

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ПЕТРОВА ЕЛЕНА АНАТОЛЬЕВНА

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ТОТАЛЬНАЯ МЕЗОРЕКТУМЭКТОМИЯ У  
БОЛЬНЫХ РАКОМ СРЕДНЕ- И ВЕРХНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛОВ ПРЯМОЙ  
КИШКИ: ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ  
АДЕКВАТНОСТИ

14.01.12 – онкология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
доцент А.М. Карачун

Санкт-Петербург

2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1 Введение.....	10
1.2 Исторический взгляд на хирургию рака прямой кишки.....	11
1.3 Взгляд на лапароскопические вмешательства при раке прямой кишки с позиции доказательной медицины.....	17
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	27
2.1 Общая характеристика исследования.....	27
2.2 Сравнительная характеристика исследуемых больных.....	29
2.2.1 Сравнительная характеристика больных I группы.....	29
2.2.2 Сравнительная характеристика больных II группы.....	31
2.2.3 Сравнительная характеристика пациентов обеих групп исследования.....	34
2.3 Предоперационные методы обследования больных.....	36
2.4 Внутригоспитальный протокол ведения неосложненных больных I и II групп.....	37
2.5 Программа мониторинга послеоперационных больных раком прямой кишки.....	38
2.6 Методика выполнения тотальной мезоректумэктомии.....	39
2.6.1 Лапароскопическая низкая передняя резекция прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией.....	40
2.6.2 Открытая низкая передняя резекция прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией.....	45
2.7 Патоморфологическая оценка послеоперационного материала.....	46
2.8 Оценка качества жизни больных.....	51
2.9 Оценка послеоперационных осложнений.....	52
2.10 Статистическая обработка полученных результатов.....	54

Глава 3. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ТОТАЛЬНОЙ МЕЗОРЕКТУМЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ВЕРХНЕ-, СРЕДНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛОВ ПРЯМОЙ КИШКИ.....	55
3.1 Макроскопическая оценка качества выполненной тотальной мезоректумэктомии.....	55
3.2 Микроскопическая оценка качества выполненной тотальной мезоректумэктомии.....	64
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ВЕРХНЕ- И СРЕДНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛОВ ПРЯМОЙ КИШКИ.....	68
4.1 Интраоперационные результаты лечения больных раком прямой кишки.....	68
4.2 Структура послеоперационных осложнений у больных раком прямой кишки.....	73
4.3 Оценка качества жизни больных исследуемых групп.....	76
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	91
ВЫВОДЫ.....	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ВКС – видеокOLONоскопия

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

РПК – рак прямой кишки

РЭА – раковый эмбриональный антиген

СОД – суммарная очаговая доза

ТМЭ – тотальная мезоректумэктомия

ЦНС – центральная нервная система

CRM – circumferential resection margin (циркулярная линия резекции)

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Согласно базе данных GLOBOCAN 2012 Международного агентства по изучению рака Всемирной организации здравоохранения в структуре злокачественных новообразований заболеваемость колоректальным раком в мире занимает 3 место в общей популяции (9,7% от всех злокачественных опухолей) – 2 место среди женского населения (614 000 случаев, 9,2% от всех злокачественных новообразований) и 3 среди мужского населения (746 000 случаев, 10,0% от всех злокачественных новообразований). В структуре смертности от злокачественных новообразований колоректальный рак занимает 4 место в мире (694 000 случаев, 8,5% от всех смертей от злокачественных онкологических заболеваний): 2 место среди женского населения (9,0% от всех смертей от злокачественных новообразований) и 3 среди мужского населения (8,0% от всех смертей от злокачественных новообразований) (Ferlay J. et al, 2012).

В России в структуре заболеваемости рак прямой кишки занимает шестое место среди мужского населения (5,3% от всех злокачественных новообразований) и седьмое среди женского (4,6% от общего числа злокачественных образований). В структуре смертности рак прямой кишки занимает шестое место среди мужского населения (5,4% от всех злокачественных новообразований) и шестое среди женского (6,1% от всех злокачественных новообразований) (Каприн А.Д. и соавт., 2017).

Современной концепцией лечения рака прямой кишки является мультимодальный подход, включающий в себя хирургический, лучевой и лекарственный методы (Захарченко А.А. и соавт., 2013; Черниковский И.Л., 2015; Augestad K.M. et al., 2010; Faes S. et al., 2016).

Основным видом лечения рака прямой кишки является хирургический (Сидоров Д.В., 2010; Tekkis P. et al., 2016). «Золотым стандартом» хирургического лечения рака прямой кишки является выполнение тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ), принципы которой впервые были систематизированы и в дальнейшем

популяризированы R.J. Heald (Heald R.J. et al., 1982; Lange M.M. et al., 2009; Lirici M.M. et al., 2016).

