

*На правах рукописи*

СОЛОВЬЕВ  
ИВАН АНАТОЛЬЕВИЧ

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К КОМБИНИРОВАННОМУ  
ЛЕЧЕНИЮ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ**

14.01.17 – хирургия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург  
2009

Работа выполнена в ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук профессор

Зубарев Петр Николаевич

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук профессор

Васильев Сергей Васильевич

доктор медицинских наук профессор

Курыгин Анатолий Алексеевич

Заслуженный деятель науки РФ

доктор медицинских наук профессор

Ханевич Михаил Дмитриевич

**Ведущее учреждение**

ФГУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Росздрава»

Защита диссертации состоится «15» марта 2010г. в 14 часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 215.002.10 при ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ по адресу: 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева д. 6.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ.

Автореферат разослан «\_\_\_» декабря 2009 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук профессор

Сазонов Андрей Борисович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность проблемы.**

За последние десятилетия заболеваемость больных раком прямой кишки в структуре онкологической заболеваемости в России возросла до 31,1% и занимает 4 место (Яицкий Н.А. и соавт., 2002; Давыдов М.И. и соавт., 2006). Среди административных территорий Российской Федерации высокие показатели заболеваемости на 100000 населения отмечаются в Карелии (21,1‰), в Санкт-Петербурге (21,3‰), Ленинградской (21,3‰) и Псковской (21,9‰) областях (Аксель Е.М. и соавт., 2004; Ганцев Ш.Х., 2004).

Хирургический метод остается основным в лечении больных раком прямой кишки. Совершенствование хирургической техники и анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств, появление новых технологий, облегчающих выполнение сложных хирургических операций, позволило снизить количество осложнений и послеоперационную летальность. Широкое внедрение в практику новых и совершенствование прежних конструкций сшивающих аппаратов расширило возможности выполнения органосберегающих операций на прямой кишке, обеспечив повышение качества жизни пациентов, улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения (Яицкий Н.А. и соавт., 2002; Олейник В.В., 2007; Gannon C.J. et al., 2007). Однако отдаленные результаты хирургического лечения рака прямой кишки за последние 15 лет существенно не изменились, и 5-летняя выживаемость составляет от 30% до 70%. Главными причинами смерти являются диссеминация процесса и рецидивы опухоли. Половина всех оперированных больных умирает в сроки до 5 лет после операции (Александров В.Б., 2001; Ганцев Ш.Х., 2004; Myerson R.J. et al., 2000; Ramamoorthy S.L. et al., 2002; Andre T. et al., 2004; Chamlou R. et al., 2007; Dobie S.A. et al., 2008; Kim Y.W. et al., 2009).

В настоящее время не вызывает сомнений целесообразность использования различных комбинированных методов лечения больных раком прямой кишки, выбор которых основан на предоперационном стадировании (эндоректальная сонография и/или магнитно-резонансная и компьютерная томография органов малого таза). На основании работ отечественных и зарубежных авторов можно судить о повышении безрецидивной и отдаленной выживаемости больных, которым проводилось комбинированное лечение. Однако, в настоящее время предметом научных дискуссий является выбор показаний и последовательность применения того или иного метода комбинированного лечения больных раком прямой кишки (Петров В.П. и соавт., 2000; Канаев С.В., 2002; Земляной В.П. и соавт., 2005; Винник Ю.А. и соавт., 2006; Camma C. et al., 2000; Saltz L., 2003; Meyerhardt J.A. et al., 2005).

Все большее внимание уделяется внедрению малоинвазивных методов хирургического лечения поверхностных типов раннего рака прямой кишки - эндоскопическая электроэксцизия и иссечение опухоли с резекцией слизистой оболочки, трансанальное микрохирургическое удаление стелющихся новообразований (Кузьмин-Крутецкий М.И., 2003; Веселов В.В. и соавт., 2005; Васи-

льев С.В. и др., 2007; Kudo S., 1993; Buess G.F. et al., 2001; Vorobiev G.I. et al., 2003; Maslekar S. et al., 2006; Tanaka S. et al., 2007).

Распространенные формы рака прямой кишки (местно-распространенная опухоль, врастающая в соседние органы, крупные сосуды, костные структуры) и диссеминация опухоли (наличие отдаленных метастазов, канцероматоза брюшины) являются основной причиной отказа от активной хирургической тактики. Часто пациентам данной группы выполняют паллиативные и симптоматические операции, при которых отмечается большое количество послеоперационных осложнений и высокие показатели послеоперационной летальности. Средняя продолжительность жизни больных раком прямой кишки IV стадии не превышает 3 – 7 месяцев (Myerson R.J. et al., 2000; Ramamoorthy S.L. et al., 2002; Ганцев Ш.Х., 2004; Яицкий Н.А. и соавт., 2004; Wolpin B.M. et al., 2008).

Таким образом, неуклонный рост количества больных первичным раком прямой кишки, в том числе большой (25%) процент запущенных стадий, неудовлетворительные функциональные и отдаленные результаты лечения больных этой категории (большая смертность, невысокая 5-летняя выживаемость, высокая частота рецидивов, значительный процент калечащих операций) заставляют хирургов-колопроктологов искать новые и совершенствовать уже разработанные методы комбинированного лечения рака прямой кишки. Решению этой проблемы было посвящено настоящее исследование.

**Цель исследования** – улучшение результатов комбинированного лечения больных раком прямой кишки.

**Задачи исследования:**

1. Провести сравнительный анализ эффективности различных инструментальных методов в дооперационном стадировании ранних форм рака прямой кишки и оценить возможность их малоинвазивного лечения;
2. Определить возможности интраоперационной оценки диссеминации опухолевых клеток;
3. Изучить ближайшие и отдаленные результаты лечения больных раком прямой кишки и выработать дифференцированный подход к комбинированному лечению;
4. Разработать математическую модель прогнозирования развития рецидива рака прямой кишки;
5. Провести комплексную оценку качества жизни больных после различных видов комбинированного лечения.

**Научная новизна.**

- произведена сравнительная оценка методов лучевой диагностики в дооперационном стадировании ранних форм рака прямой кишки с выработкой подхода к малоинвазивному лечению данной категории больных;
- предложен новый способ комбинированного лечения больных раком прямой кишки – крупнофракционная предоперационная лучевая терапия + эндоваскулярная масляная химиоэмболизация верхней прямокишечной артерии +

радикальное хирургическое лечение;

- изучены возможности высокоэффективной жидкостной хроматографии и гистологического исследования в определении химиоэмболизата в опухолевых тканях при выполнении эндоваскулярной масляной химиоэмболизации верхней прямокишечной артерии;

- произведена оценка степени лечебного патоморфоза в опухолевой ткани прямой кишки и регионарных лимфатических узлах с помощью метода иммуногистохимического анализа;

- предложена математическая модель прогнозирования развития рецидива рака прямой кишки;

- изучена возможность оценки интраоперационной диссеминации опухолевых клеток;

- изучена эффективность различных методов комбинированного лечения больных раком прямой кишки в зависимости от стадии заболевания;

- дана многофакторная оценка качества жизни больных в до- и послеоперационном периодах в зависимости от методов комбинированного лечения.

#### **Практическая значимость и внедрение результатов исследования.**

- показана эффективность эндоректальной сонографии в предоперационном стадировании больных ранними формами рака прямой кишки и определены показания к радикальному малоинвазивному лечению;

- проведен комплексный анализ ранних и отдаленных результатов различных вариантов комбинированного лечения больных раком прямой кишки;

- внедрен новый способ комбинированного лечения рака прямой кишки (крупнофракционная предоперационная лучевая терапия + неоадьювантная регионарная химиотерапия + радикальное хирургическое лечение);

- показана возможность качественного и количественного определения платины в тканях прямой кишки и зонах регионарного метастазирования с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии;

- оптимизированы способы улучшения абластики и антиблаستيку выполнения оперативных вмешательств (предоперационная химиолучевая терапия, профилактика интраоперационной диссеминации опухолевых клеток).

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Результаты предоперационного стадирования рака прямой кишки определяют тактику комбинированного лечения больных;
2. Эндоскопическое удаление новообразований с резекцией слизистой оболочки является эффективным методом лечения ранних форм рака прямой кишки;
3. Комбинированное лечение улучшает отдаленные результаты у больных раком прямой кишки.

#### **Апробация материалов исследования.**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научной конференции, посвященной 85-летию и 90-летию юбилею профессора Лыткина М.И. (Санкт-Петербург, 2004, 2009), на Всероссийских конференциях с международным участием «Гастро-2004», «Гастро-2007», «Гастро-2008», «Гастро-2009» (Санкт-Петербург, 2004, 2007, 2008, 2009), на научной конференции

молодых ученых «Современные методы диагностики и лечения заболеваний в клинике и в эксперименте», посвященной 60-летию Института хирургии им. А.В. Вишневского РАМН (Москва, 2005), на IX, X, XI, XII Российских онкологических конгрессах (Москва, 2005-2008), на Всероссийской конференции «Невский радиологический форум» (Санкт-Петербург, 2007), на Всероссийской конференции «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении» (Санкт-Петербург, 2007, 2009), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Достижения и перспективы лечения и реабилитации в колопроктологии» (Санкт-Петербург, 2007), IV Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием «Инфекция в хирургии» (Ярославль, 2007), на Всероссийской научно-практической конференции «Неотложная онкоколопроктология, организация помощи в многопрофильных лечебных центрах, проблемы и пути решения» (Санкт-Петербург, 2008), Хирургическом обществе Пирогова (Санкт-Петербург, 2008), Эндоскопическом обществе (Санкт-Петербург, 2009).

#### **Публикации.**

По теме диссертации опубликовано 46 научных работ, в том числе 11 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Получены 3 приоритетные справки на изобретение и 2 удостоверения на рационализаторское предложение. Результаты научной работы отмечены золотой медалью XII Международного салона промышленной собственности «Архимед-2009», дипломом Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам, Москва 2009.

Результаты исследования нашли применение в практической работе хирургических клиник ВМедА, в онкохирургическом отделении Медико-санитарной части №70, в педагогической работе кафедры общей хирургии ВМедА им С.М. Кирова.

#### **Объем и структура диссертации.**

Диссертация состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа изложена на 344 страницах, содержит 132 рисунка и 52 таблицы. Библиографический указатель включает в себя 303 источника, из которых 138 отечественных и 165 иностранных.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования.**

В исследовании проанализированы результаты лечения 464 больных раком прямой кишки (из них 34 больных ранними формами рака прямой кишки), которые находились на лечении в клинике общей хирургии ВМедА им. С.М. Кирова и ее клинической базе (онкохирургическое отделение Медико-санитарной части № 70) с 1994 по 2009г.г. Так же в исследование включены 26 больных, первично оперированных в других стационарах города и страны, взятых под наблюдение и лечение в связи с прогрессированием заболевания – появлением рецидива рака прямой кишки или отдаленных метастазов. Изучение отдаленных онкологических результатов завершено по состоянию на 2009 год.

В анализируемую группу вошли 172 (42,5%) женщины и 232 (57,5%) мужчины в возрасте от 26 до 86 лет. Средний возраст мужчин составил  $64,6 \pm 9,4$  года, женщин -  $61,8 \pm 11,8$  лет.

В зависимости от вида проведенного лечения все больные были разделены на следующие группы (всего 404 человека):

I группа – больные, которым проведено только хирургическое лечение (154 человека);

II группа – оперированные пациенты, получившие предоперационную и/или послеоперационную лучевую терапию (86 человек);

III группа – больные, которым выполнено хирургическое лечение в комбинации с адъювантной или лечебной химиотерапией (132 человека);

IV группа – пациенты, которым проведена неоадъювантная лучевая и регионарная химиотерапия с последующей радикальной операцией (32 человека) по предложенному нами методу.

Всем больным I группы проводилось только хирургическое лечение, выбор которого зависел от локализации опухоли, стадии опухолевого процесса и общего состояния больного.

Больным II группы в процессе комбинированного лечения рака прямой кишки проводилась предоперационная и/или послеоперационная лучевая терапия (отделение лучевой терапии ВМедА - зав. отделением Коробкова И.М.). Облучение проводили на гамматерапевтическом аппарате АГАТ-С в статическом режиме 3-мя полями: прямое (крестцовое) и два ягодичных (под углами  $60^\circ$ ).

Больным III группы выполнено хирургическое лечение в сочетании с адъювантной или лечебной химиотерапией в следующих режимах: комбинация 5-фторурацила и лейковорина по схеме Мейо (5-фторурацил  $425 \text{ мг/м}^2$ /сутки в виде 2-часовой инфузии, лейковорин  $20 \text{ мг/м}^2$  в день — струйно 1-5-й дни, каждые 28 дней), режим FOLFOX-6 (оксалиплатин  $100 \text{ мг/м}^2$  в виде двухчасовой инфузии на 5% глюкозе, лейковорин  $200 \text{ мг/м}^2$  — двухчасовая инфузия, 5-фторурацил  $400 \text{ мг/м}^2$  болюсное введение, с последующим введением 5-фторурацила  $2400\text{--}3000 \text{ мг/м}^2$  в виде 46-часовой инфузии) или режим FOLFIRI (иринотекан —  $180 \text{ мг/м}^2$  в/в капельно в 1-й день, фолинат кальция ((лейковорин) —  $200 \text{ мг/м}^2$  в/в в 1-й день, фторурацил —  $400 \text{ мг/м}^2$  в/в струйно в 1-й день, затем фторурацил —  $2,4\text{--}3,0 \text{ г/м}^2$  24-часовая в/в инфузия).

