поперечной ободочной кишки; предшествующая неoadъювантная химиотерапия.

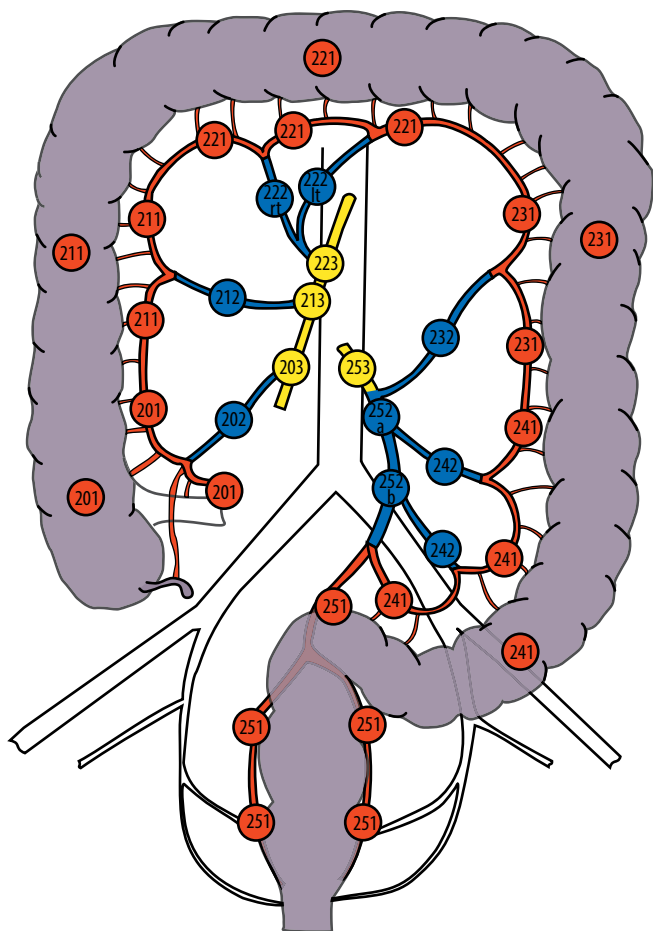
Контроль качества. В центре, участвующем в исследовании, должно выполняться не менее 50 резекций ободочной кишки по поводу рака в год. Необходимо наличие условий для выполнения стадирования, лечения, оценки морфологического материала и наблюдения согласно требованиям протокола. Необходимо разрешение локального этического комитета центра для проведения исследования.

Для участия в исследовании хирургам необходимо иметь опыт выполнения не менее 20 D3-лимфодиссекций и 20 D2-лимфодиссекций по поводу рака ободочной кишки. Производится раздельная регистрация для выполнения открытых и лапароскопических операций. Необходимо предоставить по 2 немонтированных записи оперативных вмешательств для правого и левого флангов (или резекции сигмовидной кишки) с выполнением D2- и D3-лимфодиссекции.

Для контроля качества оперативных вмешательств в каждом центре обязательным является предоставление фотоматериалов, позволяющих оценить уровень лимфодиссекции и обработки сосудов, — фотографии всех сосудов с клипсами до пересечения.

Патоморфологическое исследование. Одним из членов хирургической бригады, принимавшей участие в операции, производится маркировка групп ЛУ на свежем препарате (необходимо учитывать уровень выполненной лимфодиссекции, обозначить номера групп ЛУ согласно японской классификации (см. рисунок). При маркировке отдельно выделяются проксимальная порция 252-й группы ЛУ (между левой ободочной артерией и 1-й сигмовидной) — обозначается как 252A — и дистальная порция от 1-й сигмовидной артерии до 251-й группы ЛУ — обозначается как 252B.

При проведении патоморфологического исследования необходимо оценить следующие макро- и микрохарактеристики препарата:



Классификация групп лимфатических узлов
Classification of lymph node groups

- линейный размер опухоли;
- длина резецированного участка толстой кишки;
- длина резецированного участка тонкой кишки (если применимо);
- расстояние от краев резекции до края опухоли;
- расстояние от края опухоли до уровня перевязки ближайшей магистральной артерии;
- расстояние от места перевязки артерии до ближайшей кишечной стенки;
- площадь резецированного мезоколона;
- оценка качества СМЕ и расстояния от края опухоли до циркулярного края резекции;
- гистологический тип опухоли;
- степень дифференцировки опухоли;
- глубина инвазии опухоли;
- поражение ЛУ (число удаленных и пораженных ЛУ с разделением по группам).

Оперативное вмешательство. На этапе скрининга зарегистрированным в исследовании хирургом определяется объем резекции ободочной кишки и предполагаемый доступ в соответствии с тем, для каких операций производилась регистрация хирурга. Указываются сосуды, которые согласно расположению опухоли и планируемому вмешательству подлежат обработке. Именно эти сосуды и должны быть обработаны

в зоне D2 или D3 в зависимости от рандомизации. Рандомизация не подразумевает изменение плана операции, а лишь определяет уровень обработки заявленных до рандомизации сосудов.

Указывается мнение хирурга о выполненном объеме лимфодиссекции, группе удаленных ЛУ, о том, соответствовал ли выполненный объем лимфодиссекции группе рандомизации, а также производится оценка качества лимфодиссекции, СМЕ и операции в целом. Прилагаются фотографии сосудов с клипсами до пересечения. В случае, если выполнен больший или меньший объем лимфодиссекции, указывается причина.

Принципы выполнения оперативных вмешательств.

Основные принципы оперативного вмешательства включают, но не ограничиваются:

- прецизионной работой с разделением тканей в пределах эмбриональных слоев острым путем (соблюдение принципов СМЕ);
- обеспечением адекватного онкологического клиренса — обработка сосуда не дистальнее уровня D2, отступ от видимого края опухоли по кишке не менее 5 см;
- при визуализации метастатически измененных апикальных ЛУ и наличии технической возможности рекомендовано их удаление вне зависимости от группы, в которую был рандомизирован пациент;
- формированием ручного или аппаратного анастомоза без натяжения, безопасной мобилизацией печеночного и селезеночного изгибов.

Определение объема D2-лимфодиссекции (подразумевает удаление мезоколических ЛУ):

- при правосторонней гемиколэктомии обрабатываются подвздошно-ободочная и правая ободочная артерии — удаляются 202-я, 212-я группы ЛУ по японской классификации (см. рисунок);
- при расширенной правосторонней гемиколэктомии обрабатываются подвздошно-ободочная, правая ободочная и средняя ободочная артерии — удаляются 202, 212 и 222-я группы ЛУ;
- при левосторонней гемиколэктомии обрабатывается нижняя брыжеечная артерия, удаляются 232, 242, 252-я группы ЛУ (допускается перевязка левой ободочной артерии у места отхождения от нижней брыжеечной артерии, в таком случае не выполняется диссекция 242-й и 252-й групп ЛУ);
- при расширенной левосторонней гемиколэктомии обрабатываются нижняя брыжеечная и средняя ободочная артерии — удаляются 222, 232, 242 и 252-я группы ЛУ (допускается перевязка левой ободочной артерии у места отхождения от нижней брыжеечной артерии,

в таком случае не выполняется диссекция 242-й и 252-й групп ЛУ);

- при резекции сигмовидной кишки обрабатывается нижняя брыжеечная артерия — удаляются 242-я и 252-я группы ЛУ.

Определение объема D3-лимфодиссекции:

- при правосторонней гемиколэктомии обрабатываются подвздошно-ободочная и правая ободочная артерии — удаляются 202, 203, 212 и 213-я группы ЛУ;
- при расширенной правосторонней гемиколэктомии обрабатываются подвздошно-ободочная, правая ободочная и средняя ободочная артерии — удаляются 202, 203, 212, 213, 222 и 223-я группы ЛУ;
- при левосторонней гемиколэктомии обрабатывается нижняя брыжеечная артерия, удаляются 232, 242, 252 и 253-я группы ЛУ (допускается скелетизация нижней брыжеечной артерии со смещением 253-й группы ЛУ в сторону препарата и пересечение левой ободочной артерии (242-я и 252-я группы ЛУ в таком случае не удаляются));
- при расширенной левосторонней гемиколэктомии обрабатываются нижняя брыжеечная и средняя ободочная артерии — удаляются 222, 223, 232, 242, 252 и 253-я группы ЛУ (допускается скелетизация нижней брыжеечной артерии со смещением 253-й группы ЛУ в сторону препарата и пересечение левой ободочной артерии (242-я и 252-я группы ЛУ в таком случае не удаляются));
- при резекции сигмовидной кишки обрабатывается нижняя брыжеечная артерия — удаляются 242, 252 и 253-я группы ЛУ.

При выполнении обоих объемов лимфодиссекции удаляются параколические узлы, соответствующие резецируемому участку кишки.

Таким образом, под расширенной гемиколэктомией понимается операция, в ходе которой вследствие расположения опухоли требуется перевязка средних ободочных сосудов. В зависимости от уровня их перевязки возможно выполнение расширенной гемиколэктомии с D2- или D3-лимфодиссекцией.

При оценке качества оперативного вмешательства будут использованы следующие анатомические ориентиры.

Левый фланг и сигмовидная кишка:

- D2 — нижняя брыжеечная артерия обработана тотчас центрального отхождения левой ободочной артерии. Структуры глубже фасции Тольда (парааортальные нервные сплетения и стенка аорты) не видны;
- D3 — нижняя брыжеечная артерия обработана с выделением стенки аорты и смещением 253-й группы ЛУ в сторону препарата,

мезоколический слой на этом уровне нарушается для выполнения заданного объема диссекции.

Правый фланг:

- D2 — пересечение подвздошно-ободочной артерии на уровне корня брыжейки ободочной кишки, центральнее проекции нижнего края двенадцатиперстной кишки; ствол верхней брыжеечной вены не обнажается. При необходимости обработки правых ободочных сосудов последние пересекаются по краю мобилизации брыжейки, при необходимости обработки средних ободочных сосудов пересекаются на уровне корня брыжейки без обнажения стенки верхней брыжеечной вены;
- D3 — обязательным элементом является обнажение передней полуокружности верхней брыжеечной вены. Клипирование артерий осуществляется с обнажением сегмента клипируемой артерии между верхней брыжеечной артерией и веной. Пересечение артерий тотчас у места отхождения с визуализацией стенки верхней брыжеечной артерии и смещением 203, 213 и 223-й групп ЛУ в препарат.

Послеоперационное лечение. Лечение в послеоперационном периоде проводится согласно стандартам, принятым в центре. Основные параметры течения послеоперационного периода указываются в индивидуальной регистрационной карте. В случае возникновения осложнений последние классифицируются по Clavien—Dindo.

Наблюдение за пациентами. Послеоперационное наблюдение включает обследование (компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости, колоноскопия) через 6, 12 мес, далее ежегодно в течение периода наблюдения, а также осмотры или (при невозможности явки на осмотр) телефонные звонки через 30 дней после операции, далее — каждые 3 мес в течение 5 лет после операции (см. таблицу). Во время наблюдения отмечается развитие осложнений, этапы дополнительного лечения, регистрируются выявленные рецидивы.

Статистические подсчеты. При определении объема выборки использовались имеющиеся данные популяционных исследований выживаемости больных [32], согласно которым средняя 5-летняя выживаемость пациентов, страдающих раком ободочной кишки, составляет 50 %. Предполагаемая выживаемость при выполнении расширенных лимфодиссекций на основании опроса хирургов увеличивается на 10 %. При расчете объема выборки с помощью программного обеспечения Med Calc (функция определения объема выборки для анализа выживаемости (*log-rank*-тест) по методу D. Machin и соавт. [33], исходя из предполагаемой выживаемости больных, объем выборки составил 762 пациента. При расчете объема выборки иссле-

График визитов, обследования и наблюдения в ходе исследования
Schedule of visits, examinations, and observations during the study

Вид исследования Type of research	Скрининг Screening	Рандомизация Randomization	Операция Operation	Послеоперационный период Postoperative period	30 дней 30 days	3 мес 3 months	6 мес 6 months	12 мес 12 months	2 года 2 years	3 года 3 years	4 года 4 years	5 лет 5 years
Информированное согласие Informed consent	✓											
Осмотр/анамнез Examination/anam- nesis	✓											
Осмотр/телефон- ный звонок Examination/phone call					✓	✓*	✓*	✓*	✓*	✓*	✓*	✓*
Колоноскопия Colonoscopy	✓						✓	✓	✓	✓	✓	✓
Гистологическое заключение Histological report	✓											
Компьютерная томография органов брюшной полости и грудной клетки Abdominal and chest computed tomography	✓						✓	✓	✓	✓	✓	✓
Раково-эмбрио- нальный антиген Carcinoembryonic antigen	✓					✓*	✓*	✓*	✓*	✓*	✓*	✓*
Лабораторные анализы Lab tests	✓											
Заключение анесте- зиолога/терапевта Anesthesiologist's/ general physician's report	✓											
Качество жизни Quality of life	✓				✓	✓		✓		✓		✓
Планирование операции Surgery planning	✓											
Нежелательные явления Adverse events	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

* Телефонный звонок, осмотр и анализ крови на раково-эмбриональный антиген осуществляются каждые 3 мес в период наблюдения.

* Phone call, examination, and carcinoembryonic antigen test are performed every 3 months during the follow up.

дования, направленного на выявление статистического превосходства по методу С. Chow и соавт. и J. Lachin и соавт. [34, 35], реализованному программным обеспечением PASS, при значениях $\alpha = 0,05$ и $\beta = 80,00$ %, при ожидаемой потере для наблюдения 15 %, в случае равномерного набора в течение 3 лет и последующего 5-летнего наблюдения необходимый объем выборки составляет 768 пациентов. С учетом схожести полученных разными способами результатов принято решение окончательным объемом выборки признать большее число пациентов – 768.

Анализ полученных данных будет проводиться по принципу «намеренного вида лечения», таким образом, что пациенты, рандомизированные в ту или иную группу, будут анализироваться в «своей» группе, вне зависимости от фактически полученного лечения.

Для оценки достоверности различия первичной конечной точки будут использоваться анализ кривых Каплана–Майера по общей выживаемости и *log-rank*-тест. Для статистического анализа вторичных точек будет применен комплексный статистический пакет в соответствии с природой полученных данных.

Предполагая наличие возможной разницы в 5-летней выживаемости в 10 %, вывод о превосходстве D3-лимфодиссекции будет сделан при простом статистическом превосходстве выживаемости в группе D3 над D2.

Обсуждение

Выбор оптимального объема оперативного вмешательства при резектабельном раке ободочной кишки остается сложной и нерешенной задачей современной онкоколопроктологии. В отсутствие доказательных

данных относительно объема лимфодиссекции ее определение производится на усмотрение хирурга либо на основании принятых подходов в той или иной клинике.

Для сравнения отдаленных результатов выполнения D2- и D3-лимфодиссекций разработан протокол многоцентрового рандомизированного исследования COLD-trial. В литературе доступны данные о рандомизированных исследованиях результатов лапароскопических вмешательств при локализации опухоли в правой половине ободочной кишки, что делает COLD-trial первым в мире исследованием, включающим как левый, так и правый фланги ободочной кишки, а также как открытые, так и лапароскопические операции.

Проведение данного исследования позволит получить ответ на вопрос, имеется ли превосходство отдаленных результатов выполнения D3-лимфодиссекции (первичная конечная точка), а также позволит оценить непосредственные результаты D2- и D3-лимфодиссекций, открытых и лапароскопических операций, морфологические характеристики препаратов и качество жизни больных после различных вмешательств (вторичные конечные точки).

Заключение

Для определения оптимального объема лимфодиссекции при выполнении резекций ободочной кишки по поводу рака необходимы данные рандомизированных многоцентровых исследований, оценивающих отдаленные результаты вмешательств. Дизайн исследования COLD-trial позволит получить доказательные данные уровня 1b в отношении отдаленных результатов D3-лимфодиссекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rectum J.R. General rules for clinical and pathological studies on cancer of the colon, rectum and anus. Part II. Histopathological classification. Jpn J Surg 1983;13(6):574–98. PMID: 6672391.
2. Watanabe T, Itabashi M., Shimada Y. et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. Int J Clin Oncol 2015;20(2):207–39. DOI: 10.1007/s10147-015-0801-z.
3. Toyota S., Ohta H., Anazawa S. Rationale for extent of lymphadenectomy for right colon cancer. Dis Colon Rectum 1995;38(7):705–11. PMID: 7607029.
4. Martling A.L., Holm T., Rutqvist L.E. et al. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. Lancet 2000;356(9224):93–6. PMID: 10963244.
5. Sondenaa K., Quirke P., Hohenberger W. et al. The rationale behind complete mesocolic excision (CME) and a central vascular ligation for colon cancer in open and laparoscopic surgery: proceedings of a consensus conference. Int J Colorectal Dis 2014;29(4):419–28. DOI: 10.1007/s00384-013-1818-2.
6. West N.P., Kobayashi H., Takahashi K. et al. Understanding optimal colonic cancer surgery: comparison of Japanese D3 resection and European complete mesocolic excision with central vascular ligation. J Clin Oncol 2012;30(15):1763–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.3992.
7. Gouvas N., Agalianos C., Papaparaskeva K. et al. Surgery along the embryological planes for colon cancer: a systematic review of complete mesocolic excision. Int J Colorectal Dis 2016;31(9):1577–94. DOI: 10.1007/s00384-016-2626-2.
8. Tsai H.L., Lu C.Y., Hsieh J.S. et al. The prognostic significance of total lymph node harvest in patients with T2–4N0M0 colorectal cancer. J Gastrointest Surg 2007;11(5):660–5. DOI: 10.1007/s11605-007-0119-x. PMID: 17468927.
9. Hohenberger W., Weber K., Matzel K. et al. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation – technical notes and outcome. Colorectal Dis 2009;11(4):354–64;discussion 364–5. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2008.01735.x.
10. Kessler H., Hohenberger W. Extended lymphadenectomy in colon cancer

- is crucial. *World J Surg* 2013;37(8):1789–98. DOI: 10.1007/s00268-013-2130-6.
11. West N.P., Hohenberger W., Weber K. et al. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol* 2010;28(2):272–8. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.1448.
12. West N.P., Morris E.J., Rotimi O. et al. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. *Lancet Oncol* 2008;9(9):857–65. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70181-5.
13. West N.P., Sutton K.M., Ingeholm P. et al. Improving the quality of colon cancer surgery through a surgical education program. *Dis Colon Rectum* 2010;53(12):1594–603. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181f433e3.
14. Willaert W., Ceelen W. Extent of surgery in cancer of the colon: is more better? *World J Gastroenterol* 2015;21(1):132–8. DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.132.
15. Willaert W., Mareel M., Van De Putte D. et al. Lymphatic spread, nodal count and the extent of lymphadenectomy in cancer of the colon. *Cancer Treat Rev* 2014;40(3):405–13. DOI: 10.1016/j.ctrv.2013.09.013.
16. Liang J., Fazio V., Lavery I. et al. Primacy of surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2015;102(7):847–52. DOI: 10.1002/bjs.9805.
17. Rosenberg J., Fischer A., Haglund E. Current controversies in colorectal surgery: the way to resolve uncertainty and move forward. *Colorectal Dis* 2012;14(3):266–9. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2011.02896.x.
18. Bertelsen C.A., Neuenschwander A.U., Jansen J.E. et al. Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: a retrospective, population-based study. *Lancet Oncol* 2015;16(2):161–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71168-4.
19. Bokey E.L., Chapuis P.H., Dent O.F. et al. Surgical technique and survival in patients having a curative resection for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2003;46(7):860–6. DOI: 10.1097/01.DCR.0000074731.78773.BB. PMID: 12847357.
20. Chang G.J., Rodriguez-Bigas M.A., Skibber J.M., Moyer V.A. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(6):433–41. DOI: 10.1093/jnci/djk092. PMID: 17374833.
21. Eiholm S., Ovesen H. Total mesocolic excision versus traditional resection in right-sided colon cancer – method and increased lymph node harvest. *Dan Med Bull* 2010;57(12):A4224. PMID: 21122462.
22. Galizia G., Lieto E., DeVita F. et al. Is complete mesocolic excision with central vascular ligation safe and effective in the surgical treatment of right-sided colon cancers? A prospective study. *Int J Colorectal Dis* 2014;29(1):89–97. DOI: 10.1007/s00384-013-1766-x.
23. Mukai M., Ito I., Mukoyama S. et al. Improvement of 10-year survival by Japanese radical lymph node dissection in patients with Dukes' B and C colorectal cancer: a 17-year retrospective study. *Oncol Rep* 2003;10(4):927–34. PMID: 12792747.
24. Siani L.M., Pulica C. Laparoscopic complete mesocolic excision with central vascular ligation in right colon cancer: Long-term oncologic outcome between mesocolic and non-mesocolic planes of surgery. *Scand J Surg* 2015;104(4):219–26. DOI: 10.1177/1457496914557017.
25. Storli K.E., Sondenaa K., Furnes B. et al. Short term results of complete (D3) vs. standard (D2) mesenteric excision in colon cancer shows improved outcome of complete mesenteric excision in patients with TNM stages I–II. *Tech Coloproctol* 2014;18(6):557–64. DOI: 10.1007/s10151-013-1100-1.
26. Tagliacozzo S., Accordino M., Tocchi A. Extended lymphadenectomy during resection of cancer of the right colon. *Eur J Surg* 1994;160(3):179–81. PMID: 8003571.
27. Kotake K., Mizuguchi T., Moritani K. et al. Impact of D3 lymph node dissection on survival for patients with T3 and T4 colon cancer. *Int J Colorectal Dis* 2014;29(7):847–52. DOI: 10.1007/s00384-014-1885-z.
28. Feng B. Laparoscopic Complete Mesocolic Excision on Colon Cancer (LCME). In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), 2000. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01628250>.
29. Pekin Union Medical College Hospital. Investigate the Radical Extent of Lymphadenectomy of Laparoscopic Right Colectomy for Colon Cancer (RELARC) In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), 2000. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02619942>.
30. Rujin Hospital. Standardization of Laparoscopic Surgery for Right Hemi Colon Cancer (SLRC) In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): NationalLibraryofMedicine (US), 2000. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02942238>.
31. Kernan W., Viscoli C., Makuch R. et al. Stratified randomization for clinical trials. *J Clin Epidemiol* 1999;52(1):19–26. PMID: 9973070.
32. Петрова Е.П., Каприн А.Д., Грецова О.В., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России: обзор статистической информации за 1993–2013 гг. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. [Petrova E.P., Kaprin A.D., Gretsova O.V., Starinskiy V.V. Zlokacestvennoe neoplasms in Russia: an overview of statistical information for 1993–2013. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2015. (In Russ.)].
33. Machin D., Campbell M., Tan S., Tan S. Sample size tables for clinical studies. Chichester: Wiley-Blackwell, 2009.
34. Chow S.-C., Wang H., Shao J. Sample size calculations in clinical research. CRC Press, 2007.
35. Lachin J., Foulkes M. Evaluation of sample size and power for analyses of survival with allowance for nonuniform patient entry, losses to follow-up, noncompliance, and stratification. *Biometrics* 1986;42:507–516. PMID: 3567285.

Анализ выживаемости при осложненном колоректальном раке

С.Н. Щаева

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

Контакты: Светлана Николаевна Щаева shaeva30@mail.ru

Введение. Экстренные хирургические вмешательства по поводу осложненного колоректального рака (ОКРП) характеризуются высокой частотой послеоперационных осложнений и летальности по сравнению с плановыми, а также худшим прогнозом.

Цель исследования — оценить показатели общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) в когорте больных ОКРП, прооперированных в специализированных и общехирургических стационарах по экстренным показаниям.

Материалы и методы. В электронную базу данных (регистр) включены сведения о 1098 больных с urgentными осложнениями колоректального рака, получавших лечение в общехирургических и специализированных стационарах г. Смоленска в период с 2001 по 2013 г. В зависимости от специализации стационара все больные были разделены на 3 группы: колопроктологический ($n = 352$), онкологический ($n = 69$), общехирургический ($n = 677$) стационары.

Результаты. Доля R1-резекций в общехирургических стационарах составила 22,3 %, исследование лимфатических узлов в количестве 12 и более проведено лишь в 11,4 % случаев. Пациенты с ОКРП, прооперированные в общехирургических стационарах, в 55,5 % наблюдений не получали адъювантного лечения. Более высокие показатели ОВ и БРВ зарегистрированы в группах больных ОКРП, прооперированных в онкологическом диспансере и отделении колопроктологии, по сравнению с общехирургическими стационарами ($p < 0,0001$). Достоверное влияние на показатели выживаемости оказал тип выполненного оперативного вмешательства: ОВ и БРВ были выше после многоэтапных операций с удалением опухоли на 2-м этапе по сравнению с другими видами оперативных вмешательств ($p < 0,0001$).

Заключение. Онкологически адекватные оперативные вмешательства необходимо выполнять в специализированных стационарах, о чем свидетельствуют показатели ОВ и БРВ.

Ключевые слова: осложненный колоректальный рак, общая выживаемость, безрецидивная выживаемость

DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-2-20-29

Survival analysis for complicated colorectal cancer

S.N. Schaeva

Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 28 Krupskoy St., Smolensk 214019, Russia

Introduction. Emergency surgical interventions for complicated colorectal cancer (CCRC) are characterized by high frequency of postoperative complications and mortality, as well as worse prognosis, compared to planned interventions.

The study objective is to evaluate overall survival (OS) and relapse-free survival (RFS) in patients with CCRC who underwent emergency surgery in specialized and general surgical in-patient facilities.

Materials and methods. An electronic database (registry) includes data on 1098 patients with urgent complications of colorectal cancer who underwent treatment in general surgical and specialized in-patient facilities in Smolensk in 2001–2013. Depending on the specialty of an in-patient facility, all patients were divided into 3 groups: coloproctological ($n = 352$), oncological ($n = 69$), general surgical ($n = 677$) in-patient facility.

Results. The percentage of R1-resections in general surgical in-patient facilities was 22.3 %, examination of 12 or more lymph nodes was performed only in 11.4 % of cases. Patients with CCRC who underwent surgery in general surgical in-patient facilities didn't receive adjuvant treatment in 55.5 % of observations. OS and RFS were higher in CCRC patient groups who underwent surgery in an oncological dispensary or department of coloproctology compared to general surgical facilities ($p < 0.0001$). The type of surgical intervention significantly affected survival: OS and RFS were higher after multi-stage surgeries with tumor removal at the 2nd stage compared to other types of surgical interventions ($p < 0.0001$).

Conclusion. Analysis of OS and RFS demonstrates that oncologically adequate surgical interventions are performed in specialized in-patient facilities.

Key words: complicated colorectal cancer, overall survival, relapse-free survival

Введение

Колоректальный рак (КРР) в последнее время стал одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем, требующей самого пристального внимания

исследователей [1]. Связано это прежде всего с ростом заболеваемости данной патологией во всем мире. КРР занимает 3-е место в структуре смертности среди всех онкологических заболеваний [2, 3]. Ежегодно

регистрируется 850 тыс. новых случаев и 500 тыс. смертей [4]. Запущенные формы КРР, протекающие бессимптомно, приводят к тому, что у части пациентов заболевание впервые может проявиться в виде осложнений, требующих экстренного хирургического вмешательства [5]. Больные с urgentными осложнениями КРР составляют более 60 % среди всех пациентов с опухолями этой локализации [6]. К осложнениям КРР относятся острая кишечная непроходимость, перифокальное воспаление в зоне опухоли, перфорация кишечной стенки, кишечное кровотечение. Экстренные хирургические вмешательства по поводу осложненного КРР (ОКРР) характеризуются высокой частотой возникновения послеоперационных осложнений и летальности по сравнению с плановыми, а также худшим прогнозом. А. Ascanelli и соавт. установили, что 5-летняя выживаемость при плановых операциях была значительно выше, чем после экстренных хирургических вмешательств, — 59 и 39 % соответственно [7]. По данным отечественных авторов, при неосложненном раке ободочной кишки общая 5-летняя выживаемость при стадии T1–3N0M0 составила 91,7 %, при стадии T4N0M0 — 75,6 %, при стадии T1–4N1–2M0 — 55,3 % [8]. В работе Ю.А. Барсукова и соавт. сообщается, что больные с неосложненным раком прямой кишки, получившие необходимое комбинированное лечение, имели показатели общей выживаемости на уровне $78,2 \pm 2,6$ % [9].

Лечение больных с urgentными осложнениями рака толстой кишки является трудной задачей. Неудовлетворительные непосредственные и отдаленные результаты лечения этой тяжелой категории больных диктуют необходимость дальнейшего углубленного изучения данной проблемы. Ряд авторов указывают на эффективность проведения в условиях хирургического стационара мероприятий по ликвидации urgentного осложнения с последующей радикальной операцией в специализированном колопроктологическом или онкологическом стационаре [10].

Цель исследования — оценить показатели общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) в большой когорте больных ОКРР, прооперированных в специализированных и общехирургических стационарах по экстренным показаниям.

Материалы и методы

В электронную базу данных (регистр) исследования включены сведения о 1098 больных с urgentными осложнениями КРР, получавших лечение в общехирургических и специализированных стационарах г. Смоленска в период с 2001 по 2013 г. В регистр вносили демографические сведения, данные о характере urgentного осложнения, общем состоянии больного на момент поступления, типе выполненного оперативного вмешательства и предоперационной подготовке, сопутствующей патологии, послеоперационных ослож-

нениях, результаты гистологического исследования, фиксировали число исследованных лимфатических узлов и наличие в них метастазов, характер выполненного резекционного вмешательства (R0/R1), сведения об адъювантном лечении.

Для стадирования онкологического процесса использовали классификацию злокачественных опухолей TNM Международного противоракового союза (UICC, 7-е издание (2009)) [11]. Стадия заболевания у пациентов, включенных в исследование и получавших лечение до 2009 г., была переоценена в соответствии с классификацией TNM 7-го пересмотра. При описании локализации опухоли использовали Международную классификацию болезней 10-го пересмотра, согласно которой C-18 — опухоль локализуется в ободочной кишке, C-19 — в ректосигмоидном отделе, C-20 — в прямой кишке. Послеоперационные осложнения оценивали по классификации Clavien–Dindo [12].

В зависимости от специализации стационара все больные были разделены на 3 группы: колопроктологический стационар ($n = 352$), онкологический ($n = 69$) и общехирургический ($n = 677$).

Статистическую обработку материалов выполняли с помощью программных пакетов Statistica 10 (StatSoft, Inc., США), IBM SPSS Statistics 20 и Excel (Microsoft Office 2010) в среде операционной системы Windows 7. Выявление различий между непрерывными переменными в 3 группах проведено с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA и критерия Краскела–Уоллиса. Для выявления различий остальных признаков (выраженных в номинальной шкале) использовали критерий Пирсона χ^2 . Во всех случаях применяли двусторонние критерии, проверку используемых для обработки данных статистических гипотез проводили на уровне значимости $p \leq 0,05$.

Первичным критерием оценки выживаемости установлена ОВ — как промежуток между датой операции и датой смерти от любой причины. БРВ определяли от даты операции до даты рецидива заболевания. БРВ и ОВ анализировали с помощью метода Каплана–Майера. Все данные относительно выживаемости были полными. Оценку статистически значимых различий кривых выживаемости проводили с помощью *log-rank*-теста. Рассчитывали 95 % доверительный интервал (95 % ДИ) и отношение рисков (ОР). На основании показателей выживаемости по каждому исследованию были построены графические изображения — кривые выживаемости. Факторы прогноза, показавшие статистическую значимость при однофакторном анализе, в последующем были оценены с помощью многофакторного регрессионного анализа Кокса с пошаговым включением каждого фактора.

Результаты

В настоящем исследовании были проанализированы исходы лечения 1098 больных ОКРР, проопери-

рованных в экстренном порядке. Сроки наблюдения за пациентами составили 0–60 мес. Основные характеристики больных представлены в табл. 1. Распределение пациентов в группах по полу, возрасту, локализации опухоли, ургентным осложнениям, общему состоянию, коморбидности, опухолю-ассоциированным факторам и гистологическому типу опухоли, стадии TNM, характеру опухолевого роста (экзо-, эндофитный, смешанный), опухолевому росту по длине кишки было сопоставимым. Было выполнено 888 резек-

ционных вмешательств: одноэтапных (ОЭ) – 364, многоэтапных с удалением опухоли на 1-м этапе (МЭУОПЭ) – 337, многоэтапных с удалением опухоли на 2-м этапе (МЭУОВЭ) – 187; число симптоматических операций составило 210 (см. табл. 1). Установлена взаимосвязь между специализацией стационара и характером выполненного оперативного вмешательства. ОЭ достоверно чаще встречались в общехирургических стационарах (40,8 %), выявленные статистически значимые различия с колопрокто-

Таблица 1. Характеристика пациентов с осложненным колоректальным раком

Table 1. Characteristics of patients with complicated colorectal cancer

Показатель Characteristic	Число пациентов Number of patients				P
	Всего Total	Колопрокто- логический стационар Coloproctological in-patient facility	Общехирурги- ческие стацио- нары General surgical in- patient facilities	Онкологический Диспансер Oncological dispensary	
Пол: Sex:					
женский female	597 (54,4 %)	186 (52,8 %)	381 (56,3 %)	30 (43,5 %)	0,269
мужской male	501 (45,6 %)	166 (47,2 %)	296 (43,7 %)	39 (56,5 %)	
Возраст, лет: Age, years:					
среднее значение mean	65	64,4	65,3	65,3	0,41
0,95 % доверительный интервал 0,95 % confidence interval	64,4–65,7	63,3–65,5	64,5–66,2	63,2–67,4	
медиана median	65	65	66	65	
стандартное отклонение standard deviation	10,8	10,9	11,0	8,7	
Локализация опухоли по Международной классификации болезней 10-го пересмотра: Tumor location according to the 10 th revision of the International Classification of Diseases:					0,06
C-18	677 (61,7 %)	236 (67,1 %)	397 (58,6 %)	44 (63,8 %)	
C-19	80 (7,3 %)	18 (5,1 %)	55 (8,2 %)	7 (10,1 %)	
C-20	341 (31,0 %)	98 (27,8 %)	225 (33,2 %)	18 (26,1 %)	
Ургентные осложнения: Urgent complications:					
острая кишечная непроходимость acute bowel obstruction	667 (60,7 %)	246 (69,9 %)	372 (54,9 %)	49 (71,0 %)	0,982
кровотечение bleeding	240 (21,9 %)	40 (11,4 %)	190 (28,1 %)	10 (14,5 %)	
перфорация perforation	81 (7,4 %)	23 (6,5 %)	55 (8,1 %)	3 (4,4 %)	
перифокальное воспаление perifocal inflammation	56 (5,1 %)	13 (3,7 %)	39 (5,8 %)	4 (5,8 %)	
сочетанные осложнения concomitant complications	54 (4,9 %)	30 (8,5 %)	21 (3,1 %)	3 (4,4 %)	
Общее состояние: General state:					
средней степени тяжести serious	522 (47,5 %)	191 (54,3 %)	298 (44,0 %)	33 (47,8 %)	0,044
тяжелое critical	509 (46,4 %)	143 (40,6 %)	334 (49,3 %)	32 (46,4 %)	
крайне тяжелое extremely critical	67 (6,1 %)	18 (5,1 %)	45 (6,7 %)	4 (5,8 %)	

Окончание табл. 1

End of table 1

Показатель Characteristic	Число пациентов Number of patients				p
	Всего Total	Колопрокто- логический стационар Coloproctological in-patient facility	Общехирурги- ческие стацио- нары General surgical in- patient facilities	Онкологический Диспансер Oncological dispensary	
Коморбидность: Comorbidity:					
заболевания сердечно-сосудистой системы cardiovascular disease	565 (56,6 %)	154 (51,8 %)	356 (56,2 %)	55 (82,2 %)	0,961
заболевания сердечно-сосудистой системы в сочетании с заболеваниями других систем cardiovascular disease with concomitant disorders of other systems	321 (32,2 %)	102 (34,3 %)	216 (34,1 %)	3 (4,5 %)	
заболевания дыхательной системы respiratory diseases	43 (4,3 %)	13 (4,4 %)	27 (4,3 %)	3 (4,5 %)	
заболевания дыхательной системы в соче- тании с заболеваниями других систем respiratory diseases with concomitant disorders of other systems	55 (5,5 %)	22 (7,4 %)	29 (4,5 %)	4 (5,9 %)	
сахарный диабет diabetes mellitus	14 (1,4 %)	6 (2,0 %)	6 (0,9 %)	2 (2,9 %)	
всего total	998 (100 %)	297 (100 %)	634 (100 %)	67 (100 %)	
Характер выполненных хирургических вмешательств: Type of performed surgical interventions:					
одноэтапные single-stage	364 (33,2 %)	70 (19,9 %)	277 (40,8 %)	17 (24,6 %)	<0,0001
многоэтапные с удалением опухоли на 1-м этапе multi-stage with tumor removal at the 1 st stage	337 (30,7 %)	167 (47,4 %)	150 (22,2 %)	20 (29,0 %)	
многоэтапные с удалением опухоли на 2-м этапе multi-stage with tumor removal at the 2 nd stage	187 (17,0 %)	67 (19,0 %)	98 (14,4 %)	22 (31,9 %)	
симптоматические symptomatic	210 (19,1 %)	48 (13,6 %)	152 (22,6 %)	10 (14,5 %)	
Стадия по TNM-классификации злокаче- ственных опухолей 7-й редакции: Stage according to the 7 th edition of the TNM Classification of Malignant Tumors:					
IIВ	224 (20,4 %)	86 (24,4 %)	118 (17,3 %)	20 (29,0 %)	0,071
IIIВ	311 (28,3 %)	93 (26,4 %)	196 (29,0 %)	22 (31,9 %)	
IIIС	416 (37,9 %)	122 (34,7 %)	270 (40,0 %)	24 (34,8 %)	
IV	147 (13,4 %)	51 (14,5 %)	93 (13,7 %)	3 (4,3 %)	

логическими ($p < 0,0001$) и онкологическими ($p < 0,0001$) стационарами. МЭУОПЭ чаще проводились в колопроктологическом стационаре (47,4 %) – статистически значимые различия с общехирургическими ($p = 0,019$) и онкологическими ($p < 0,0001$). МЭУОВЭ чаще выполнялись в онкологическом диспансере (31,9 %) – статистически значимые различия с колопроктологическими ($p < 0,0001$) и общехирургическими ($p < 0,0001$) стационарами.

Послеоперационная летальность (в течение 30 дней после операции) по 3 группам представлена следующим образом: общехирургический стационар – 24,4 %, колопроктологическое отделение – 11,6 %, хирургическое отделение онкологического диспансе-

ра – 5,8 % (табл. 2).

При сравнении 3 групп пациентов по частоте развития тяжелых осложнений (IIВ, IV стадий) получены следующие результаты: статистически значимые различия выявлены между колопроктологическим и общехирургическим ($p < 0,0001$), а также между онкологическим и общехирургическим ($p < 0,0001$) стационарами, статистически значимые различия отсутствовали при сравнении колопроктологического и онкологического стационаров ($p = 0,85$). Частота несостоятельности анастомоза в общехирургических стационарах в 3,6 раза превышала таковую в коло-

Таблица 2. Послеоперационные осложнения по классификации Clavien–Dindo
Table 2. Postoperative complications according to the Clavien–Dindo classification

Степень осложнения Complication grade	Число пациентов Number of patients				p
	всего total	колопроктологический стационар coloproctological in-patient facility	общехирургические стационары general surgical in-patient facilities	онкологический диспансер oncological dispensary	
I	294 (26,8 %)	129 (36,7 %)	138 (20,4 %)	27 (39,1 %)	<0,0001
II	37 (3,4 %)	9 (2,7 %)	25 (3,7 %)	3 (4,3 %)	
IIIa	146 (13,3 %)	25 (7,1 %)	112 (16,5 %)	9 (13,0 %)	
IIIb	200 (18,2 %) несостоятельность анастомоза – 88 (8,0 %) anastomosis dehiscence – 88 (8,0 %)	66 (18,8 %) несостоятельность анастомоза – 11 (3,1 %) anastomosis dehiscence – 11 (3,1 %)	116 (17,1 %) несостоятельность анастомоза – 75 (11,1 %) anastomosis dehiscence – 75 (11,1 %)	18 (26,1 %) несостоятельность анастомоза – 2 (2,9 %) anastomosis dehiscence – 2 (2,9 %)	
IVa	93 (8,5 %)	24 (6,8 %)	65 (9,6 %)	4 (5,8 %)	
IVb	118 (10,7 %)	58 (16,5 %)	56 (8,3 %)	4 (5,8 %)	
V	210 (19,1 %)	41 (11,7 %)	165 (24,4 %)	4 (5,8 %)	

проктологическом стационаре и 3,8 раза в онкологическом.

У 74,3 % больных (660 из 888) отмечалось поражение лимфатических узлов. Число исследуемых лимфатических узлов и резекционный статус имели значимые различия по стационарам ($p < 0,0001$) (табл. 3).

При анализе переменных «Резекционный статус» и «Специализация стационара» было установлено отсутствие статистически значимых различий между онкологическим и колопроктологическим стационарами ($p = 0,094$), значимые различия на-

блюдались между онкологическим и общехирургическим ($p = 0,001$) и колопроктологическим и общехирургическим стационарами ($p < 0,0001$). R1-резекции в общехирургических стационарах встречались в 4,6 раза чаще, чем в колопроктологическом, в онкологическом стационаре опухолевого роста по краям резекции не зарегистрировано.

При анализе переменных «Количество удаленных лимфатических узлов» и «Специализация стационара» было установлено, что статистически значимые различия существуют между общехирургическим и коло-

Таблица 3. Патоморфологические характеристики
Table 3. Pathomorphological characteristics

Характеристика Characteristic	Число пациентов Number of patients				p
	всего total	колопроктологический стационар coloproctological in-patient facility	общехирургические стационары general surgical in-patient facilities	онкологический диспансер oncological dispensary	
Резекционный статус*: Resection status*: R0 R1	749 (84,3 %) 139 (15,7 %)	286 (92,0 %) 25 (8,0 %)	398 (77,7 %) 114 (22,3 %)	65 (100 %) 0	<0,0001
Число исследованных лимфатических узлов*: Number of examined lymph nodes*: 0–3 4–7 8–11 12 и более 12 and more	553 (62,3 %) 201 (22,6 %) 33 (3,7 %) 101 (11,4 %)	177 (36,8 %) 74 (15,4 %) 20 (4,2 %) 33 (6,9 %)	376 (71,6 %) 127 (24,2 %) 13 (2,5 %) 9 (1,7 %)	0 0 0 59 (100 %)	<0,0001

Окончание табл. 3

End of table 3

Характеристика Characteristic	Число пациентов Number of patients				p
	всего total	колопроктологический стационар coloproctological in-patient facility	общехирургические стационары general surgical in-patient facilities	онкологический диспансер oncological dispensary	
Гистологический тип опухоли: Histological type of the tumor:					
аденокарцинома G ₁ adenocarcinoma G ₁	171 (15,6 %)	96 (27,3 %)	75 (11,1 %)	0	0,37
аденокарцинома G ₂ adenocarcinoma G ₂	670 (61,0 %)	175 (49,7 %)	435 (64,3 %)	60 (86,9 %)	
аденокарцинома G ₃ adenocarcinoma G ₃	120 (10,9 %)	45 (12,8 %)	69 (10,2 %)	6 (8,7 %)	
слизистая аденокарцинома mucosal adenocarcinoma	103 (9,4 %)	30 (8,5 %)	71 (10,5 %)	2 (2,9 %)	
перстневидноклеточный рак mucinous carcinoma	16 (1,5 %)	2 (0,6 %)	13 (1,8 %)	1 (1,5 %)	
недифференцированный рак undifferentiated cancer	18 (1,6 %)	4 (1,1 %)	14 (2,1 %)	0	
Характер опухолевого роста: Type of tumor growth:					
экзофитный exophytic	306 (27,9 %)	156 (44,3 %)	134 (19,8 %)	16 (23,2 %)	0,964
эндофитный endophytic	376 (34,2 %)	109 (31,0 %)	249 (36,8 %)	18 (26,1 %)	
смешанный mixed	416 (37,9 %)	87 (24,7 %)	294 (43,4 %)	35 (50,7 %)	
Опухолевый рост по длине кишки, см: Tumor growth per colon length, cm:					
<4	176 (16,0 %)	66 (18,8 %)	95 (14,0 %)	15 (21,7 %)	0,982
4–7	762 (69,4 %)	227 (64,5 %)	484 (71,5 %)	51 (73,9 %)	
>7	160 (14,6 %)	59 (16,7 %)	98 (14,5 %)	3 (4,4 %)	

*Исходя из 888 резекционных вмешательств.

*For 888 resection interventions.

проктологическим стационарами ($p < 0,0001$) и общехирургическим и онкологическим ($p < 0,0001$), не выявлены значимые различия между онкологическим и колопроктологическим стационарами ($p = 0,07$). Так, 12 и более лимфатических узлов было в 3,7 раза чаще исследовано в колопроктологическом и в 6,6 раза в онкологическом, чем в общехирургическом стационаре.

При анализе адъювантного лечения, получаемого больными, также были установлены статистически значимые различия между стационарами. Сравнение переменных «Адъювантная полихимиотерапия» и «Специализация стационара» показало статистически значимые различия между колопроктологическим и общехирургическим стационарами ($p < 0,0001$), а также

онкологическим и общехирургическим ($p < 0,0001$); между колопроктологическим и онкологическим стационарами значимых различий не выявлено ($p = 0,65$) (табл. 4).

Результаты сравнения 3 групп пациентов по проведенной адъювантной химиолучевой терапии показали следующее: статистически значимых различий не установлено при сравнении колопроктологического и онкологического стационаров ($p = 0,99$), значимые различия выявлены между общехирургическим и колопроктологическим ($p < 0,0001$), а также общехирургическим и онкологическим ($p = 0,001$) стационарами. Пациенты, получившие адъювантное лечение в колопроктологическом и онкологическом диспансерах, составили по 73,9 %, в то время как в общехирургическом – 14,5 %.

Таблица 4. Характеристика пациентов, получающих адъювантное лечение

Table 4. Characteristics of patients receiving adjuvant treatment

Вид лечения Treatment type	Число пациентов Number of patients				p
	всего total	колопроктологический стационар coloproctological in-patient facility	общехирургические стационары general surgical in-patient facilities	онкологический диспансер oncological dispensary	
Адъювантная химиотерапия Adjuvant chemotherapy	425 (38,7 %)	168 (47,7 %)	227 (33,5 %)	30 (58,8 %)	<0,0001
Адъювантная химиотерапия и лучевая терапия Adjuvant chemotherapy and beam therapy	187 (17,0 %)	92 (26,1 %)	74 (10,9 %)	21 (41,2 %)	
Всего Total	612 (55,7 %)	260 (73,9 %)	301 (44,5 %)	51 (73,9 %)	

гических стационарах адъювантную терапию выполнили в 44,5 % случаев.

Однофакторный анализ позволил установить, что основными предикторами, влияющими на выживаемость, явились специализация стационара (общехирургический, колопроктологический, онкологический), urgentные осложнения, тумор-ассоциированные факторы (стадия заболевания, стенозирующий характер опухоли, гистологический тип, опухолевый рост по длине кишки >4 см, наличие метастазов в лимфатических узлах), число удаленных лимфатических узлов, резекционный статус, клинические факторы (общее состояние), послеоперационные осложнения, сопутствующая патология, наличие адъювантного лечения. Такие факторы, как пол и локализация опухоли, не оказали статистически значимого влияния на показатели ОВ ($p = 0,06$ и $p = 0,07$ соответственно). При многофакторном анализе было подтверждено влияние следующих показателей: наличие urgentных осложнений — перфорация опухоли (ОР 1,81; 95 % ДИ 1,7–1,93; $p < 0,0001$), стенозирующий характер роста опухоли (ОР 1,2; 95 % ДИ 1,11–1,28; $p < 0,0001$), опухолевый рост по длине кишки >4 см (ОР 1,93; 95 % ДИ 1,72–2,18; $p < 0,0001$), наличие метастазов в лимфатических узлах (ОР 0,72; 95 % ДИ 0,67–0,78; $p < 0,0001$), тип хирургического вмешательства (ОР 1,11; 95 % ДИ 1,04–1,19; $p = 0,002$), стадия заболевания (ОР 1,17; 95 % ДИ 1,09–1,25; $p < 0,0001$), специализация стационара (ОР 1,12; 95 % ДИ 1,01–1,25; $p = 0,03$).

Значимыми факторами прогноза в модели множественной регрессии для БРВ явились: специализация стационара (ОР 1,18; 95 % ДИ 1,06–1,32; $p = 0,004$), локализация опухоли (ОР 1,1; 95 % ДИ 1,03–1,17; $p = 0,005$), тип хирургического вмешательства (ОР 1,08; 95 % ДИ 1,01–1,15; $p = 0,03$), urgentные осложнения — перфорация опухоли (ОР 1,4; 95 % ДИ 1,32–1,52; $p < 0,0001$), стенозирующий характер роста опухоли (ОР

1,17; 95 % ДИ 1,09–1,26; $p < 0,0001$), опухолевый рост по длине кишки >4 см (ОР 1,57; 95 % ДИ 1,38–1,78; $p < 0,0001$), наличие опухолевого роста по линиям резекции (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,59–0,77; $p < 0,0001$), число исследованных лимфатических узлов (ОР 0,88; 95 % ДИ 0,82–0,95; $p = 0,001$), наличие метастазов в лимфатических узлах (ОР 0,84; 95 % ДИ 0,77–0,91; $p < 0,0001$).

Таким образом, на основании проведенного исследования установлено, что более высокие показатели ОВ и БРВ были в группе больных ОКРР, прооперированных в онкологическом диспансере и в отделении колопроктологии, по сравнению с общехирургическими стационарами ($p < 0,0001$ в обоих случаях).

Как было сказано выше, для выявления статистических отличий кривых выживания применяли *log-rank*-тест. Наиболее значимые различия выживаемости зарегистрированы между общехирургическим и колопроктологическим стационарами ($p < 0,0001$) и между общехирургическим и онкологическим ($p = 0,00019$). Оценка степени влияния анализируемых факторов по методу накопленной вероятности выживания Каплана—Майера выявила достоверное влияние типа выполненного оперативного вмешательства на ОВ и БРВ: показатели были выше после МЭУОВЭ по сравнению с другими оперативными вмешательствами ($p < 0,0001$ в обоих случаях), что свидетельствует о преимуществе этапности лечения ОКРР. Показатели кумулятивной выживаемости больных с ОКРР представлены в табл. 5.

Обсуждение

При оказании экстренной хирургической помощи больным ОКРР важна онкологическая адекватность операции, которая требует четкого определения распространенности опухолевого процесса и условий для выполнения полноценной лимфодиссекции. Таким образом, онкологические принципы были

Таблица 5. Кумулятивная выживаемость больных осложненным колоректальным раком в зависимости от специализации стационара
Table 5. Cumulative survival of patients with complicated colorectal cancer depending on specialization of an in-patient facility

Выживаемость Survival	Колопроктологическое отделение Department of coloproctology		Общехирургические стационары General surgical in-patient facilities		Онкологический диспансер Oncological dispensary	
	%	медиана, мес median, months	%	медиана, мес median, months	%	медиана, мес median, months
5-летняя общая выживаемость 5-year overall survival	35,5	32,6	19,4	25,0	37,0	36,6
5-летняя безрецидивная выживаемость 5-year relapse-free survival	33,2	32,5	16,2	21,6	34,8	36,6

установлены в соответствии с практическими параметрами, которые включают: отсутствие опухолевого роста по линиям резекции (R0), резекция *en-blok* с окружающими тканями, прилежащими к опухоли, лимфаденэктомия (не менее 12 лимфатических узлов должны быть исследованы патологоанатомом) [13–15]. В то же время степень тяжести состояния больного требует от оперирующего хирурга взвешенного подхода. Некоторые клинические и хирургические аспекты необходимо учитывать при выборе онкологической резекции в экстренной ситуации: ухудшение физиологических параметров пациента вплоть до критического состояния, возможное увеличение времени операции, сложность выполнения адекватной по объему лимфодиссекции, необходимость проведения мероприятий, направленных на декомпрессию и мобилизацию дилатированной толстой кишки. Наличие распространенного перитонита отрицательно влияет на выбор онкологической резекции [4]. Результаты проведенного исследования показывают, что при выполнении экстренных хирургических вмешательств (ОЭ, МЭУОПЭ) далеко не всегда соблюдались принципы онкологического радикализма: число исследованных лимфатических узлов в большинстве наблюдений не соответствовало принятым критериям, вследствие чего исследование 12 и более лимфатических узлов было проведено лишь в 11,4 % случаев. По результатам проспективного исследования М.А. Khan и соавт. (2015), частота R1-резекций была в 2 раза выше при экстренных операциях (23,6 %) по сравнению с плановыми (10,4 %) [16]. В нашем исследовании доля R1-резекций в общехирургических стационарах составила 22,3 %.

Исследование С.С. MacArdle (2004) показало, что специализация хирурга при лечении ОКРР оказывает значительное влияние на онкологическую адекватность выполняемого оперативного вмешательства и показатели выживаемости [17]. По результатам исследований, представленных F. Teixeira и соавт. (2015), В. Weixler и соавт. (2016), несмотря на высокие

показатели послеоперационных осложнений и летальности, связанные с ОКРР, можно выполнять онкологически адекватные оперативные вмешательства с более высокими показателями выживаемости при условии проведения их в специализированных клиниках [4, 18]. В нашей работе специализация стационара оказывала непосредственное влияние на показатели ОВ и БРВ ($p < 0,0001$) (см. табл. 5).

Неприемлемо высокий уровень рецидива заболевания у пациентов, перенесших хирургическую резекцию по поводу LN-отрицательного (N0) заболевания, объясняется отчасти неполной лимфодиссекцией, что приводит к возможной миграции стадии (феномен Will Rogers) и назначению недостаточного объема лечения, так как адъювантная терапия не проводится [19–21]. Данные других рандомизированных исследований [22, 23] продемонстрировали сильную корреляцию между выживаемостью и числом исследованных лимфатических узлов независимо от других известных прогностических факторов. Оценка лимфатических узлов остается основой принятия решения для проведения адъювантной химиотерапии [24, 25].

В исследовании, проведенном R.C. Newland и соавт., установлено, что показатели ОВ снижаются при наличии резидуальной опухоли при раке прямой кишки, которая является показанием для назначения адъювантной терапии [26]. В нашем исследовании стадия заболевания и наличие метастазов в лимфатических узлах оказывали значительное влияние на ОВ (ОР 1,17; 95 % ДИ 1,09–1,25; $p = 0,00018$ и ОР 0,72; 95 % ДИ 0,67–0,78; $p < 0,0001$ соответственно). БРВ, в свою очередь, зависела от числа исследованных лимфатических узлов и выполнения R1-резекции (ОР 0,88; 95 % ДИ 0,82–0,95; $p = 0,001182$ и ОР 0,68; 95 % ДИ 0,59–0,77; $p < 0,0001$ соответственно). В унивариантном анализе проведение адъювантного лечения (полихимиотерапии, химиолучевой терапии) показало увеличение сроков дожития больных (ОР 0,55; 95 % ДИ 0,50–0,60; $p < 0,0001$), что подтверждается сравнением кривых выживаемости Каплана–Майера по ста-

ционарам — большие показатели выживаемости наблюдались в специализированных стационарах (онкодиспансер, колопроктологическое отделение), где в большинстве наблюдений проводилось адъювантное лечение. Больные ОКРР, прооперированные в общехирургических стационарах, в большинстве случаев (55,5 %) не получили адъювантного лечения.

В некоторых исследованиях показано, что резекция толстой кишки при ОКРР, выполняемая в экстренном порядке, негативно влияет на отдаленные результаты по сравнению с плановыми операциями, что связано с большей агрессивностью опухоли при осложненном течении заболевания, с увеличением потенциала внутрилимфатического и внутрисосудистого распространения опухолевых клеток вследствие повышенного внутрикишечного давления и, возможно, с необходимостью больших манипуляций с опухолью, проводимых хирургами [27, 28]. Данные отечественных исследований [29] также подтверждают достоверно худшие результаты операции по Гартману по сравнению с результатами отсроченных операций, что связывают с недостаточным опытом проведения вмешательств на толстой кишке общими хирургами и относительно низким качеством операции. Свидетельствами этому являются высокая частота ранних рецидивов опухоли, выявленных уже к моменту восстановительной операции, и большая доля некачественно выполненных лимфо-

диссекций. На сегодняшний день имеются многоцентровые исследования, в которых достоверно доказана зависимость результатов радикальных операций на толстой кишке от личного опыта хирурга и числа выполняемых вмешательств в лечебном учреждении [30].

Заключение

В нашем исследовании подтверждено, что онкологически адекватные оперативные вмешательства выполнены в специализированных стационарах, о чем свидетельствуют показатели ОВ и БРВ. Кроме того, проведение многоэтапных оперативных вмешательств с удалением опухоли на 2-м этапе с адекватной лимфодиссекцией увеличивало сроки жизни больных ОКРР.

Оперативные вмешательства, выполненные в общехирургических стационарах по экстренным показаниям, в большинстве случаев характеризуются недостаточным объемом лимфодиссекции, R1-резекций, неправильным стадированием, большим числом послеоперационных осложнений (III–IV стадии по Clavien–Dindo), отсутствием адъювантного лечения, что негативно отражается на показателях ОВ и БРВ. Хирургическая тактика, основанная на этапности оперативного вмешательства, с удалением опухоли на 2-м этапе явилась положительным фактором, увеличивающим сроки жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2009 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2010;21(2): 54–92. [Davydov M.I., Aksel' E.M. Incidence of malignant neoplasms of the population of Russia and CIS countries in 2009. Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN = Herald of N.N. Blokhin RCRC of RAMS 2010;21(2):54–92. (In Russ.)].
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2016. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2012 (incidence and mortality). Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena, 2016. 250 p. (In Russ.)].
3. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Кузьмичев Д.В. и др. Комплексное лечение больных операбельным раком прямой кишки дистальной локализации. Онкологическая колопроктология 2012;(3):28–37. [Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Kuz'michev D.V. et al. Complex treatment of patients with operable carcinoma of the rectum distal localization. Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal Oncology 2012;(3): 28–37. (In Russ.)].
4. Teixeira F., Akaishi E.H., Ushinohama A.Z. et al. Can we respect the principles of oncologic resection in an emergency surgery to treat colon cancer? World J Emerg Surg 2015;10:5. DOI: 10.1186/1749-7922-10-5. PMID: 17304431.
5. Merkel S., Meyer C., Paradopoulos T. et al. Urgent surgery in colon carcinoma. Zetrabl Chir 2007;132(1):16–25. DOI: 10.1055/s-2006-958708. PMID: 17304431.
6. Milojkovic B., Mihajlovic D., Ignjatovic N. et al. Surgical treatment of acute intestinal obstruction caused by colorectal cancer. Acta Medica Medianae 2015;54(4):18–22. DOI: 10.5633/amm.2015.0403.
7. Ascanelli S., Navarra G., Tonini G. et al. Early and late outcome after surgery for colorectal cancer: elective versus emergency surgery. Tumori 2003;89(1): 36–41. PMID: 12729359.
8. Воробьев Г.И., Жученко А.П., Филон А.Ф. и др. Результаты лечения неосложненного рака ободочной кишки. Хирургия 2010;(7):10–4. [Vorob'ev G.I., Zhuchenko A.P., Filon A.F. et al. Results of treatment of uncomplicated colon cancer. Khirurgiya = Surgery 2010;(7):10–4. (In Russ.)].
9. Барсуков Ю.А., Николаев А.В., Тамразов Р.И., Ткачев С.И. Сравнительный анализ хирургического и комбинированного лечения больных операбельным раком прямой кишки (результаты рандомизированного исследования). Практическая онкология 2002;3(2): 105–13. [Barsukov Yu.A., Nikolaev A.V., Tamrazov R.I., Tkachev S.I. Comparative analysis of surgical and combined treatment of patients with resectable rectal cancer (randomized study). Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2002;3(2):105–13. (In Russ.)].
10. Шельгин Ю.А. Колопроктология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 491–518. [Shelygin Yu.A. Coloproctology. Clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. Pp. 491–518. (In Russ.)].

11. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. TNM Classification of Malignant Tumours, 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009.
12. Расулов А.О., Гордеев С.С., Овчинникова А.И., Ковалева Ю.Ю. Результаты протокола ускоренного восстановления у больных колоректальным раком. Онкологическая колопроктология 2016; 6(2):18–23. [Rasulov A.O., Gordeev S.S., Ovchinnikov A.I., Kovaleva Yu.Yu. Results of ERAS protocol in patients with colorectal cancer. Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal Oncology 2016;6(2):18–23. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-2-18-23. PMID: 11309435.
13. Nelson H., Petrelli N., Carlin A. et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. J Natl Canc Inst 2001;93(8):583–96. PMID: 11309435.
14. Chang G.J., Rodriguez-Bigas M.A., Skibber J.M., Moyer V.A. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. J Natl Canc Inst 2007;99(6):433–41. DOI: 10.1093/jnci/djk092. PMID: 17374833.
15. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). Под ред. С.А. Тюляндина, Д.А. Носова, Н.И. Переводчиковой. М., 2010. [Minimal clinical guidelines of the European Society of Medical Oncology (ESMO). Eds.: S.A. Tyulyandin, D.A. Nosov, N.I. Perevodchikova. Moscow, 2010. (In Russ.)].
16. Khan M.A., Hakeem A.R., Scott N., Saunders R.N. Significance of R1 resection margin in colon cancer resection in the modern era. Colorectal Dis 2015;11(17):943–53. DOI: 10.1111/codi.12960.
17. McArdle C.S., Hole D.J. Emergency presentation of colorectal cancer is associated with poor 5-year survival. Br J Surg 2004;5(91):605–9. DOI: 10.1002/bjs.4456. PMID: 15122613.
18. Weixler B., Warschow R., Ramser M. et al. Urgent surgery after emergency presentation for colorectal cancer has no impact on overall and disease-free survival: a propensity score analysis. BMC Cancer 2016;3(11):208. DOI: 10.1186/s12885-016-2239-8.
19. Green F.L., Compton C.C., Fitz A.G. et al. AJCC Cancer Staging Atlas. Lippincott Rave Publishers, 2006.
20. Prandi M., Lionetto R., Bini A. et al. Prognostic evaluation of Stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: Results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial. Ann Surg 2002;235(4):458–63. PMID: 11923600.
21. Feinstein A.R., Sosin D.M., Wells C.K. The Will Rogers phenomenon: Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. NEJM 1985;312:1604–8.
22. Sargent D.J., Goldberg R.M., Jacobson S.D. et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. N Engl J Med 2001;345:1091–7. DOI: 10.1056/NEJMoa010957. PMID: 11596588.
23. Gill S., Loprinzi C., Sargent D.J. et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? J Clin Oncol 2004;22(10):1797–806. DOI: 10.1200/JCO.2004.09.059. PMID: 15067028.
24. Fang S.H., Efron J.E., Berho M.E., Wexner S.D. Dilemma of stage II colon cancer and decision making for adjuvant chemotherapy. J Am Coll Surg 2014;219(5):1056–69. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.09.010.
25. Dienstmann R., Salazar R., Tabernero J. Personalizing colon cancer adjuvant therapy: selecting optimal treatments for individual patients. J Clin Oncol 2015;33(16):1787–96. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.0213.
26. Newland R.C., Dent O.F., Chapuis P.H., Bokey E.C. Clinicopathologically diagnosed residual tumour after resection for colorectal cancer. A 20 years prospective study. Cancer 1993;72(5):1536–42. PMID: 8348488.
27. Cortet M., Grimault A., Cheynel N. et al. Patterns of recurrence of obstructing colon cancers after surgery for cure: a population-based study. Colorectal Dis 2013;15(9):1100–6. DOI: 10.1111/codi.12268.
28. Carraro P.G., Segala M., Cesana B.M., Tiberio G. Obstructing colonic cancer: failure and survival patterns over a ten-year follow-up after one-stage curative surgery. Dis Colon Rectum 2001;44(2):243–50. PMID: 11227942.
29. Помазкин В.И. Отдаленные результаты хирургического лечения опухолевой толстокишечной непроходимости. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2016;(9):51–6. [Pomazkin V.I. Long-term results of surgical treatment of malignant large bowel obstruction. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Surgery. N.I. Pirogov Journal 2016;(9):51–6. (In Russ.)].
30. Iversen L.H., Harling H., Laurberg S. et al. Influence of caseload and surgical speciality on outcome following surgery for colorectal cancer: a review of evidence. Part 2: long-term outcome. Colorectal Dis 2007;9(1):38–46. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2006.01095.x. PMID: 17181844.

Опыт малоинвазивного лечения раннего рака прямой кишки

С.В. Васильев, Е.С. Савичева, А.В. Семенов, Д.Е. Попов, А.Н. Клименко, А.В. Седнев, Е.В. Смирнова

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»

Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

Городской колопроктологический центр Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская больница № 9»;

Россия, 197110 Санкт-Петербург, Крестовский проспект, 18

Контакты: Андрей Викторович Семенов andrei.semenov@mail.ru

Цель исследования — изучить возможности малоинвазивных хирургических вмешательств и улучшить результаты лечения пациентов с ранним раком прямой кишки; оценить точность эндоректального ультразвукового исследования (ЭРУЗИ) в предоперационном стадировании раннего рака прямой кишки.

Материалы и методы. В исследование включены данные 38 пациентов (20 мужчин и 18 женщин), прооперированных с помощью трансанальных методик по поводу раннего рака прямой кишки. Трансанальное эндоскопическое микрохирургическое вмешательство выполнили 22 (58 %) пациентам, 16 (42 %) — трансанальное локальное иссечение. Средний возраст больных составил 64 (42–84) года. Оценивали непосредственные результаты: длительность операции, частоту интра- и послеоперационных осложнений, края резекции опухоли, частоту фрагментации, а также отдаленные онкологические результаты. Оценку диагностической точности ЭРУЗИ осуществляли путем сравнительного анализа полученных препаратов с данными патогистологического исследования. Все пациенты наблюдались по установленному динамическому протоколу.

Результаты. Медиана продолжительности операции составила 56 (30–110) мин, частота послеоперационных осложнений — 5,2 %. Послеоперационной летальности не наблюдалось. Во всех случаях иссечение было выполнено единым блоком, без фрагментации. По результатам гистологического исследования во всех препаратах были получены негативные края резекции (R0). Распределение по критерию pT было следующим: pTis — 10 (26 %), pT1sm1 — 9 (24 %), pT1sm2 — 12 (32 %), pT1sm3 — 5 (13 %), pT2 — 2 (5 %). Общая диагностическая точность ЭРУЗИ составила 78,9 %, для Tis — 80,0 %, для T1 — 85,0 %. Всем пациентам при наличии инвазии pT1sm3 и pT2 были предложены радикальное хирургическое вмешательство или химиолучевая терапия. Медиана времени наблюдения составила 36 (5–60) мес. Случай местного рецидива был выявлен у 1 пациента с аденокарциномой pT1sm3 через 6 мес после локального иссечения, по поводу чего была выполнена тотальная мезоректумэктомия.

Выводы. Применение малоинвазивных трансанальных методик в лечении раннего рака прямой кишки демонстрирует удовлетворительные непосредственные и отдаленные результаты у тщательно отобранных пациентов. Отсутствие возможности выполнения лимфаденэктомии у таких больных требует строгого и обязательного динамического наблюдения. ЭРУЗИ демонстрирует высокую точность и является определяющим в предоперационной диагностике ранних форм рака прямой кишки.

Ключевые слова: ранний рак прямой кишки, локальное иссечение, трансанальная эндоскопическая микрохирургия, эндоректальное ультразвуковое исследование

DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-2-30-35

Experience of minimally invasive treatment for early rectal cancer

S.V. Vasil'ev, E.S. Savicheva, A.V. Semenov, D.E. Popov, A.N. Klimenko, A.V. Sednev, E.V. Smirnova

Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia;

6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

City Coloproctology Center, Saint Petersburg City Hospital No. 9; 18 Krestovskiy Avenue, Saint Petersburg 197110, Russia

Objective. The aim of this study is to evaluate the experience with minimally invasive transanal operations and to improve treatment results in patients with early rectal cancer; to assess the accuracy of endorectal ultrasound (ERUS) in preoperative staging of rectal cancer.

Materials and methods. The present clinical trial includes 38 selected patients who were underwent minimally invasive transanal procedures for early rectal cancers. 22 (58 %) patients were operated by transanal endoscopic microsurgery, 16 (42 %) were underwent transanal local excision. The study population consisted of 20 men and 18 women; average age was 64 (range 42–84) years. The main outcome measures included the operation time, the intra- and postoperative complication rate, negative microscopic margin rate, specimen fragmentation rate, oncological results (local recurrence and distant metastasis rate). Comparison of ERUS preoperative staging and pathological staging was performed to identify the accuracy of ERUS. The postoperative surveillance protocol was applied to all patients.

Results. The median operative time was 56 (30–110) minutes. Postoperative complications occurred in 2 patients (5.2 %). There was no mortality. All pathological specimens were removed en block without fragmentation. Final histology revealed pTis — 10 (26 %), pT1sm1 — 9 (24 %), pT1sm2 — 12 (32 %), pT1sm3 — 5 (13 %) and pT2 — 2 (5 %) adenocarcinomas with negative resection margins (R0). The overall accuracy of ERUS for preoperative T stage was 78.9 %; for Tis was 80.0 % and for T1 — 85.0 %. All 7 patients in the pT1sm3 and pT2 groups were offered immediate radical surgery or adjuvant chemoradiotherapy. The follow-up period was from 5 to 60 (median 36) months. There was one local recurrence (2.6 %) in 6 months after local excision in a patient with pT1sm3. This patient underwent total mesorectumectomy.

Conclusions. Selected patients with “low-risk” early rectal cancer and favorable features may be effectively treated with minimally invasive transanal operations without jeopardizing long-term oncological results. The lack of lymphadenectomy represents the main concern of this approach for the treatment of rectal cancer. Further follow-up is necessary. Preoperative ERUS has a good accuracy with pathologic T stage and can guide transanal procedure in early rectal cancer.

Key words: early rectal cancer, local excision, transanal endoscopic microsurgery, endorectal ultrasound

Введение

Хирургическое лечение рака прямой кишки традиционными способами сопровождается значительным ухудшением качества жизни пациентов, что определяет социальную значимость данной проблемы. В последние годы в связи с широким внедрением скрининговых программ среди людей из определенных групп риска существенно возросло выявление раннего рака прямой кишки (РРПК) [1]. Это, в свою очередь, ведет к расширению возможностей хирургического подхода и обсуждению потенциальной роли малоинвазивных методов лечения пациентов с ранними формами заболевания. Однако из-за отсутствия возможности выполнения лимфаденэктомии роль малоинвазивных методик остается противоречивой. В связи с этим вопросы предоперационной диагностики и стадирования РРПК, а также выбор способа лечения пациентов с данной патологией обретают особую актуальность как с научной, так и с практической точек зрения [2, 3].

Эндоэктальное ультразвуковое исследование (ЭРУЗИ) на сегодняшний день позиционируется как наиболее точный метод диагностики и визуализации степени инвазии опухоли при РРПК [2, 4, 5]. В то же время ряд исследователей приводят в своих работах результаты гипердиагностики при ЭРУЗИ [2, 3, 6, 7].

С учетом вышесказанного, представляются актуальными изучение вопроса использования малоинвазивных методов лечения пациентов с РРПК, а также оценка диагностической точности ЭРУЗИ.

Целью работы было оценить возможности малоинвазивных хирургических вмешательств и улучшить результаты лечения пациентов с РРПК, а также определить роль ЭРУЗИ в диагностике этого заболевания.

Материалы и методы

Данное проспективное исследование проводилось в СПбГБУЗ «Городская больница № 9» с 2010 по 2017 г.

В исследование включены данные 38 пациентов (20 мужчин и 18 женщин) с РРПК, которые были прооперированы в период с 2010 по 2016 г. Средний возраст пациентов составил 64 (42–84) лет.

Предоперационное обследование включало пальцевое ректальное исследование (дополнялось бимануальным вагинальным исследованием у женщин), ректороманоскопию с биопсией, видеоколоноскопию. Для оценки степени инвазии новообразования в ки-

шечную стенку, а также вовлеченности лимфатических узлов в патологический процесс проводили ЭРУЗИ; в целях дополнительной визуализации лимфатических узлов выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза; для выявления косвенных или прямых признаков наличия отдаленных метастазов применяли компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости.

ЭРУЗИ выполняли на аппарате Hitachi Hi Vision Avius с использованием микроконвексного радиального датчика частотой 10 МГц, в том числе в режиме соноэластографии. Следует отметить, что, несмотря на длину датчика, возможность исследования ограничена топографо-анатомическими особенностями прямой кишки, глубина составляет 10–11 см. Оценивались структура кишечной стенки и степень ее инфильтрации опухолью, а также состояние параректальных лимфатических узлов (рис. 1).

После гистологической верификации и установления клинической стадии по классификации TNM



Рис. 1. Ультразвуковое изображение опухоли прямой кишки с признаками инфильтрации в подслизистый слой uT1 (стрелкой указан участок нарушения структуры подслизистого слоя; мышечный слой интактен)

Fig. 1. Ultrasound image of the rectum with signs of infiltration into the submucosal layer uT1 (arrow shows a region of disrupted submucosal layer; muscle layer is intact)

(7-я редакция) [8] по решению мультидисциплинарной комиссии определяли показания для выполнения малоинвазивного трансанального вмешательства.

Критериями включения пациентов в исследование послужили:

- отсутствие ограничений по возрасту и полу;
- высоко-, умеренно-дифференцированная аденокарцинома (G_{1-2}) дистального отдела прямой кишки, ограниченная слизистым или подслизистым слоем ($uT0-1$);
- отсутствие признаков метастазирования в регионарные лимфатические узлы ($u, mT0$);
- отсутствие отдаленных метастазов ($ctM0$);
- размер опухоли не более 3,0 см в диаметре;
- расстояние до дистального края опухоли не более 11 см от анокутанной линии.

Все пациенты ($n = 38$) в зависимости от метода лечения были распределены в 2 группы: трансанальное эндоскопическое микрохирургическое (ТЭМ) вмешательство — 22 (58 %) пациента и трансанальное локальное иссечение (ЛИ) — 16 (42 %). ТЭМ (выполнялось с помощью аппаратов Richard Wolf, Германия) — классическая техника, описанная G. Buess в 1993 г. [9] (рис. 2); ЛИ проводили трансанальным доступом с использованием ретрактора Parks. При обоих способах применяли высокочастотный электрокоагулятор (Erbe, Германия) и гармонический скальпель Ultra Cision (Ethicon Endosurgery, США) (рис. 3). Выбор метода лечения в каждом конкретном случае осуществлялся индивидуально и был обусловлен техническими возможностями применения конкретной методики, а также локализацией новообразования в ниже- или среднеампулярном отделе прямой кишки. Определяющим моментом в выборе способа хирургического вмешательства являлась визуализация границ опухоли по периферии. Во всех случаях после типирования границ резекции выполняли полнослойное иссечение опухоли *en-block* с отступлением от видимых границ как мини-



Рис. 2. Полнослойное иссечение опухоли методом трансанальной эндоскопической микрохирургии

Fig. 2. Full-thickness tumor resection by transanal endoscopic microsurgery



Рис. 3. Локальное иссечение опухоли прямой кишки с использованием ретрактора Parks

Fig. 3. Local resection of a rectal tumor using the Parks retractor

мум на 10 мм. Послеоперационную рану ушивали узловым или непрерывным швом (викриловой или монокриловой нитью 3/0). Все исследуемые пациенты получали периоперационную антибиотикопрофилактику (цефазолин + метронидазол).

В рамках данного исследования оценивали непосредственные хирургические и отдаленные онкологические результаты лечения. Средние значения рассчитывали на основании оценки распределения выборок по критерию Шапиро—Уилка.

При патоморфологическом исследовании удаленного препарата оценивали границы резекции и степень прорастания опухоли в стенку прямой кишки. Для определения уровня инвазии в подслизистый слой ($pT1$) применяли субклассификацию R. Kikuchi и соавт. (1995) [10].

Оценку диагностической точности ЭРУЗИ проводили путем сравнительного анализа с данными патогистологического исследования полученных препаратов.

Отдаленные результаты оценивали в ходе динамического наблюдения. В течение 1-го года после хирургического лечения контрольный осмотр проводили каждые 3 мес, далее — каждые 6–12 мес (табл. 1).

Результаты

Общая частота послеоперационных осложнений составила 5,2 %. Возникшие в 2 случаях кровотечения II степени (по классификации Clavien—Dindo) из послеоперационной раны в раннем послеоперационном периоде были остановлены консервативно. Интраоперационная кровопотеря была клинически незначимой во всех наблюдениях. Полнослойное иссечение препарата *en-block* без фрагментации было выполнено во всех случаях. Средний диаметр опухоли составил $2,4 \pm 0,3$ см, медиана продолжительности

Таблица 1. Протокол динамического наблюдения

Table 1. Dynamic observation protocol

Исследование Examination	1-й год Year 1	2-й год Year 2	3–5-й годы Years 3–5
Пальцевое ректальное исследование (ректороманоскопия) Digital rectal examination (rectoromanoscopy)	Каждые 3 мес Every 3 months	Каждые 6 мес Every 6 months	Каждые 6 мес Every 6 months
Эндоэктальное ультразвуковое исследование Endorectal ultrasound examination	Каждые 6 мес Every 6 months	Каждые 6 мес Every 6 months	Каждые 12 мес Every 12 months
Фиброколоноскопия Colonoscopy	Через 6 мес After 6 months	Каждые 12 мес Every 12 months	Каждые 12 мес Every 12 months
Магнитно-резонансная томография органов малого таза Pelvic magnetic resonance imaging	Через 6 мес After 6 months	Каждые 12 мес Every 12 months	Каждые 12 мес Every 12 months
Компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости Abdominal and chest computed tomography	Через 6 мес After 6 months	Каждые 12 мес Every 12 months	Каждые 12 мес Every 12 months
Анализ крови на раково-эмбриональный антиген Blood test for carcinoembryonic antigen	Через 21 день, далее каждые 3 мес After 21 days, then every 3 months	Каждые 6 мес Every 6 months	Каждые 6 мес Every 6 months

операции – 56 (30–110) мин, среднее число койко-дней – 5 ± 1 . Послеоперационной летальности не зарегистрировано.

По результатам гистологического исследования операционного материала аденокарцинома была подтверждена во всех случаях, при этом во всех препаратах были получены негативные края резекции (R0). Распределение по критерию pT было следующим: pTis – 10 (26 %) случаев, pT1sm1 – 9 (24 %), pT1sm2 – 12 (32 %), pT1sm3 – 5 (13 %), pT2 – 2 (5 %). При сравнении данных ЭРУЗИ и патоморфологического заключения процент совпадения диагноза по критерию T составил 78,9 %, при этом диагностическая точность при аденокарциномах *in situ* – 80,0 %, при аденокарциномах T1 – 85,0 % (табл. 2). Чувствительность ультразвукового исследования составила 85,7 %, специфичность – 80,0 %.

Всем пациентам при наличии глубокой инвазии опухоли, соответствующей pT1sm3–T2, с учетом высокого риска метастазирования в регионарные лимфатические узлы [11, 12] было предложено радикальное

хирургическое вмешательство, а при отказе от него – проведение химиолучевой терапии. Радикальная операция была выполнена 2 пациентам, химиолучевая терапия – 1 (табл. 3).

Ни в одном наблюдении не было получено данных о возникновении отдаленных метастазов. Случай местного рецидива был выявлен через 6 мес после ЛИ у 1 пациента с аденокарциномой pT1sm3, ранее отказавшегося от радикальной операции, по поводу чего ему выполнили брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией. Таким образом, показатель 3-летней безрецидивной выживаемости составил 97,4 %. У остальных пациентов признаки рецидива и прогрессирования опухолевого процесса при общей медиане времени наблюдения 36 (5–60) мес отсутствуют.

Обсуждение

Применение малоинвазивных трансанальных хирургических вмешательств демонстрирует удовлетво-

Таблица 2. Сопоставление глубины инвазии опухоли (критерий T) по данным эндоэктального ультразвукового и патоморфологического исследований

Table 2. Comparison of tumor invasion depth (T criterion) per endorectal ultrasound and pathomorphological examinations

uT	pTis	pT1	pT2
uT0	80 % (8/10)	15 % (4/26)	–
uT1	20 % (2/10)	85 % (22/26)	100 % (2/2)

Таблица 3. Тактика и исходы лечения при инвазии кишечной стенки pT1sm3–pT2
Table 3. Treatment strategy and outcomes for pT1sm3–pT2 intestinal wall invasion

Стадия pT pT stage	Дальнейшее лечение Further treatment	Исход Outcome
pT1sm3	Отказ от операции и химиолучевой терапии Refusal of surgery and chemoradiation	Наблюдение 4 года 4-year follow-up
pT1sm3	Отказ от операции и химиолучевой терапии Refusal of surgery and chemoradiation	Наблюдение 1,5 года 1.5-year follow-up
pT1sm3	Отказ от операции и химиолучевой терапии Refusal of surgery and chemoradiation	Рецидив через 6 мес, выполнена тотальная мезоректум-эктомия, наблюдение 1 год Recurrence after 6 months, total mesorectumectomy performed, 1-year follow-up
pT1sm3	Отказ от операции, проведение химиолучевой терапии Refusal of surgery, chemoradiation therapy performed	Наблюдение 2 года 2-year follow-up
pT1sm3	Низкая передняя резекция с тотальной мезоректумэктомией Low frontal resection with total mesorectumectomy	Наблюдение 1 год 1-year follow-up
pT2	Отказ от операции и химиолучевой терапии Refusal of surgery and chemoradiation	Наблюдение 3 года 3-year follow-up
pT2	Низкая передняя резекция с тотальной мезоректумэктомией Low frontal resection with total mesorectumectomy	Наблюдение 6 мес 6-month follow-up

рительные непосредственные и отдаленные результаты лечения у тщательно отобранных пациентов с РРПК. Несомненно, ТЭМ является «золотым стандартом» среди всех трансанальных методик, обеспечивая максимальную прецизионность вмешательства, что делает этот метод приемлемой альтернативой традиционным хирургическим вмешательствам [13, 14]. Большинство исследователей связывают высокую частоту возникновения рецидивов после локального иссечения с ограниченной экспозицией операционного поля и, как следствие, с высокой частотой фрагментации [15–17]. Наш опыт показывает, что при крайне дистальном расположении опухоли (на границе с анальным каналом), когда можно столкнуться с определенными техническими трудностями, связанными со статической фиксацией операционного тубуса в анальном канале, возможно прецизионно выполнить полнослойное иссечение при четкой визуализации всех границ опухоли без использования стереоскопической техники.

На сегодняшний день самой сложной и нерешенной проблемой остается вопрос предоперационного стадирования РРПК. Ряд авторов сходятся во мнении, что именно эти трудности в диагностике в конечном счете приводят к необходимости прибегать к так называемой спасительной хирургии (salvage surgery) после ТЭМ [18–22].

ЭРУЗИ демонстрирует высокую диагностическую точность в стадировании образований по критерию Т. Однако следует помнить, что оценка ультразвукового

изображения субъективна: исследование должно проводиться подготовленным специалистом на ультразвуковом аппарате экспертного уровня. Поэтому данный метод не рекомендуется применять как единственный, а его результаты необходимо сопоставлять с данными магнитно-резонансной диагностики, особенно это касается визуализации и оценки регионарных лимфатических узлов.

Малоинвазивные трансанальные операции при соответствующих предоперационных диагностике и стадировании, а также при определении четких показаний у пациентов с РРПК способны обеспечить не только прецизионность вмешательства и достижение удовлетворительных онкологических результатов, но и позволяют избежать возможных осложнений, связанных с традиционными хирургическими.

Отсутствие возможности выполнения лимфаденэктомии у пациентов с РРПК требует особого внимания и наблюдения в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах.

Заключение

При ранних формах рака прямой кишки (Tis–T1) ЭРУЗИ обеспечивает высокую разрешающую способность визуализации всех слоев стенки кишки и позволяет дать наиболее точную оценку глубины инвазии опухоли. Это исследование является определяющим методом диагностики по критерию Т и обязательно должно использоваться в алгоритме предоперационного обследования пациентов с РРПК.

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

1. Васильев С.В., Смирнова Е.В., Попов Д.Е. и др. Сравнение иммуногистохимического теста Colon View Hb and Hb/Ht с гваяковым тестом в диагностике новообразований толстой кишки. Колопроктология 2015;3(53):17–22. [Vasil'ev S.V., Smirnova E.V., Popov D.A. et al. Comparison of immunohistochemical View Colon test Hb and Hb/Ht with the guaiac test in the diagnosis of tumors of the colon. Koloproktologiya = Coloproctology 2015;3(53):17–22. (In Russ.)].
2. Kav T., Bayraktar Y. How useful is rectal endosonography in the staging of rectal cancer? World J Gastroenterol 2010;16(6):691–7. PMID: 20135716.
3. Zorcolo L., Fantola G., Cabras F. et al. Preoperative staging of patients with rectal tumors suitable for transanal endoscopic microsurgery (TEM): comparison of endorectal ultrasound and histopathologic findings. Surg Endosc 2009;23(6):1384–9. DOI: 10.1007/s00464-009-0349-y.
4. Glancy D.G., Pullyblank A.M., Thomas M.G. The role of colonoscopic endoanal ultrasound scanning (EUS) in selecting patients suitable for resection by transanal endoscopic microsurgery (TEM). Colorectal Dis 2005;7(2):148–50. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2004.00728.x. PMID: 15720352.
5. Kwok H., Bissett I.P., Hill G.L. Preoperative staging of rectal cancer. Int J Colorectal Dis 2000;15(1):9–20. PMID: 10766086.
6. Koebrugge B., Bosscha K., Jager G., Ernst M. Accuracy of transrectal ultrasonography in staging rectal tumors that are clinically eligible for transanal endoscopic microsurgery. J Clin Ultrasound 2010;38(5):250–3. DOI: 10.1002/jcu.20680.
7. Kulig J., Richter P., Gurda-Duda A. et al. The role and value of endorectal ultrasonography in diagnosing T1 rectal tumors. Ultrasound Med Biol 2006;32(4):469–72. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2005.12.014. PMID: 16616592.
8. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 7th edn. New York: Springer, 2010.
9. Buess G. Review: transanal endoscopic microsurgery (TEM). J R Coll Surg Edinb 1993;38(4):239–45. PMID: 7693935.
10. Kikuchi R., Takano M., Takagi K. et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. Dis Colon Rectum 1995;38(12):1286–95. PMID: 7497841.
11. Nascimbeni R., Burgart L.J., Nivatvongs S., Larson D.R. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 2002;45(2):200–6. PMID: 11852333.
12. Akasu T., Kondo H., Moriya Y. et al. Endorectal ultrasonography and treatment of early stage rectal cancer. World J Surg 2000;24(9):1061–8. PMID: 11036283.
13. Allaix M.E., Arezzo A., Caldart M. et al. Transanal endoscopic microsurgery for rectal neoplasms: experience of 300 consecutive cases. Dis Colon Rectum 2009;52(11):1831–6. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181b14d2d.
14. Palma P., Freudenberg S., Samel S. et al. Transanal endoscopic microsurgery: indications and results after 100 cases. Colorectal Dis 2004;6(5):350–5. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2004.00671.x. PMID: 15335369.
15. Moore J.S., Cataldo P.A., Osler T. et al. Transanal endoscopic microsurgery is more effective than traditional transanal excision for resection of rectal masses. Dis Colon Rectum 2008;51(7):1026–30. DOI: 10.1007/s10350-008-9337-x.
16. Sakamoto G.D., MacKeigan J.M., Senagore A.J. Transanal excision of large, rectal villous adenomas. Dis Colon Rectum 1991;34(10):880–5. PMID: 1914721.
17. Whitehouse P.A., Tilney H.S., Armitage J.N., Simson J.N. Transanal endoscopic microsurgery: risk factors for local recurrence of benign rectal adenomas. Colorectal Dis 2006;8(9):795–9. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2006.01098.x. PMID: 17032328.
18. Araki Y., Isomoto H., Shirouzu K. Clinical efficacy of video-assisted gasless transanal endoscopic microsurgery (TEM) for rectal carcinoid tumor. Surg Endosc 2001;15(4):402–4. DOI: 10.1007/s004640000332. PMID: 11395824.
19. Baatrup G., Endreseth B.H., Isaksen V. et al. Preoperative staging and treatment options in T1 rectal adenocarcinoma. Acta Oncol 2009;48(3):328–42. DOI: 10.1080/02841860802657243.
20. Hahnloser D., Wolff B.G., Larson D.W. et al. Immediate radical resection after local excision of rectal cancer: an oncologic compromise. Dis Colon Rectum 2005;48(3):429–37. DOI: 10.1007/s10350-004-0900-9. PMID: 15747069.
21. Mellgren A., Sirivongs P., Rothenberger D.A. et al. Is local excision adequate therapy for early rectal cancer. Dis Colon Rectum 2000;43(8):1064–74. PMID: 10950004.
22. Willett C.G., Compton C.C., Shellito P.C., Efrid J.T. Selection factors for local excision or abdominoperineal resection of early stage rectal cancer. Cancer 1994;73(11):2716–20. PMID: 8194011.