Больным IV группы проведено комбинированное лечение по предложенному нами методу: предоперационная крупнофракционная лучевая терапия в СОД 22-25 Гр и эндоваскулярная масляная химиоэмболизация верхней прямой кишки в неоадъювантном режиме. Все больные были оперированы в течение 72 часов после выполнения регионарного вмешательства.

Для изучения качества жизни и функциональных результатов были выделены следующие группы больных: нижнеампулярный отдел прямой кишки — 103 человека (25,5%); среднеампулярный отдела прямой кишки — 132 человека (32,7%); больные раком верхнеампулярного отдела прямой кишки — 164 человек (40,6%). У 5 больных выявлен первично-множественный характер поражения прямой кишки (1,2%).

Распределение больных по группам в зависимости от стадии заболевания представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных раком прямой кишки по стадиям заболевания (n=404)

№ п/п	Группы больных	Стадия заболевания				Всего больных
		Duke's A	Duke's B	Duke's C	Duke's D	
1	I группа	13	69	45	27	154
2	II группа	3	53	28	2	86
3	III группа	-	46	62	24	132
4	IV группа	-	13	19	-	32
Итого		16	181	154	53	404

Таким образом, 53 больным (13,1%) проводилось хирургическое лечение при наличии отдаленных метастазов. При этом, у 43 больных (81,2%) имело место поражение одного органа, а у 10 больных (18,8%) выявлено полиорганное метастатическое поражение. Из 43 больных в 32 случаях (74,4%) первичные метастазы локализовались в печени, в 6 случаях (13,9%) диагностирован канцероматоз брюшины. У 2 пациентов (4,6%) обнаружены метастазы в легких, и по одному случаю выявлено первичное поражение яичников, отдаленных лимфатических узлов и головного мозга.

Из 404 оперированных пациентов, 366 человек (90,6%) имели различные сопутствующие заболевания. Среди мужчин сопутствующие заболевания имели 199 больных (85,7%), среди женщин – 167 (97,1%). В структуре сопутствующих заболеваний преобладали болезни сердечно-сосудистой системы, которые выявлены у 271 (67,1%) больного.

Оценка общего состояния пациентов, определение степени местного распространения рака прямой кишки, выявление осложнений опухолевого процесса, а также сопутствующих заболеваний, основывались на комплексе клинико-лабораторно-инструментальных обследований:

- лабораторные, в том числе иммунологические исследования;
- ректороманоскопия, фиброколоноскопия с биопсией;
- ирригоскопия;
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза;
- эндоректальная и трансвагинальная сонография;
- КТ органов грудной, брюшной полости и малого таза;
- МРТ органов малого таза;
- селективная нижняя мезентерикография;
- определение концентрации платины в опухолевых тканях;
- импедансометрия;
- гистологическое исследование биопсийного материала и операционных препаратов, иммуногистохимические и цитологические исследования;
- изучение выживаемости больных и оценка функциональных результатов;



- оценка качества жизни пациентов;
- методы статистического анализа.

Для оценки общего состояния пациентов и степени их функциональной операбельности в работе использованы методы объективного (физикального) обследования, результаты клинических и биохимических анализов крови, мочи, ЭКГ, рентгенографии органов грудной клетки, данные медицинской документации (амбулаторные карты, выписные справки). Особое внимание уделяли оценке уровня лимфоцитов и нейтрофилов в периферической крови.

Иммунологическое исследование включало определение в крови уровня ракового эмбрионального антигена (РЭА) и ракового антигена 19-9 (СА 19-9). Забор крови (10 мл) производили до операции. В норме показатели РЭА составляют до 5,0 нг/мл, СА 19-9 до 37,0 Ед/мл.

Эндоскопические исследования выполнялись с помощью ректоскопа РВ-1 (Россия) и фиброколоноскопа "Olympus CF-P30L" (Япония). Анатомические отделы прямой кишки были выделены следующим образом: от 4 до 7 см – нижеампулярный отдел, от 8 до 11 см – среднеампулярный отдел и от 12 до 15 см – вышеампулярный отдел.

Рентгенологические исследования выполнялись на аппарате Siemens Icos R-200, Германия. Ирригоскопия проводилась с целью исключения синхронных опухолей при невозможности выполнения тотальной фиброколоноскопии. Рентгенография органов грудной клетки проводилась всем пациентам перед операцией. Экскреторная урография применялась при местно-распространенном раке прямой кишки (а также местных рецидивах опухоли) для исключения инвазии в мочеточники и мочевого пузыря, оценки чашечно-лоханочной системы почек.

УЗИ органов брюшной полости проводилось на аппарате «Siemens Sonoline Elegra» (Германия). Сканирование прямой кишки, перианальной области и влагалища проводилось на ультразвуковом аппарате «Siemens Sonoline Elegra» (Германия) с применением цифрового конвексного эндоректального датчика частотой 6,5 МГц (6,5ЕС10). Эндоректальная сонография проведена у 138 пациентов, трансвагинальная сонография выполнена 32 больным раком прямой кишки.

Компьютерная томография органов малого таза выполнена 132 больным с использованием томографа "Somatom" (Siemens, Германия) для предоперационного стадирования и разметки перед проведением лучевой терапии.

Магнитно-резонансная томография органов малого таза выполнена 54 больным с использованием томографа "Magnetom Simphonia» (Siemens, Германия) для предоперационного стадирования и разметки перед проведением лучевой терапии. Наибольшие трудности возникают при определении рецидива опухоли на фоне фиброзных постлучевых изменений, особенно в первые два года.

Для стадирования опухолевого процесса применяли клиническую классификацию рака прямой кишки по системе TNM (2003 год, шестое издание) и в модификации Dukes.

Для проведения гистологического исследования тканей удаленной опухоли операционные препараты фиксировали в 10-кратном объеме 10% раствора

нейтрального формалина. Гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином, по Ван-Гизону и муцин-кармином на слизь.

В ряде случаев для более точного выявления липидола в сосудах опухоли, лимфатических узлах и параректальной клетчатки проводили дополнительные исследования (преподаватель кафедры патологической анатомии ВМедА кандидат медицинских наук Деев Р.В.). С этой целью фрагмент ткани фиксировали не менее 24 часов в нейтральном формалине. После этого кусочки тканей уплотняли в изопропиловом спирте, изготавливали срезы толщиной 7 мкм на замораживающем микротоме; срезы окрашивали суданом III и гематоксилином.

При исследовании опухоли так же определяли признаки лечебного патоморфоза – подсчет количества делящихся раковых клеток. На общем увеличении  $\times 500$  подсчитывали в поле зрения число клеток в любой из фаз кариокинеза. Полученный результат обрабатывался с определением среднего показателя для пациента (до (биоптат) и после операции (удаленная опухоль)).

Для объективизации данных, полученных при исследовании процессов пролиферации в опухоли, применили метод иммуногистохимического выявления клеток, находящихся в митотическом цикле. Для этого определяли маркер Ki67, являющийся одним из негистоновых белков, экспрессирующихся не только в период кариокинеза, но и в подготовительных и постмитотических фазах, т.е. более достоверно определяющих пролиферативный потенциал опухоли. Так же определяли антитела к цитokerатину 5 (клон D5/16 B4, DakoCytomation, Дания); к цитokerатину 7 (клон OV-TL 12/30, DakoCytomation, Дания); к цитokerатину 19 (клон RCK 108, DakoCytomation, Дания); к виментину (клон V9, DakoCytomation, Дания); S-100 (клон S1/61/69, Novocastra, Великобритания); к нейронспецифической енолазе (клон VBS/NC/VI-H14, DakoCytomation, Дания). Для определения доли клеток, находящихся в митотическом цикле использовали систему компьютерного анализа изображений – VideoTest-4,0 (Россия). Полученный показатель сопоставляли для каждого пациента до и после операции.

С целью качественного и количественного определения химиопрепаратов (оксалиплатин) в опухолевых тканях, вводимых при ЭМХЭВПА, нами проведено исследование совместно с РОНЦ им. Н.Н. Блохина (профессор Сингин А.С.) с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии. Поскольку прямое определение содержания оксалиплатина в биоптатах невозможно, был разработан метод, заключающийся в дериватизации производных платины диэтилдитиокарбаматом натрия. При этом образуется комплекс платины с 2 молекулами диэтилдитиокарбамата Pt(ДТИК)<sub>2</sub>, который очень хорошо поглощает в ультрафиолетовом диапазоне на длине волны 254 нм (коэффициент молярной экстинкции равен 45000). Хроматографический анализ осуществляли на хроматографе Gilson с ультрафиолетовым детектором на длине волны 254 нм. Предел обнаружения 10 нг.

Для оценки интраоперационной диссеминации опухолевых клеток мы выполняли цитологическое исследование интраоперационного материала у 86 больных с различными стадиями рака прямой кишки. После выполнения лапа-

ротомии в проекции опухоли малый таз орошали 400 мл 0,9% раствора NaCl и аспирировали для исследования 20 мл. Затем с серозной оболочки в проекции опухоли брали мазки-отпечатки для цитологического исследования. После окончания основного этапа операции, непосредственно перед ушиванием тазовой брюшины, брали мазки-отпечатки со стенок малого таза. Затем малый таз промывали 2 литрами 0,9% раствора NaCl с забором последней порции в объеме 20 мл для цитологического исследования. Далее в полость малого таза устанавливали 2-3 тампона, пропитанных 3% раствором H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> на 3 минуты. После этого полость малого таза повторно промывали 1 литром раствора NaCl и брали мазки-отпечатки. Полученную жидкость центрифугировали в течение 5 минут со скоростью 2500 об/мин. Цитологическое исследование препаратов проводили после окраски материала. При цитологическом исследовании препарата основное внимание обращали на обнаружение опухолевых и диспластически измененных эпителиальных клеток.

В качестве критериев оценки непосредственных результатов избраны общепринятые показатели: частота и структура послеоперационных осложнений и летальности. Всего в разные сроки отдаленные результаты изучены у 384 (89,3%) оперированных больных.

Для оценки отдаленных результатов лечения использовали следующие показатели:

- выживаемость;
- частота развития местных рецидивов;
- длительность безрецидивного периода;
- качество жизни.

Функциональные результаты сфинктеросохраняющих операций (182 наблюдения) оценивали через 3, 6 и 12 месяцев после вмешательства по клиническим признакам:

- частота стула;
- консистенция стула;
- наличие инконтиненции и ее степени;
- характер дефекации (одномоментная, многомоментная);
- наличие предвестников дефекации.

Качество жизни больных оценивали с помощью общего (SF-36) и специального (FACT-C) опросников. Все пункты опросника SF-36 сгруппированы в восемь шкал, где показатели варьируют между 0 и 100. Опросник FACT-C состоит из 34 вопросов, из которых 27 являются базовыми и 7 дополнительных, специфичных для данного заболевания. Качество жизни оценивается по 5 основным сферам жизнедеятельности пациентов. Значения шкал варьируют от 0 до 136 баллов. Качество жизни изучено у 176 больных раком прямой кишки с помощью опросника SF-36 и у 52 больных с помощью опросника FACT-C независимо от проводимого комбинированного лечения до хирургического лечения и через 3 и 6 месяцев после операции. С целью оценки влияния на качество жизни больных раком прямой кишки комбинированных методов лечения дополнительно изучены показатели качества жизни у 42 больных, которым проведена адьювантная химиотерапия.

В ходе исследования применялись следующие методы статистического анализа:

- оценка значимости различий количественных показателей в связанных выборках по критерию Вилкоксона (Wilcoxon Matched Pairs Test);

- проверка гипотезы о происхождении групп, сформированных по качественному признаку из одной и той же популяции, проводилась на основе построения таблиц сопряженности наблюдаемых и ожидаемых частот; применялся критерий Хи-квадрат Пирсона (Pearson Chi-square), при его неустойчивости использовался двусторонний точный тест Фишера (Fisher exact test);

- анализ показателей выживаемости пациентов и возникновения прогрессии заболевания в одной и в нескольких группах, оценку влияния факторов на выживаемость больных осуществляли с помощью таблиц времен жизни, метода Каплана-Мейера и регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса;

- дискриминантный анализ.

Статистический анализ результатов исследования выполнялся с использованием IBM-совместимого компьютера класса Pentium 4D с объемом ОЗУ 1024 Мб и тактовой частотой 3000 МГц в стандартной конфигурации. В исследовании использовались пакеты прикладных программ: Statistica for Windows 8.0 - для статистического анализа, MS Office 2007 – для организации и формирования матрицы данных, подготовки графиков и диаграмм.

### **Результаты собственных исследований.**

#### **Предоперационное стадирование рака прямой кишки.**

При опухолях I стадии повышение РЭА выявлено у 9,5% больных, II стадии – в 64,0% случаев, при III стадии – в 84,6%, в IV стадии заболевания – в 91% случаев ( $p < 0,01$ ). Превышения уровня СА 19-9 в I стадии не выявлено, во II стадии повышено у 13,1% больных, в III стадии у 15,4%, в IV стадии у 98% обследованных ( $p < 0,01$ ). В таблице 2 показаны сочетания онкомаркеров у больных раком прямой кишки I-IV стадий. Данные представлены в процентах больных, у которых выявлено превышение или нормальные значения показателей онкомаркеров, при этом «+» означает превышение нормальных значений, «-» показатели в пределах нормальных значений.

Таблица 2

Сочетание онкомаркеров у больных раком прямой кишки (%)

	РЭА «-» СА19-9 «-»	РЭА «+» СА19-9 «-»	РЭА «-» СА19-9 «+»	РЭА «+» СА19-9 «+»
Duke's A	90,5	9,5	0	0
Duke's B	36,1	50,8	0	13,1
Duke's C	15,4	69,2	0	15,4
Duke's D	0	0	9,1	90,9

С целью дооперационного стадирования мы применяли трансвагинальную сонографию, эндоректальную сонографию, компьютерную и/или магнитно-резонансную томографию органов малого таза (таблица 3, 4).