Фармакоэкономические особенности выбора системной терапии больных метастатическим раком толстой кишки

М.Ю. Федянин¹, А.А. Трякин¹, В.А. Рогов², Л.М. Ганичева², М.Ю. Фролов², С.А. Тюляндин¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе 23;

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 400131 Волгоград, пл. Павших борцов, 1

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinmu@mail.ru

Добавление моноклональных антител к режимам химиотерапии в лечении больных метастатическим раком толстой кишки значительно увеличивает не только продолжительность жизни пациентов, но и стоимость лечения. Соответственно, это ставит вопрос о необходимости экономической оценки применения данных агентов. В настоящем обзоре будет проведен анализ результатов исследований, посвященных фармакоэкономической целесообразности применения различных схем химиотерапии и таргетных препаратов в лечении больных метастатическим раком толстой кишки.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, моноклональные антитела, химиотерапия, фармакоэкономический анализ

DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-2-36-42

Pharmacoeconomic-guided choice of systemic chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients

M. Yu. Fedyanin¹, A. A. Tryakin¹, V. A. Rogov², L. M. Ganicheva², M. Yu. Frolov², S. A. Tyulyandin¹

¹N. N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd 400131, Russia

Addition of monoclonal antibodies to metastatic colorectal cancer therapy increases both the survival and treatment costs. This raises the question of economic efficacy of these agents. This review focuses on trials with pharmacoeconomical analysis of chemotherapy and targeted therapy of colorectal cancer.

Key words: metastatic colorectal cancer, monoclonal antibodies, chemotherapy, pharmacoeconomic analysis

Введение

Добавление моноклональных антител к режимам химиотерапии в лечении больных метастатическим раком толстой кишки значительно увеличивает стоимость лечения. Соответственно, это ставит вопрос о необходимости экономической оценки применения данных агентов в популяции больных раком толстой кишки. Кроме того, такая оценка может позволить обсуждать возможность снижения цен на терапию указанными препаратами.

Существует ряд методов фармакоэкономического анализа по оценке применения препаратов. Среди них выделяют анализ экономической эффективности (cost effectiveness analysis — CEA) и эффективности затрат в утилитарных единицах (cost utility analysis — CUA). При этом в 1-м случае фармакоэкономическая оценка выражается в таких единицах, как прибавка в годах жизни (life-years gained — LYG), а во 2-м — в годах или месяцах качественной жизни (quality-adjusted life-years — QALY, quality-adjusted life-months — QALM). Основная идея применения описанных методов

анализа — сравнить различия в затратах для получения различий в эффекте на здоровье между альтернативными методами лечения [1].

Обычно на 1-м этапе проводят анализ отношения уровня затрат на применение изучаемого режима лечения к уровню эффективности в сравнении со стандартным подходом — показатель отношения затраты—эффективность (the cost—effectiveness ratio — CER). Затем при необходимости рассчитывают ICER (the incremental CER), отражающий затраты на единицу эффективности (например, LYG, QALY). В нашем случае — отношение затрат от добавления таргетных препаратов к химиотерапии против применения только химиотерапии к их эффективности.

Приемлемый уровень затрат на препарат для здравоохранения варьирует от одной страны к другой. Так, в Великобритании приемлемый уровень затрат (порог готовности платить — ПГП) на 1 единицу QALY находится в диапазоне от £ 20 000 до £ 30 000 [2], в США — от \$ 50 000 до \$ 100 000, по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения он должен составлять

не более 3 показателей уровня валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения [3–5]. В России в 2016 г. уровень ВВП на душу населения составил \$8838 [6]. Таким образом, показатель ПГП в 2017 г. в нашей стране составит \$26514.

Говоря об ICER, следует отметить, что значения ПГП имеют несколько градаций. Принято считать, что если:

- дополнительные затраты на единицу эффективности меньше ВВП, то оцениваемое медицинское вмешательство является выгодным вложением;
- дополнительные затраты на единицу эффективности на уровне от 1 до 3 ВВП (ПГП), то медицинское вмешательство экономически эффективно;
- дополнительные затраты на единицу эффективности на уровне от 1 до 2 ПГП (3–6 ВВП на душу населения), то медицинское вмешательство погранично приемлемо;
- дополнительные затраты на единицу эффективности выше уровня 2 ПГП (6 ВВП), то медицинское вмешательство считается неприемлемым, так как сопряжено с высокими затратами [7].

В данном обзоре мы провели анализ результатов исследований, посвященных фармакоэкономической целесообразности применения различных схем химиотерапии и таргетных препаратов в лечении больных метастатическим раком толстой кишки.

Химиотерапия

Введение иринотекана в схемы лечения больных метастатическим раком толстой кишки определило увеличение продолжительности жизни пациентов по сравнению с монотерапией фторурацилом. Этот выигрыш в выживаемости в 2001 г. был ассоциирован с показателем ICER в \$49000 на год жизни [8]. Оксалиплатинсодержащий режим химиотерапии (FOLFOX) был эффективнее комбинации иринотекана со струйным введением лейковорина и фторурацила (IFL), но по ценам 2005 г. увеличивал показатель ICER до \$112000/QALY [9].

Рассматривая затраты и эффективность современных режимов химиотерапии (FOLFOX и FOLFIRI) у пациентов с нерезектабельными метастазами рака толстой кишки, J.W. Tumei и соавт., основываясь на результатах рандомизированного исследования III фазы, показали, что применение схемы FOLFOX приводит к 1,003 QALY за \$29865, тогда как FOLFIRI – 0,921 QALY за \$24551, определяя уровень ICER в \$65170/QALY. Проведя анализ чувствительности, исследователи обнаружили, что применение режима FOLFOX является более выгодным подходом по показателю затраты–эффективность по сравнению с FOLFIRI: ICER варьировал от \$34772/QALY, если пациенту проводили

4 курса терапии, до \$91968/QALY, если проводили 12 курсов. Однако дополнительное вероятностное моделирование Монте-Карло на 10 тыс. пациентов показало, что оба режима химиотерапии обладают схожей эффективностью и одинаковыми показателями затраты–эффективность [10, 11].

Бевацизумаб и афлиберцепт

В ряде исследований оценивались показатели затраты–эффективность от добавления бевацизумаба к химиотерапии в 1-й линии. В качестве химиотерапевтической составляющей изучали режимы XELOX, FOLFOX, IFL, FOLFIRI, FLOX. В 2015 г. D.A. Goldstein и соавт. оценили показатель затраты–эффективность от добавления бевацизумаба к режиму химиотерапии FOLFOX в 1-й линии для жителей США. Присоединение бевацизумаба привело к увеличению QALY лишь на 0,1 (0,14 года жизни), что вылилось в цену \$59361. Показатель ICER составил \$571240/QALY. Продолжение терапии бевацизумабом и во 2-й линии после прогрессирования добавило еще 0,11 QALY за \$39209, а показатель ICER достиг \$364083/QALY. Авторы пришли к выводу, что бевацизумаб обеспечивает минимальное инкрементальное улучшение выживаемости с высокой инкрементальной стоимостью лечения за единицу QALY как в 1-й, так и во 2-й линиях терапии больных метастатическим раком толстой кишки [12].

В исследовании авторов из Великобритании назначение бевацизумаба совместно с режимом химиотерапии IFL в 1-й линии определило достижение показателя ICER на уровне £62857/QALY (\$102000/QALY), что превышает рекомендуемую British National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) величину в \$40000, определяющую экономическую эффективность применения препарата. Авторы пришли к выводу, что для таких регионов, как Англия и Уэльс, добавление бевацизумаба к 1-й линии, вероятно, не является экономически эффективным [13]. С 2007 г. NICE не рекомендует применение бевацизумаба в комбинации со фторпиримидинами или без иринотекана в 1-й линии терапии больных метастатическим раком толстой кишки, мотивируя это эффектом от его добавления у небольшого числа больных и высокой стоимостью препарата для системы здравоохранения.

В исследовании, проведенном в Канаде, добавление бевацизумаба к 1-й линии химиотерапии было ассоциировано с достижением уровня ICER \$131600 (канадских)/QALY (\$120000/QALY) [14]. В работе T. Shiroiwa и соавт. показатель ICER для комбинации бевацизумаба с режимом XELOX приводил к затратам в ¥13,5 млн/QALY (\$113000/QALY), что требует от больных дополнительных затрат из «своего кармана» в целях увеличения продолжительности жизни [15]. В ретроспективном исследовании из США применение бевацизумаба совместно с химиотерапией

было ассоциировано с увеличением стоимости года жизни до \$ 75 303 [16]. С другой стороны, исследователями из Южной Кореи была показана экономическая целесообразность добавления бевацизумаба к режиму FOLFIRI в сравнении с монорежимом FOLFIRI (ICER = μ 34,5 млн/LYG) [17]. Авторы из Испании не получили значимого улучшения выживаемости без прогрессирования при применении комбинации FOLFIRI + бевацизумаб по сравнению с FOLFIRI, но отметили значимое увеличение стоимости лечения (средний прирост составил € 12 696,5 (95 % доверительный интервал 10 860,8–14 532,1) на 1 пациента) [18].

Конечно же, следует отметить и роль независимых экспертов в экономическом обосновании результатов назначения тех или иных таргетных препаратов. В качестве примера можно рассмотреть оценку показателей затраты—эффективность применения афлиберцепта в комбинации с режимом химиотерапии FOLFIRI против FOLFIRI + плацебо во 2-й линии терапии по результатам проспективного рандомизированного исследования III фазы VELOUR. В данном исследовании отмечено значимое (на 1,44 мес) увеличение медианы продолжительности жизни с 12,06 до 13,5 мес [19]. При подаче фармкомпанией досье в NICE в документе необходимо представлять и фармакоэкономический анализ применения нового препарата или медицинской технологии [20]. Однако при подсчете показателей затраты—эффективность производитель исходил из улучшения медианы продолжительности жизни на 4,7 мес, а не 1,44 мес, о которых сообщалось в оригинальной статье 2012 г., показав достижение уровня ICER в £ 36 294/QALY. Это было обусловлено тем, что производитель исходил из возможности дальнейшего расхождения кривых выживаемости и экстраполяции кривых выживаемости к 15 годам наблюдения, что для 2-й линии терапии рака толстой кишки является крайне высокой величиной. Также следует понимать и то, что медиана наблюдения за больными составила только 22 мес. В связи с этим независимой группе исследователей из Йорка было поручено провести собственный фармакоэкономический анализ [21]. После корректировки фармакоэкономической модели независимая группа экспертов показала, что ICER для афлиберцепта в сравнении с плацебо составляет £ 54 368/QALY. Так как графики общей выживаемости в исследовании VELOUR с течением времени все больше расходятся и к 30 мес расчетная общая выживаемость в группе с афлиберцептом становится равной 22,3 % против 12 % в группе плацебо, был проведен анализ дополнительных сценариев экстраполяции кривых общей выживаемости. Такой анализ показал, что ICER для афлиберцепта находится в промежутке от £ 62 894/QALY до £ 92 089/QALY. Также были определены показатели затраты—эффективность приме-

нения афлиберцепта в отдельных подгруппах больных. Среди пациентов с метастатическим поражением только печени показатель ICER находился в пределах от £ 46 576/QALY до £ 58 257/QALY, при исключении больных с прогрессированием на фоне адъювантной химиотерапии — от £ 57 224/QALY до £ 80 187/QALY. После рассмотрения данных производителя препарата, результатов оценки показателей затраты—эффективность независимой группой экспертов и других заинтересованных лиц NICE пришла к заключению, что добавление афлиберцепта к режиму FOLFIRI не может считаться экономически эффективным в использовании ресурсов национальной системы здравоохранения Великобритании во 2-й линии терапии больных метастатическим раком толстой кишки [22].

Анти-EGFR-моноклональные антитела

Если говорить об анти-EGFR-антителах (цетуксимаб и панитумумаб), то оценка показателей затраты—эффективность применения препаратов была проведена в большем числе исследований как в сравнении с химиотерапией, так и с наилучшим поддерживающим лечением. В 3 исследованиях сравнивали комбинацию цетуксимаба с иринотеканом или с наилучшим поддерживающим лечением у пациентов с рефрактерными к химиотерапии опухолями. Только в бельгийском исследовании данный подход расценен как экономически эффективный [23], в двух других работах, в одной из которых проводили анализ CUA наряду с CEA, было показано, что данная комбинация клинически эффективна, но стоимость цетуксимаба делает данную схему неэффективной экономически. [24, 25].

Интересно отметить, что даже введение определения мутационного статуса гена *KRAS* перед назначением цетуксимаба в монорежиме в ряде исследований не привело к улучшению показателя затраты—эффективность [26–29]. При этом, если опустить различия в исследованиях, показатель ICER для монотерапии цетуксимабом колебался на уровне \$ 180 000/QALY.

Для панитумумаба в аналогичных условиях (монотерапия при отсутствии мутаций в гене *KRAS* в сравнении с наилучшим поддерживающим лечением) показатель ICER составил \$ 41 812 [29]. Данная группа исследователей, а также A. Vijayaraghavan и соавт. пришли к выводу об экономической эффективности определения мутационного статуса гена *KRAS* в сравнении с отсутствием его определения перед назначением цетуксимаба или панитумумаба [28].

Даже комбинация с иринотеканом анти-EGFR-антител в 3-й и последующих линиях при «диком» типе гена *KRAS* не является фармакоэкономически выгодным решением [30].

Включение в перечень исследований определения мутационного статуса наряду с геном *KRAS*

и гена *BRAF* в целях отбора больных на терапию цетуксимабом в монорежиме оказалось экономически выгоднее по сравнению с определением статуса только гена *KRAS*. Однако даже при таком отборе больных работы демонстрируют не лучшие фармакоэкономические показатели эффективности применения цетуксимаба: \$ 82 979/QALY в исследовании P.R. Blank и соавт. и \$ 648 396/LYG в исследовании A.S. Behl и соавт. [31, 32].

Выбор моноклонального антитела в 1-й линии терапии

Выбирая, какой вид терапии экономически целесообразнее в 1-й линии, J. Suarez и соавт. сравнили комбинации химиотерапии с анти-EGFR-антителами или с бевацизумабом. В 2015 г. были доложены результаты сравнения применения цетуксимаба, панитумумаба, бевацизумаба в комбинации с химиотерапией и только химиотерапии в 1-й линии лечения больных метастатическим раком толстой кишки с «диким» типом генов семейства *RAS*. Показатель ICER для сочетания цетуксимаб + FOLFIRI/FOLFIRI составил € 27 215/LYG против € 35 367/LYG для комбинации панитумумаб + FOLFOX/FOLFOX и € 51 62/LYG для схемы цетуксимаб + FOLFIRI/бевацизумаб + FOLFIRI [13]. При сравнении показателей затраты—эффективность для бевацизумаба, панитумумаба или цетуксимаба в 1-й линии в комбинации со фторпиримидин-содержащими схемами химиотерапии у больных с «диким» типом гена *KRAS* в опухоли исследователи из Канады также показали преимущества бевацизумаба. Однако данный вывод был сделан при сравнении результатов проспективных исследований эффективности добавления того или иного моноклонального антитела к химиотерапии без прямого проспективного сравнения эффективности моноклональных антител между собой [33]. В то же время при изолированном метастатическом поражении печени и «диком» типе гена *KRAS* в немецком исследовании цетуксимаб в комбинации с режимом FOLFIRI в 1-й линии оказался более эффективным по сравнению со схемой FOLFOX + бевацизумаб (ICER € 15 020/LYG) [35].

В настоящее время в клинической практике перед началом терапии анти-EGFR-антителами ориентируются также на мутационный статус гена *NRAS*. По результатам исследования FIRE3, комбинация цетуксимаб + FOLFIRI определила значимый выигрыш в общей выживаемости по сравнению со схемой бевацизумаб + FOLFIRI в 1-й линии терапии (особенно в группе пациентов с «диким» типом не только гена *KRAS*, но и *NRAS*). Основываясь на результатах исследования FIRE3, F. Wen и соавт. (KHP) провели анализ показателей затраты—эффективность для 4 групп больных метастатическим раком толстой кишки (цены препаратов 2014 г.):

- пациенты с «диким» типом гена *KRAS*, получающие FOLFIRI + цетуксимаб;

- пациенты с «диким» типом генов семейства *RAS*, получающие FOLFIRI + цетуксимаб;
- пациенты с «диким» типом гена *KRAS*, получающие FOLFIRI + бевацизумаб;
- пациенты с «диким» типом генов семейства *RAS*, получающие FOLFIRI + бевацизумаб.

Авторами было выполнено моделирование лечения 100 тыс. больных метастатическим раком толстой кишки от проведения 1-й линии терапии и до смерти. На 1-м этапе выполнено сравнение числа качественных месяцев жизни: в 1-й группе — 19,20 QALMs, во 2-й группе — 21,85 QALMs, в 3-й — 21,17 QALMs, в 4-й — 16,88 QALMs. При этом стоимость единицы QALM в 1-й группе составила \$ 6964, во 2-й — \$ 6264, в 3-й — \$ 6146, в 4-й — \$ 6202. Показатель ICER для группы цетуксимаба с учетом генов *RAS* составил \$ 1 186/QALM по сравнению с назначением цетуксимаба пациентам только с «диким» типом гена *KRAS*. Авторы пришли к выводу, что комбинация цетуксимаба с химиотерапией при отсутствии мутаций в генах семейства *RAS* эффективнее сочетания с бевацизумабом не только клинически, но и экономически [35].

В 2015 г. были опубликованы результаты фармакоэкономического анализа сравнительного исследования III фазы комбинаций цетуксимаба с химиотерапией и бевацизумаба с химиотерапией у больных в 1-й линии с «диким» типом гена *KRAS* (исследование CALGB/SWOG 80405). Было показано, что при отсутствии различий в выживаемости между сравниваемыми группами нет значимых различий и в стоимости лечения на единицу QALY. Однако различия в средней непосредственной стоимости лечения составили \$ 39 264 в пользу бевацизумаба (по ценам США на 2014 г.) [36].

Аналогичный анализ проведен по результатам исследования PEAK II фазы по сравнению эффективности комбинации панитумумаб + FOLFOX против схемы бевацизумаб + FOLFOX в 1-й линии терапии больных метастатическим раком толстой кишки с «диким» типом генов семейства *RAS* (цены Испании 2013 г.). В данной работе отмечен значимый выигрыш в выживаемости без прогрессирования и незначимый — в общей выживаемости в пользу панитумумаба. Авторы показали, что непосредственная стоимость лечения с панитумумабом была выше, а затраты на единицу QALY для комбинации с панитумумабом составили € 36 577 по сравнению со схемой с бевацизумабом [37].

Такие различия в выводах 3 вышеперечисленных исследований (FIRE3, CALGB/SWOG 80405, PEAK) можно объяснить влиянием 2-й и последующих линий терапии. Так как значимые различия в выживаемости без прогрессирования после 1-й линии отсутствуют, регистрируются отличия в общей выживаемости. Качественных же работ по оценке показателя затраты—эффективность 2 последовательных линий терапии

моноклональными антителами и химиотерапии при раке толстой кишки найти не удалось. В работе Y. Wong и соавт. была изучена последовательность назначения моноклональных антител и бевацизумаба в 1-й линии, а цетуксимаба в 3-й линии по сравнению только с химиотерапией. Исследователи сообщили о выигрыше в выживаемости пациентов, однако это обусловило очень высокую стоимость лечения (\$170 896/LYG). При этом показатель ICER ухудшался при назначении комбинации цетуксимаб + иринотекан в 3-й линии терапии [38].

M.C. Riesco Martinez и соавт. (США), основываясь на данных литературы, собственном опыте лечения 65 больных и вероятностном моделировании Монте-Карло на 10 тыс. пациентов, выполнили анализ показателей затраты—эффективность 3 возможных подходов:

- FOLFOX/FOLFIRI + бевацизумаб в 1-й линии, FOLFIRI/FOLFOX во 2-й и анти-EGFR-антитела в монорежиме в 3-й;
- FOLFOX/FOLFIRI + бевацизумаб в 1-й линии, FOLFIRI/FOLFOX во 2-й и анти-EGFR-антитела + иринотекан в 3-й;
- FOLFOX/FOLFIRI + анти-EGFR-антитела в 1-й линии, FOLFIRI/FOLFOX + бевацизумаб во 2-й, в 3-й линии — наилучшее поддерживающее лечение.

По данным авторов, все 3 подхода обладали аналогичной клинической эффективностью, однако различной стоимостью: \$128 715, \$136 222 и \$197 007 (канадских) соответственно. Применение анти-EGFR-антител в 1-й линии (группа 3) приводило к достижению показателя ICER в \$1845 729/QALY по сравнению с 1-й группой, а комбинация анти-EGFR-антител с иринотеканом в 3-й линии — \$121 080/QALY по сравнению с 1-й группой [39]. Однако 2 вышеописанные работы имеют большой недостаток: в них используются данные по клинической эффективности из не связанных между собой исследований по применению таргетных препаратов в различных линиях терапии. В то же время на общую выживаемость может влиять последовательность назначения моноклональных антител.

Регорафениб

Фармакоэкономическая оценка еще одного таргетного препарата — регорафениба — была проведена в нескольких исследованиях. Препарат показал свою эффективность у химиорефрактерных больных метастатическим раком толстой кишки по сравнению с наилучшим поддерживающим лечением (медиана выживаемости до прогрессирования составила 1,9 мес против 1,7 мес ($p < 0,0001$), медиана общей выживаемости — 6,4 мес против 5,0 мес ($p = 0,0052$) [40]. В 2015 г. исследователи из США провели анализ показателей затраты—эффективность по результатам применения регорафениба (исследование III фазы): применение регорафениба обеспечивало дополнительные

0,04 QALYs (0,13 года жизни) при стоимости \$40 000 и показателем ICER \$900 000/QALY. При вероятностном анализе чувствительности ICER для регорафениба составил свыше \$550 000/QALY [41]. Еще в одной работе, уже из Японии, сравнили показатели затраты—эффективность применения регорафениба ($n = 10$) и препарата TAS-102 ($n = 34$), зарегистрированного по аналогичным показаниям, что и регорафениб. С учетом затрат на сопроводительную терапию осложнений общая стоимость лечения 1 пациента составила ¥705 330,3 для регорафениба и ¥371 198,7 для TAS-102 при медиане продолжительности жизни 6,4 и 7,1 мес соответственно. Показатель ICER для регорафениба по сравнению с TAS-102 был равен ¥477 330,9 на медиану продолжительности жизни [42].

Хирургическое удаление метастазов

Еще одной опцией лечения больных раком толстой кишки с метастатическим поражением печени является хирургическое вмешательство. Радикальное удаление метастазов в печени значимо улучшает выживаемость пациентов по сравнению с химиотерапией. Фармакоэкономический анализ лечения 286 больных с изолированным поражением метастазами печени по данным проспективно ведущейся базы показал, что стоимость терапии в группе оперативного лечения составила €22 200 против €32 800 в группе только консервативной терапии. При этом продолжительность качественной жизни составила 4,017 года в группе хирургического вмешательства против 1,111 года в группе химиотерапии [43].

Выводы

1. Показатель ICER для бевацизумаба в отсутствие доступа к биоаналогам в 1-й линии терапии в комбинации с химиотерапией был очень высоким, и следовательно, этот подход не может считаться экономически эффективным при лечении больных метастатическим раком толстой кишки. В большинстве исследований применение цетуксимаба при «диком» типе гена *KRAS* в монотерапии в 3-й линии лечения оказалось экономически неэффективным. По-прежнему нет данных по оценке последовательности применения моноклональных антител и химиотерапии в первых 2 линиях.

2. Анализ проведенных работ показывает значимую гетерогенность популяций больных и медицинских услуг, включавшихся в данные работы; различные подходы в моделировании фармакоэкономического анализа, стоимости препаратов, различия в организации системы здравоохранения и финансирования расходов на обеспечение препаратами определяют невозможность транслирования результатов исследований, выполненных в одной стране, на другие страны [44]. По этой причине фармакоэкономический анализ должен проводиться в условиях стандартизации популяций больных, медицинских услуг и затрат на лече-

ние в целях сопоставимости получаемых данных как внутри одной страны, так и между странами [45].

3. Все экономические модели, основанные на результатах клинических проспективных исследований, имеют отрицательные моменты: включение больных, соответствующих определенным критериям, что что делает невозможным полное транслирование результатов данных работ на обычную популяцию больных метастатическим раком толстой кишки из рутинной клинической практики. Как правило, после прогрессирования большинство пациентов

выходят из-под наблюдения, что ограничивает получение данных по дальнейшим схемам лечения, а также по истинному влиянию препаратов на общую выживаемость.