Таблица 3

Чувствительность и специфичность трансвагинальной сонографии в оценке степени местного распространения рака прямой кишки, ( $p < 0,05$ )

	T1	T2	T3	T4	N1	N2
Чувствительность	0%	10%	30%	46%	23%	10%
Специфичность	0%	0%	22%	30%	34%	15%

Полученные результаты свидетельствуют о низкой диагностической ценности трансвагинальной сонографии, что связано, на наш взгляд с невозможностью четкой дифференцировки слоев стенки прямой кишки и определения глубины инвазии опухоли, недостаточной визуализации параректальной клетчатки и запираемых пространств с регионарными лимфатическими узлами. В настоящее время трансвагинальную сонографию применяем преимущественно при опухолях передней стенки прямой кишки с подозрением на инвазию во влагалище.

Таблица 4

Чувствительность и специфичность эндоректальной сонографии, магнитно-резонансной и компьютерной томографии органов малого таза в оценке степени местного распространения рака прямой кишки ( $p < 0,05$ )

	T1	T2	T3	T4	N1	N2
Чувствительность ЭС	97%	100%	100%	100%	100%	100%
Специфичность ЭС	62%	76%	90%	65%	80%	54%
Чувствительность МРТ	30%	86%	100%	100%	100%	100%
Специфичность МРТ	54%	62%	90%	95%	80%	65%
Чувствительность КТ	30%	86%	100%	100%	100%	100%
Специфичность КТ	22%	54%	72%	92%	86%	88%

Следует отметить, что лимфатические узлы даже нормальных размеров (до 10 мм) имеют важное прогностическое значение. Так, частота метастатического поражения лимфатических узлов до 1,0 см в диаметре составила 12,3%, более 1,0 см в диаметре 85,7%.

#### **Лучевая терапия в лечении больных раком прямой кишки.**

Предоперационная лучевая терапия проведена 74 больным (48 мужчин и 26 женщин, средний возраст составил  $64,7 \pm 1,2$  лет). Облучение включало область первичного очага и субклинические зоны распространения опухоли. При предоперационном дистанционном облучении в облучаемый объем включали прямую кишку, параректальную клетчатку и лимфатический коллектор. Верхняя и нижняя границы полей облучения находились на расстоянии не менее 4-5 см от границ опухоли. При вовлечении в процесс нижеампулярного отдела прямой кишки в объем облучения обязательно включали промежность.

При комбинированном неoadъювантном лечении больных раком прямой кишки использовали три методики лучевой терапии (табл. 5): 1) крупнофракционное предоперационное облучение разовыми дозами 4-5 Гр ежедневно до СОД 20-25 Гр с последующей операцией в ближайшие 72 часа; 2) мелкофрак-

ционное предоперационное облучение разовыми дозами 2 Грей ежедневно до СОД 50-60 Гр; 3) концентрированное предоперационное облучение разовыми дозами 4-5 Гр ежедневно до СОД 20-25 Гр + предоперационная эндоваскулярная масляная химиоэмболизация верхней прямокишечной артерии.

Таблица 5

Виды предоперационной лучевой терапии у больных раком прямой кишки в зависимости от стадии опухоли

	Duke's A	Duke's B	Duke's C	Duke's D	Всего больных
Крупнофракционная лучевая терапия	2	26	14	-	42
Мелкофракционная лучевая терапия	-	1	2	-	3
Регионарная химиолучевая терапия	2	11	16	-	29
Всего больных	4	38	34	-	74

Гистологическое заключение являлось необходимым требованием перед началом проведения лучевой терапии.

В таблице 6 представлены данные о проведенной предоперационной лучевой терапии у больных раком прямой кишки в зависимости от расположения опухоли.

Таблица 6

Виды предоперационной лучевой терапии у больных раком прямой кишки в зависимости от локализации опухоли

	н/а отдел	с/а отдел	в/а отдел	Всего больных
Крупнофракционная лучевая терапия	26	12	4	42
Мелкофракционная лучевая терапия	2	1	-	3
Регионарная химиолучевая терапия	10	13	6	29
Всего больных	38	26	10	74

Мелкофракционная лучевая терапия проведена нами в трех случаях при подозрении прорастания опухоли в окружающие органы (предстательная железа, влагалище, крестец). В двух случаях прорастание опухоли в крестец и влагалище подтверждено морфологически при окончательном гистологическом исследовании.

**Эндоваскулярная масляная химиоэмболизация верхней прямокишечной артерии (ЭМХЭВПА).**

В исследуемую группу вошли 12 (37,5%) женщин и 20 (62,5%) мужчин. Средний возраст мужчин составил  $65,9 \pm 2,9$  года (41-86 лет), женщин –  $72,3 \pm 1,7$  лет (69-75 лет).

У 10 пациентов опухоль располагалась в нижеампулярном, у 16 – в среднеампулярном и у 6 больных - в вышеампулярном отделах прямой кишки. У 24 больных выявлена умереннодифференцированная, у 8 – высокодифференцированная аденокарцинома.

С целью профилактики местного рецидива и лимфо- гематогенного метастазирования 29 пациентам выполнена предоперационная крупнофракционная лучевая терапия в СОД 22-25 Гр и эндоваскулярная масляная химиоэмболизация верхней прямокишечной артерии в неoadъювантном режиме. Все больные были оперированы (табл. 8) в течение 72 часов после выполнения регионарного вмешательства. В трех случаях ЭМХЭВПА выполнена в монорежиме в связи с наличием противопоказаний для проведения неoadъювантной лучевой терапии (кровотечение из распадающейся опухоли).

Таблица 8

Виды оперативных вмешательств у больных с ЭМХЭВПА (n=32)

Виды операций	Число больных	
	абс.	%
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	6	18,7
БПЭ прямой кишки с низведением сигмовидной, формированием Э-образного толстокишечного резервуара и глутеопластикой в области промежностной сигмостомы	2	6,3
БАР прямой кишки с низведением сигмовидной	7	21,8
БАР прямой кишки с низведением сигмовидной и формированием Э-образного толстокишечного резервуара	3	9,4
Передняя аппаратная резекция прямой кишки	7	21,8
Низкая передняя аппаратная резекция прямой кишки	7	21,8

ЭМХЭВПА выполняли в условиях рентгеноперационной с использованием установки для дигитальной субтракционной ангиографии ANGIOSTAR и POLISTAR фирмы “Siemens” (Германия). Исследование производили только в режимах цифровой и цифровой дигитальной ангиографии.

После пункции и катетеризации правой бедренной артерии по Сельдингеру устанавливали интродьюсер и выполняли аортографию. Далее производили селективную катетеризацию нижней брыжеечной артерии гидрофильными катетерами фирмы hook, cobra диаметром 4-5 F.

Нижнюю мезентерикоportoграфию осуществляли за счет введения 20-25 мл (0,3-0,4 мл/кг) контрастного вещества со скоростью 4-5 мл/с. После выполнения мезентерикографии осуществляли суперселективную катетеризацию верхней прямокишечной артерии. Катетер устанавливали в проксимальном отделе верхней прямокишечной артерии и выполняли ангиографию, при которой оценивали размеры и характер кровотока в стволе артерии, характер васкуляризации опухоли, наличие артериальных коллатералей и артериовенозных фистул. Особое внимание обращали на артериовенозный сброс в подвздошные вены (высокий риск жировой тромбоэмболии ветвей легочной артерии). Затем катетер продвигали в дистальный отдел артерии и, под контролем рентгеноскопии, в просвет сосуда вводили суспензию химиопрепарата (элоксатин 50-100

мг) в масляном контрастном препарате (сверхжидкий липиодол 6-10 мл). Эмболизацию осуществляли до тех пор, пока в артерии не прекращался кровоток. Далее выполняли окклюзию верхней прямокишечной артерии частицами гемостатической губки и (или) металлическими спиралями Джантурко. После контрольной ангиографии катетер извлекали. Осложнений во время процедуры ЭМХЭВПА выявлено не было. В одном случае выполнение ЭМХЭВПА не представилось возможным в связи с выраженным атеросклерозом аорты и ее ветвей, субокклюзией подвздошных артерий. Во всех случаях опухоль прямой кишки визуализировалась как гиперваскулярное образование, хорошо накапливающее масляный химиоэмболизат.

В ближайшие сутки после вмешательства у всех пациентов отмечен незначительный болевой синдром и подъем температуры тела до субфебрильных значений, что было купировано назначением ненаркотических анальгетиков. Указанные проявления расценивались как постэмболизационный синдром.

В одном случае ЭМХЭВПА выполняли за 14 суток до основной операции. При микроскопическом изучении стенки кишки проксимальнее опухоли выявлена частичная (очагами – субтотальная) десквамация эпителия; в сохранившихся участках – полнокровные кровеносные сосуды и геморрагическое пропитывание стромы; выраженный отек подслизистой основы. Данное наблюдение мы расценили как ишемическое повреждение прямой кишки, и в дальнейшем от длительного заблаговременного проведения ЭМХЭВПА отказались.

При контрольной КТ через сутки после ЭМХЭВПА выявлено накопление опухоли прямой кишки масляного химиоэмболизата.

Во время оперативных вмешательств каких-либо макроскопических изменений в кишке и параректальной клетчатке выявлено не было (за исключением указанного наблюдения заблаговременного проведения ЭМХЭВПА). Определялся тромбоз верхней прямокишечной артерии и ее ветвей, а также мелких притоков верхней прямокишечной вены. При гистологическом исследовании сосуда опухоли, регионарных лимфатических узлов, параректальной жировой клетчатки либо запустевают или тромбируются. При проведении морфометрического анализа изменения митотической активности опухолевых клеток выявлено, что у всех пациентов пролиферация снижалась. При этом, у всех больных наблюдалась II-III степень лечебного патоморфоза.

При определении концентрации платины в тканях удаленной прямой кишки с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии выявлено, что уровень оксалиплатина в тканях опухоли, параректальных лимфоузлах и параректальной клетчатки составил 9,23 мкг/г, 0,77 мкг/г и 1,25 мкг/г, соответственно. Таким образом, концентрация оксалиплатина в тканях опухоли превышает в 12 раз концентрацию оксалиплатина в параректальной клетчатке и в 7 раз в параректальных лимфатических узлах, что подтверждает не только проникновение химиопрепарата в опухолевые ткани при ЭМХЭВПА, но и задержку его в большой концентрации в течение минимум 72 часов (начало операции). Создание депо оксалиплатина в параректальной клетчатке имеет особое значение для послеоперационного воздействия на зоны регионарного метастазирования.



Сроки наблюдения за больными после ЭМХЭВПА составили от 6 до 70 месяцев. В указанные сроки прогрессирования онкологического процесса, местных рецидивов и отдаленных метастазов выявлено не было, за исключением одной больной - через 9 месяцев после брюшно-анальной резекции прямой кишки с низведением сигмовидной выявлено метастатическое поражение позвоночника.

На основе собственного опыта проведения регионарной химиотерапии больным раком прямой кишки сформулированы показания и противопоказания к выполнению ЭМХЭВПА:

- рак ниже-, средне-, верхнеампулярного отделов прямой кишки, прорастающий в подслизистый слой и глубже, независимо от наличия увеличенных регионарных лимфатических узлов без признаков отдаленного метастазирования (соответствует результатам предоперационного стадирования T1-T3Nx-Nx+M0);

- умеренно- или высокодифференцированная аденокарцинома прямой кишки;

- кровотечение из распадающейся опухоли (с целью гемостаза) при удовлетворительном состоянии больного.

Противопоказания для проведения ЭМХЭВПА:

- наличие отдаленных метастазов рака прямой кишки;
- прорастание опухоли прямой кишки в окружающие органы;
- низкая степень дифференцировки опухоли;
- тяжелое общесоматическое состояние больного;
- исходная анемия тяжелой степени тяжести, тромбо-, лейко- и лимфоцитопения;

- нарушение пассажа кишечного содержимого (формирующаяся кишечная непроходимость);

- гнойно-воспалительные осложнения рака прямой кишки.

### **Лимфаденэктомия у больных раком прямой кишки.**

Во время операции всем больным раком прямой кишки выполняем мезоректумэктомию, отступая по стенке прямой кишки дистальнее нижнего края опухоли не менее 2 см.

Показания к выполнению лимфаденэктомии устанавливаем на основании предоперационного стадирования и интраоперационной ревизии органов брюшной полости и малого таза. При подозрении на наличие увеличенных регионарных лимфатических узлов операцию дополняем подвздошнотазовой или аортоподвздошнотазовой лимфаденэктомией по восходящему и/или латеральному путям.

Подвздошнотазовая лимфаденэктомия (ПТЛ) выполнена у 18 больных в возрасте от 39 до 74 лет (11 мужчин и 7 женщин). Аортоподвздошнотазовая лимфаденэктомия (АПТЛ) выполнена у 6 больных в возрасте от 45 до 68 лет (3 мужчины и 3 женщины).

По нашим данным, наиболее часто при выполнении ПТЛ и АПТЛ степень местного распространения опухоли соответствовала рТ<sub>3-4</sub> (91,6%), а метастазы в регионарных лимфатических узлах выявлены у 95,8% больных. При этом дооперационное стадирование подтвердило регионарное метастазирование у 21 больного (87,5%).

Во время оперативных вмешательств зависимости объема лимфаденэктомии от локализации опухоли мы не отметили.