Все это определяет необходимость проведения дополнительных фармакоэкономических исследований в группе больных, получающих как минимум 2 линии терапии, особенно в условиях появления биоаналогов и снижения цен на моноклональные антитела, с учетом финансирования здравоохранения в России.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Drummond M.F., Sculpher M.J., Torrance G.W. et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford: Oxford University Press, 2005.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisal. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008.
3. Murray C.J., Evans D.B., Acharya A., Baltussen R.M. Development of WHO guidelines on generalized cost-effectiveness analysis. Health Econ 2000;9(3):235–51. PMID: 10790702.
4. Wen F., Yao K., Du Z.D. et al. Cost-effectiveness analysis of colon cancer treatments from MOSIAC and No. 16968 trials. World J Gastroenterol 2014;20(47):17976–84. DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.17976.
5. Choosing interventions that are cost-effective. Geneva: World Health Organization, 2014. Available at: <http://www.who.int/choice/en/>.
6. <http://statisticstimes.com/economy/countries-by-projected-gdp-capita.php>.
7. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Метелкин И.А. Методология анализа «Затраты—эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2012;(4):3–8. [Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Metelkin I.A. Methodology of the analysis “Cost—effectiveness” in conducting pharmacoeconomic studies. Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = Pharmacoeconomics. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology 2012;(4):3–8. (In Russ.)].
8. Vaiani M., Trippoli S., Messori A. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2001;344(4):305–6; author reply 306–7. DOI: 10.1056/NEJM200101253440413. PMID: 11191660.
9. Hillner B.E., Schrag D., Sargent D.J. et al. Cost effectiveness projections of oxaliplatin and infusional fluorouracil versus irinotecan and bolus fluorouracil in first-line therapy for metastatic colorectal carcinoma. Cancer 2005;104(9):1871–84. DOI: 10.1002/cncr.21411.
10. Colucci G., Gebbia V., Paoletti G. et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: A multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. J Clin Oncol 2005;23(22):4866–75. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.113. PMID: 15939922.
11. Tumeh J.W., Shenoy P.J., Moore S.G. et al. A Markov model assessing the effectiveness and cost-effectiveness of FOLFOX compared with FOLFIRI for the initial treatment of metastatic colorectal cancer. Am J Clin Oncol 2009;32(1):49–55. DOI: 10.1097/COC.0b013e31817c6a4d.
12. Goldstein D.A., Chen Q., Ayer T. et al. First- and second-line bevacizumab in addition to chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a United States-based cost-effectiveness analysis. J Clin Oncol 2015;33(10):1112–8. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.4904.
13. Tappenden P., Jones R., Paisley S., Carroll C. The cost-effectiveness of bevacizumab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in England and Wales. Eur J Cancer 2007;43:2487–94. DOI: 10.1016/j.ejca.2007.08.017. PMID: 17910914.
14. Lawrence D., Maschio M., Leahy K.J. et al. Economic analysis of bevacizumab, cetuximab, and panitumumab with fluoropyrimidine-based chemotherapy in the first-line treatment of KRAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC). J Med Econ 2013;16(12):1387–98. DOI: 10.3111/13696998.2013.852097.
15. Shiroiwa T., Fukuda T., Tsutani K. Cost-effectiveness analysis of bevacizumab combined with chemotherapy for the treatment of metastatic colorectal cancer in Japan. Clin Ther 2007;29(10):2256–67. DOI: 10.1016/j.clinthera.2007.10.013. PMID: 18042483.
16. Shankaran V., Mummy D., Koepl L. et al. Survival and lifetime costs associated with first-line bevacizumab use in older patients with metastatic colorectal cancer. Oncologist 2014;19(8):892–9. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0209.
17. Lee E., Revil C., Ngoh C.A. et al. Clinical and cost effectiveness of bevacizumab + FOLFIRI combination versus FOLFIRI alone as first-line treatment of metastatic colorectal cancer in South Korea. Clin Ther 2012;34(6):1408–19. DOI: 10.1016/j.clinthera.2012.05.001.
18. Ruiz-Millo O., Albert-Mari A., Sendra-Garcia A., Jimenez-Torres N.V. Comparative cost-effectiveness of bevacizumab-irinotecan-fluorouracil versus irinotecan-fluorouracil in first-line metastatic colorectal cancer. J Oncol Pharm Pract 2014;20(5):341–50. DOI: 10.1177/1078155213508437.
19. VanCutsem E., Tabernero J., Lakomy R., Prenen H. et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J Clin Oncol 2012;30(28):3499–506. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.8201. PMID: 22949147.
20. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Guide to the single technology appraisal (STA) process. London: NICE, 2006.
21. Wade R., Duarte A., Simmonds M., Rodriguez-Lopez R. et al. Aflibercept in combination with irinotecan and fluorouracil-based therapy for the treatment of metastatic colorectal cancer which has progressed following prior oxaliplatin-based chemotherapy: a single technology appraisal. York: CRD and

- CHE Technology Assessment Group, 2013.
22. Wade R., Duarte A., Simmonds M. et al. The clinical and cost effectiveness of aflibercept in combination with irinotecan and fluorouracil-based therapy (FOLFIRI) for the treatment of metastatic colorectal cancer which has progressed following prior oxaliplatin-based chemotherapy: a critique of the evidence. *Pharmacoeconomics* 2015;33(5):457–66. DOI: 10.1007/s40273-015-0257-z.
23. Annemans L., van Cutsem E., Humblet Y. et al. Cost-effectiveness of cetuximab in combination with irinotecan compared with current care in metastatic colorectal cancer after failure on irinotecan – a Belgian analysis. *Acta Clin Belg* 2007;62(6):419–25. DOI: 10.1179/acb.2007.061. PMID: 18351186.
24. Norum J. Cetuximab in the treatment of metastatic colorectal cancer: a model-based cost-effectiveness analysis. *J Chemother* 2006;18(5):532–7. DOI: 10.1179/joc.2006.18.5.532. PMID: 17127231.
25. Starling N., Tilden D., White J., Cunningham D. Cost-effectiveness analysis of cetuximab/irinotecan vs active/best supportive care for the treatment of metastatic colorectal cancer patients who have failed previous chemotherapy treatment. *Br J Cancer* 2007;96(2):206–12. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603561. PMID: 17242694.
26. Shiroiwa T., Motoo Y., Tsutani K. Cost-effectiveness analysis of KRAS testing and cetuximab as last-line therapy for colorectal cancer. *Mol Diagn Ther* 2010;14(6):375–84. DOI: 10.2165/11587610-000000000-00000.
27. Mittmann N., Au H., Tu D. et al. Prospective cost-effectiveness analysis of cetuximab in metastatic colorectal cancer: evaluation of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group CO.17 trial. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(17):1182–92. DOI: 10.1093/jnci/djp232.
28. Vijayaraghavan A., Efrusy M.B., Goke B. et al. Cost-effectiveness of KRAS testing in metastatic colorectal cancer patients in the United States and Germany. *Int J Cancer* 2012;131(2):438–45. DOI: 10.1002/ijc.26400.
29. Medical Advisory Secretariat. KRAS testing for anti-EGFR therapy in advanced colorectal cancer: an evidence-based and economic analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2010;10:1–49. PMID: 23074403.
30. Hoyle M., Peters J., Crathorne L. et al. Cost-effectiveness of cetuximab, cetuximab plus irinotecan, and panitumumab for third and further lines of treatment for KRAS wild-type patients with metastatic colorectal cancer. *Value Health* 2013;16(2):288–96. DOI: 10.1016/j.jval.2012.11.001.
31. Blank P.R., Moch H., Szucs T.D., Schwenkglenks M. KRAS and BRAF mutation analysis in metastatic colorectal cancer: a cost-effectiveness analysis from a Swiss perspective. *Clin Cancer Res* 2011;17(19):6338–46. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2267.
32. Behl A.S., Goddard K.A., Flottemesch T.J. et al. Cost-effectiveness analysis of screening for KRAS and BRAF mutations in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(23):1785–95. DOI: 10.1093/jnci/djs433.
33. Suarez J. Cost-effectiveness analysis of cetuximab and panitumumab for first line treatment of metastatic colorectal cancer (Mcrc) in Wt Ras patients in Spain. *Value Health* 2015;18(7):A460. DOI: 10.1016/j.jval.2015.09.1187.
34. Asseburg C., Frank M., Kohne C. et al. Cost-effectiveness of targeted therapy with cetuximab in patients with K-ras wild-type colorectal cancer presenting with initially unresectable metastases limited to the liver in a German setting. *Clin Ther* 2011;33(4):482–97. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.04.010.
35. Wen F., Yang Y., Zhang P. et al. Cost-effectiveness of RAS screening before monoclonal antibodies therapy in metastatic colorectal cancer based on FIRE3 Study. *Cancer Biol Ther* 2015;16(11):1577–84. DOI: 10.1080/15384047.2015.1095398.
36. Schrag D., Dueck A.C., Naughton M.J. et al. Cost of chemotherapy for metastatic colorectal cancer with either bevacizumab or cetuximab: Economic analysis of CALGB/SWOG 80405. *J Clin Oncol* 2015;33(suppl; abstr 6504).
37. Rivera F., Valladares M., Gea S., López-Martínez N. Cost-effectiveness analysis in the Spanish setting of the peak trial of panitumumab plus mFOLFOX6 compared with bevacizumab plus mFOLFOX6 for first-line treatment of patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer. *J Med Econ* 2017;20(6):574–84. DOI: 10.1080/13696998.2017.1285780.
38. Wong Y., Meropol N.J., Speier W. et al. Cost implications of new treatments for advanced colorectal cancer. *Cancer* 2009;115(10):2081–91. DOI: 10.1002/cncr.24246.
39. Riesco Martinez M.C., Berry S.R., Ko Y.J. et al. Cost-effective analysis of the use of EGFR inhibitors (E) for wild-type (WT) KRAS unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2013;31(suppl; abstr 6552).
40. Grothey A., VanCutsem E., Sobrero A. et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (correct): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9863):303–12. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X.
41. Goldstein D.A., Ahmad B.B., Chen Q. et al. Cost-Effectiveness Analysis of Regorafenib for Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(32):3727–32. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.9569.
42. Kimura M., Usami E., Iwai M. et al. Comparison of cost-effectiveness of regorafenib and trifluridine/tipiracil combination tablet for treating advanced and recurrent colorectal cancer. *Mol Clin Oncol* 2016;5(5):635–40. DOI: 10.3892/mco.2016.1020. PMID: 27900102.
43. Roberts K.J., Sutton A.J., Prasad K.R. et al. Cost-utility analysis of operative versus non-operative treatment for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2015;102(4):388–98. DOI: 10.1002/bjs.9761.
44. Drummond M., Barbieri M., Cook J. et al. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force report. *Value Health* 2009;12(4):409–18. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2008.00489.x.
45. Yabroff K.R., Borowski L., Lipscomb J. Economic studies in colorectal cancer: challenges in measuring and comparing costs. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2013;2013(46):62–78. DOI: 10.1093/jncimonographs/igt001.

Методы всесторонней гериатрической оценки больных раком прямой кишки пожилого и старческого возраста

С.С. Гордеев, Ю.Ю. Ковалева, А.О. Расулов

Отделение хирургическое № 3 (проктологическое) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Юлия Юрьевна Ковалева mali62@mail.ru

В работе представлены данные обзора литературы об использовании современных предикторов риска осложнений и летальности, необходимых для выбора онкологически обоснованного метода лечения больных раком прямой кишки пожилого и старческого возраста, с учетом распространенности заболевания и сопутствующей патологии. Использование современных шкал, калькуляторов и опросников для оценки функционального и физического статуса данной тяжелой категории больных с привлечением мультидисциплинарной команды позволяет индивидуализировать подход к терапии, прогнозировать возможные риски, уменьшить осложнения в процессе и летальность после проведенного специфического лечения. Применение разработанных алгоритмов обследования людей пожилого и старческого возраста создает приемлемые условия для их лечения с учетом онкологической адекватности, функциональности и безопасности.

Ключевые слова: рак прямой кишки, пожилой и старческий возраст, всесторонняя гериатрическая оценка, коморбидность, шкалы, опросники, хирургическое, комбинированное и комплексное лечение

DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-2-43-52

Methods of comprehensive geriatric assessment of older patients with rectal cancer

S.S. Gordeev, Yu. Yu. Kovaleva, A.O. Rasulov

Surgical Department No. 3 (Proctological), N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

The article presents a literature review on application of modern risk predictors of complications and morbidity necessary for selection of oncologically justified treatment methods for older patients with rectal cancer taking into account advancement of the disease and concomitant pathology. Use of modern scales, calculators, and questionnaires for evaluation of functional and physical status of this complex patient category by a multidisciplinary team allows to personalize therapy approach, minimize complications and morbidity after specific treatment. Application of the developed algorithms of assessment of older patients creates satisfactory conditions for their treatment based on oncological adequacy, functionality, and safety.

Key words: rectal cancer, older age, geriatric age, comprehensive geriatric assessment, comorbidity, scales, questionnaires, surgical and combination complex treatment

Введение

В современном обществе отмечаются прогрессивное увеличение средней продолжительности жизни населения и общее старение мировой популяции. По прогнозам специалистов, к 2035 г. доля населения пожилого и старческого возраста в мире увеличится до 40 % [1], а в России до 24 % [2].

Заболеваемость колоректальным раком (КРР) растет с увеличением возраста: к 75 годам она составляет 126,9 случая на 100 тыс. населения, при этом у мужчин к 65–69 годам этот показатель возрастает в 2 раза по сравнению с женщинами в том же возрасте [3]. Тенденция роста заболеваемости КРР среди людей пожилого и старческого возраста вынуждает специалистов обратить пристальное внимание на особенности лечения гериатрических больных.

В настоящее время не существует единых стандартизованных критериев отбора онкологических больных пожилого и старческого возраста для проведения комбинированного, комплексного лечения или для выбора определенного объема вмешательства. Большинство онкологов, опираясь на возраст пациентов, стереотипно недооценивают функциональные резервы пожилых, переоценивают хирургические риски, что влияет на выбор метода и объема лечения. Все это является частой причиной отказа от выполнения комбинированного и комплексного лечения, а также расширенных объемов операций.

По статистике, у 80 % больных старше 75 лет на момент обнаружения КРР в среднем имеется около 5 сопутствующих хронических заболеваний. Наиболее значимыми из них для онкологических больных

являются сердечно-легочная патология, деменция, эндокринные нарушения (сахарный диабет, ожирение), хронические заболевания почек, печени, артрозы, остеопороз. Среди пациентов моложе 75 лет полиморбидность наблюдается только в 55 % случаев [4].

Данные анализа литературы показали, что гериатрические пациенты имеют ряд особенностей и отличаются наличием у них гериатрических синдромов, включающих синдром старческой астении (мальнутриции, падения, саркопении/астенизации, каловая и мочева инконтиненция, зависимость от посторонней помощи в повседневной жизни, невозможность выполнения повседневных рутинных нагрузок), когнитивные нарушения, сенсорный дефицит, депрессии, деменции, сниженные функциональные резервы органов и систем, полиморбидность [5, 6]. Характер и число сопутствующих заболеваний напрямую связаны с риском развития послеоперационных осложнений и летальности. Такие негативные факторы ставят под сомнение возможность проведения онкологически адекватного лечения у данной возрастной категории [7–9].

Для предотвращения развития токсических эффектов химиолучевой терапии (ХЛТ), развития послеоперационных осложнений и летальности пожилым больным необходимо проводить не только общепринятые базовые обследования, которые не обеспечивают в достаточной степени выявление подробных клинических сведений о пожилom пациенте для принятия правильных клинических решений, но и дополнительную оценку по выявлению гериатрических синдромов.

Результаты некоторых рандомизированных контролируемых исследований, проведенных среди гериатрических пациентов, позволили обнаружить несколько ранее неизвестных или недостаточно эффективно рассматриваемых проблем. У 99 % пациентов в возрасте 70–80 лет, выписанных из больницы, выявляются не менее 3 дополнительных проблем, кроме основного заболевания. Основные из них: полиморбидность (50 %), функциональные (58 %) – неустойчивость походки, социальные (53 %) – проблемы общения и домашней безопасности, когнитивные нарушения (23 %), фармакологические (22 %) – полипрагмазия [10–13]. Кроме того, выявляемые депрессии и когнитивные нарушения у пациентов пожилого возраста зачастую были первыми клиническими проявлениями онкологических заболеваний [14, 15].

Однако изучение данных о больных пожилого возраста показывает, что возрастные изменения индивидуальны. Такие пациенты являются неоднородной группой и значительно различаются по физическому, физиологическому, психоэмоциональному и интеллектуальному статусу. Это обстоятельство свидетельствует о том, что выбор лечебной тактики должен в большей степени основываться не на хронологичес-

ском, а на биологическом возрасте, более точно отражающем индивидуальные особенности пациента.

Возможность спрогнозировать риски развития осложнений и исход терапии позволила бы специалистам более широко применять комплексное лечение или расширенные объемы операций для данной возрастной категории.

Методы прогнозирования риска осложнений у больных пожилого и старческого возраста

К настоящему времени не существует ни одной полноценной самостоятельной шкалы оценки рисков развития осложнений после хирургического лечения или ХЛТ, которая позволяла бы однозначно ответить на вопрос, какой объем лечения стоит провести пожилому больному.

Шкалы, используемые в гериатрии, не адаптированы для онкологических заболеваний, а шкалы оценки функционального состояния больных, применяемые в онкологии, не учитывают возрастные изменения. Попыткой решить эту проблему является использование всесторонней гериатрической оценки (ВГО), рекомендованной Международным обществом гериатрической онкологии (SIOG) и Национальной американской противораковой сетью (NCCN V. 1.2017) [16–19].

Эта оценка включает «чувствительные» скрининговые и оценочные шкалы по предоперационному определению риска развития возможных осложнений и летальности в раннем послеоперационном периоде, а также рисков развития токсичности при проведении химиотерапии.

Гериатрическая оценка пациентов проводится в 2 этапа: скрининговая оценка, задачей которой является выделение подгруппы больных для более подробного исследования, и развернутая, в процессе которой устанавливаются индивидуальные риски и подбирается оптимальная сопроводительная терапия.

Для оценки физиологического статуса пациента перед операцией традиционно применяют шкалу Американского общества анестезиологов (ASA) и Британскую анестезиологическую оценочную шкалу (CEPOD), которые позволяют установить уровень и/или степень выраженности сопутствующей патологии и физиологическое состояние перед проведением анестезиологического пособия и операции, выявить срочность ее проведения, но не определяют периоперационные риски и не учитывают возраст и заболевание пациента.

Общепринятыми для оценки общего состояния онкологического больного являются шкалы Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group) и Карновского, которые позволяют определить его физический статус. Они оценивают активность пациента, его способность к самообслуживанию и необходимость в посторонней помощи. Оценка состояния пациента выражается

в баллах: для шкалы Карновского от 0 до 4 (чем ниже балл, тем лучше), для ECOG от 0 до 100 (чем выше балл, тем лучше физический статус). Однако эти шкалы не учитывают возраст, локализацию и стадию онкологического заболевания, нутритивный статус пациента и коморбидность [20].

В своих практических рекомендациях SIOG и NCCN Guidelines (V. 1.2017) предлагают посредством ВГО проводить оценку функционального и физического состояния всем пациентам старше 70 лет с солидными злокачественными новообразованиями, с впервые установленным диагнозом, с прогрессирующими опухолями после или во время специфической терапии, которые находятся на амбулаторном или стационарном лечении [16, 17]. Это позволит определить биологический возраст больного.

NCCN рекомендует 2-ступенчатый подход: на 1-м этапе обследования проводится скрининг на выявление гериатрических синдромов, с помощью которого определяется независимость от посторонних в повседневной жизни, физическое, физиологическое, психологическое состояние пациента, оцениваются когнитивный и нутритивный статусы.

Тестирование осуществляют в целях определения гериатрических рисков и уязвимости (хрупкости) пожилого пациента, необходимости дальнейшей развернутой ВГО и привлечения мультидисциплинарной команды для консультации.

Скрининг проводят посредством самооценки пациента или интервью специалиста с ним. Для этого используют сокращенную ВГО, включающую 15 вопросов, из них 3 — по оценке независимости в повседневной жизнедеятельности (ADL), 4 — по инструментальной оценке повседневной жизнедеятельности (IADL), 4 — по определению когнитивного статуса (MMSE) и 4 — по шкале оценки депрессии пожилых пациентов (GDS). Решение данных вопросов необходимо для определения способности пациента к независимому самообслуживанию, физической активности, возможности восприятия и правильной интерпретации полученной информации, а также для определения мотивации больного на выздоровление. Оценка выражается баллами. По каждому из тестов имеется своя балльная система, а не общее число баллов: если сумма баллов GDS ≥ 2 , MMSE ≤ 6 , IADL < 4 баллов для женщин и < 2 баллов для мужчин, ADL ≥ 1 , то нужно продолжить выполнение развернутого опроса по каждой из шкал (приведены ниже). Стоит отметить, что при выполнении тестов существует ряд особенностей: IADL имеет гендерное разделение по характеру выполняемой работы, а при оценке когнитивного статуса на выполнение задач дается от 30 до 60 с (но это является лишь рекомендацией).

Скрининговая оценка нутритивного статуса

В оценке состояния пациента, особенно астеничного и кахексичного, очень важным является опреде-

ление статуса его питания. Смертность таких больных увеличивается, если количество принимаемой пероральным путем пищи остается неадекватным на протяжении более 14 дней [21]. M. I. Correia и соавт. показали, что в общей популяции госпитализированных пациентов и больных, которым проводится хирургическое лечение по поводу онкологических заболеваний, недостаточность питания является независимым фактором риска увеличения частоты инфекционных осложнений, смертности, длительности пребывания в стационаре и финансовых затрат [22].

Недостаточность питания часто развивается в связи с основным заболеванием (онкологическим) или из-за недостаточности работы органов и систем, что особенно актуально у пожилых пациентов. Специалисты группы ESPEN считают повышенным риск развития тяжелой недостаточности, если существует хотя бы один из следующих факторов: потеря массы тела > 10 – 15 % за последние 6 мес; индекс массы тела < 18 кг/м²; уровень альбумина в сыворотке крови < 30 г/л (при отсутствии признаков дисфункции печени или почек) [23]. В ряде исследований было показано, что проведение парентерального питания в течение 7–10 дней до операции способствует улучшению послеоперационных исходов у пациентов с тяжелой недостаточностью питания, а также снижает риск развития инфекционных осложнений и несостоятельности анастомоза у больных, оперированных на органах желудочно-кишечного тракта [24–28]. Соответственно, чем раньше будет произведена оценка нутритивного статуса пациенту перед выбором лечения, тем выше вероятность успешного его проведения.

При скрининге для определения риска недостаточности питания пациента используют сокращенную форму шкалы оценки нутритивного статуса MNA — MNA-SF. С ее помощью оценивают такие параметры, как острые заболевания, потеря аппетита, снижение массы тела в течение последних 3 мес, подвижность, нейрофизиологические проблемы, индекс массы тела. Результат оценки по шкале MNA-SF выражается в баллах: если количество баллов ≤ 11 , то для получения более глубокой оценки нутритивного статуса и исключения мальнутриции необходимо продолжить проведение оценки по развернутой шкале MNA.

Развернутая всесторонняя гериатрическая оценка статуса пожилых и старческих больных колоректальным раком

По окончании проведения скрининговых тестов можно сделать заключение: имеет пациент гериатрический риск или нет. При отсутствии такового выполняют полноценное и радикальное лечение в соответствии с национальными рекомендациями и руководствами [29–31].

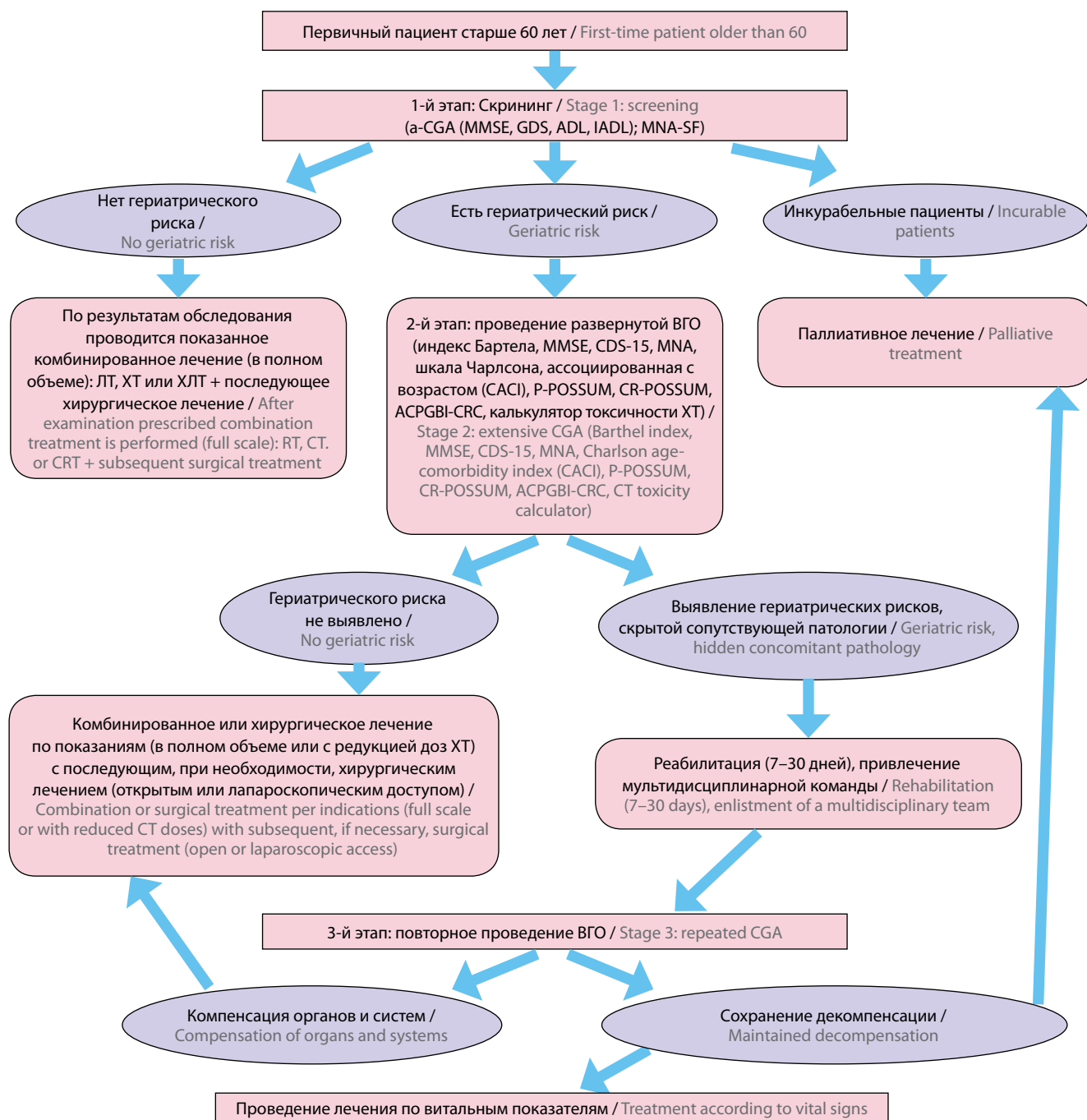
При выявлении гериатрического риска во время скрининга пациент направляется на проведение развернутой ВГО для определения необходимого объема

реабилитации (компенсация выявленных сопутствующих заболеваний, скрытой сопутствующей патологии) по основным выявленным проблемам и подготовки больного к выбору тактики и объема планируемого лечения или к проведению паллиативного лечения (см. рисунок).

Развернутая ВГО проводится посредством тестирования, с помощью использования различных валидированных шкал.

Развернутая оценка нутритивного статуса

MNA определяет такие параметры, как количество приемов пищи, маркеры потребления белка и углеводов, количество потребляемой жидкости за сутки, окружность голени и предплечья, содержит субъективную оценку нутритивного статуса. Результат оценки MNA также выражается в баллах и суммируется с баллами скрининговой шкалы MNA-SF. Если суммарное количество баллов составляет 17–23,5 – есть риск



Алгоритм первичного обследования пациента

Примечание. ВГО – всесторонняя гериатрическая оценка; ЛТ – лучевая терапия; ХТ – химиотерапия; ХЛТ – химиолучевая терапия
Algorithm of first-time patient assessment

Note. CGA – comprehensive geriatric assessment; RT – radiation therapy; CT – chemotherapy; CRT – chemoradiation therapy

недостаточности питания, <17 — недоедание/плохой нутритивный статус. Эта оценка помогает определить, кому из пациентов необходимо добавление нутритивной поддержки до лечения или раннее введение энтерального питания после операции. MNA-SF имеет чувствительность 98 %, специфичность 100 %, а ее диагностическая точность для прогнозирования мальнутриции составляет 99 % [32]. Развернутая шкала MNA также обладает высокими чувствительностью (96 %) и специфичностью (98 %) [33].

Важными в лечении пациента являются его независимость от посторонней помощи и способность к самостоятельному выполнению как простых, так и сложных действий, требующих психоэмоциональной, физической, функциональной и когнитивной адаптации к ситуации.

Развернутая оценка физического и функционального статуса

Для оценки независимости пациента в выполнении элементарных действий, выявления основных проблем в повседневной жизнедеятельности предназначен индекс Бартела (BI), определяющий базовые уровни функциональности и автономности и отслеживающий их динамику в повседневной деятельности до и после лечения. BI включает 10 пунктов, относящихся к сфере самообслуживания, определению качества жизни и мобильности. Оценка уровня повседневной активности и зависимости от посторонней помощи производится по сумме баллов, определенных у больного по каждому из вопросов теста. Максимальный суммарный балл за тест — 100. При сумме 21–60 баллов регистрируется выраженная зависимость от посторонней помощи, 61–90 баллов — умеренная, 91–100 баллов — независимость в повседневной жизни. При заполнении BI стоит учитывать, что основной целью является определение степени зависимости от любой помощи (физической или словесной), даже незначительной и по любой причине; нуждающиеся в контроле больные не являются независимыми; использование вспомогательных средств (ходунки, трость) допускается, чтобы быть независимым. Шкала обладает высокими чувствительностью (94 %) и специфичностью (80 %) [34].

Для более глубокой оценки (чем скрининговая версия) адаптации физической и функциональной деятельности пожилого пациента используется тест инструментальной активности повседневной жизнедеятельности Лоутона (IADL). Он определяет зависимость пациента от посторонней помощи при выполнении сложных действий: умение осуществлять правильный и своевременный прием лекарственных средств, самостоятельно управлять финансами, решать бытовые вопросы. Все это требует концентрации внимания, памяти, правильной интерпретации информации, наличия навыков. Тест имеет гендерное

разделение с учетом того, что работа по дому для мужского пола в оценку результатов не входит. Максимальное суммарное количество баллов — 8 для женщин и 5 для мужчин. Чем больше балл, тем выше независимость пациента от посторонней помощи. Чувствительность теста составляет 62 %, специфичность — 80 % [17, 35].