### **Способы профилактики интраоперационной диссеминации опухолевых клеток.**

Распределение больных в зависимости от стадии опухоли, у которых выявлены атипические клетки в мазках-отпечатках со стенок малого таза и прямой кишки в проекции опухоли до начала мобилизации прямой кишки представлено в таблице 11.

Таблица 11

Выявление атипических клеток у больных раком прямой кишки (n=86)

Стадия опухоли	Количество больных		
	всего обследовано/%	атипические клетки +/-%	% от всех больных
Duke's A	-	-	-
Duke's B	48/55,8	2/4,2	2,3
Duke's C	29/33,7	5/17,2	5,8
Duke's D	9/10,4	5/55,5	5,8

Как видно, чем выше стадия опухоли, тем чаще определяются атипические клетки до начала оперативного вмешательства в мазках-отпечатках. При этом, при стадиях Duke's B и Duke's C атипические клетки выявлены только в 4,2% и 17,2% случаев, соответственно, а при наличии отдаленных метастазов – у 55,5% больных,  $p < 0,05$ . При местнораспространенном раке прямой кишки атипические клетки выявлены у 8 из 11 больных (72,7%). Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов было выявлено у 36 (41,8%) больных.

Выявлена зависимость обнаружения опухолевых клеток при цитологическом исследовании мазков-отпечатков со стенок малого таза и смывов из полости малого таза после удаления макропрепарата от глубины прорастания опухоли и вскрытия просвета прямой кишки во время операции. Показано, что у 4 из 18 больных (22,2%) с определением атипических клеток перед ушиванием тазовой брюшины и вскрытием просвета кишки при мобилизации прямой кишки с опухолью развился рецидив рака прямой кишки: в 1 случае интраорганный и у 3 больных экстраорганный. Напротив, только у 2 из 67 (2,9%) прослеженных в отдаленном периоде больных с отрицательными атипическими клетками и отсутствием вскрытия просвета прямой кишки во время операции развился интраорганный рецидив рака прямой кишки ( $p < 0,05$ ). Выполнение антибластических мероприятий (многократные промывания полости малого таза растворами ан-

тисептиков, тампонирование полости малого таза тампонами с растворами антисептиков и т.д.) позволяет, на наш взгляд, уменьшить количество рецидивов рака прямой кишки.

### **Особенности эндоскопического удаления опухолей прямой кишки.**

В исследуемую группу вошли 14 (41,2%) женщин и 20 (58,8%) мужчин. Средний возраст мужчин составил  $57,1 \pm 2,3$  года (41-74 лет), женщин –  $60,0 \pm 2,3$  лет (49-76 лет). В зависимости от локализации опухоли в прямой кишке больные распределились следующим образом: в нижнеампулярном отделе – у 6 человек; в среднеампулярном отделе – у 10 пациентов; в верхнеампулярном отделе – у 18 пациентов. Наличие малигнизации при первичной биопсии выявлено у 79,4% больных до хирургического удаления новообразований прямой кишки.

Размеры опухоли составили: 1,0-3,0 см – у 25 человек; 3,0-5,0 см – у 6 человек; 5,0 см и более – у 3 пациентов. Опухоль на широком основании выявлена у 6 человек, на узком основании у 21 человека, на ножке – у 7 пациентов.

Удаление опухолей проводилось эндоскопической петлей для резекции слизистой оболочки (MTW, Германия) с помощью электрокоагуляции.

Выполнены следующие виды оперативных вмешательств:

- петлевая одномоментная электроэксцизия – у 9 пациентов;
- петлевая электроэксцизия по частям – у 7 больных;
- эндоскопическая резекция слизистой оболочки – у 18 больных.

Средняя продолжительность госпитализации составила  $2,3 \pm 1,1$  дня. По результатам окончательного гистологического исследования у 23 больных (67,6%) выявлены малигнизированные аденомы прямой кишки - carcinoma in situ, у 8 больных (23,5%) аденокарцинома умеренной и у 3 пациентов (8,8%) высокой степени дифференцировки.

Отдаленные результаты, прослеженные в сроки до 5-ти лет, выявили рецидивы у 2 больных (5,8%). При изучении общей выживаемости показано, что живы все 32 прооперированных больных, максимальный срок наблюдения составляет 72 месяца. Данных за прогрессирование опухолевого процесса (регионарное и отдаленное метастазирование) у больных данной группы не получено.

Радикальность эндоскопической операции подтверждали на этапе гистологического исследования удаленного препарата (отсутствие опухолевых клеток в основании удаленной опухоли), при контрольных эндоскопических осмотрах с обязательными биопсиями в ранние сроки, длительном динамическом наблюдении. В случае возникновения рецидива необходимо повторное гистологическое исследование: если доброкачественный характер опухоли – повторное эндоскопическое удаление опухоли, если злокачественный – хирургическое лечение.

### **Общие принципы выполнения операций при раке прямой кишки.**

Операции выполняли, соблюдая онкологические принципы: антибластику, абластику, зональность и футлярность. В момент выполнения основного этапа операции (табл. 12) всем больным внутривенно вводили 1,0–2,0 г антибиотиков цефалоспоринового ряда (однократно), внутривенно капельно вводи-

ли 400 мг абактала и 100 мл метрогила с последующим продолжением антибактериальной терапии в ближайшем послеоперационном периоде: абактал по 400 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней, метрогил – по 100 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней после операции. Схема антибиотикопрофилактики была стандартной и ее использовали во всех группах больных.

Таблица 12

Распределение больных раком прямой кишки по видам оперативных вмешательств (n=404)

№ п/п	Вид оперативного вмешательства	Количество больных
1	Передняя резекция прямой кишки	128
2	Низкая передняя резекция прямой кишки	56
3	Брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением	41
4	БАР с формированием Э-образного резервуара	16
5	Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	78
7	БПЭ прямой кишки с формированием Э-образного резервуара, глутеопластикой в области промежностной сигмостомы	21
8	ПРПК с разгрузочной колостомой	8
9	БАР прямой кишки с разгрузочной колостомой	6
10	Операция Гартмана	18
11	Колостомия	32
Всего:		404

БПЭ прямой кишки выполнена 78 больным (46 мужчин и 32 женщины) раком прямой кишки в возрасте от 26 до 77 лет ( $59,8 \pm 1,3$ ). При этом у 64 человек (82%) опухоль находилась в нижеампулярном отделе прямой кишки. Опухоль прорастала все слои кишечной стенки у 80,7% больных, а в 23,1% случаев отмечена ее инвазия в окружающие органы и ткани. Регионарные метастазы выявлены у 53,8% пациентов, отдаленные метастазы – у 4 (5,2%) больных.

БАР прямой кишки с низведением сигмовидной выполнена 41 больному (23 мужчины и 18 женщин) в возрасте от 40 до 86 лет ( $63,8 \pm 1,5$ ) по поводу рака прямой кишки всех локализаций. Проращение всех слоев кишечной стенки отмечено в 25 случаях (60,9%), у 4 (9,7%) больных выявлено проращение опухоли в окружающие органы и ткани. Регионарные метастазы обнаружены у 36,8% больных, отдаленные метастазы – в 4,8% случаев. У 5 больных выполнили брюшно-анальную резекцию прямой кишки при раке нижеампулярного отдела прямой кишки с инвазией опухоли в пределах мышечного слоя кишки без регионарных метастазов – T1-2N0M0.

Передняя и низкая передняя резекция прямой кишки выполнена 128 и 56 больным, соответственно (106 мужчин и 78 женщин), в возрасте от 27 до 86 лет ( $64,2 \pm 1,5$ ) по поводу рака прямой кишки всех локализаций. Показано, что у 91,3% больных интрамуральный рост опухоли ограничивался кишечной стенкой, экстраорганный рост выявлен у 8,7% больных. Регионарные метастазы вы-

явлены у 37,5% больных, отдаленные метастазы – в 11 случаях (5,9%). Большинству пациентов (90,2%) сигморектоанастомоз «конец в конец» накладывали циркулярным сшивающим аппаратом Ethicon (29 или 33 мм) или Auto-Suture (31 или 34 мм). Показания к выполнению НППК ограничивали в зависимости от размеров, глубины инвазии опухоли и наличием увеличенных регионарных лимфатических узлов. Наличие опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки, соответствующей стадии T1-2N0M0, предполагает техническую возможность выполнения низкой передней аппаратной резекции прямой кишки. Уровень межкишечного анастомоза, на наш взгляд, не влияет на необходимость наложения превентивной илео- или колостомы.

Передняя резекция и брюшно-анальная резекция прямой кишки с формированием разгрузочной колостомы выполнена 14 больным (8 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 48 до 79 лет ( $63,5 \pm 3,4$ ) по поводу рака средне- и вышеампулярного отделов прямой кишки. Основным показанием к наложению разгрузочной колостомы явился стенозирующий характер роста опухоли, не позволивший удовлетворительно очистить и подготовить толстую кишку к наложению межкишечного анастомоза. Решение о наложении разгрузочной колостомы принимали интраоперационно. Регионарные метастазы выявлены у 11 пациентов (78,5%), отдаленные метастазы в печени выявлены в 1 случае (7,2%). Закрытие разгрузочной колостомы осуществляли на 3-8 неделе после операции.

Операция Гартмана выполнена 18 больным (11 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 35 лет до 76 лет ( $60,6 \pm 4,3$ ) по поводу рака средне- и вышеампулярного отделов прямой кишки, независимо от прорастания опухоли в окружающие органы и ткани, наличия регионарных и отдаленных метастазов. Основными требованиями необходимого выполнения обструктивной резекции прямой кишки являлись наличие острой обтурационной толстокишечной непроходимости у 13 больных (72,2%) или неудовлетворительная подготовка толстой кишки у 5 больных (27,8%) во время плановых оперативных вмешательствах при стенозирующих опухолях прямой кишки. У большинства больных данной группы отмечен местнораспространенный рост опухоли прямой кишки pT3-T4 – 94,4%. Метастатическое поражение параректальных лимфатических узлов обнаружено у 83,3% больных, отдаленные метастазы – в 38,8% случаев.

Колостомия выполнена 32 больным (18 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 44 лет до 85 лет ( $66,1 \pm 2,1$ ) по поводу неоперабельного рака ниже-, средне- и вышеампулярного отделов прямой кишки. Основным требованием необходимого наложения противоестественного заднего прохода на переднюю брюшную стенку являлся «запущенный» рак прямой кишки - местнораспространенный и/или метастатический, сопровождающийся тяжелым общим состоянием больного. В 20 случаях (62,5%) решение о необходимости колостомии принято интраоперационно, в 12 случаях (37,5%) – на этапе дооперационного обследования. В 23 случаях (71,8%) двухствольный противоестественный задний проход наложен на сигмовидную кишку, в 9 случаях (28,2%) – на поперечную ободочную кишку. Наличие отдаленных метастазов с тяжелой сопутствующей патологией послужило причиной отказа от резекции прямой кишки у 25 (78,2%)

больных, местнораспространенный опухолевый процесс с тяжелой сопутствующей патологией у 7 (21,8%) больных.

Резервуарно-пластические операции выполняли при раке ниже- и среднеампулярного отделов прямой кишки: БАР прямой кишки с низведением сигмовидной и формированием Э-образного толстокишечного резервуара при раке среднеампулярного отдела прямой кишки и БПЭ прямой кишки с низведением сигмовидной в рану промежности, формированием Э-образного толстокишечного резервуара и глутеопластикой в области промежностной сигмостомы при раке нижеампулярного отдела прямой кишки.

БАР с формированием Э-образного толстокишечного резервуара выполнена 16 пациентам (9 мужчин и 2 женщины) в возрасте от 40 до 72 лет ( $57,2 \pm 2,8$ ) по поводу рака среднеампулярного отдела прямой кишки. Выявлено, что у 2 пациентов (12,5%) была инвазия опухоли в пределах слизисто-подслизистого слоев прямой кишки, у 3 пациентов (18,7%) опухоль прорастала мышечный слой стенки прямой кишки и в 9 случаях (56,2%) она прорастала все слои. У 12 пациентов выявлены метастазы в параректальных лимфатических узлах, а у 3 из них – отдаленные метастазы в печень. Наличие отдаленных метастазов, на наш взгляд, не является противопоказанием к выполнению данной операции, а, напротив, в отличие от типичной БАР улучшает качество жизни оперированных больных. Сшивающие аппараты для наложения толстокишечного резервуара не использовали. Разгрузочную колостому не накладывали.

БПЭ прямой кишки с низведением сигмовидной в рану промежности, формированием Э-образного толстокишечного резервуара и глутеопластикой в области промежностной сигмостомы выполнили 21 больному (11 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 35 до 73 лет ( $60,7 \pm 2,3$ ) по поводу рака нижеампулярного отдела прямой кишки. Наличие отдаленных метастазов и местнораспространенный опухолевый процесс с инвазией в окружающие органы и ткани мы рассматривали как противопоказание к выполнению данной операции. Выявлено, что у 2 пациентов (9,5%) была инвазия опухоли в пределах слизисто-подслизистого слоев прямой кишки, у 9 пациентов (42,8%) опухоль прорастала мышечный слой стенки прямой кишки и в 10 случаях (47,6%) она прорастала все слои. У 3 пациентов выявлены метастазы в параректальных лимфатических узлах.

### **Комбинированное лечение больных местнораспространенным и метастатическим раком прямой кишки.**

Комбинированные оперативные вмешательства выполнены у 69 больных (32 мужчин и 37 женщин) местнораспространенным раком всех отделов прямой кишки (табл. 13) в возрасте от 26 до 76 лет ( $63,4 \pm 0,6$ ). При этом у 58 больных (84,0%) операция носила радикальный, а у 11 пациентов (16,0%) циторедуктивный характер (табл. 14).

Таблица 13

Распределение больных в зависимости от локализации первичной опухоли и вида комбинированной операции

Вид комбинированной операции	Локализация первичной опухоли			Всего
	н/а отдел прямой кишки	с/а отдел прямой кишки	в/а отдел прямой кишки	
ПРПК	-	4	22	26
БАР прямой кишки с низведением	-	8	1	9
БАР прямой кишки с формированием Э-образного резервуара	-	1	-	1
БПЭ	23	4	-	27
Операция Гартмана	-	-	6	6
<b>В С Е Г О</b>	<b>23</b>	<b>17</b>	<b>29</b>	<b>69</b>

Таблица 14

Распределение больных в зависимости от локализации первичной опухоли и характера хирургической помощи

Характер хирургического лечения	Локализация первичной опухоли			Всего
	н/а отдел прямой кишки	с/а отдел прямой кишки	в/а отдел прямой кишки	
Радикальные комбинированные операции (M <sub>0</sub> )	14	18	26	58
Паллиативные комбинированные операции (M <sub>1</sub> )	2	2	7	11
Итого комбинированных операций	16	20	33	69
Симптоматические операции: (M <sub>0</sub> ) (M <sub>1</sub> )	2	3	2	7
	4	7	14	25
Итого симптоматических операций	6	10	16	32
<b>В С Е Г О</b>	<b>22</b>	<b>30</b>	<b>49</b>	<b>101</b>

В общей структуре операций комбинированные вмешательства составили 17,1%. Среди них операции на женских половых органах выполнены у 33 больных (12 экстирпаций матки с придатками, 14 резекций задней стенки влагалища, 7 тубаднексэктомий); на мочевыводящей системе у 17 больных (6 резекций мочевого пузыря, 9 резекций семенных пузырьков, 1 резекция мочеоточника, 1 плоскостная резекция предстательной железы), резекция петли тонкой кишки выполнена у 19 больных. При этом, у 5 больных одновременно выполнена резекция двух, а у 3-х больных - трех смежных органов. Радикальные комбинированные операции произведены 58 больным, циторедуктивные операции – 11

больным: метастазы в печень – 5 наблюдений, в 3 случаях – ограниченные поля канцероматоза брюшины, в 2 случаях - метастазы в легкое и в 1 – метастазы в отдаленные лимфатические узлы.

Комбинированная ПРПК выполнена у 26 больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки (14 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 38 до 74 лет ( $55,0 \pm 5,6$ ). При этом в 7 случаях выполнена экстирпация матки с придатками, у 4 больных тубаднексэктомия, у 2 больных - резекция мочевого пузыря, у 1 больного - резекция семенных пузырьков, у 1 больного - резекция мочеточника, у 11 больных произведена резекция петли тонкой кишки.

Комбинированная БАР прямой кишки выполнена у 9 больных раком среднеампулярного и 1 больного раком верхнеампулярного отделов прямой кишки (4 мужчины и 6 женщин) в возрасте от 26 до 77 лет ( $53,0 \pm 14,7$ ): резекция задней стенки влагалища – у 5 больных, резекция семенных пузырьков – у 2 больных, односторонняя тубаднексэктомия – у 1 больной, резекция петли тонкой кишки произведена у 1 больного.

Комбинированная брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки и операция Гартмана (I этап) выполнены у 27 и 6 больных, соответственно, (14 мужчин и 19 женщин) раком прямой кишки в возрасте от 27 до 76 лет ( $54,0 \pm 11,1$ ). У 4 больных выполнена экстирпация матки с придатками, у 2 больных – односторонняя тубаднексэктомия, у 9 больных – резекция задней стенки влагалища, у 4 больных - резекция мочевого пузыря, у 6 больных - резекция семенных пузырьков, у 7 больных произведена резекция петли тонкой кишки и у одного пациента выполнена плоскостная резекция предстательной железы.

В подавляющем большинстве случаев (73,9%) радикальные и паллиативные комбинированные операции у данной группы больных выполнялись в рамках комплексных лечебных программ.

Показанием к проведению системной адьювантной химиотерапии в режиме Folfox или Folfiri считаем метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, системной лечебной химиотерапии – метастатическое поражение двух и более органов, регионарной лечебной химиотерапии (химиоинфузия и/или химиоэмболизация) - метастатическое поражение печени.

Системную химиотерапию начинали через 2–8 недель после хирургического лечения. Использовались стандартные критерии начала и продолжения лечения. У больных, получавших адьювантную химиотерапию по схеме FOLFOX-6, осложнения развились в 63,1% случаев. Токсичность III-IV степени выявлена у 31,5% пациентов. Отказано в продолжении адьювантного лечения из-за развития токсических эффектов одному пациенту (5,2%). У больных, получавших адьювантную химиотерапию по схеме FOLFIRI, осложнения развились у 53,8% пациентов. Токсичность III-IV степени была выявлена в 23,1% случаев. Отказано в продолжении адьювантного лечения из-за развития токсических эффектов одному пациенту (7,7%). В группе больных с послеоперационной химиотерапией по схеме 5FU/LV осложнений не отмечено.

Частота развития побочных эффектов была достоверно выше в группе больных, получавших FOLFOX-6 ( $p < 0,0001$ ).



Лечебная регионарная химиотерапия (масляная химиоэмболизация печеночной артерии и ветвей воротной вены) с использованием до 2001г. фарморубицина выполнена у 16 (31,4%) больных, а в последующем оксалиплатина у 35 (68,6%) пациентов курсами один раз в 6-8 недель. Всего было выполнено 264 процедуры. Для выполнения масляной химиоэмболизации производилась селективная катетеризация собственной или долевых печеночных артерий и введение эмульсии, содержащей один из цитостатиков (100 мг/м<sup>2</sup> Элоксатина, 50 мг/м<sup>2</sup> фарморубицина) в 5 - 10 мл масляного контрастного вещества (сверхжидкий липиодол). При массивном поражении печени (более 50% объема ткани) производилась редукция дозы химиопрепарата на 30%. Для проведения селективной артериальной химиоинфузии осуществлялась катетеризация собственной печеночной артерии с длительным введением химиопрепаратов с помощью инфузомата. Использовались те же дозировки и сроки введения, что и для системной химиотерапии. Противопоказаниями к внутрисосудистым вмешательствам считался тотальный тромбоз воротной вены, а также объем поражения более 75% ткани печени.

#### Рецидивы рака прямой кишки.

Рецидивы рака прямой кишки развились у 12,7% больных (20 мужчин и 24 женщины) раком ниже-, средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки в возрасте от 36 до 77 лет (56,5±1,8). В зависимости от места возникновения выявлено 12 (27,3%) интраорганных и 32 (72,7%) экстраорганных рецидивов рака прямой кишки. Наиболее часто рецидив развивался после БПЭ прямой кишки – в 20% случаев, наиболее редко после НПРПК – в 5,8% случаев (табл. 16). Анализ показал, что хотя при БАР с формированием Э-образного толстокишечного резервуара рецидивы рака встречались относительно чаще (18,7%), чем при других видах сфинктеросохраняющих вмешательствах, отличия эти не имели статистической значимости ( $p \geq 0,05$ ).

Таблица 16

Частота возникновения рецидива рака прямой кишки при различных видах радикальных операций (n=44)

	интраорганный абс. ( % )	экстраорганный абс. ( % )	Всего абс. ( % )
ПРПК (n=114)	8 (7,1%)	3 (2,6%)	11 (9,6%)
НПРПК (n=51)	2 (3,9%)	1 (1,9%)	3 (5,8%)
БАР (n=38)	2 (5,2%)	5 (13,1%)	7 (18,4%)
БАР+Э (n=16)	-	3 (18,7%)	3 (18,7%)
БПЭ (n=70)	-	14 (20,0%)	14 (20,0%)
БПЭ+Э (n=21)	-	3 (14,3%)	3 (14,3%)
Операция Гартмана (n=16)	-	3 (18,7%)	3 (18,7%)
Всего	12 (27,3%)	32 (72,7%)	44 (100%)

У больных со стадией Dukes A рецидивов выявлено не было, со стадией Dukes B – рецидивы выявлены у 5,9% больных, Dukes C – у 20,1% пациентов, Dukes D – у 35,2% пациентов (табл. 17).

Таблица 17

Распределение больных с рецидивами рака прямой кишки по стадиям (n=44)

Стадия заболевания	Категории оценки	Количество больных (абс.) интра/экстраорганно
I (Dukes A)	pT <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	-
II (Dukes B)	pT <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	0/1
	pT <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	3/3
	pT <sub>4</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	1/2
III (Dukes C)	pT <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	0/2
	pT <sub>3</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	2/6
	pT <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>	1/6
	pT <sub>4</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	2/5
	pT <sub>4</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>	1/3
IV (Dukes D)	pT <sub>3</sub> N <sub>1</sub> M <sub>1</sub>	1/2
	pT <sub>4</sub> N <sub>2</sub> M <sub>1</sub>	1/2

Проведено комплексное изучение различных факторов, которые, могли повлиять на развитие рецидива рака прямой кишки у радикально оперированных больных. Выявлено, что при исходной лимфопении (ниже 19%) рецидивы в течение 12 месяцев после операции развились у 50% больных, в то время как при нормальном исходном уровне лимфоцитов (более 25%) рецидивы в течение 1 года после операции развились менее чем у 0,01% больных.

При высоком исходном уровне нейтрофилов (80% и выше), рецидивы в течение 1 года после операции выявлены у 63% больных, а 5-тилетняя безрецидивная выживаемость составила 48%. При нормальном уровне нейтрофилов (60% и ниже) рецидивы рака прямой кишки в течение 1 года после операции выявлены менее чем у 0,1% больных, а 5-тилетняя выживаемость составила 90%, p<0,01.

При возникновении местного рецидива рака прямой кишки или отдаленных метастазов диагностическая чувствительность и специфичность онкомаркеров РЭА и СА 19-9 отличалась (табл. 18).

Таблица 18

Чувствительность и специфичность (%) онкомаркеров при прогрессировании рака прямой кишки

	местный рецидив		отдаленные метастазы	
	чувствительность	специфичность	чувствительность	специфичность
РЭА	87,5	28,4	90,0	29,2
СА 19-9	87,5	85,3	70,0	82,5

Проанализирована частота возникновения местного рецидива в зависимости от глубины инвазии опухоли в стенку прямой кишки и стадии заболевания по Dukes. Показано, что с увеличением степени местного распространения опухоли и стадии заболевания повышается частота развития местного рецидива при раке прямой кишки у радикально оперированных больных,  $p < 0,01$ .

Основная доля местных рецидивов (81,9%) у радикально оперированных больных раком прямой кишки возникла при прорастании опухолью всех слоев стенки прямой кишки с инвазией в окружающие органы и ткани (pT3-T4). Так, при экстраорганном росте опухоли возникновение местного рецидива отмечено у 45,5% больных и не выявлено только у 18,6% больных.

При изучении зависимости возникновения местных рецидивов от стадии онкологического процесса по Duke's выявлено, что основной вклад вносит наличие пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов (стадия Duke's C), составляя более половины всех случаев - 56,8% больных,  $p < 0,01$ .

К факторам риска возникновения рецидива рака прямой кишки мы также относим количество пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов, гистологическую структуру опухоли, отсутствие пред- и/или послеоперационной химиолучевой терапии, вскрытие просвета кишки во время мобилизации опухоли в полости малого таза, наличие опухолевого роста в краях резекции, обнаружение атипических клеток в смывах и мазках-отпечатках со стенок малого таза и др. Однако, большинство из них статистически недостоверны, в связи с недостаточным количеством больных в сравниваемых группах. В результате статистической обработки всех факторов (статистически значимых и нет) нами была создана математическая модель с помощью дискриминантного анализа.

Для построения диагностической модели методом дискриминантного анализа использовались только переменные, измеренные в количественной и порядковой шкале. Для верификации модели использовалась имеющаяся матрица наблюдений. При проведении дискриминантного анализа, группирующим признаком служил факт наличия рецидива рака прямой кишки: 1 – отсутствие рецидива; 2 – наличие рецидива после радикальной операции.

В целях отбора группы наиболее информативных признаков, включаемых в конечную модель, оценена информативность каждого в дисперсионном однофакторном анализе, произведена их экспертная оценка, опробован ряд моделей с различным набором признаков.

Окончательная дискриминантная модель содержит 6 переменных, указанных в таблице 19. Полученная модель статистически достоверна (критерий  $F(6,292)=10,8$ ;  $p < 0,001$ ).

Информативность признаков, вошедших в модель  
прогнозирования рецидива рака прямой кишки

Название признака	Значение F-критерия	Уровень значимости признака в модели, p
Стадия опухоли по критерию T (система TNM)	2,7	0,102
Проведение неoadъювантной лучевой терапии	3,8	0,051
Выполнение комбинированной операции	6,3	0,013
Гистологическое строение опухоли (степень дифференцировки)	9,6	0,002
Число пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов	8,3	0,004
Возраст больного	6,7	0,009

При условии равной априорной вероятности принадлежности пациента к рассматриваемым группам получены линейные классификационные дискриминантные функции:

$$F1 = -10,04 + 6,39 * X1 + 2,61 * X2 - 6,25 * X3 - 0,64 * X4 - 0,71 * X5 + 2,13 * X6$$

$$F2 = -13,22 + 6,87 * X1 + 1,72 * X2 - 4,42 * X3 + 2,07 * X4 - 0,05 * X5 + 2,95 * X6$$

где  $X1$  – глубина инвазии опухоли в стенку кишки (критерий T);  
 $X2$  – проведение неoadъювантной лучевой терапии (0 – не проводилась; 1 – проводилась);  
 $X3$  – выполнение комбинированной операции при инвазии опухоли в окружающие органы (0 – не проводилась; 1 – проводилась);  
 $X4$  – гистологическое строение удаленной опухоли (0 – умеренно- или высокодифференцированная аденокарцинома; 1 – низкодифференцированная аденокарцинома);  
 $X5$  – число пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов (0 – нет пораженных регионарных лимфатических узлов; 1 – только один пораженный регионарный лимфатический узел; 2 – два и более пораженных регионарных лимфатических узла);  
 $X6$  – возраст пациента (0 – от 70 лет и выше; 1 – 50-69 лет; 2 – до 50 лет).