Развернутая оценка психоэмоционального статуса

Когда пациент узнает о своем диагнозе и планирует лечение, у него появляются страх за свою жизнь, тревожные мысли о будущем, нарушение сна, могут развиваться апатия, тревога и депрессия. Из-за физических страданий при обследовании и лечении возникают психологические проблемы. Самыми важными из них являются депрессия и тревога умеренной и тяжелой степени, которые считаются психопатологическими коморбидными состояниями у больных КРР, ухудшающими как переносимость, так и исходы лечения: снижение выздоровления и выживаемости [36–38]. Депрессии на 14–24 % чаще выявляются у больных людей, чем в общей популяции [39]. По данным амбулаторных центров, клинически выраженная депрессия диагностируется у 6–9 % пожилых пациентов [40], среди госпитализированных этот показатель, по различным данным, возрастает до 11–45 % [41, 42]. Субклиническую депрессию выявляют примерно у 4–15 % амбулаторных больных пожилого возраста [43–45]. По данным J. Zabora и соавт. (2001), депрессия в субклинической или клинической стадии выявляется у 29–43 % пациентов с 14 различными онкологическими заболеваниями. Зачастую онкологическое заболевание манифестирует с выявления отдельных симптомов депрессии. У 20–25 % больных также регистрируются тяжелые депрессивные расстройства [38, 46]. Среди пациентов с КРР у 50 % имеются отдельные симптомы депрессии, из них у 65 % — комбинация тревоги и депрессии. Это объясняется тем, что в патогенез развития тревоги и депрессии у больных КРР вовлечены провоспалительные цитокины (интерлейкины (ИЛ) 1, 6, 8, фактор некроза опухоли альфа). D.O. Miranda и соавт. в исследовании, проведенном в 2014 г., показали зависимость выраженности депрессии и тревожных расстройств от уровня цитокинов (ИЛ-1, -6, -8, фактор некроза опухоли альфа) в сыворотке крови больных КРР. По сравнению с контрольной группой здоровых волонтеров у пациентов с КРР концентрация провоспалительных цитокинов была в 3,2–4,4 раза выше, но последние имели более низкий уровень ИЛ-10 в сыворотке крови (в 0,52 раза) ($p = 0,0001$) [47]. Дисбаланс цитокинов ведет к иммунодефициту и увеличивает риск присоединения инфекции вследствие их участия в формировании клеточного и гуморального иммунитета [48]. Онкологические пациенты, подверженные депрессии, имеют более низкие показатели общего здоровья и качества жизни,

чем те, у которых депрессия отсутствует [38, 46]. В большинстве случаев эти больные помимо психологической поддержки нуждаются в назначении антидепрессантов. И это тоже является проблемой, поскольку кроме лечения основного заболевания они получают также сопроводительную терапию по поводу сопутствующей патологии, а добавление еще 1–2 лекарственных средств для лечения тревоги и депрессии ведет к полипрагмазии и может привести к неуправляемым эффектам всех принимаемых препаратов. Поэтому очень важно выявить наличие депрессии или ее отдельных симптомов и провести терапию еще до начала специфического лечения. Для этого используют гериатрическую шкалу для оценки депрессии GDS-15, которая определяет статус пациента методом интервью и самоотчета. Целью шкалы GDS-15 является выявление возможной депрессии у пациентов, в том числе с умеренными и тяжелыми когнитивными расстройствами: чем выше балл, тем больше риск развития/присутствия депрессии. Чувствительность данного метода составляет 80 %, специфичность – 100 %. Шкала GDS-15 определяет необходимость коррекции психологического статуса с привлечением специалистов смежных служб, необходимость мотивации пациента на лечение и выздоровление [17, 48]. Повышенная рассеянность у пожилых пациентов может быть как следствием физиологических возрастных изменений центральной нервной системы, так и патологическим симптомом целого ряда заболеваний головного мозга. В основе физиологических изменений когнитивных функций лежат изменения церебральных метаболических процессов, связанных с гормональной перестройкой, которые чаще происходят в возрасте 40–65 лет [49, 50]. Лица старше 65 лет, по статистике, имеют 3–20 % тяжелых когнитивных нарушений. Встречаемость более легких когнитивных расстройств у пожилых людей велика и достигает, по некоторым данным, от 40 до 80 % в зависимости от возраста [51, 52]. Основными распространенными заболеваниями, поражающими головной мозг у пожилых больных, являются: дисметаболические нарушения, дисциркуляторная энцефалопатия, сосудистое поражение головного мозга, сочетающееся с нейродегенеративными изменениями. Частота встречаемости смешанной формы (сосудисто-дегенеративной деменции) составляет не менее 20 % среди всех заболеваний головного мозга у пожилых [53]. Среди дисметаболических причин когнитивных расстройств наиболее важно отметить гипотиреоз, печеночную недостаточность, хроническую гипоксемию в результате дыхательной недостаточности или сонных апноэ, дефицит цианокобаламина и фолиевой кислоты, злоупотребление алкоголем и психотропными препаратами [54, 55]. С учетом характера основного заболевания при обследовании нельзя также исключать появление когнитивных нарушений на фоне метастатического поражения головного мозга,

которое, к счастью, при КРР регистрируется нечасто и составляет, по данным разных авторов, от 0,4 до 2–3 % [56, 57].

Для определения уровня когнитивного статуса используют шкалу оценки ментального статуса MMSE, направленную на определение ориентации, восприятия информации, памяти, уровня когнитивных функций у пожилых пациентов или больных раком. Оценка осуществляется посредством интервью и выражается в баллах. Максимальное количество баллов – 30, результат <24 баллов указывает на наличие когнитивных проблем, 18–23 – среднее значение нарушений, 0–17 – серьезное снижение когнитивных функций. Чувствительность теста составляет 84 %, специфичность – 80 % [17, 58]. Шкала MMSE позволяет выявить способность пациента правильно соблюдать рекомендации врача как при подготовке, так и во время лечения. Внимательный анализ характера когнитивных нарушений у пожилых пациентов имеет большое значение для ранней диагностики нейрогериатрических заболеваний. Консультация специалистов (психиатра, невролога) позволяет начать своевременную реабилитацию и сделать правильный выбор в назначении симптоматической терапии, особенно в преддверии предстоящей анестезии при необходимости хирургического лечения.

Прогнозирование рисков хирургических осложнений и летальности

Одним из наиболее сложных для хирурга остается вопрос возможности проведения пожилому больному плановой операции. Принятие такого решения осложняется, если при оценке риска оперативного вмешательства пациент находится в группе высокого риска ввиду наличия множества сопутствующих заболеваний и их тяжести.

Одной из наиболее распространенных для определения хирургического риска и выявления сопутствующей патологии у пожилых пациентов является шкала Чарлсона, ассоциированная с возрастом (CACI), посредством которой определяются уровень, количество и тяжесть 19 предопределенных сопутствующих заболеваний органов и систем (сердечно-сосудистой, легочной, цереброваскулярной, когнитивной), желудочно-кишечного тракта, эндокринных, почечной недостаточности, патологий соединительнотканной системы, гематологических, иммунодефицита и наличие онкологического заболевания (как солитарного, так и метастатического или наличие второй опухоли). Шкала CACI еще до операции определяет риск летальности пациента на 1-м году после хирургического лечения. Каждое сопутствующее заболевание с учетом его тяжести оценивается от 1 до 6 баллов, а на каждую декаду жизни после 40 лет к общему баллу прибавляется еще по 1. При сумме баллов >5 пациенты имеют высокий риск летальности, 1–4 – средний риск,

<1 — низкий риск. Шкала была валидирована в проспективных исследованиях, проведенных в 1987, 1994 и 2014 гг., в которых также показана зависимость риска смертности от совокупности количества и тяжести коморбидной патологии, когда возраст являлся предиктором, влияющим на прогноз [58–61].

Несмотря на все преимущества, шкала CACI не прогнозирует возможные осложнения после операции и не учитывает объем, травматичность, длительность оперативного вмешательства, кровопотерю и другие важные параметры. Для этого в оценке предоперационной летальности и осложнений используются такие оценочные шкалы, как P-POSSUM, CR-POSSUM, ACPGBI-CRC.

Шкала P-POSSUM учитывает показатели крови, кардиопульмональные заболевания, результаты электрокардиографии, объем операции. Ее недостатком является тот факт, что она не учитывает тип операции на кишке и прогнозирует периоперационные риски для больных с доброкачественными заболеваниями ободочной и прямой кишки (дивертикулит, колит). Для оценки рисков летальности при KPP разработана ее модификация — CR-POSSUM, которая учитывает 6 физиологических и 4 хирургических оценочных параметра, включая стадию заболевания, но не может прогнозировать риски на дооперационном этапе из-за необходимости учета хирургических параметров (кровопотери, объема операции, контаминации брюшины). Также она не имеет уточнения объемов операции на кишке [62]. Некоторые исследования показали, что шкалы POSSUM переоценивают летальность [63, 64].

Ассоциацией колопроктологов Великобритании и Ирландии во главе с P. Tekkis и J. Smith в 2003 г. была разработана шкала ACPGBI-CRC для оценки рисков летальности после операции у пациентов с KPP еще на дооперационном этапе. Эта шкала с доказанной высокой чувствительностью и специфичностью относительно KPP по сравнению со шкалами POSSUM учитывает возраст больного, класс ASA, стадию онкологического заболевания, объем и срочность планируемой операции, определяет летальность в течение 30 дней после операции. Стоит отметить, что при оценке рисков летальности у пациентов со злокачественными заболеваниями ACPGBI-CRC показала лучший результат по сравнению со шкалами POSSUM при выполнении как плановых, так и экстренных вмешательств [62]. Однако кроме шкалы P-POSSUM ни один из калькуляторов не прогнозирует рисков осложнений. Поэтому для определения рисков летальности и осложнений перед операцией у пожилых пациентов необходимо использовать и шкалу CACI, и P-POSSUM, и ACPGBI-CRC.

Прогнозирование рисков комбинированного лечения

Немаловажной является оценка риска проведения ХЛТ у пожилых больных. К сожалению,

для лучевой терапии нет оценочных шкал, позволяющих определить риск развития радиационно-индуцированных осложнений. Для назначения же химиотерапевтического лечения A. Hurria и соавт. в рамках клинических исследований совместно с Cooperative Group Clinical Cancer Trials разработали калькулятор оценки риска развития химиотерапевтической токсичности, который, кроме пола, возраста и антропометрических данных пациента, включает отражение социально-демографических показателей, тип опухоли, результаты лабораторных анализов (гемоглобин, клиренс креатинина) и ВГО, количество предполагаемых агентов химиотерапии и предполагаемую дозировку препаратов. В зависимости от этих данных рассчитывается индивидуальный риск токсичности химиотерапии в процентном выражении, и клиницист может принять решение о выборе схемы лечения. Результаты исследования по разработке этого калькулятора были определены Американским обществом клинической онкологии как одно из важнейших клинических достижений 2012 г. в онкологической практике [65, 66].

После проведения ВГО и определения пациента в ту или иную группу риска возможных осложнений (при выявлении тяжелой сопутствующей патологии, имеющей риск декомпенсации на любом из этапов обследования и лечения) необходимо направить его на соответствующую реабилитацию с привлечением других специалистов (реабилитолога, диетолога, психолога, геронтолога, обеспечение индивидуальной сиделки при необходимости). После компенсации сопутствующих заболеваний и подготовки пациента к лечению проводится повторная ВГО и принимается окончательное решение о выборе метода лечения в соответствии с выявленной патологией (комплексное, только хирургическое или паллиативное).

Заключение

На сегодняшний день уровень помощи гериатрическим больным KPP недостаточен во всем мире, в том числе и в России. Радикальное лечение должно быть применено в отношении всех пациентов независимо от возраста в соответствии с международными руководствами и национальными рекомендациями, поскольку обеспечивает лучший прогноз.

Отказ пожилым пациентам в комплексном лечении из-за опасения развития тяжелых осложнений приводит к увеличению числа запущенных случаев заболевания и, как следствие, к ухудшению онкологических результатов. Отсутствие единого взгляда, недостаточное количество руководств по оценке и тактике лечения гериатрических больных делает актуальной разработку новых протоколов их ведения.

Оценка статуса коморбидности пожилых пациентов и рисков хирургического и комбинированного

лечения КРР возможна только при участии мультидисциплинарной команды.

ВГО функциональных резервов организма способствует определению биологического возраста пациента, выявлению гериатрических синдромов, принятию мер по предотвращению их декомпенсации и степени их возможного влияния на риск возникновения осложнений при ХЛТ и хирургическом лечении, выработке оптимальной терапевтической тактики с учетом индивидуальных особенностей гериатрического больного.

Необходимо выполнять все этапы ВГО пациентов, желательно с 1-го дня обращения. После ВГО функционального и физического статуса и прогнозирования рисков возможно проведение комплексного лечения

КРР пожилым больным, что приведет к улучшению онкологических результатов.

Учитывая невысокую ожидаемую продолжительность жизни пожилых больных КРР, при принятии решения о методе лечения необходимо иметь в виду, что для данной категории качество жизни превалирует над ее продолжительностью, поэтому нужно принимать во внимание пожелания пациента.

Таким образом, выбор оптимальной лечебной тактики у пожилых онкологических пациентов — сложный и индивидуальный процесс, направленный на максимально эффективное лечение с учетом ожидаемой продолжительности жизни и имеющихся рисков развития токсических реакций и периоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Audisio R.A., Bozzetti F., Gennari R. et al. The surgical management of elderly cancer patients; recommendations of the SIOG surgical task force. *Eur J Cancer* 2004;40(7):926–38. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.01.016. PMID: 15093567.
2. Центральная база статистических данных. Федеральная служба государственной статистики. Ожидаемая продолжительность жизни в Российской Федерации. Доступно по: <http://www.gks.ru/dbscripts/cbsd/dbinet.cgi>. [Central base of statistical data. Federal state statistics service. Life expectancy in the Russian Federation. Available at: <http://www.gks.ru/dbscripts/cbsd/dbinet.cgi>. (In Russ.)].
3. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М., 2014. С. 44, 52, 53, 63. [Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2012. Eds.: M.I. Davydov, E.M. Aksel'. Moscow, 2014. Pp. 44, 52, 53, 63. (In Russ.)].
4. Latkauskas T., Rudinskaitė G., Kurtinaitis J. et al. The impact of age on post-operative outcomes of colorectal cancer patients undergoing surgical treatment. *BMC Cancer* 2005;5:153. DOI: 10.1186/1471-2407-5-153. PMID: 16324216.
5. Papamichael D., Audisio R., Horiot J.-C. et al. Treatment of the elderly colorectal cancer patient: SIOG expert recommendations. *Ann Oncol* 2009;20(1):5–16.
6. Ellis G., Langhorne P. Comprehensive geriatric assessment for older hospital patients. *Br Med Bull* 2004;71:45–59. DOI: 10.1093/bmb/ldh033. PMID: 15684245.
7. Sanoff H.K., Goldberg R.M. Colorectal cancer treatment in older patients. *Gastrointest Cancer Res* 2007;1(6):248–53. PMID: 19262903.
8. Ramesh H.S., Pope D., Gennari R., Audisio R.A. Optimising surgical management of elderly cancer patients. *World J Surg Oncol* 2005;3(1):17. DOI: 10.1186/1477-7819-3-17. PMID: 15788092.
9. Sun W. Management and outcome of colorectal cancer in elderly patients. *Clin Colorectal Cancer* 2003;3(3):172–3. DOI: 10.1016/S1533-0028(11)70085-8. PMID: 14706176.
10. Kravitz R., Reuben D., Davis J. et al. Geriatric home assessment after hospital discharge. *J Am Geriatr Soc* 1994;42(12):1229–34. PMID: 7983283.
11. Fabacher D., Josephson K., Pietruszka F. et al. An in-home preventive assessment program for independent older adults: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 1994;42(6):630–8. PMID: 8201149.
12. Alessi C.A., Stuck A.E., Aronow H.U. et al. The process of care in preventive in-home comprehensive geriatric assessment. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:1044–50. PMID: 9288009.
13. Silverman M., Musa D., Martin D.C. et al. Evaluation of outpatient geriatric assessment: a randomised multi-site trial. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:733–40. PMID: 7602022.
14. Passik S.D., Dugan W., McDonald M.V. et al. Oncologists' recognition of depression in their patients with cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1594–600. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.4.1594. PMID: 9552071.
15. Sargent D.J., Patiyl S., Yothers G. et al. End points for colon cancer adjuvant trials: observations and recommendations based on individual patient data from 20,898 patients enrolled onto 18 randomized trials from the ACCENT group. *J Clin Oncol* 2007;25(29):4569–74. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.4323. PMID: 17876008.
16. Benson A.B. 3rd, Venook A.P., Cederquist L. et al. Colon cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15(3):370–98. PMID: 28275037.
17. Kenisand C., Wildiers H., Wedding U. et al. Practice guideline. Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) in oncological patients. 2011.
18. Decoster L., Van Puyvelde K., Mohile S. et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Ann Oncol* 2015;26(2):288–300. DOI: 10.1093/annonc/mdl210.
19. Burhenn P.S., McCarthy A.L., Begue A. Geriatric assessment in daily oncology practice for nurses and allied health care professionals: Opinion paper of the Nursing and Allied Health Interest Group of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *J Geriatr Oncol* 2016;7(5):315–24. DOI: 10.1016/j.jgo.2016.02.006.
20. Tan K.Y., Kawamura Y., Mizokami K. et al. Colorectal surgery in octogenarian patients — outcomes and predictors of morbidity. *Int J Colorectal Dis* 2009;24(2):185–9. DOI: 10.1007/s00384-008-0615-9.
21. 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. PMID: 8439216.
22. 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. PMID: 11443835.
23. Bozzetti F., Forbes A. The ESPEN clinical practice Guidelines on Parenteral Nutrition: present status and perspectives for future research. *Clin Nutr* 2009;28(4):359–64. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.05.010.
24. von Meyenfeldt M.F., Meijerink W.J., Roufflard M.M. et al. Perioperative nutritional support: a randomized clinical trial. *Clin Nutr* 1992;11(4):180–6. PMID: 16839996.
25. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med* 1991;325(8): 525–32. DOI: 10.1056/NEJM199108223250801. PMID: 1906987.
26. Detsky A.S., Baker J.P., O'Rourke K., Goel V. Perioperative parenteral nutrition: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1987;107(2):195–203. PMID: 3111322.
27. Bozzetti F., Gavazzi C., Miceli R. et al. Perioperative total parenteral nutrition in malnourished gastrointestinal cancer patients: a randomized clinical trial. *J Parenter Enteral Nutr* 2000;24(1):7–14. DOI: 10.1177/014860710002400107. PMID: 10638466.
28. 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. DOI: 10.1007/s00268-005-0657-x. PMID: 16794908.
29. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Rectal Cancer. Version 2.2017. NCCN Evidence Blocks. 2017.
30. Давыдов М.И. Онкология. Клинические рекомендации. М., 2015. С. 83. [Davydov M.I. Oncology. Clinical guidelines. Moscow, 2015. P. 83. (In Russ.)].
31. Glimelius B., Tivet 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.
32. 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. PMID: 19812868.
33. Vellas B., Guigoz Y., Garry P.J. et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition* 1999;15(2):116–22. PMID: 9990575.
34. Nanayakkara C., Lekamwasam S. Validity of the 5-item Barthel Index in the assessment of physical dependence in the elderly. *Asian J Gerontol Geriatr* 2015;10(2):79–82.
35. Barberger-Gateau P., Commenges D., Gagnon M. et al. Instrumental Activities of Daily Living as a screening tool for cognitive impairment and dementia in elderly community dwellers. *J Am Geriatr Soc* 1992;40(11):1129–34. PMID: 1401698.
36. Dunn J., Lynch B., Rinaldis M. et al. Dimensions of quality of life and psychosocial variables most salient to colorectal cancer patients. *Psychooncology* 2006;15(1):20–30. DOI: 10.1002/pon.919. PMID: 15929055.
37. Carmack C.L., Basen-Engquist K., Yuan Y. et al. Feasibility of an expressive-disclosure group intervention for post-treatment colorectal cancer patients: results of the Healthy Expressions study. *Cancer* 2011;117(21):4993–5002. DOI: 10.1002/cncr.26110.
38. Graça Pereira M., Figueiredo A.P., Fincham F.D. Anxiety, depression, traumatic stress and quality of life in colorectal cancer after different treatments: A study with Portuguese patients and their partners. *Eur J Oncol Nurs* 2011;16(3):227–32. DOI: 10.1016/j.ejon.2011.06.006.
39. Potash M., Breitbart W. Affective disorders in advanced cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002;16(3):671–700. PMID: 12170575.
40. Berardi D., Menchetti M., De Ronchi D. et al. Late-life depression in primary care: A nationwide Italian epidemiological survey. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(1):77–83. PMID: 12028250.
41. Cassem E.M. Depressive disorders in the medically ill: an overview. *Psychosomatics* 1995;36(2):S2–10. DOI: 10.1016/S0033-3182(95)71698-X. PMID: 7724710.
42. Schneider G., Kruse A., Nehen H.G. et al. The prevalence and differential diagnosis of subclinical depressive syndromes in inpatients 60 years or older. *Psychother Psychosom* 2000;69(5):251–60. DOI: 12404. PMID: 10965290.
43. Vanitallie T.B. Subsyndromal depression in the elderly: underdiagnosed and undertreated. *Metabolism* 2005;54(5 Suppl 1): 39–44. DOI: 10.1016/j.metabol.2005.01.012. PMID: 15877312.
44. Lyness J.M., King D.A., Cox C. et al. The importance of subsyndromal depression in older primary care patients: prevalence and associated functional disability. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:757–8. PMID: 10366161.
45. Jogerst G. J., Zheng S., Vanderlip E. Predictors of Treatments Acceptable to Patients for Late-Life Depression. *ScientificWorldJournal* 2013;2013:207493. DOI: 10.1155/2013/207493.
46. Zabora J., Brintzenhofesoc K., Curbow B. et al. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology* 2001;10(1):19–28. PMID: 11180574.
47. Miranda D.O., Soares de Lima T.A., Azevedo L.R. et al. Proinflammatory cytokines correlate with depression and anxiety in colorectal cancer patients. *Bio Med Res Int* 2014;2014:739650. DOI: 10.1155/2014/739650.
48. Yesavage J.A., Brink T.L., Rose T.L. et al. Development and validation of a Geriatric Depression Screening Scale. *J Psychiatr Res* 1983;17(1):37–49. PMID: 7183759.
49. Huppert F.A., Kopelman M.D. Rates of forgetting in normal aging: a comparison with dementia. *Neuropsychology* 1989;27(6):849–60. PMID: 2755593.
50. Kopelman M.D. Amnesia: organic and psychogenic. *Br J Psych* 1987;150:428–42. PMID: 3311268.
51. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н. Яхно. М., 2002. С. 85. [Damulin I.V. Alzheimer's disease and vascular dementia. Ed. N.N. Yakhno. Moscow, 2002. P. 85. (In Russ.)].
52. Larrabee G.J., Crook T.M. 3rd. Estimated prevalence of age associated memory impairment derived from standardized tests of memory function. *Int Psychogeriatr* 1994;6(1):95–104. PMID: 8054499.
53. Захаров В.В. Когнитивные нарушения в неврологической практике. Трудный пациент 2005;(5):15–8. [Zakharov V.V. Cognitive disorders in neurological practice. *Trudnyy patsient* = Difficult Patient 2005;(5):15–8. (In Russ.)].
54. Alzheimer's disease: biology, diagnosis and therapeutics. Eds.: K. Iqbal, B. Winblad, T. Nishimura et al. 1997.
55. Lovenstone S., Gauthier S. Management of dementia. London: Martin Dunitz, 2001. P. 201.
56. Wronski M., Arbit E. Resection of brain metastases from colorectal carcinoma in 73 patients. *Cancer* 1999;85(8): 1677–85. PMID: 10223560.
57. Hammoud M.A., McCutcheon I.E., El-souki R. et al. Colorectal carcinoma and brain metastasis: distribution, treatment, and survival. *Ann Surg Oncol* 1996;3(5):453–63. PMID: 8876887.
58. Awan S., Shahbaz N., Akhtar S.W. et al. Validation Study of the Mini-Mental State Examination in Urdu Language for Pakistani Population. *Open Neurol J* 2015;9:53–8. DOI: 10.2174/1874205X01509010053.
59. Charlson M., Szatrowski T.P., Peterson J., Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994;47(11):1245–51.

60. Frenkel W.J., Jongerius E.J., Mandjes-van Uiter M.J. et al. Validation of the Charlson Comorbidity Index in acutely hospitalized elderly adults: a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(2):342–6. DOI: 10.1111/jgs.12635.
61. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., McKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987;40(5):373–83. PMID: 3558716.
62. Teeuwen P.H., Bremers A.J., Groenewoud J.M. et al. Predictive value of POSSUM and ACPGBI scoring in mortality and morbidity of colorectal resection: a case-control study. *J Gastrointest Surg* 2011;15(2):294–303. DOI: 10.1007/s11605-010-1354-0.
63. Brooks M.J., Sutton R., Sarin S. Comparison of Surgical Risk Score, POSSUM and p-POSSUM in higher-risk surgical patients. *Br J Surg* 2005;92(10):1288–92. DOI: 10.1002/bjs.5058. PMID: 15981213.
64. Slim K., Panis Y., Alves A. et al. Predicting postoperative mortality in patients undergoing colorectal surgery. *World J Surg* 2006;30(1):100–6. DOI: 10.1007/s00268-005-0081-2. PMID: 16369701.
65. Hurria A., Togawa K., Mohile S.G. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2011;29(25):3457–65. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.7625.
66. Hurria A., Cirincione C.T., Muss H.B. et al. Implementing a Geriatric Assessment in Cooperative Group Clinical Cancer Trials: CALGB 360401. *J Clin Oncol* 2011;29(10):1290–6. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.6985.

Методы реконструкции промежностных ран после брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. Обзор литературы

С.С. Гордеев, В.А. Иванов, Д.В. Кузьмичев, Р.И. Тамразов, А.О. Расулов

Отделение хирургическое № 3 (проктологическое) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

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

Проблема закрытия раневого дефекта после брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки по поводу онкологических заболеваний до сих пор не решена. Формирование первичного шва на промежностной ране может привести к множеству послеоперационных осложнений: сероме, абсцессу, несостоятельности раны с последующей промежностной грыжей. Химиолучевая терапия как стандарт лечения местно-распространенного рака прямой кишки или анального канала не улучшает результаты лечения ран промежности и удлиняет сроки их заживления. На сегодняшний день у хирурга-онколога имеется ряд реконструктивно-пластических методик для улучшения как непосредственных, так и отдаленных функциональных результатов лечения. В статье рассмотрены наиболее распространенные техники как алло-, так и аутотрансплантации, оценены и проанализированы достоинства и недостатки различных методик.

Ключевые слова: колоректальный рак, брюшно-промежностная экстирпация, аутопластика, аллопластика, лоскут

DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-2-53-59

Methods of reconstruction of perineal wounds after abdominoperineal resection. Literature review

S.S. Gordeev, V.A. Ivanov, D.V. Kuz'michev, R.I. Tamrazov, A.O. Rasulov

Surgical Department No. 3 (Proctological), N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

The problem of wound closure after abdominoperineal resection to treat oncological diseases remains unsolved. Formation of a primary suture in the perineal wound can lead to multiple postoperative complications: seroma, abscess, wound disruption with subsequent perineal hernia. Chemoradiation therapy as a standard for locally advanced rectal or anal cancer doesn't improve results of treatment of perineal wounds and increases duration of their healing. Currently, surgeons have several reconstructive and plastic techniques to improve both direct and long-term functional treatment results. In the article, the most common methods of allo- and autotransplantation are considered, benefits and deficiencies of various techniques are evaluated and analyzed.

Key words: colorectal cancer, abdominoperineal resection, autotransplantation, allotransplantation, flap

Введение

Согласно рекомендациям NCCN стандартом хирургического лечения местно-распространенного рака нижнеампулярного отдела прямой кишки и рака анального канала является брюшно-промежностная экстирпация (БПЭ) прямой кишки [1, 2]. С учетом прогресса в хирургической технике (стандартизованная тотальная мезоректумэктомия и цилиндрическая БПЭ [3] вместо классической), комбинируя методы лечения (химиолучевая терапия, адъювантная химиотерапия), онкологам удается добиваться все более высоких результатов терапии, однако появляются и новые проблемы: если раньше после классической БПЭ извлеченный препарат имел вид песочных часов и объем извлеченных тканей был сравнительно невелик, то при выполнении экстраlevatorной БПЭ в малом тазу формируется значительная полость, что влечет за собой риск развития как воспалительных

процессов [4, 5], так и формирования промежностной грыжи [6]. Несмотря на, казалось бы, давний срок существования проблемы, вопрос о пластике дефекта после БПЭ до сих пор открыт. Возможность выбора оптимального метода реконструкции промежности снижает частоту послеоперационных осложнений, укорачивает время нахождения пациента в стационаре, что в конечном итоге благотворно сказывается не только на здоровье пациента, но и на экономической составляющей самого лечебного учреждения. Ниже мы рассмотрим наиболее распространенные методы закрытия дефекта промежности, их недостатки и достоинства, а также попытаемся выбрать наиболее оптимальную технику.

Аутопластика раны

Первичный шов промежностной раны. Прежде всего, стоит разделить методы пластики на замещение

местными тканями и различные реконструктивные техники (ауто- и аллотрансплантация). Формирование первичного шва на ране промежности — наиболее простой метод закрытия дефекта. Эту технику еще в 1975 г. описали Т.Т. Irvin и соавт. [7], предложившие сразу 3 метода закрытия дефекта. В 1-м случае проводили ушивание тазовой брюшины, постановку пресакральных дренажей, промежностную рану стягивали сверху и снизу, а среднюю ее треть оставляли открытой и тампонировали. Вторая методика заключалась в ушивании тазовой брюшины, постановке пресакральных дренажей и послойном ушивании раны промежности (отдельно клетчатки и кожи). Третий метод отличался от 2-го тем, что тазовую брюшину не ушивали. Авторы отмечали, что полное закрытие раны чаще отмечалось при использовании 2-го и 3-го методов (через 3 мес после операции — у 66,7 и 68,4 % соответственно против 30,4 % случаев у 1-го метода; через 6 мес после операции — у 80,6 и 82,9 % соответственно против 65,2 %). В 1985 г. R.G. Tompkins и соавт. в своем исследовании использовали в качестве материала для пластики леваторы (последние пересекали близко к кишке, а после удаления препарата сшивали). После лечения только у 2 % пациентов наблюдались осложнения (гематома в малом тазу). Авторы указывают, что за 5,3 года (средний период наблюдения) ни у кого из больных грыжа промежности не развилась [8].