Первая классификационная дискриминантная функция соответствует группе больных без развития рецидива, вторая – с рецидивом рака прямой кишки. Для практического применения полученной дискриминантной модели используется расчет значений данных классификационных функций по результатам обследования пациента. Функция, значение которой оказывается больше, указывает на группу, вероятность принадлежности пациента к которой выше.

Эффективность полученной модели близка к 80%, что подтверждает возможность количественного прогноза развития рецидива рака прямой кишки у радикально оперированных больных (табл. 20).

Таблица 20

Показатели качества полученной дискриминантной модели, %

Показатель	Значение показателя на обучающей выборке, n=328
Чувствительность	61,4
Специфичность	80,8
Эффективность (безошибочность)	77,9
Уровень ложноотрицательных ответов	38,6
Уровень ложноположительных ответов	19,2

На момент выявления у больных рецидива рака прямой кишки у 16 пациентов имелись отдаленные метастазы (27,6%). Из них оперированы 8 больных: диагностическая лапаротомия – 3 больных, наложение противоестественного заднего прохода – 3 больных, операция Гартмана – 1 больная, иссечение опухоли в области промежностного рубца – 1 больная. Невозможность хирургического лечения объяснялась общим состоянием больных, местным инвазивным ростом опухоли, большими размерами метастатических очагов и риском развития осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Комбинированное лечение (химио- и/или лучевая терапия) больных с рецидивом рака прямой кишки и наличием отдаленных метастазов проводилось при отсутствии противопоказаний, общем удовлетворительном состоянии пациентов. Наличие неудаленной рецидивной опухоли прямой кишки служило показанием к проведению системной лечебной химиотерапии (у 12 больных).

Наличие экстраорганной рецидивной опухоли, не подлежащей хирургическому лечению, выраженный болевой синдром у 3 больных послужили показанием к проведению симптоматической лучевой терапии (СОД 42-56 Гр) в комбинации с системной химиотерапией. На фоне проведения лучевой терапии отмечено уменьшение болевого синдрома с редукцией (в 2 случаях) и отменой (в 1 случае) наркотических анальгетиков.

У 42 больных с выявленным рецидивом рака прямой кишки отдаленные метастазы отсутствовали. В 38 случаях выполнены хирургические вмешательства (табл. 21), у 3 больных в связи с тяжестью общего состояния проводилась симптоматическая терапия, 1 больному проводилась симптоматическая лучевая терапия в связи с выраженным болевым синдромом. В случае развития интраорганного рецидива радикальные операции удалось выполнить у 90% больных, а при экстраорганных рецидивах - только у 11% больных.

Характеристика операций у больных с рецидивом рака прямой кишки

	Интраорганный рецидив	Экстраорганный рецидив	Всего
Радикальные	18	2	20
Циторедуктивные операции	1	7	8
Колостомия	1	9	10
Всего	20	18	38

Циторедуктивные операции выполнены у 8 больных с рецидивом рака прямой кишки, из них в 7 случаях больным с экстраорганным рецидивом. Во всех случаях выполнено удаление прямой кишки с опухолью: у 6 больных выполнена БПЭ, у 2 больных – БАР прямой кишки.

Наложение противоестественного заднего прохода выполнено 10 больным, из них в 9 случаях при наличии экстраорганный рецидива рака прямой кишки с прорастанием опухоли в окружающие органы, высоким риском интра- и послеоперационных осложнений, тяжелым состоянием больных. В 7 случаях предпринята диагностическая лапаротомия, однако при выявлении инвазии опухоли на окружающие органы и ткани выполнена колостомия, в 3 случаях противоестественный задний проход наложен из разреза в левой подвздошной области без ревизии органов брюшной полости.

Радикальные операции при наличии у больных рецидива рака прямой кишки выполнены в 20 случаях (12 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 42 до 65 лет ( $53,2 \pm 0,8$ ). В общей структуре радикальных операций комбинированные вмешательства составили 30,0% (6 больных): 1 экстирпация матки с придатками, 1 резекция задней стенки влагалища, 1 резекция мочевого пузыря, 1 резекция мочеоточника, резекция петли тонкой кишки выполнена у 2 больных.

Системная химиотерапия выполнена 18 больным в адъювантном и 12 больным в лечебном режимах по стандартным схемам, предпочтение отдавали схемам Folfox или Folfiri. Лучевая терапия в неоадъювантном режиме выполнена у 6 больных. В адъювантном режиме лучевая терапия выполнена 12 больным, в лечебном послеоперационном режиме – у 6 больных после циторедуктивных операций, в симптоматическом режиме у 4 больных после колостомии, в связи с выраженным болевым синдромом.

У больных с рецидивом рака прямой кишки, получавших послеоперационную адъювантную и лечебную химиотерапию по схеме FOLFOX-6, осложнения развились у 10 (71,4%), однако в большинстве случаев они носили невыраженный и временный характер. Токсичность III-IV степени была выявлена у 3 пациентов (21,4%). Из 12 больных, получавших послеоперационную адъювантную и лечебную химиотерапию по схеме FOLFIRI, осложнения развились у 5 (41,6%), однако в большинстве случаев они носили невыраженный и временный характер. Токсичность III-IV степени была выявлена у 1 пациента (8,3%). В группе больных (n=18) с послеоперационной химиотерапией по схеме 5FU/LV осложнений не отмечено. Частота развития побочных эффектов достоверно выше в группе больных, получавших FOLFOX-6 ( $p < 0,0001$ ).

В структуре постлучевых осложнений, развившихся у больных, получавших адьювантную лучевую терапию (12 человек), наиболее часто встречались цистит – у 3 больных (25%) и энтероколит – у 4 больных (33,3%), что потребовало сокращение СОД до 36 Гр у 2 больных с перерывом, а затем и прекращением дальнейшего проведения лучевой терапии. Среди больных, получивших неoadьювантную (6 человек), лечебную (6 человек) и симптоматическую (7 человек) лучевую терапию специфических осложнений не выявлено.

Лучевые реакции развились у 38,7% больных, однако при данном варианте комбинированного лечения они не послужили поводом для прекращения лучевой терапии или переноса срока оперативного вмешательства

### **Ближайшие и отдаленные результаты лечения больных раком прямой кишки.**

В качестве критериев оценки непосредственных результатов лечения больных раком прямой кишки избраны общепринятые показатели: частота и структура послеоперационных осложнений и летальности.

В группе больных местнораспространенным и метастатическим раком прямой кишки осложнения отмечены в 23 (33,3%) наблюдениях (табл. 22). В структуре ранних послеоперационных осложнений преобладали гнойно-воспалительные процессы, они были отмечены в 26,0% случаев.

Послеоперационная летальность при хирургическом лечении больных местнораспространенным раком прямой кишки составила 8,7%.

Таблица 22

Структура ранних послеоперационных осложнений и причины летальных исходов у больных местнораспространенным раком прямой кишки

Осложнения	ПРПК (n=26)	БАР (n=10)	БПЭ (n=27)	Операция Гартмана (n=6)	Всего: (n=69)
Нагноение операционной раны	1	1	5	1	8 (11,6%)
Несостоятельность энтеро-энтероанастомоза	1*		1*		2 (2,8%)
Острая кишечная непроходимость			1*		1 (1,4%)
Несостоятельность сигмоанального анастомоза		1			1 (1,4%)
Эвентрация			1		1 (1,4%)
Кровотечение в полости малого таза			1*		1 (1,4%)
Острый инфаркт миокарда			2 (1*)	1	3 (4,3%)

ДВС-синдром			1*		1 (1,4%)
Пневмония		1	2	2	5 (7,2%)
Всего:	2 (7,7%)	3 (30,0%)	14 (51,8%)	4 (66,6%)	23 (33,3%)

*\*летальный исход*

Отдаленные результаты после радикальных и циторедуктивных комбинированных операций при местнораспространенном и метастатическом раке прямой кишки прослежены у 53 больных, после симптоматических операций у 26 больных.

При выполнении радикальных комбинированных операций по поводу местнораспространенного и метастатического рака прямой кишки 3-х летняя выживаемость составила  $56,1\% \pm 0,4$ , пятилетняя –  $36,2\% \pm 0,6$ . После симптоматических операций, даже в сочетании с лучевой и химиотерапией, в течение первого года умерло более 80,0% больных, а максимальный срок наблюдений составил 14 месяцев. В то же время, после выполнения циторедуктивных операций в сочетании с комплексной химиотерапией, в течение первого года умерло 80,0% больных, а максимальный срок наблюдений составил 28 месяцев, что на 14 месяцев больше по сравнению с симптоматическими операциями.

Важнейший прогностический признак – наличие метастазов в лимфатических узлах. В наших наблюдениях этот показатель явился в известной мере определяющим. При отсутствии метастазов в лимфатических узлах ( $N_0$ ) пять лет и более прожили  $54,3\% \pm 0,8$ , при их опухолевом поражении ( $N_{1-2}$ ) –  $21,2\% \pm 1,2$  ( $p < 0,05$ ).

Общая однолетняя выживаемость у больных местнораспространенным раком прямой кишки составила  $32,1 \pm 2,7\%$ ,  $60,2 \pm 5,2\%$  и  $86,8 \pm 3,6\%$  в группах больных, получивших только хирургическое лечение, неоадьювантную лучевую терапию и хирургическое лечение, и адьювантную химиолучевую терапию и хирургическое лечение, соответственно.

Общая пятилетняя выживаемость у больных местнораспространенным раком прямой кишки составила  $30,8 \pm 3,2\%$  и  $52,7 \pm 3,4\%$  в группах больных, получивших неоадьювантную лучевую терапию и хирургическое лечение и адьювантную химиолучевую терапию и хирургическое лечение, соответственно.

При лечебной регионарной химиотерапии у больных с нерезектабельными метастазами в печень с использованием фарморубицина ( $n=16$ ) медиана выживаемости составила 18,5 мес. Применение элоксатина ( $n=35$ ) позволило увеличить медиану выживаемости до 24,2 мес ( $n=44$ ,  $p < 0,05$ ).

В группе больных с рецидивом рака прямой кишки ( $n = 58$ ) после хирургического лечения осложнения отмечены в 13 (22,4%) наблюдениях (табл. 23). В структуре ранних послеоперационных осложнений преобладали гнойно-воспалительные хирургические – развились в 61,5% среди всех осложнений.

Послеоперационной летальности при хирургическом лечении больных с рецидивами рака прямой кишки не было.



Структура ранних послеоперационных осложнений у больных с рецидивами рака прямой кишки при радикальном хирургическом лечении

Осложнения	ПРПК (n=5)	БАР с низведе- нием (n=2)	БАР (n=3)	БПЭ (n=10)	Всего: (n=20)
Нагноение операцион- ной раны	-	-	-	2	2
Несостоятельность толстокишечного ана- стомоза	-	1	-	-	1
Острый инфаркт мио- карда	1	-	-	-	1
ТЭЛА	-	-	-	1	1
Пневмония	-	-	-	1	1
Всего:	1	1	-	4	6

Однолетняя выживаемость в группе больных с рецидивами рака прямой кишки после циторедуктивных и симптоматических операций составила только 30%, а два года не выжил ни один из больных, в то время как в группе больных с рецидивами рака прямой кишки после радикальных операций однолетняя выживаемость составила 55%, а пятилетняя выживаемость - 33%.

В группе радикально оперированных больных раком прямой кишки осложнения отмечены в 45 (14,8%) наблюдениях.

Общая послеоперационная летальность составила 1,9% (6 пациентов).

В структуре ранних послеоперационных осложнений преобладали гнойно-воспалительные хирургические – выявлены в 68,8% из всех осложнений (табл. 24). Наиболее часто ранние послеоперационные осложнения развились в группе больных после операции Гартмана – 33,3% и брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки - 29,4%, в то время как наиболее редко осложнения развивались в группах больных после выполнения передней резекции прямой кишки и низкой передней резекции прямой кишки – 9,8% и 5,3%, соответственно, однако различия статистически недостоверны,  $p < 0,05$ .

В горизонтальной строке таблицы 24 цифрами обозначены следующие оперативные вмешательства: № 1 – ПРПК (n=102), № 2 – НПРПК (n=56), № 3 – БАР с низведением (n=32), № 4 БАР+Э (n=15), № 5 – БПЭ (n=51), № 6 – БПЭ+Э (n=21), № 7 - ПРПК с разгрузочной колостомой (n=8), № 8 – БАР с низведением сигмовидной и разгрузочной колостомой (n=6), № 9 – операция Гартмана (n=12).