Оментопластика. «Мостиком» к аллотрансплантационным техникам явилась методика оментопластики, предложенная в 1970 г. C.V. Ruckley и соавт. [9], основанная на оментопластике в урологии [10]. M.L. Rice и соавт. [11] в своей работе поставили задачу оценить методику в ретроспективном исследовании. Из 20 пациентов 1 умер на 5-й день из-за инфаркта миокарда, у всех остальных удалось добиться полного закрытия раневого дефекта, а средняя продолжительность койко-дней составила 17 сут, полное закрытие раны происходило через 1 мес. Исследователи не указали данных о каких-либо инфекционных осложнениях. Попытку оценить целесообразность выполнения оментопластики предприняли P.J. Nilsson и соавт. в 2006 г. [12]. В систематическом обзоре литературы авторы так и не смогли найти убедительных фактов в пользу использования метода по причине отсутствия исследований с высокой доказательностью. Однако при рассмотрении имеющихся были выделены достойные внимания факты: помимо очевидных ограничений применения метода у пациентов, перенесших оментэктомию, данная операция мало применима у пациентов с выраженным спаечным процессом в брюшной полости; подобная техника может приводить к кровотечению из сальника, некрозу пряди сальника с последующим перитонитом и к ущемлению петель кишки у основания сальника [13, 14]. В проспективном исследовании J.M. Nau и соавт. показали

достоверное увеличение частоты несостоятельности раны промежности при использовании оментопластики (25 % в группе с оментопластикой против 2,9 % в группе без нее; $p = 0,04$) [15]. Однако в одном из рассмотренных исследований была выявлена достоверная разница в полном закрытии промежностной раны на сроке 6 мес после операции (95 % в группе с оментопластикой против 75 % в группе без нее, $p < 0,05$) [14]. К позитивным в отношении оментопластики выводам приходит коллектив S. Killeen и соавт. [16]. Ученые из Ирландии проанализировали 14 исследований: по данным 4 из них с контрольной группой удалось получить достоверную разницу в частоте заживления промежностных ран: 62,7 % в группе с оментопластикой и 50,1 % без нее ($p = 0,05$). Также время до заживления раны у пациентов с оментопластикой составило 23 сут по сравнению с 79 сут у больных без нее ($p = 0,005$).

Говоря об аутопластике, конечно же, подразумевают различные виды реконструктивных операций с использованием кожно-мышечных лоскутов. Наиболее часто применяют следующие виды перемещенных лоскутов: VRAM-лоскут (на основе прямой мышцы живота), лоскут из тонкой/нежной мышцы, лоскут из большой ягодичной мышцы, лоскут из малой ягодичной мышцы.

Лоскут на основе прямой мышцы живота. Впервые замещение дефекта промежности лоскутом из прямой мышцы живота предложили H.S. Shukla и L.E. Hughes в 1984 г. [17]. Кожно-мышечный лоскут выкраивают из прямой мышцы живота, питающей ножкой является нижняя надчревная артерия. Далее лоскут разворачивают и устанавливают в ране, что позволяет восстановить не только плоскостной, но и объемный дефект. В доступных источниках литературы существует большое количество работ, посвященных изучению эффективности подобной техники, но, к сожалению, большинство исследований носят ретроспективный характер.

Мы остановимся на исследованиях с наибольшим числом пациентов и проспективных исследованиях. В 2005 г. Chessin и соавт. провели когортное проспективное исследование, сравнив 2 группы пациентов, которым были выполнены БПЭ после лучевой терапии: в 1-й группе формировали первичный шов без пластики промежностной раны ($n = 59$), во 2-й выполняли пластику дефекта VRAM-лоскутом ($n = 19$). По данным исследования, в группе с аутопластикой осложнения после операции наблюдались у 15,8 % пациентов, в группе с первичным закрытием дефекта — у 44,1 % ($p = 0,03$). Медиана времени до закрытия дефекта в группе с аутопластикой составила 43 (15–225) сут, в группе без аутопластики — 39,5 (15–1035) сут ($p = 0,4$). Закрытие дефекта зарегистрировано у всех пациентов в группе с VRAM-лоскутом и у 98 % в группе с первичным закрытием.

В 2008 г. С.Е. Butler и соавт. опубликовали похожую работу (все пациенты также получали химиолучевую терапию перед операцией). В группе с пластикой VRAM-лоскутом анализировали данные 35 пациентов, в группе без пластики — 76 больных [18]. Авторы отмечают, что по частоте осложнений в целом между группами разницы не было (46 % против 46 %), однако в группе с VRAM-лоскутом достоверно реже регистрировали развитие абсцессов (9 % против 37 %; $p = 0,002$), несостоятельности швов раны (9 % против 30 %; $p = 0,014$), также в группе с аутопластикой реже требовалось дополнительное дренирование раны по поводу воспалительных осложнений (3 % против 25 %; $p = 0,003$). Также исследователи сообщили, что достоверной разницы по частоте возникновения осложнений в области лапаротомной раны не наблюдалось, однако в работе не отмечены сроки закрытия промежностных ран, равно как и частота полных закрытий. Авторы не зарегистрировали достоверной разницы в частоте формирования промежностных грыж.

В 2009 г. была опубликована работа J.H. Lefevre и соавт. [19], сравнивающая данные пациентов, перенесших БПЭ (84 % была проведена лучевая терапия), которым для закрытия промежностной раны использовали VRAM-лоскут ($n = 43$), и больных, которым выполняли первичное закрытие дефекта, но с оментопластикой, если большой сальник был сохранен ($n = 52$). В группе с пластикой VRAM-лоскутом умерли 2 пациента (от сепсиса: у 1 — неуточненного генеза, у 2-го — после воспаления промежностной раны), в то время как в группе с первичным закрытием летальных исходов не отмечено. В обеих группах были зарегистрированы послеоперационные осложнения, также в некоторых случаях потребовались повторные вмешательства, однако достоверной разницы в частоте этих событий отмечено не было (у 28,8 % пациентов с первичным закрытием раны наблюдали послеоперационные осложнения против 32,6 % в группе с VRAM-лоскутом ($p = 0,7421$); 17,3 % пациентов в группе без аутопластики перенесли повторные операции в связи с осложнениями против 25,6 % в группе с VRAM-лоскутом ($p = 0,3248$)). Авторы получили достоверную разницу по частоте полного закрытия раны промежности: в группе с VRAM-лоскутом — у 100 %, в группе с первичным закрытием — у 88,5 % ($p = 0,0214$), промежностная грыжа отсутствовала в группе с VRAM-лоскутом, в то время как в группе без аутопластики частота ее формирования составила 15,4 % ($p = 0,0072$), достоверной разницы в осложнениях, связанных с закрытием лапаротомной раны, не отмечено. Таким образом, в данном исследовании было показано достоверное преимущество использования перемещенного лоскута из прямой мышцы живота над группой с первичным швом и оментопластикой (0 % возникновения промежностных грыж

в группе с перемещенным лоскутом против 15,4 % в группе с первичным швом; $p = 0,0072$), однако не указано число пациентов, которым выполнялась оментопластика, и не отмечено, ушивалась ли тазовая брюшина тем пациентам в контрольной группе, кому оментопластика не была выполнена.

В 2014 г. А. Toupy и соавт. провели рандомизированное проспективное исследование [20]. Аналогично описанному выше, в группы сравнения (с использованием VRAM-лоскута и без аутопластики) вошли пациенты, перенесшие БПЭ (все получали химиолучевую терапию); в каждую группу вошли по 30 больных. Исследователи разделили послеоперационные осложнения на осложнения, связанные с заживлением промежностной и лапаротомной раны, и выявили достоверно меньшую частоту развития осложнений заживления промежностной раны в группе с пластикой VRAM-лоскутом (17,2 % против 46,6 %; $p = 0,015$).

Лоскут на основе нежной мышцы. В 1965 г. J.B. Graham предложил технику использования *m. gracilis* для формирования перемещенного лоскута для закрытия ректовагинальных свищей после облучения малого таза [21]. В 1975 г. эту технику для закрытия промежностных дефектов после колопроктэктомии адаптировали L. Bartholdson и L. Hulten [22]. Методика заключается в выделении кожно-мышечного (или только мышечного) лоскута медиальной поверхности бедра на сосудистой ножке в проксимальной части мышцы (как правило, ветвь бедренной артерии) и проведении лоскута к дефекту с последующей фиксацией в ране. Эта техника применяется по сей день, однако оценка ее эффективности весьма затруднительна по причине малого числа проведенных исследований [23–25]. В 1999 г. D. Shibata и соавт. [24] в проспективной работе сравнивали заживление промежностных ран у больных, перенесших предоперационную химиолучевую терапию и БПЭ с первичным закрытием дефекта ($n = 16$) и с использованием *gracilis*-лоскута ($n = 24$). Авторы выявили достоверное снижение частоты значительных послеоперационных осложнений при использовании аутопластики (12 % против 46 % в группе с первичным закрытием; $p = 0,028$). В 2007 г. была опубликована работа P. Persichetti и соавт. [23], в которой также оценивались результаты лечения пациентов после БПЭ (всем больным проводили лучевую терапию до операции) с выполнением пластики *gracilis*-лоскутом ($n = 10$) и без аутопластики ($n = 25$). Авторы использовали как мышечные, так и кожно-мышечные лоскуты, двусторонние и односторонние, и пришли к выводу, что пластика раны *gracilis*-лоскутом достоверно снижает частоту тяжелых послеоперационных осложнений (0 % против 44 % в группе без аутопластики; $p = 0,03339$).

Лоскут на основе большой ягодичной мышцы. Впервые технику замещения дефекта промежностной раны лоскутом из большой ягодичной мышцы

применили W.L. Baird и соавт. [26]; она заключается в иссечении кожи и подкожной клетчатки в проекции большой ягодичной мышцы, разделении мышцы на медиальную и латеральную порции в зависимости от необходимого количества тканей для замещения дефекта и затем закрытии дефекта кожно-мышечным лоскутом. Техника бывает как уни-, так и билатеральной. На данный момент существует 3 работы с наибольшим количеством пациентов, описывающие результаты лечения при использовании данного метода: W.L. Gould и соавт., T. Holm и соавт. и C. Andrin и соавт. [27–29]. Частота послеоперационных осложнений после данного вида пластики доходит до 41,5 %, а полное закрытие раны происходит у 91 % пациентов. Ограничением метода является тот факт, что после операции пациенты отмечали снижение качества жизни, обусловленное болевым синдромом при длительном стоянии или сидя после операции в связи с нарушением функции большой ягодичной мышцы; в работе М.М. Нааратаки и соавт. подобные осложнения наблюдались у 63 % пациентов [30].

Нижнеягодичный перфорантный лоскут. В 2006 г., основываясь на технике D.J. Hurwitz и соавт., описавших метод трансплантации кожно-мышечного лоскута на нижней ягодичной артерии и ее перфорантных ветвях [31], J. Scheufler и соавт. разработали новый способ пластики раны промежности: нижнеягодичный перфорантный лоскут. В отличие от техники Hurwitz, предложенный метод основывается на том, что лоскут является кожно-фасциальным и трансплантируется без мышцы, а питающими сосудами являются кожные перфорантные ветви нижней ягодичной артерии [32]. В 2012 г. было проведено исследование, целью которого явилось изучение результатов применения данной техники: в работе анализировали данные 40 пациентов, из них 33 – с первичным раком прямой кишки (32 из которых прошли химиолучевое лечение) и 7 – с рецидивом рака прямой кишки (из них у 10 % возникли осложнения, потребовавшие хирургического лечения). Авторы отмечают, что время выполнения операции сопоставимо с другими видами реконструкций, но в то же время, учитывая локализацию донорских тканей, данная методика не вызывает риска развития грыжи брюшной стенки и никак не влияет на формирование стомы, а отсутствие мышцы в лоскуте не компрометирует функциональные результаты после лечения [33].

Пластика с использованием синтетических и биологических трансплантатов

Рассмотрев наиболее распространенные техники аутопластики, нельзя забывать о более новом в хронологическом отношении направлении реконструкции ран промежности – синтетических и биологических трансплантатах. Существует несколько вариантов трансплантатов, ниже мы подробно разберем их.

Аллотрансплантат на основе тефлона. В 2009 г. впервые были опубликованы результаты исследования J. Cui и соавт. по использованию синтетических материалов для закрытия дефекта раны промежности после БПЭ [34]. В исследовании приняли участие 60 пациентов, которые были разделены на 2 группы в соотношении 1:1. В 1-й группе закрытие дефекта промежности выполняли первичным швом, во 2-й – пластинами из тефлона. Как отмечают авторы, между 2 группами статистически достоверно различались такие показатели, как длительность использования мочевого катетера (9 сут против 5 сут), время до удаления дренажей (15 сут против 7,26 сут), среднее время до выписки (16,56 сут против 8,34 сут) в 1-й и во 2-й группах соответственно ($p < 0,05$) [34]. Любопытно, что M.J. Marshall и соавт. [35] в своем систематическом обзоре, ссылаясь на исследование [34], отмечают, что применение синтетических тефлоновых пластин должно быть ограничено по причине возможных инфекционных осложнений и развития спаечной непроходимости, в то время как J. Cui и соавт. сообщают, что как раз в группе с первичным швом промежности частота кишечной непроходимости составила 10 % против 0 % в группе с синтетической пластиной [34].

Биологические аллотрансплантаты. Наряду с синтетическими пластинами применяются и биологические трансплантаты. В 2005 г. впервые были представлены данные об использовании пластин из коллагена кожи свиньи [36]. В 2011 г. Н.К. Christensen и соавт. опубликовали данные проспективного исследования, сравнивавшего 2 группы пациентов после БПЭ: 33 промежностный дефект был закрыт лоскутом из большой ягодичной мышцы, 24 – коллагеновой пластиной. Грыжа промежности зарегистрирована у 21 % в группе с ягодичным лоскутом против 0 % в группе с ксенопластикой ($p < 0,01$), медиана койко-дней в группе с аутопластикой составила 14 сут, в группе с коллагеновой пластиной – 9 сут ($p < 0,05$). Частота инфекционных осложнений была ниже в группе с пластикой ягодичным лоскутом (5 % против 17 %), но не достигла статистической значимости [37]. Еще один вариант трансплантата – из подслизистой основы тонкой кишки свиньи – предложили использовать С.Л. Воереboom и соавт. [38]. В 2012 г. О. Реасокк и соавт. сравнили данные 15 пациентов после БПЭ, которым была выполнена пластика раны лоскутом на основе прямой мышцы живота, и 10 больных, которым пластику осуществляли вышеописанным трансплантатом. Авторы получили достоверное уменьшение медианы времени операции в группе с ксенопластикой (259 мин против 405 мин; $p = 0,0013$), также наблюдалась разница в медиане послеоперационных койко-дней (10 сут против 20 сут), однако она не достигла статистической значимости, а послеоперационные осложнения в обеих группах достоверно не отличались ($p = 0,37$) [39].

Еще один биологический (алло)трансплантат — человеческий бесклеточный дермальный матрикс — использовали в своей работе J.G. Nan и соавт. Они проанализировали данные 12 пациентов, 3 из которых перед БПЭ выполняли химиолучевую терапию. Авторы отмечают, что первичное закрытие раны произошло у 11 пациентов, а число койко-дней после операции составило 1–2 нед. Медиана наблюдения была 8 мес, за это время отторжения трансплантата и формирования грыжи не зарегистрировано, однако незначительные осложнения, не потребовавшие повторной операции, выявлены у половины пациентов [40]. Позднее эта же группа авторов на большем клиническом материале в рамках вторичных результатов мультицентрового исследования подтвердила достоверную разницу в частоте осложнений со стороны промежностной раны при использовании человеческого бесклеточного дермального матрикса по сравнению с закрытием раны первичным швом: 0 % против 15,7 % соответственно ($p = 0,006$) [41]. При сравнении пластики VRAM-лоскутом и аллотрансплантатом G.D. Musters и соавт. провели единственное мультицентровое проспективное рандомизированное исследование по оценке эффективности аллотрансплантации при лечении ран промежности. В группу сравнения включали пациентов, которым пластика была выполнена первичным швом. Всего в исследование вошли 104 больных. При наблюдении в течение 1 года промежностная грыжа сформировалась у 13 % пациентов в исследуемой группе, в группе сравнения — у 27 % ($p = 0,0316$) [42]. На сегодняшний день это наиболее доказательные данные по эффективности пластики ран промежности у онкологических пациентов.

Заключение

Проблема закрытия дефекта промежностной раны после БПЭ стала более актуальной после введения в практику расширенной или цилиндрической БПЭ и методики экзентерации малого таза. Наложение первичного шва на рану далеко не всегда позволяет добиться быстрого закрытия дефекта, приводит к формированию грыж промежности (с частотой до 67 % [43]) и другим, в том числе, инфекционным осложнениям. В арсенале хирургов на данный момент есть ряд методов улучшения как непосредственных, так и отдаленных функциональных результатов лечения. Несмотря на большое количество вариантов реконструктивных техник, существует немного рандомизированных контролируемых исследований, которые позволили бы поставить точку над «и» в этом вопросе; проблема замещения дефекта промежностной раны до сих пор не решена. У каждого из методов аутопластики есть свои недостатки. Использование VRAM-лоскута связано с дополнительной травмой, расширением лапаротомной раны, изменением формы живота. Лоскут из большой ягодичной мышцы не влияет на формирование стомы, равно как не может вызвать

вентральную грыжу брюшной стенки, однако несколько снижает качество жизни. Перфорантный лоскут, в свою очередь, не нарушая функциональных результатов, не способен замещать объемный дефект по причине отсутствия мышцы в своем компоненте; кроме того, для его формирования используют ткани, потенциально входящие в объем облучения, что может влиять на заживление в отсроченном периоде.

В последние 10 лет среди способов реконструкции появились и биологические трансплантаты. Несомненным преимуществом их использования является отсутствие дополнительной хирургической травмы. В то же время, закрывая пространственный дефект раны промежности, они не восполняют дефект объемный. Потенциально их использование должно снижать риск формирования промежностных грыж, но вопрос о профилактике несостоятельности раны промежности остается открытым. Спор об эффективности каждого из методов пластики может быть решен только при накоплении систематических данных.

В метаанализе С. Devulapalli и соавт. объединен опыт 10 исследований с общим числом 566 пациентов по использованию кожно-мышечных лоскутов (достаточно репрезентативными исследованиями были сочтены только работы по использованию VRAM-лоскута и *m. gracilis*). Авторы отметили достоверное снижение частоты тяжелых осложнений со стороны промежностной раны при использовании пластики: отношение рисков 3,64; 95 % доверительный интервал 1,43–7,79; $p = 0,005$ [44].

В систематическом обзоре J.D. Foster и соавт. (2012) [45] не отметили разницы в осложнениях между ауто- и аллотрансплантациями. Схожая по структуре работа была выполнена через 4 года N.N. Alam и соавт., продемонстрировавшими аналогичные результаты [46]. Оба коллектива авторов отмечают отсутствие качественно спланированных исследований, посвященных вопросам пластики раны промежности, и потенциальное преимущество аллотрансплантатов. Таким образом, на сегодняшний день существуют данные о преимуществе пластики раны промежности, но выбор оптимального метода ее выполнения не подкреплен доказательными данными и должен в первую очередь определяться опытом хирурга и техническим оснащением клиники. Результаты проведенных исследований следует интерпретировать с осторожностью. В частности, авторы не указывают информацию о значимых с точки зрения развития ряда осложнений этапах операции, в том числе об ушивании тазовой брюшины, что может отразиться на риске развития промежностных грыж.

Наилучших результатов, подкрепленных единственным доступным рандомизированным клиническим исследованием, удалось добиться при использовании пластики коллагеновыми сетками. Потенциальными преимуществами пластики биологическими транс-

плантатами являются отсутствие дополнительной травмы и незначительное удлинение времени операции.

На отечественном рынке подобным материалом являются пластины КОЛЛОСТ® (производитель ООО «БиоФАРМАХОЛДИНГ», генеральный дистрибьютор ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС»; децеллюляризованный дермальный матрикс содержащий коллаген I типа. Имеющиеся на текущий момент данные позволяют предположить, что в будущем в медицине

будут чаще использоваться биотрансплантаты: результаты лечения, по данным М.Ж. Marshall и О. Peacock, идентичны между алло- и аутоотрансплантацией [35, 46], но, что интересно, несмотря на стоимость самих пластин, которая, казалось бы, и является единственным ограничением к применению, их использование может вести к удешевлению лечения в целом за счет снижения сроков терапии ($p = 0,067$) и отсутствия дополнительной интраоперационной травмы [47].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. National Comprehensive Cancer Network. Rectal Cancer (Version 2.2016). 2016.
2. National Comprehensive Cancer Network. Anal Carcinoma (Version 2.2016). 2016.
3. West N.P., Anderin C., Smith K.J. et al. Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer. *Br J Surg* 2010;97(4):588–99. DOI: 10.1002/bjs.6916.
4. Bullard K.M., Trudel J.L., Baxter N.N., Rothenberger D.A. Primary perineal wound closure after preoperative radiotherapy and abdominoperineal resection has a high incidence of wound failure. *Dis Colon Rectum* 2005;48:438–43. DOI: 10.1007/s10350-004-0827-1. PMID: 15719190.
5. Pollard C.W., Nivatvongs S., Rojanasakul A., Ilstrup D.M. Carcinoma of the rectum. Profiles of intraoperative and early postoperative complications. *Dis Colon Rectum* 1994;37:866–74. PMID: 8076485.
6. So J.B., Palmer M.T., Shellito P.C. Postoperative perineal hernia. *Dis Colon Rectum* 1997;40:954–7. PMID: 9269813.
7. Irvin T.T., Goligher J.C. A controlled clinical trial of three different methods of perineal wound management following excision of the rectum. *Br J Surg* 1975;62(4):287–91. PMID: 1093603.
8. Tompkins R.G., Warshaw A.L. Improved management of the perineal wound after proctectomy. *Ann Surg* 1985;202(6):760–5. PMID: 4073988.
9. Ruckley C.V., Smith A.N., Balfour T.W. Perineal closure by omental graft. *Surg Gynecol Obstet* 1970;131(2):300–2. PMID: 5433848.
10. Turner-Warwick R. The use of pedicle grafts in the repair of urinary tract fistulae. *Br J Urol* 1972;44(6):644–56. PMID: 4566937.
11. Rice M.L., Hay A.M., Hurlow R.H. Omentoplasty in abdominoperineal resection of the rectum. *Aust N Z J Surg* 1992;62(2):147–9. PMID: 1586304.
12. Nilsson P.J. Omentoplasty in abdominoperineal resection: a review of the literature using a systematic approach. *Dis Colon Rectum* 2006;49(9):1354–61. DOI: 10.1007/s10350-006-0643-x. PMID: 16897330.
13. Poston G.J., Smith S.R., Baker W.N. Retrocolic pelvic omentoplasty in abdominoperineal excision of the rectum. *Ann R Coll Surg Engl* 1991;73(4):229–32. PMID: 1863044.
14. John H., Buchmann P. Improved perineal wound healing with the omental pedicle graft after rectal excision. *Int J Colorectal Dis* 1991;6:193–6. PMID: 1770285.
15. Hay J.M., Fingerhut A., Paquet J.C., Flament Y. Management of the pelvic space with or without omentoplasty after abdominoperineal resection for carcinoma of the rectum: a prospective multicenter study. The French Association for Surgical Research. *Eur J Surg* 1997;163(3):199–206. PMID: 9085062.
16. Killeen S., Devaney A., Mannion M. et al. Omental pedicle flaps following proctectomy: a systematic review. *Colorectal Dis* 2013;15:e634–45. DOI: 10.1111/codi.12394. PMID: 24034172.
17. Shukla H.S., Hughes L.E. The rectus abdominis flap for perineal wounds. *Ann R Coll Surg Engl* 1984;66(5):337–9. PMID: 6237602.
18. Butler C.E., Gundeslioglu A.O., Rodriguez-Bigas M.A. Outcomes of immediate vertical rectus abdominis myocutaneous flap reconstruction for irradiated abdominoperineal resection defects. *J Am Coll Surg* 2008;206:694–703. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.007. PMID: 18387476.
19. Lefevre J.H., Parc Y., Kerneis S. et al. Abdomino-perineal resection for anal cancer: impact of a vertical rectus abdominis myocutaneous flap on survival, recurrence, morbidity, and wound healing. *Ann Surg* 2009;250(5):707–11. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181bce334. PMID: 19801930.
20. Touny A., Othman H., Maamoon S. et al. Perineal reconstruction using pedicled vertical rectus abdominis myocutaneous flap (VRAM). *J Surg Oncol* 2014;110(6):752–7. DOI: 10.1002/jso.23692. PMID: 24962478.
21. Graham J.B. Vaginal fistulas following radiotherapy. *Surg Gynecol Obstet* 1965;120:1019–30. PMID: 14269833.
22. Bartholdson L., Hulten L. Repair of persistent perineal sinuses by means of a pedicle flap of musculus gracilis. Case report. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1975;9(1):74–6. PMID: 1162294.
23. Persichetti P., Cogliandro A., Marangi G.F. et al. Pelvic and perineal reconstruction following abdominoperineal resection: the role of gracilis flap. *Ann Plast Surg* 2007;59(2):168–72. DOI: 10.1097/01.sap.0000252693.53692.e0. PMID: 17667411.
24. Shibata D., Hyland W., Busse P. et al. Immediate reconstruction of the perineal wound with gracilis muscle flaps following abdominoperineal resection and intraoperative radiation therapy for recurrent carcinoma of the rectum. *Ann Surg Oncol* 1999;6(1):33–7. PMID: 10030413.
25. Chan S., Miller M., Ng R. et al. Use of myocutaneous flaps for perineal closure following abdominoperineal excision of the rectum for adenocarcinoma. *Colorectal Dis* 2010;12(6):555–60. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.01844.x. PMID: 19341404.
26. Baird W.L., Hester T.R., Nahai F., Bostwick J. 3rd. Management of perineal wounds following abdominoperineal resection with inferior gluteal flaps. *Arch Surg* 1990;125(11):1486–9. PMID: 2241562.
27. Gould W.L., Montero N., Cukic J. et al. The “split” gluteus maximus musculocutaneous flap. *Plast Reconstr Surg* 1994;93(2):330–6. PMID: 8310025.
28. Holm T., Ljung A., Haggmark T. et al. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg* 2007;94(2):232–8. DOI: 10.1002/bjs.5489. PMID: 17143848.

29. Anderin C., Martling A., Lagergren J. et al. Short-term outcome after gluteus maximus myocutaneous flap reconstruction of the pelvic floor following extra-levator abdominoperineal excision of the rectum. *Colorectal Dis* 2012;14(9):1060–4. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2011.02848.x. PMID: 21981319.
30. Haapamäki M.M., Pihlgren V., Lundberg O. et al. Physical performance and quality of life after extended abdominoperineal excision of rectum and reconstruction of the pelvic floor with gluteus maximus flap. *Dis Colon Rectum* 2011;54(1):101–6. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181f6e26e. PMID: 21160320.
31. Hurwitz D.J. Closure of a large defect of the pelvic cavity by an extended compound myocutaneous flap based on the inferior gluteal artery. *Br J Plast Surg* 1980;33(2):256–61. PMID: 7388214.
32. Scheufler O., Farhadi J., Kovach S.J. et al. Anatomical basis and clinical application of the infragluteal perforator flap. *Plast Reconstr Surg* 2006;118(6):1389–1400. DOI: 10.1097/01.prs.0000239533.39497.a9. PMID: 17051110.
33. Hainsworth A., Al Akash M., Roblin P. et al. Perineal reconstruction after abdominoperineal excision using inferior gluteal artery perforator flaps. *Br J Surg* 2012;99(4):584–8. DOI: 10.1002/bjs.7822. PMID: 22231559.
34. Cui J., Ma J.P., Xiang J. et al. Prospective study of reconstructing pelvic floor with GORE-TEX Dual Mesh in abdominoperineal resection. *Chin Med J (Engl)* 2009;122(18):2138–41. PMID: 19781299.
35. Marshall M.J., Smart N.J., Daniels I.R. Biologic meshes in perineal reconstruction following extra-levator abdominoperineal excision (eLAPE). *Colorectal Dis* 2012;14 Suppl 3:12–8. DOI: 10.1111/codi.12044. PMID: 23136819.
36. Murphy E.M.A., Croxford M.A., Daniel M. et al. A novel pelvic floor closure technique using porcine dermal collagen after abdomino-perineal excision of the rectum. In 2nd ECCP/EACP Joint Meeting. Bologna, Italy, 2005.
37. Christensen H.K., Nerstrom P., Tei T., Laurberg S. Perineal repair after extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2011;54:711–7. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3182163c89. PMID: 21552056.
38. Boereboom C.L., Watson N.F., Sivakumar R. et al. Biological tissue graft for pelvic floor reconstruction after cylindrical abdominoperineal excision of the rectum and anal canal. *Tech Coloproctol* 2009;13(3):257–8. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3182163c89. PMID: 21552056.
39. Peacock O., Pandya H., Sharp T. et al. Biological mesh reconstruction of perineal wounds following enhanced abdominoperineal excision of rectum (APER). *Int J Colorectal Dis* 2012;27(4):475–82. DOI: 10.1007/s00384-011-1325-2. PMID: 22006494.
40. Han J.G., Wang Z.J., Gao Z.G. et al. Pelvic floor reconstruction using human acellular dermal matrix after cylindrical abdominoperineal resection. *Dis Colon Rectum* 2010;53(2):219–23. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181b715b5. PMID: 20087098.
41. Han J.G., Wang Z.J., Qian Q. et al. A prospective multicenter clinical study of extralevator abdominoperineal resection for locally advanced low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2014;57(12):1333–40. DOI: 10.1097/DCR.000000000000235. PMID: 25379997.
42. Musters G.D., Klaver C.E.L., Bosker R.J.I. et al. Biological Mesh Closure of the Pelvic Floor After Extralelevator Abdominoperineal Resection for Rectal Cancer: A Multicenter Randomized Controlled Trial (the BIOPEX-study). *Ann Surg* 2017;265(6):1074–81. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002020. PMID: 27768621.
43. Chokshi R.J., Kuhrt M.P., Arrese D., Martin E.W. Jr. Reconstruction of total pelvic exenteration defects with rectus abdominus myocutaneous flaps versus primary closure. *Am J Surg* 2013;205(1):64–70. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2012.04.010. PMID: 22854008.
44. Devulapalli C., Jia Wei A.T., DiBiagio J.R. et al. Primary versus Flap Closure of Perineal Defects following Oncologic Resection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg* 2016;137(5):1602–13. DOI: 10.1097/PRS.0000000000002107. PMID: 26796372.
45. Foster J.D., Pathak S., Smart N.J. et al. Reconstruction of the perineum following extralevator abdominoperineal excision for carcinoma of the lower rectum: a systematic review. *Colorectal Dis* 2012;14(9):1052–9. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2012.03169.x. PMID: 22762519.
46. Alam N.N., Narang S.K., Köckerling F. et al. Biologic Mesh Reconstruction of the Pelvic Floor after Extralelevator Abdominoperineal Excision: A Systematic Review. *Front Surg* 2016;3:9. DOI: 10.3389/fsurg.2016.00009. PMID: 26909352.
47. Peacock O., Simpson J.A., Tou S.I. et al. Outcomes after biological mesh reconstruction of the pelvic floor following extra-levator abdominoperineal excision of rectum (APER). *Tech Coloproctol* 2014;18(6):571–7. DOI: 10.1007/s10151-013-1107-7. PMID: 24435472.