Таблица 24

Структура ранних послеоперационных осложнений и причины летальности у больных раком прямой кишки при радикальном хирургическом лечении

	радикальные операции									Всего
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Нагноение операционной раны	2	1	2	1	7	1	1	-	1	16
Несостоятельность анастомоза	1	1	2	-	-	-	-	-	-	4
Некроз низведенной сигмовидной кишки	-	-	-	-	-	2	-	-	-	2
Воспаление низведенной сигмовидной кишки	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
Кровотечение из зоны анастомоза	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Внутрибрюшное кровотечение	2(1*)	-	-	-	-	-	-	-	-	2
Острая кишечная непроходимость	1	-	-	-	1	-	-	-	1	3
Эвентрация	1	-	-	-	1	-	-	-	-	2
Тромбоз бедренной артерии	-	-	-	-	1*	-	-	-	-	1
Перфорация дивертикула в зоне анастомоза	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Пресакральный абсцесс	1	-	-	-	1	-	-	-	-	2
Острый инфаркт миокарда	1*	-	1	-	2(1*)	-	-	-	1*	5
ТЭЛА	-	-	-	-	1	-	1*	-	-	2
Пневмония	-	-	-	-	1	-	-	1	1	3
<b>Всего:</b>	<b>10</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>15</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>45</b>

\* - летальный исход

Причиной поздних осложнений (73,0%) явились гнойно-воспалительные осложнения в раннем послеоперационном периоде (табл. 25). Поздние осложнения встречались только в представленных в таблице группах больных.

Таблица 25

Структура поздних послеоперационных осложнений у больных раком прямой кишки при радикальном хирургическом лечении (n=303)

	НПРПК (n=56)	БАР (n=32)	БАР+Э (n=15)	БПЭ (n=51)	БПЭ+Э (n=21)	Всего
Стриктура сигморектального анастомоза	1	-	-	-	-	1
Стриктура сигмоанального анастомоза	-	3	1	-	-	4
Стриктура промежностной сигмостомы	-	-	-	-	5	5
Стриктура колостомы	-	-	-	3	-	3
Хронический парапроктит	-	2	-	-	-	2
Всего:	1	5	1	3	5	15

Отдаленные результаты лечения радикально оперированных больных изучены у 279 человек.

Пятилетняя выживаемость в группе больных, получивших только хирургическое лечение составила всего 53%. Проведение химиотерапии увеличивает общую пятилетнюю выживаемость до 69%. При проведении лучевой терапии у больных раком прямой кишки общая выживаемость достигает 91%, а при выполнении неoadъювантной лучевой и регионарной химиотерапии с последующей операцией у больных раком прямой кишки – 80% (проводится с 2004 года, только 6 человек прожили 5-летний рубеж, остальные больные живы и находятся в процессе наблюдения).

При проведении лучевой терапии у больных раком прямой кишки безрецидивная пятилетняя выживаемость достигает 90%, в то время как при хирургическом лечении составляет 76%, однако отличия статистически недостоверны,  $p > 0,05$ %. При выполнении неoadъювантной лучевой и регионарной химиотерапии с последующей операцией у больных раком прямой кишки (32 человека) местных рецидивов не выявлено.

При комбинированном лечении рака прямой кишки I-II стадии пятилетняя выживаемость достигает 85%, III стадии – 55%, а при IV стадии максимальный срок наблюдения составил 48 месяцев. При I и II стадии пятилетняя безрецидивная выживаемость составляет более 90%, при III стадии – 74%, а при IV стадии – 72,5%, однако максимальный срок наблюдения составил 48 месяцев,  $p < 0,05$ .

### **Качество жизни больных раком прямой кишки после комбинированного лечения.**

Сравнение всех видов оперативных вмешательств у больных раком прямой кишки по суммарным показателям физического и психического здоровья показало, что наилучшие результаты получены после ПРПК. Очевидно, что

длина культи прямой кишки имеет важное значение в восстановлении функции прямой кишки. При сравнении НПРПК, БАР с низведением и БАР с формированием Э-образного толстокишечного резервуара показано превосходство качества жизни при выполнении НПРПК. Параметры суммарного физического и психического компонента здоровья больных после БПЭ прямой кишки, дополненной формированием Э-образного резервуара и глутеопластикой, находятся на достаточно высоком уровне и значительно превосходят показатели после брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки.

Комплексная оценка качества жизни у больных раком прямой кишки с помощью опросника FACT-C также отражает функциональные преимущества сфинктеросохраняющих операций. Лучшие суммарные показатели через 3 месяца после операции выявлены у больных после передних резекций прямой кишки, при этом у больных после ПРПК уровень качества жизни превышает дооперационный –  $76,2 \pm 2,3$  и  $84,2 \pm 1,8$ , соответственно. Выполнение НПРПК имеет преимущество по уровню качества жизни ( $72,4 \pm 2,4$ ) по сравнению с БАР, даже в случае формирования толстокишечного резервуара. При сравнении показателей у больных, перенесших БАР, лучшие результаты получены в группе пациентов с формированием Э-образного резервуара –  $66,5 \pm 1,8$  и  $59,2 \pm 3,1$ , соответственно. Выполнение БПЭ с формированием Э-образного резервуара и глутеопластикой значительно увеличивает уровень качества жизни по сравнению с типичной БПЭ прямой кишки с выведением противоестественного заднего прохода –  $48,3 \pm 3,2$  и  $41,4 \pm 2,5$ , соответственно. Отличия во всех группах больных статистически достоверны,  $p < 0,05$ .

Выявлено, что проведение системной химиотерапии умеренно влияет на качество жизни больных раком прямой кишки. Показано, что проведение химиотерапии как по схеме Мейо, так и по схемам Folfox или Folfiri умеренно снижает показатели качества жизни по сравнению с равнозначной группой больных раком прямой кишки, которым проводилось только хирургическое лечение,  $p > 0,05$ .

### **Выводы**

1. Эндоректальная сонография при дооперационном стадировании ранних форм рака прямой кишки обладает наибольшей чувствительностью и специфичностью в сравнении с другими методами лучевой диагностики.
2. При эндоскопическом удалении рака прямой кишки ранних стадий (Tis-T1) частота рецидивов составляет 5,8%.
3. Проведение комбинированного лечения больных раком прямой кишки не увеличивает число послеоперационных осложнений.
4. Оптимальные показатели общей и безрецидивной выживаемости получены при проведении предоперационной лучевой терапии в сочетании с регионарной неoadьювантной химиотерапией и последующим хирургическим лечением у больных раком прямой кишки II-III стадии (T2-T3N0-2M0).
5. При выявлении атипических клеток с помощью смывов и мазков-отпечатков со стенок малого таза перед ушиванием тазовой брюшины у 22,2% пациентов развился рецидив рака прямой кишки, при отсутствии атипических клеток ре-

цидив развился у 2,9% больных.

6. Статистически достоверными факторами риска рецидива рака прямой кишки являются: степень дифференцировки опухоли, число пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов, возраст больного, выполнение комбинированной операции, проведение предоперационной лучевой терапии, стадия опухоли по критерию T системы TNM. Разработанная модель прогнозирования рецидива рака прямой кишки с участием данных факторов обладает чувствительностью 61,4%, специфичностью 80,8% и эффективностью полученной модели 77,9%.

7. По результатам оценки качества жизни лучшие показатели отмечены после передней и низкой передней резекции прямой кишки. Близки к этим показателям данные, полученные у больных после брюшно-анальной резекции прямой кишки с формированием Э-образного резервуара.

8. Дифференцированный подход в лечении больных раком прямой кишки, основанный на пред- и послеоперационном стадировании обеспечивает наилучшие результаты.

### **Практические рекомендации**

1. Обязательными методами предоперационного обследования больных раком прямой кишки являются: определение уровня онкомаркеров РЭА и СА 19-9, фиброколоноскопия с биопсией, эндоректальная сонография, УЗИ органов брюшной полости и рентгенография легких. При подозрении на отдаленные метастазы целесообразно выполнение компьютерной томографии органов грудной и брюшной полости с контрастированием. При экстраорганном росте опухоли прямой кишки, а также с целью разметки для предоперационной лучевой терапии целесообразно выполнение магнитно-резонансной томографии органов малого таза.

2. Для улучшения отдаленных результатов лечения больных раком прямой кишки необходимо применять комбинированное лечение. Выбор вариантов комбинированного лечения должен основываться на результатах до- и послеоперационного стадирования. При выявлении на этапе дооперационного стадирования рака прямой кишки Tis-T1 больным показано эндоскопическое удаление опухоли с дальнейшим тщательным динамическим наблюдением.

3. При выявлении на этапе дооперационного стадирования рака прямой кишки T2-T3Nx-Nx+M0 показано проведение предоперационной лучевой терапии в течение 5 дней (СОД=22-25Гр) с регионарной химиотерапией – суперселективной масляной химиоэмболизации верхней прямокишечной артерии с применением оксалиплатина и последующим хирургическим лечением в течение 72 часов.

4. Для профилактики интраоперационной диссеминации опухолевых клеток необходимо многократное промывание полости малого таза перед ушиванием тазовой брюшины растворами антисептиков с экспозицией 3-5 минут, особенно в случае вскрытия просвета прямой кишки при мобилизации опухоли.

5. При выявлении атипических клеток на стенках малого таза с помощью смывов и мазков-отпечатков перед ушиванием тазовой брюшины, высоком риске

развития рецидива у больных раком прямой кишки необходимо проведение адъювантной химиолучевой терапии и динамическое наблюдение с более частыми интервалами.

6. При высоком риске развития рецидива рака прямой кишки, полученном при использовании математической модели прогнозирования, больным показано проведение адъювантной химиолучевой терапии и динамическое наблюдение с более частыми интервалами.

7. У больных раком прямой кишки T2-T4N1-N2M0 необходимо проведение адъювантной химиотерапии с применением режимов Folfox или Folfiri.

8. Для изучения качества жизни больных раком прямой кишки целесообразно использование опросников SF-36 и FACT-C.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Алентьев С.А. Масляная химиоэмболизация печеночной артерии при метастазах колоректального рака в печень с использованием оксалиплатина / С.А. Алентьев, Б.Н. Котив, И.Г. Игнатович, И.И. Дзидзава, И.А. Соловьев // Материалы конф. «Актуальные вопросы клинической хирургии», посвящ. 85-лет. юбилею проф. Лыткина М.И.- СПб., 2004.- С.19-21.
2. Литвинов О.А. Брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением, формированием Э-образного толстокишечного резервуара в лечении рака среднеампулярного отдела прямой кишки / О.А. Литвинов, А.Г. Арустамов, И.А. Соловьев // Всерос. конф. хирургов «Совершенствование специализированной медицинской помощи в многопрофильном стационаре», посвящ. 80-лет. юбилею профессора Петрова В.П.- Красногорск, 2004.- С.244-245.
3. Литвинов О.А. Оценка функциональных результатов радикальных операций по поводу рака прямой кишки / О.А. Литвинов, А.В. Кочетков, Н.С. Солопов, И.А. Соловьев // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.- 2004.- №2-3.- С.81.
4. Литвинов О.А. Применение «Э»-образных резервуаров в хирургическом лечении рака прямой кишки / О.А. Литвинов, И.Г. Игнатович, И.А. Соловьев // Материалы конф. «Актуальные вопросы клинической хирургии», посвящ. 85-лет. юбилею проф. Лыткина М.И.- СПб., 2004.- С.96-98.
5. Литвинов О.А. Резервуарно-пластические операции в лечении рака нижнеампулярного отдела прямой кишки / О.А. Литвинов, А.Г. Арустамов, И.А. Соловьев // Всерос. конф. хирургов «Совершенствование специализированной медицинской помощи в многопрофильном стационаре», посвящ. 80-лет. юбилею профессора Петрова В.П.- Красногорск, 2004.- С.246-247.
6. Соловьев И.А. Эндоскопическое удаление крупных ворсинчатых опухолей толстой кишки с обработкой их основания лучевой аргонной коагуляцией / И.А. Соловьев, Д.К. Джачвадзе, И.Г. Игнатович, О.А. Литвинов // Материалы конф. «Актуальные вопросы клинической хирургии», посвящ. 85-лет. юбилею проф. Лыткина М.И.- СПб., 2004.- С.117-118.
7. Алентьев С.А. Новый способ неоадъювантной химиотерапии в комплексном лечении рака прямой кишки / С.А. Алентьев, О.А. Литвинов, И.А. Соловьев, И.Г. Игнатович, М.Л. Гринев, И.И. Дзидзава, С.М. Рыбаков // Сбор-