Лапароскопическая передняя эквисцерация органов малого таза с резекцией сигмовидной кишки (клиническое наблюдение)

А.О. Расулов, В.А. Алиев, А.И. Овчинникова, Х.Э. Джумабаев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Арсен Османович Расулов arsen69@list.ru

В клиническом наблюдении продемонстрировано успешное хирургическое лечение пациентки К. 61 года (индекс массы тела 38,4), у которой был диагностирован местно-распространенный рак сигмовидной кишки с врастанием в мочевого пузырь и матку (сT4bN2M0) с образованием толстокишечно-пузырного свища. Больной было выполнено хирургическое вмешательство в объеме лапароскопической резекции сигмовидной кишки, супралевавторной передней эквисцерации органов малого таза с формированием кондуита по Брикеру. Интраоперационная кровопотеря составила 200 мл. Течение послеоперационного периода гладкое, с применением протокола ускоренной реабилитации; больная выписана на 9-е сутки. С учетом стадии заболевания в течение 6 мес после операции проводилась адъювантная полихимиотерапия по схеме XELOX. В течение 1 года наблюдения данные за прогрессирование основного заболевания отсутствуют. Пациентка полностью реабилитирована в социальном аспекте.

Ключевые слова: эквисцерация органов малого таза, местно-распространенный рак, лапароскопическая резекция сигмовидной кишки

DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-2-60-65

Laparoscopic anterior pelvic exenteration with sigmoid colon resection (clinical observation)

A.O. Rasulov, V.A. Aliev, A.I. Ovchinnikova, Kh.E. Dzhumabaev

N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

The clinical observation demonstrates a successful surgical treatment of a 61-year-old female patient K. (body mass index 38.4) diagnosed with locally advanced sigmoid colon cancer protruded into the bladder and uterus (сT4bN2M0) with formation of a colovesical fistula. The patient underwent surgical treatment in the form of laparoscopic resection of the sigmoid colon and supralelevator anterior pelvic exenteration with formation of a Bricker conduit. Intraoperative blood loss was 200 ml. Postoperative period was smooth, with fast track rehabilitation; the patient was discharged on day 9. Considering cancer stage, the patient received XELOX as adjuvant chemotherapy for 6 months after the surgery. During a year of follow-up, no signs of disease progression were evident. The patient is fully socially rehabilitated.

Key words: pelvic exenteration, locally advanced cancer, laparoscopic resection of the sigmoid colon

Введение

Под эквисцерацией малого таза (висцероэктомия) подразумевается операция, при которой удаляются все органы малого таза единым блоком (прямая кишка, матка с придатками или предстательная железа с семенными пузырьками у женщин и мужчин соответственно, мочевого пузырь). Данный объем операции выполняется либо при местно-распространенном раке прямой кишки, мочевого пузыря, тела и шейки матки, тазовой саркоме, либо при их рецидиве. Существует разделение тазовой эквисцерации (ТЭ) на переднюю, заднюю и тотальную [1]. Под передней ТЭ подразумевается удаление мочевого пузыря, уретры, влагалища, матки и всех прилегающих тканей вплоть до стенки малого таза, включая ткани запирающих ямок; прямая кишка остается интактна. При задней эквисцерации удаляют матку, маточные трубы, яичники и прямую кишку, а также ткани между маткой и стенкой

таза; мочевого пузырь остается интактным. Тотальная ТЭ включает в себя удаление всех органов малого таза, при этом возможно оставление культи прямой кишки. В отечественной литературе принято разделять супралевавторную (наддиафрагмальную) и инфралевавторную ТЭ. Супралевавторная ТЭ представляет собой полное удаление всех органов малого таза выше тазовой диафрагмы (прямой кишки, матки с придатками и влагалища, мочевого пузыря у женщин; прямой кишки, мочевого пузыря, возможно с резекцией или удалением предстательной железы, семенных пузырьков у мужчин) единым блоком. Инфралевавторная ТЭ подразумевает полное удаление всех органов малого таза, включая леваторы, единым блоком [2].

Впервые эквисцерация малого таза была выполнена Е.М. Bricker в 1940 г. при местно-распространенном раке мочевого пузыря [3]. В России ТЭ при запущенном раке прямой кишки первым произвел И.П. Детков

в 1976 г. [4]. Эвисцерация органов таза является одной из самых сложных операций и должна выполняться в крупных специализированных клиниках. Техническая сложность ТЭ заключается не только в большом объеме удаляемых тканей, но и в травматичности и массивной интраоперационной кровопотере. После завершения резекционного этапа перед хирургом встают 3 важных вопроса: отведение (деривация) мочи, кала и закрытие полости таза. Существуют 2 альтернативных способа деривации мочи в завершение реконструктивного этапа ТЭ: наружная (уретрокутанеостомия) с формированием подвздошнокишечного или толстокишечного резервуара с выведением резервуаростомы на переднюю брюшную стенку и внутренняя, подразумевающая формирование различных удерживающих мочу гастроинтестинальных резервуаров, соединяемых с мочеиспускательным каналом (неоцистис, ортотопическая замена мочевого пузыря), и отведение мочи в прямую или сигмовидную кишку, например урето(илео)ректостомия. Недостатком последней методики является объединение фекального и мочевого путей, что может приводить к инфекционным осложнениям со стороны мочевого тракта [5, 6].

При деривации кала в завершение реконструктивного этапа ТЭ возникает проблема выбора между формированием постоянной колостомы или восстановлением непрерывности кишечника путем создания низкого колоректального или колоанального анастомоза. При технической возможности сохранения сфинктерного аппарата прямая кишка удаляется с соблюдением принципов тотальной мезоректумэктомии; операция завершается формированием анастомоза и превентивной стомы. Для восстановления накопительной функции терминальных отделов толстой кишки возможно создание тазовых толстокишечных резервуаров [7].

В настоящее время существуют и применяются различные методики пластики раны промежности. Их можно разделить на 2 основные группы: с использованием собственных тканей: *m. gracilis* [8, 9], лоскут прямой мышцы живота (VRAM-лоскут) [10, 11], ягодичная мышца [12], — или с применением различных видов ксенотрансплантатов. ТЭ относится к операциям с высоким риском осложнений. Наиболее частые из них — кишечная непроходимость, несостоятельность межкишечных и мочеточниково-кишечных анастомозов, послеоперационное кровотечение и тромбозомболические осложнения, некроз лоскута, абсцесс таза, нагноение раны, лимфокисты, пиелонефрит. Частота возникновения осложнений варьирует от 13 до 92 % [13, 14]. Наиболее тяжелыми являются осложнения со стороны реконструированных мочевыводящих путей. Летальность после ТЭ не превышает 5 % [15, 16]. Данные литературы свидетельствуют о тенденции к снижению летальности и числа

осложнений во многих ведущих клиниках мира, более того, появляются сообщения о крупных хирургических сериях ТЭ с нулевой летальностью [17, 18].

При оценке показателей онкологической эффективности — отсутствие элементов опухоли в краях резекции, число удаленных лимфатических узлов (ЛУ), отдаленные результаты (5-летняя выживаемость и безрецидивный период) — установлено, что лапароскопические вмешательства не уступают открытым резекциям [19, 20]. Использование технологий мини-инвазивной хирургии позволяет уменьшить размер операционной травмы, снизить хирургический стресс, объем кровопотери, болевой синдром, системный воспалительный ответ и частоту послеоперационных осложнений, тем самым сократить период послеоперационной реабилитации и срок пребывания в стационаре. Пятилетняя выживаемость после ТЭ для больных с первичной опухолью колеблется от 32 до 66 %, а для пациентов с рецидивом опухоли — от 0 до 23 % [2].

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 61 года, в марте 2016 г. была госпитализирована в хирургическое отделение №3 (проктологическое) РОНЦ им. Н.Н. Блохина с диагнозом местнораспространенного рака сигмовидной кишки cT4bN2M0 с вращением в мочевой пузырь, матку и формированием толстокишечно-пузырного свища.

Сопутствующие патологии: ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз аорты, гипертоническая болезнь II стадии II степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 2, бронхиальная астма, хронический гастрит, кисты левой почки, ожирение II степени (индекс массы тела 38,4).

Гистологическое заключение № 10968/2016: умеренно-дифференцированная аденокарцинома кишечного типа.

Из анамнеза: считает себя больной с февраля 2015 г., когда стала отмечать боли внизу живота, рези при мочеиспускании. Обратилась в клинику по месту жительства, где был выявлен местно-распространенный рак сигмовидной кишки с распространением на мочевой пузырь. Больная была направлена в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, где проведено уточняющее обследование.

Местный статус: живот мягкий, безболезненный, не вздут, перитонеальной симптоматики нет. Печень и периферические ЛУ не увеличены. При пальцевом исследовании прямой кишки: перианальная область не изменена, тонус сфинктера удовлетворительный, на высоте пальца органической патологии не выявлено. По данным вагинального исследования: шейка матки не изменена, свод и параметрий свободные, органической патологии не выявлено. Колоноскоп был проведен до средней трети сигмовидной кишки (25 см от ануса), где определяется дистальный край опухоли, охватывающей 3/4 окружности стенки и суживающей просвет кишки. Протяженность опухоли 6 см, глубокий перегиб за счет циркулярно растущей опухоли. По данным магнитно-резонансной

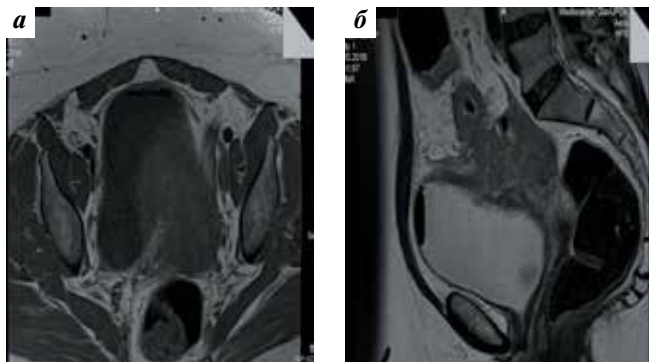


Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма органов малого таза: а — фронтальный срез; б — сагиттальный срез

Fig. 1. Pelvic magnetic resonance imaging: а — frontal plane; б — sagittal plane

томографии органов малого таза в режиме DWI (рис. 1): дистальный край опухоли определяется на 25,5 см от ануса, выше уровня *m. puborectalis* на 22 см, протяженностью 6,5 см. Опухолевая ткань инфильтрирует кишечную стенку циркулярно, с вовлечением тазовой брюшины и верхушки мочевого пузыря на участке размером 3,0 × 3,4 см, переднюю стенку матки на протяжении 3,5 см, правую широкую связку матки и маточную трубу (правый яичник на фоне опухоли не визуализируется, возможно, также вовлечен в опухолевый процесс). В мезоректальной клетчатке визуализируется не менее 5 ЛУ с гетерогенным сигналом, размером до 1,5 см. Вдоль правых наружных подвздошных сосудов имеются единичные ЛУ до 1 см в диаметре. Наименьшее расстояние до тазовой брюшины (0 мм) на 4–6 ч условного циферблата обусловлено самой опухолью. Мочевой пузырь выражено наполнен, содержимое неоднородное, с включением пузырьков воздуха. Стенка мочевого пузыря в области верхушки (опухолевой инфильтрации) утолщена. Мочеточники расширены. Передняя стенка матки инфильтрирована опухолью. По данным цистоскопии: вся задняя стенка занята буллезно-измененной тканью, характерной для инвазивной опухоли вне мочевого пузыря. Устья мочеточников также находятся в зоне буллезного воспаления. Шейка мочевого пузыря умеренно гиперемирована по нижней полуокружности. По результатам компьютерной томографии и ультразвукового исследования органов брюшной полости: печень не увеличена, данных за метастатическое поражение не выявлено. Положение, форма и размеры почек не изменены. Чашечно-лоханочная система левой почки умеренно расширена — до 3 см в поперечнике. В сигмовидной кишке определяется опухоль в виде неравномерного утолщения стенок до 1 см, мезентериальные ЛУ до 1 см. По ходу общих подвздошных сосудов регистрируются ЛУ размером до 1,0 см, парааортально слева — мелкие ЛУ до 0,7 см. По данным ультразвукового исследования почек: чашечно-лоханочные системы с обеих сторон не расширены. В левой почке визуализированы 2 кисты, размерами 3,7 и 2,7 см. При рентгенологическом исследовании органов

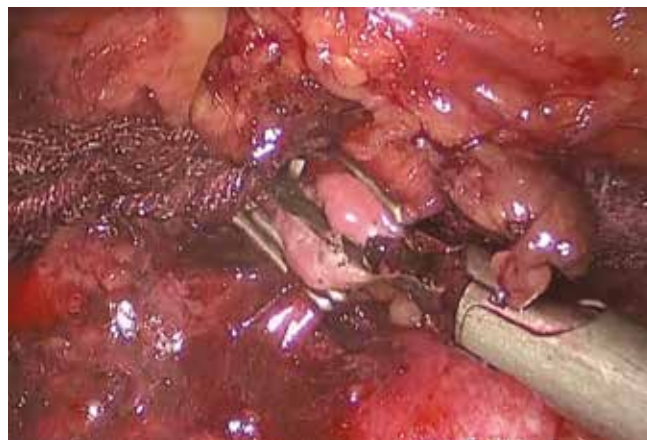


Рис. 2. Клипирование и пересечение нижней брыжеечной артерии

Fig. 2. Clipping and transection of the inferior mesenteric artery

грудной клетки данных за отдаленные метастазы в легких не выявлено. Опухолевые маркеры: раково-эмбриональный антиген — 5,53 нг/л, СА-19-9 — 12,3 Ед/мл, СА-125 — 8,29 Ед/мл.

При госпитализации у больной отмечены лейкоцитурия, бактериурия (по Нечипоренко 1000000 ед./мл), лейкоцитоз $16,7 \times 10^9$ /л, лихорадка до 38 °С, по поводу чего была проведена антибиотикотерапия.

Пациентке были выполнены лапароскопическая резекция сигмовидной кишки и супралеаторная передняя эвисцерация органов малого таза с формированием кондута по Брикеру (от 13.04.2016).

После установления троакаров осмотрена брюшная полость: отдаленных метастазов не выявлено. Опухоль сигмовидной кишки локализуется в ее средней трети, врастает в верхушку и заднюю стенку мочевого пузыря, тело матки. Опухолевый конгломерат имеет размер около 12 см в поперечнике, ограниченно подвижен. После клипирования и пересечения нижней брыжеечной артерии у основания (рис. 2) была произведена медиолатеральная мобилизация нисходящей и сигмовидной кишки, визуализирована нижняя брыжеечная вена, пересечена аппаратом Ligasure у связки Трейтца, после чего завершена мобилизация селезеночного изгиба ободочной кишки. Прямая кишка мобилизована: последовательно выделена по задней, левой, правой стенкам до уровня верхнеампулярного отдела. Сигмовидная кишка пересечена на границе с проксимальной третью. Последовательно скелетизированы левые и правые наружные подвздошные сосуды, мочеточники пересечены (рис. 3), мобилизована передняя стенка мочевого пузыря до уровня мочеполовой диафрагмы. Последовательно слева и справа продолжена мобилизация органокомплекса по боковым стенкам. После установки манипулятора CLERMONT в цервикальный канал, пересечения маточных сосудов, аппаратом Harmonic пересечена уретра с мочевым катетером, циркулярно на манипуляторе пересечено влагалище, ушито непрерывным швом. Выполнена нижнесрединная мини-лапаротомия (длина

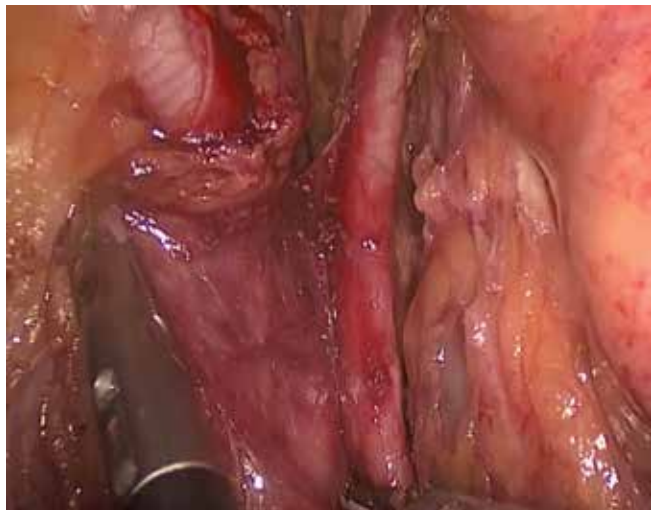


Рис. 3. Визуализация мочеточника

Fig. 3. Ureter visualization

разреза 12 см), извлечен органокомплекс, состоящий из сигмовидной кишки с опухолью, прорастающей в тело матки (в комплексе также придатки матки), мочевой пузырь. Извлечены резецированная проксимальная треть сигмовидной кишки и терминальная петля подвздошной кишки, сформирован межтонкокишечный антиперистальтический анастомоз «бок-в-бок». Извлечены свободные концы обоих мочеточников, сформировано уретероподвздошное соустье по Уоллесу (рис. 4). Мини-доступ ушит через все слои, повторно сформирован карбоксиперитонеум, аппаратный колоректальный анастомоз «конец-в-конец». Проведена воздушно-водная проба — отрицательная. В полость таза установлены 2 дренажа, выведенные через 12 мм троакарные доступы в левой и правой подвздошных областях. После мини-лапаротомии в правой подвздошной области сегмент подвздошной кишки с уретеротонкокишечным соустьем выведен на переднюю брюшную стенку. Сформирована уростома по Брикеру (рис. 5).

Время операции составило 480 мин, кровопотеря — 200 мл. Послеоперационное ведение осуществлялось по протоколу ускоренного восстановления (enhanced recovery after surgery, ERAS): на 1-е сутки больная переведена из отделения реанимации и интенсивной терапии в хирургическое отделение, активизирована; энтеральное питание начато на следующие сутки после операции. Газы отошли на 2-е сутки, стул — на 3-и сутки, естественным путем. Уростома функционирует. На 9-е сутки больная выписана в удовлетворительном состоянии.

Морфологическое заключение (после операции) № 14420/2016: в едином блоке присланы кишка, матка с придатками и мочевой пузырь (рис. 6). Толстая кишка длиной до 30 см, с брыжейкой. На расстоянии 9 и 15 см от краев резекции определяется опухолевый узел, циркулярно охватывающий всю толщу стенки кишки на протяжении 6 см, имеет строение умеренно-дифференци-



Рис. 4. Формирование уретеротонкокишечного соустья

Fig. 4. Formation of an enterovesical junction



рованной аденокарциномы, прорастающей всю толщу стенки кишки, с инфильтрацией в прилежащую жировую клетчатку. Край резекции влагалища — без элементов опухолевого роста. Шейка матки покрыта цилиндрическим и многослойным плоским эпителием с наботковыми



Рис. 5. Окончательный вид послеоперационной раны

Fig. 5. Final view of the postoperative wound



Рис. 6. Удаленный органокомплекс (сигмовидная кишка, матка с придатками, мочевого пузыря единым блоком)

Fig. 6. Removed organs (sigmoid colon, uterus with adnexa, bladder in a single block)

кистами. Эндометрий кистозно-атрофичный. В миометрии фокусы аденомиоза, лейомиомы. В серозной оболочке кусочков тела матки и в параметральной жировой клетчатке отмечается наличие единичных комплексов аденокарциномы кишечного типа. Маточные трубы обычного строения, с паратубарными серозными кистами. В яичниках визуализируются белые тела, инклюзионные кисты. Во всех 9 ЛУ брюшной полости регистрируются реактивные изменения. В крае резекции мочевого пузыря элементы опухолевого роста отсутствуют. В стенке мочевого пузыря — разрастание аденокарциномы кишечного типа, распространяющейся со стороны серозы до слизистой оболочки на отдельных участках. Слизистая оболочка мочевого пузыря с реактивными изменениями.

Больная консультирована химиотерапевтом: рекомендовано проведение 8 курсов адъювантной полихимиотерапии в режиме XELOX, контрольное обследование после 4 курсов. При контрольном осмотре данных за рецидив и прогрессирование заболевания не выявлено, опухолевые маркеры в норме. Пациентке рекомендовано продолжение курса полихимиотерапии в прежнем режиме.

В настоящее время в течение 1 года пациентка наблюдается без признаков заболевания.

Обсуждение

ТЭ является одной из наиболее сложных и травматичных операций в практике хирурга-онкопроктолога. Использование малоинвазивных технологий потенциально снижает травматичность вмешательства, однако трудность технического исполнения ограничивает распространение метода, и лапароскопическая ТЭ остается преимуществом даже не отдельных клиник, а отдельных хирургов.

Успех эвисцерации зависит от качественного выполнения как резекционного, так и реконструктивного этапов операции, что возможно только в условиях специализированных хирургических стационаров с высоким уровнем подготовки хирургических и анестезиологических бригад. В мировой литературе опубликовано не так много сообщений о применении лапароскопического доступа при экзентерации органов малого таза при местно-распространенном колоректальном раке. Так, одно из самых крупных на сегодняшний день клинических наблюдений было представлено А. Ogura и соавт. в 2016 г. Лапароскопические ТЭ были выполнены 13 пациентам, результаты сравнивались с 18 открытыми ТЭ, осуществленными в том же отделении. Авторы отметили достоверное снижение кровопотери (с 3000 до 930 мл; $p = 0,001$), более быструю реабилитацию больных. Хотя частота послеоперационных осложнений достоверно не различалась, тенденция к лучшим показателям была в группе малоинвазивной хирургии (61,5 % против 83,3 %; $p = 0,171$) [21]. Аналогичная по дизайну работа была представлена К. Uehara и соавт. в 2016 г.: 9 пациентам была выполнена лапароскопическая ТЭ, 58 — открытая. Отмечены достоверное снижение интраоперационной кровопотери (с 2769 до 830 мл; $p = 0,003$), выраженная тенденция к уменьшению числа осложнений (с 89,7 до 66,7 %; $p = 0,094$), в том числе тяжелых (с 32,8 до 0 %; $p = 0,053$), при этом частота R0-резекций была одинакова (77,8 % против 75,9 %) [22]. Следует отметить выраженную конкордантность результатов между исследованиями, несмотря на небольшие размеры выборок. Оба коллектива авторов пришли к выводу, что лапароскопическая операция при местно-распространенном или рецидивирующем раке прямой кишки является безопасной и технически выполнимой при условии наличия опытных хирургов, владеющих лапароскопической техникой.

Заключение

Внедрение лапароскопического метода позволяет значительно снизить объемы кровопотери в ходе операции за счет лучшей визуализации структур и сосудов, уменьшить болевой синдром, а также создает условия для ранней активизации пациентов и раннего начала энтерального питания, что, в свою очередь, приводит к значительному снижению рисков послеоперационных осложнений, сроков госпитализации и стоимости лечения.

При местно-распространенном колоректальном раке лапароскопическая эвисцерация органов таза с формированием мочевого резервуара является технически выполнимой операцией, которая обеспечивает пациентам все известные преимущества малоинвазивной хирургии, не компрометируя онкологические принципы операции.

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

1. Brunschwig A. Complete excision of pelvic viscera for advanced carcinoma: a one stage abdominoperineal operation with end colostomy and bilateral ureteral implantation into the colon above the colostomy. *Cancer* 1948;1(2):177–83. PMID: 18875031.
2. Ширококорд В.И. Хирургическое лечение местно-распространенных опухолей органов малого таза. М.: Медицина, 2008. 192 с. [Shirokorad V.I. Surgical treatment of locally advanced tumours of the pelvic organs. Moscow: Meditsina, 2008. 192 p. (In Russ.)].
3. Bricker E.M., Modlin J. The role of pelvic evisceration in surgery. *Surgery* 1970;30:76–93. PMID: 14845996.
4. Детков И.П., Зыбина М.А., Бялик В.В. Эвисцерация таза при запущенном раке прямой кишки. Вопросы онкологии 1977;(23):90–5. [Detkov I.P., Zybina M.A., Byalik V.V. Evisceration of the pelvis in case of advanced rectal cancer. *Voprosy onkologii = Issues of Oncology* 1977;(23):90–5. (In Russ.)].
5. Schmidt A.M., Imesch P., Fink D., Egger H. Indications and long-term clinical outcomes in 282 patients with pelvic exenteration for advanced or recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012;125(3):604–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.03.001.
6. Höckel M., Dornhöfer N. Pelvic exenteration for gynaecological tumours: achievements and unanswered questions. *Lancet Oncol* 2006;7(10):837–47. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70903-2. PMID: 17012046.
7. Ho Y.H. Techniques for restoring bowel continuity and function after rectal cancer surgery. *World J Gastroenterol* 2006;21(39):6252–60. PMID: 17072945.
8. Chong T.W., Balch G.C., Kehoe S.M. et al. Reconstruction of large perineal and pelvic wounds using gracilis muscle flaps. *Ann Surg Oncol* 2015;22(11):3738–44. DOI: 10.1245/s10434-015-4435-1.
9. Burke T.W., Morris M., Roh M.S. et al. Perineal reconstruction using single gracilis myocutaneous flaps. *Gynecol Oncol* 1995;57(2):221–5. DOI: 10.1006/gyno.1995.1129. PMID: 7729738.
10. Buchel E.W., Finical S., Johnson C. Pelvic reconstruction using vertical rectus abdominis musculocutaneous flaps. *Ann Plast Surg* 2004;52(1):22–6. DOI: 10.1097/01.sap.0000099820.10065.2a. PMID: 14676694.
11. Butler C.E., Gundeslioglu A.O., Rodriguez-Bigas M.A. Outcomes of immediate VRAM flap reconstruction for irradiated abdominoperineal resection defects. *J Am Coll Surg* 2008;206(4):694–703. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.007.
12. Holm T., Ljung A., Häggmark T. et al. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg* 2007;94(2):232–8. DOI: 10.1002/bjs.5489. PMID: 17143848.
13. Pawlik T.M., Skibber J.M., Rodriguez-Bigas M.A. Pelvic exenteration for advanced pelvic malignancies. *Ann Surg Oncol* 2006;13(5):612–23. DOI: 10.1245/ASO.2006.03.082. PMID: 16538402.
14. Ferenschild F.T., Vermaas M., Verhoef C. et al. Total pelvic exenteration for primary and recurrent malignancies. *World J Surg* 2009;33(7):1502–8. DOI: 10.1007/s00268-009-0066-7.
15. Selman A.E., Copeland L.J. Surgical management of recurrent cervical cancer. *Yonsei Med J* 2002;43(6):754–62. DOI: 10.3349/ymj.2002.43.6.754. PMID: 12497659.
16. Höckel M. Laterally extended endopelvic resection (LEER) – principles and practice. *Gynecol Oncol* 2008; 111(2 Suppl):S13–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.07.022.
17. Maggioni A., Roviglione G., Landoni F. et al. Pelvic exenteration: ten-year experience at the European Institute of Oncology in Milan. *Gynecol Oncol* 2009;114(1):64–8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.03.029.
18. Chokshi R.J., Kuhrt M.P., Schmidt C. et al. Single institution experience comparing double-barreled wet colostomy to ileal conduit for urinary and fecal diversion. *Urology* 2011;78(4):856–62. DOI: 10.1016/j.urology.2011.06.030.
19. Reza M.M., Blasco J.A., Andradas E. et al. Systematic review of laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2006;93(11):921–8. DOI: 10.1002/bjs.5647. PMID: 17058300.
20. Feliciotti F., Paganini A.M., Guerrieri M. et al. Results of laparoscopic vs open resections for colon cancer in patients with a minimum follow-up of 3 years. *Surg Endosc* 2002;16(8):1158–61. DOI: 10.1007/s00464-001-8333-1.
21. Ogura A., Akiyoshi T., Konishi T. et al. Safety of Laparoscopic Pelvic Exenteration with Urinary Diversion for Colorectal Malignancies. *World J Surg* 2016;40(5):1236–43. DOI: 10.1007/s00268-015-3364-2.
22. Uehara K., Nakamura H., Yoshino Y. et al. Initial experience of laparoscopic pelvic exenteration and comparison with conventional open surgery. *Surg Endosc* 2016;30(1): 132–8. DOI: 10.1007/s00464-015-4172-3.

Информация для авторов

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

Последняя страница должна содержать:

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в формате doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

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

7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены 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 желательно не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60.

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

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

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

Ссылки на литературные источники должны быть оформлены следующим образом.

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

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

10. Конфликт интересов

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

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

Общие положения:

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

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

Полная версия требований представлена на сайте журнала.