- ник науч. статей, посвящ. 100-летию железнодорожной медицины на станции Волховстрой.- СПб., 2005.- С.81-82.
8. Зубарев П.Н. Масляная химиоэмболизация сигмовидных и верхних прямокишечных артерий у больных раком сигмовидной и прямой кишки / П.Н. Зубарев, Б.Н. Котив, С.А. Алентьев, О.А. Литвинов, И.Г. Игнатович, М.В. Лазуткин, И.А. Соловьев // 9-й Российский онкологический конгресс.- М., 2005.- С.188.
  9. Игнатович И.Г. Хирургическое лечение рака прямой кишки / И.Г. Игнатович, О.А. Литвинов, И.А. Соловьев // Материалы междунар. хирург. конг. «Новые технологии в хирургии».- Ростов н/Д., 2005.- С.354-355.
  10. Соловьев И.А. Использование аргон-плазменной коагуляции при удалении крупных ворсинчатых опухолей толстой кишки / И.А. Соловьев, И.Г. Игнатович, О.А. Литвинов // Материалы междунар. хирург. конг. «Новые технологии в хирургии».- Ростов н/Д., 2005.- С.368.
  11. Соловьев И.А. Применение «Э»-образных резервуаров в хирургическом лечении рака прямой кишки // Материалы научной конференции молодых ученых «Современные методы диагностики и лечения заболеваний в клинике и в эксперименте», посвящ. 60-лет. ин-та хирургии РАМН.- М., 2005.- С.131-132.
  12. Алентьев С.А. Значение эндоректальной сонографии в оценке степени местного распространения рака прямой кишки / С.А. Алентьев, И.А. Соловьев, О.А. Литвинов, И.Г. Игнатович // 10-й Российский онкологический конгресс.- М., 2006.- С.214.
  13. **Алентьев С.А. Масляная химиоэмболизация печеночной артерии с использованием оксалиплатина при метастазах колоректального рака в печень / С.А. Алентьев, Б.Н. Котив, И.И. Дзидзава, О.А. Литвинов, И.А. Соловьев // Анналы хирург. гепатологии.- 2006.- Т.11, №3.- С.178.**
  14. Дзидзава И.И. Способ коррекции гликемии у больных колоректальным раком на фоне инсулиннезависимого сахарного диабета / И.И. Дзидзава, Б.Н. Котив, Е.В. Братчиков, И.А. Соловьев // Усовершенствование способов и аппаратуры, применяемых в учебном процессе, медико-биологических исследованиях и клинической практике.- СПб., 2006.- Вып.37.- С.29-30.
  15. Дзидзава И.И. Способ профилактики гнойно-воспалительных процессов у больных колоректальным раком / И.И. Дзидзава, Б.Н. Котив, Е.В. Братчиков, И.А. Соловьев // Усовершенствование способов и аппаратуры, применяемых в учебном процессе, медико-биологических исследованиях и клинической практике.- СПб., 2006.- Вып.37.- С.30.
  16. Зубарев П.Н. Способ комбинированного лечения рака левой половины толстой кишки и верхнеампулярного отдела прямой кишки / П.Н. Зубарев, С.А. Алентьев, Б.Н. Котив, О.А. Литвинов, И.А. Соловьев, И.И. Дзидзава, М.В. Лазуткин, И.Г. Игнатович // Усовершенствование способов и аппаратуры, применяемых в учебном процессе, медико-биологических исследованиях и клинической практике.- СПб., 2006.- Вып.37.- С.36.
  17. **Литвинов О.А. Возможности эндоректальной сонографии в оценке степени местного распространения опухолевого процесса у больных ра-**

**ком прямой кишки / О.А. Литвинов, А.Г. Арустамов, С.А. Алентьев, И.Г. Игнатович, И.А. Соловьев // Вестн. Санкт-Петербург. мед. акад.-2006.- №4.- С.61-66.**

18. Алентьев С.А. Предоперационная масляная химиоэмболизация верхней прямокишечной артерии при раке прямой кишки / С.А. Алентьев, Б.Н. Котив, М.В. Лазуткин, О.А. Литвинов, И.А. Соловьев // Невский радиологический форум «Новые горизонты».- СПб., 2007.- С.506-507.
19. Зубарев П.Н. Достижения малоинвазивной эндоскопии в лечении доброкачественных и ранних форм злокачественных новообразований толстой кишки / П.Н. Зубарев, А.В. Кочетков, И.А. Соловьев, И.Г. Игнатович, О.Г. Курлова // Новости хирургии.- 2007.- Т.15, №4.- С.48-53.
20. **Зубарев П.Н. Первый опыт предоперационной масляной химиоэмболизации верхней прямокишечной артерии при раке прямой кишки / П.Н. Зубарев, Б.Н. Котив, С.А. Алентьев, О.А. Литвинов, И.А. Соловьев, И.Г. Игнатович, М.В. Лазуткин // Вестн. нац. медико-хирург. центра.- 2007.- Т.2, №1.- С.45-47.**
21. Зубарев П.Н. Резервуарная техника в хирургическом лечении рака среднеампулярного отдела прямой кишки / П.Н. Зубарев, О.А. Литвинов, И.Г. Игнатович, И.А. Соловьев // Вестн. Рос. воен.-мед. акад.- 2007.- №1, прилож., ч.2.- С.563.
22. **Зубарев П.Н. Сфинктеросохраняющие и резервуарно-пластические операции в лечении рака среднеампулярного отдела прямой кишки / П.Н. Зубарев, О.А. Литвинов, И.Г. Игнатович, А.Г. Арустамов, И.А. Соловьев // Вестн. Санкт-Петербург. акад.- 2007.- №1.- С.90-93.**
23. **Зубарев П.Н. Формирование толстокишечного резервуара в хирургическом лечении рака среднеампулярного отдела прямой кишки // П.Н. Зубарев, О.А. Литвинов, И.Г. Игнатович, И.А. Соловьев // Вестн. Рос. воен.-мед. акад.- 2007.- №2.- С.5-9.**
24. Котив Б.Н. Возможности неоадьювантной химиолучевой терапии в комбинированном лечении больных раком прямой кишки / Б.Н. Котив, И.А. Соловьев, О.А. Литвинов, И.Г. Игнатович, С.А. Алентьев // 11-й Российский онкологический конгресс.- М., 2007.- С.211.
25. Кочетков А.В. Возможности малоинвазивного лечения ранних форм рака прямой кишки / А.В. Кочетков, И.Г. Игнатович, И.А. Соловьев, О.Г. Курлова, О.А. Литвинов // Амбулаторная хирургия.- 2007.- №2.- С.57-58.
26. Кочетков А.В. Перспективы эндоскопического лечения ранних форм рака прямой кишки / А.В. Кочетков, И.Г. Игнатович, И.А. Соловьев, О.Г. Курлова, О.А. Литвинов // Достижения и перспективы лечения и реабилитации в колопроктологии.- СПб., 2007.- С.41-42.
27. **Литвинов О.А. Резервуарно-пластические операции в лечении рака нижнеампулярного отдела прямой кишки / О.А. Литвинов, И.А. Соловьев // Вестн. Рос. воен.-мед. акад.- 2007.- №2.- С.10-14.**
28. Литвинов О.А. Формирование толстокишечных резервуаров в хирургическом лечении рака прямой кишки / О.А. Литвинов, И.Г. Игнатович, И.А. Со-



- ловьев // Достижения и перспективы лечения и реабилитации в колопроктологии.- СПб., 2007.- С.43-44.
29. Соловьев И.А. Возможности эндоректальной сонографии в дооперационном стадировании рака прямой кишки / И.А. Соловьев, С.А. Алентьев, О.А. Литвинов, И.Г. Игнатович // Вестн. Рос. воен.-мед. акад.- 2007.- №1, прилож., ч.2.- С.564.
  30. Соловьев И.А. Значение эндоректальной сонографии в выборе способа комбинированного лечения рака прямой кишки / И.А. Соловьев, С.А. Алентьев, О.А. Литвинов, Н.А. Олейник, И.Г. Игнатович // Невский радиологический форум «Новые горизонты».- СПб., 2007.- С.235-237.
  31. **Соловьев И.А. Качество жизни больных раком средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки после оперативного лечения / И.А. Соловьев, О.А. Литвинов, И.И. Дзидзава, И.Г. Игнатович, Н.А. Баранова // Вестн. Росс. воен.-мед. акад.- 2007.- №3.- С.14-19.**
  32. Соловьев И.А. Неoadъювантная химиолучевая терапия в комбинированном лечении больных раком прямой кишки / И.А. Соловьев, С.А. Алентьев, О.А. Литвинов, И.Г. Игнатович, И.М. Коробкова // Достижения и перспективы лечения и реабилитации в колопроктологии.- СПб., 2007.- С.65-66.
  33. Soloviev I.A. [Соловьев И.А.] Neoadjuvant chemoradiotherapy in combined treatment of rectal cancer / I.A. Soloviev, O.A. Litvinov [И.А. Соловьев, О.А. Литвинов] // Abstracts of internationaler medizinischer congress.- Hannover, 2007.- P. 47-48.
  34. Соловьев И.А. Послеоперационные гнойно-воспалительные осложнения в хирургии рака прямой кишки / И.А. Соловьев, О.А. Литвинов, И.Г. Игнатович, И.И. Дзидзава // Материалы 4-й Всерос. конф. общих хирургов с междунар. участием «Инфекция в хирургии».- Ярославль, 2007.- С.345-347.
  35. **Соловьев И.А. Современные возможности эндоскопического лечения ранних форм рака прямой кишки / И.А. Соловьев // Вестн. нац. медико-хирург. центра.- 2007.- Т.2, №2.- С.47-50.**
  36. **Зубарев П.Н. Новый вариант комбинированного лечения рака прямой кишки / П.Н. Зубарев, С.Я. Ивануса, О.А. Литвинов, И.А. Соловьев, С.А. Алентьев, И.Г. Игнатович, М.В. Лазуткин // Вестн. хирургии.- 2008.- Т.167, № 3.- С.104.**
  37. Котив Б.Н. Способ неoadъювантной химиолучевой терапии в комбинированном лечении больных раком прямой кишки / Б.Н. Котив, И.А. Соловьев, О.А. Литвинов, С.А. Алентьев, М.В. Лазуткин, И.Г. Игнатович // 12 Российский онкологический конгресс.- М., 2008.- С.192.
  38. Litvinov O.A. [Литвинов О.А.] Features of formation of the new switching device at excision of the rectum / O.A. Litvinov, I.A. Soloviev, I.I. Dzidzava, I.G. Ignatovich [О.А. Литвинов, И.А. Соловьев, И.И. Дзидзава, И.Г. Игнатович] // Abstracts of 12 central European congress of coloproctology.- S.l., 2008.- P.87.
  39. **Соловьев И.А. Возможности оценки функциональных результатов при хирургическом лечении рака прямой кишки / И.А. Соловьев // Вестн. нац. медико-хирург. центра.- 2008.- Т.3, №1.- С.33-37.**

40. Soloviev I.A. [Соловьев И.А.] Modern opportunities of the combined treatment of patients with the cancer of the rectum / I.A. Soloviev, O.A. Litvinov, I.I. Dzidzava, S.A. Alentiev, M.V. Lazutkin [И.А. Соловьев, О.А. Литвинов, И.И. Дзидзава, С.А. Алентьев, М.В. Лазуткин] // Abstracts of 12 central European congress of coloproctology // S.n., 2008.- P.127.
41. **Соловьев И.А. Успешное консервативное лечение перфорации дивертикула в области сигморектального анастомоза / И.А. Соловьев, О.А. Литвинов, С.Я. Ивануса // Вестн. хирургии.- 2008.- Т.167, № 3.- С.104.**
42. Зубарев П.Н. Комбинированное неоадьювантное лечение больных раком прямой кишки / П.Н. Зубарев, Б.Н. Котив, И.А. Соловьев, О.А. Литвинов, С.А. Алентьев, И.Г. Игнатович, М.В. Лазуткин // Сб. науч. тр. «Актуальные вопросы хирургии: применение высокотехнологичных методов лечения хирургических больных», посвящ. 90-лет. проф. Лыткина М.И.- СПб., 2009.- С.68-70.
43. Литвинов О.А. Функциональные результаты хирургического лечения рака среднеампулярного отдела прямой кишки / О.А. Литвинов, И.А. Соловьев, И.Г. Игнатович, А.С. Шмелев // Сб. науч. тр. «Актуальные вопросы хирургии: применение высокотехнологичных методов лечения хирургических больных», посвящ. 90-лет. проф. Лыткина М.И.- СПб., 2009.- С.73.
44. Соловьев И.А. Возможности оценки интраоперационной диссеминации опухолевых клеток у больных раком прямой кишки / И.А. Соловьев, О.А. Литвинов, И.Г. Игнатович // Вестн. Рос. воен.-мед. акад.- 2009.- №1, прилож., ч.2.- С.777.
45. Соловьев И.А. Интраоперационная диссеминация опухолевых клеток во время хирургического лечения у больных раком прямой кишки / И.А. Соловьев, О.А. Литвинов, И.Г. Игнатович, А.С. Шмелев // Сб. науч. тр. «Актуальные вопросы хирургии: применение высокотехнологичных методов лечения хирургических больных», посвящ. 90-лет. проф. Лыткина М.И.- СПб., 2009.- С.81.
46. Соловьев И.А. Определение липиодола и оксалиплатина в опухолевых тканях при неоадьювантной химиоэмболизации верхней прямокишечной артерии в комбинированном лечении больных раком прямой кишки / И.А. Соловьев, О.А. Литвинов, Р.В. Деев // Вестн. Рос. воен.-мед. акад.- 2009.- №1, прилож., ч.2.- С.774.

## Список сокращений:

АПТЛ – аортоподвздошнотазовая лимфаденэктомия  
БАР – брюшно-анальная резекция прямой кишки  
БАР+Э – брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением сигмовидной и формированием Э-образного толстокишечного резервуара  
БПЭ – брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки  
БПЭ+Э – брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки с низведением сигмовидной в рану промежности, формированием Э-образного толстокишечного резервуара и глютеопластикой в области промежностной сигмостомы  
ДТИК – диэтилдитиокарбамат  
ИГХ-реакция – иммуногистохимическая реакция  
КЖ – качество жизни  
КРР – колоректальный рак  
КТ – компьютерная томография  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
НПРПК – низкая передняя резекция прямой кишки  
ПРПК – передняя резекция прямой кишки  
ПТЛ – подвздошнотазовая лимфаденэктомия  
РПК – рак прямой кишки  
РЭА – раковый эмбриональный антиген  
СОД – суммарная очаговая доза  
СПК – суммарный психический компонент здоровья  
СФК – суммарный физический компонент здоровья  
ЦК – цитокератин  
ЭМХЭВПА – эндоваскулярная масляная химиоэмболизация верхней прямокишечной артерии  
ЭС – эндоректальная сонография  
СА 19-9 – cancer antigen 19-9  
ФАСТ-С – специальный опросник качества жизни - Functional Assessment of Cancer Therapy-Colon  
MOS SF-36 – общий опросник качества жизни - Medical Outcomes Study 36 - Item Short-Form Health Survey

**Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии**

[www.gastroscan.ru/literature/](http://www.gastroscan.ru/literature/)