Данная методика позволила в значительной мере улучшить функциональные результаты за счет увеличения частоты выполнения сфинктерсохраняющих операций, снизить объем кровопотери во время вмешательства и уменьшить частоту местного рецидивирования (Половинкин В.В., 2015; Artac M. et al., 2016).

Патоморфологическим обоснованием важности выполнения ТМЭ у больных раком прямой кишки стала работа P. Quirke. Он доказал, что при серьезных повреждениях мезоректального цилиндра значительно увеличивается риск возникновения местного рецидива (Quirke P. et al., 2000). Например, при надрывах собственной фасции прямой кишки с обнажением мезоректальной клетчатки местный рецидив развивается в 17% случаев, а при глубоких повреждениях собственной фасции прямой кишки - в 59% (Maslekar S. et al., 2007).

Таким образом, современная хирургия рака прямой кишки, стала «хирургией, ориентированной на препарат» (Faus C. et al., 2010; Rojo A. et al., 2010). Четкое соблюдение принципов острого межфасциального выделения прямой кишки под контролем зрения, стремление в результате каждой операции получить «идеальный препарат» стали залогом улучшения как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения больных раком прямой кишки (Сидоров Д.В., 2011; Schmitz K.J. et al., 2011).

Следующей задачей после улучшения общей онкологической выживаемости стало улучшение послеоперационного качества жизни больных, что послужило одним из предикторов бурного развития миниинвазивной хирургии (Dulskas A. et al., 2016).

Опираясь на отсутствие достоверных данных о недостатках лапароскопической техники наряду с потенциальными преимуществами, которые ожидаются от малоинвазивного подхода, ведущие мировые хирургические

центры активно используют данную методику (Hua L. et al., 2014; Jackson T. et al., 2007; Nussbaum D.P. et al., 2015).

Не смотря на это, роль и место лапароскопической техники в лечении больных раком прямой кишки до сих пор нуждается в обсуждении и уточнении. Результаты исследований, приводимые в литературе, часто являются противоречивыми, а некоторые и вообще отличаются отсутствием статистической достоверности (Карачун А.М. и соавт., 2015; Yao H.W. et al., 2017). Кроме того, до сих пор не сформированы четкие показания и противопоказания к лапароскопическим вмешательствам при раке прямой кишки. Только продолжение изучения данной проблемы позволит определить роль и место лапароскопических вмешательств в хирургии рака прямой кишки, что послужило основанием и необходимым условием для проведения собственного исследования.

### **Цель исследования**

Определить возможность безопасного и радикального выполнения лапароскопической тотальной мезоректумэктомии у больных раком верхне- и среднепулярного отделов прямой кишки.

### **Задачи исследования**

1. Оценить качество традиционной и лапароскопической тотальной мезоректумэктомии у больных раком средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки.
2. Определить факторы, негативно влияющие на возможность адекватного выполнения тотальной мезоректумэктомии.
3. Изучить особенности открытых и лапароскопических вмешательств идентичного объема на основе анализа интраоперационных данных.
4. Изучить особенности раннего послеоперационного периода у больных, перенесших традиционные и лапароскопические вмешательства.
5. Изучить функциональные результаты традиционной и лапароскопической тотальной мезоректумэктомии.

### **Научная новизна диссертации**

Впервые выполнен сравнительный анализ непосредственных результатов лечения больных раком прямой кишки, перенесших лапароскопические и открытые низкие передние резекции прямой кишки.

Продемонстрированы преимущества лапароскопической низкой передней резекции прямой кишки в интраоперационном и послеоперационном периодах.

В результате проведенного патоморфологического анализа операционного материала подтверждена онкологическая адекватность лапароскопической тотальной мезоректумэктомии, а также установлены прогностические факторы, влияющие на риск развития местного рецидива.

Проведена сравнительная оценка качества жизни больных раком верхне- и среднеампулярного отделов прямой кишки после лапароскопических и открытых вмешательств аналогичного объема. Выявлено, что уровень качества жизни больных перенесших лапароскопические вмешательства достоверно выше, чем у больных после «открытых» операций.

### **Практическая значимость диссертации**

Полученные в результате настоящего диссертационного исследования доказательства онкологической адекватности и безопасности лапароскопической низкой передней резекции с тотальной мезоректумэктомией, данные, подтверждающие улучшение качества выполнения ТМЭ и качества жизни пациентов после таких операций, позволили оптимизировать хирургическую тактику в отношении больных раком верхне- среднеампулярного отделов прямой кишки.

### **Положения выносимые на защиту**

1. Лапароскопическая низкая передняя резекция прямой кишки позволяет выполнить онкологически адекватную тотальную мезоректумэктомию.
2. Лапароскопическая низкая передняя резекция прямой кишки не сопровождается увеличением послеоперационных осложнений.
3. Лапароскопическая низкая передняя резекция прямой кишки улучшает послеоперационное качество жизни пациентов.



## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Введение

В структуре заболеваемости среди мужского населения рак прямой кишки занимает шестое место (5,2% от всех злокачественных новообразований) и седьмое среди женского населения (4,6% от общего числа злокачественных образований). В 2015 году в России было зарегистрировано 27 820 первичных больных раком прямой кишки, при этом более половины случаев (52,7%) являлись потенциально курабельными. Несмотря на рост диагностических возможностей, оснащенность медицинских учреждений высокоточным диагностическим оборудованием, развитие новых диагностических методов, доля больных с поздними стадиями опухолевого процесса достигает 47%. Прирост абсолютного числа заболевших раком прямой кишки с 2004 г. по 2014 г. составил 17,8% (численность контингента больных на 100000 населения). Основную группу больных составляют лица в возрасте 60-64 лет (Каприн А.Д. и соавт., 2016).

В структуре смертности рак прямой кишки также занимает шестое место среди мужского населения, что соответствует 5,7% от всех злокачественных новообразований и шестое – среди женского (6,1% от всех злокачественных новообразований). Абсолютное число умерших от рака прямой кишки в России за 2014 год составило 16 253. Средний возраст умерших от рака прямой кишки 69 лет.

Для улучшения как ранних, так и отдаленных результатов лечения больных раком прямой кишки постоянно разрабатываются и внедряются новые противоопухолевые методики. На современном этапе концепцией лечения рака прямой кишки является комплексный или мультимодальный подход, включающий хирургический, лучевой и лекарственный методы, но основным видом лечения рака прямой кишки, обеспечивающим длительный период безрецидивной выживаемости, по – прежнему, остается хирургический. (Каприн А.Д. и соавт., 2014).

## 1.2 Исторический взгляд на хирургию рака прямой кишки

Хирургия рака прямой кишки насчитывает более чем вековую историю. За эти годы проведены большие исследования хирургической анатомии прямой кишки, изучались патоморфология, клиническое течение данной локализации. Специальное внимание было уделено определению особенностей местного распространения опухоли, путей генерализации процесса, обоснованию рационального лечения. Предлагались новые хирургические подходы и принципиально новые хирургические операции.

Основоположником современной хирургии рака прямой кишки по праву можно назвать William Ernest Miles, который в 1908 году впервые описал распространение рака прямой кишки по лимфатическим сосудам в восходящем, дистальном и латеральном направлении (так называемая «цилиндрическая концепция») и обосновал необходимость удаления опухоли с лимфатическими коллекторами «единым блоком». Техника операции заключалась в перевязке нижней брыжеечной артерии на уровне отхождения левой ободочной артерии, мобилизации прямой кишки по задней поверхности до крестцово-копчикового сочленения, по передней поверхности до предстательной железы у мужчин, либо до влагалища у женщин, и до передней поверхности мышц поднимающих задний проход по бокам. Далее выполнялась аортоподвздошная лимфодиссекция, и абдоминальный этап завершался формированием концевой колостомы и ушиванием лапаротомной раны. Для выполнения промежностного этапа пациента переворачивали на правый бок и широко иссекали кожу, седалищно-прямокишечную, тазово – прямокишечную клетчатку и мышцы, поднимающие задний проход. W.E. Miles акцентировал внимание на том, что мышцы, поднимающие задний проход, должны пересекаться на уровне прикрепления последних к костям таза. На момент публикации данной методики, частота послеоперационных рецидивов составляла 90% (Miles W.E., 1908). Уже в 1923 году Miles сообщил, что снизил количество рецидивов заболевания до 29,5% и послеоперационную летальность с 31% до 10% (Miles W.E., 1923).

Популяризация брюшно-промежностной экстирпации позволила улучшить отдаленные результаты лечения, а само вмешательство на долгое время стало «золотым стандартом» в хирургии рака прямой кишки.

Широкое внедрение в практику брюшно – промежностной экстирпации, конечно, не обошлось и без некоторых потерь: заметно задержалось развитие и внедрение сфинктерсохраняющих операций.

Так, например, американский хирург Donald Balfour еще в 1910 году описал технику передней резекции при раке сигмовидной кишки из трансабдоминального доступа с формированием анастомоза по типу «конец в конец» на трубке (Balfour D.C., 1910), но из – за высокой смертности, вызванной несостоятельностью швов анастомоза, данная методика не была признана. Кроме того, William Mayo заявил, что подобная операция является нерадикальной (Lange M.M. et al., 2009), и Miles бескомпромиссно дал рекомендации к обязательному выполнению брюшно – промежностной экстирпации как единственной радикальной операции при всех локализациях опухоли в прямой кишке. (Александров В.Б., 1977).

Лишь в 30-е годы XX века Claude F. Dixon опубликовал технические аспекты передней резекции прямой кишки (Dixon C.F., 1939) и в 1948 году доложил результаты 426 передних резекций с анастомозом «конец-в-конец» с уровнем послеоперационной летальности 5,9% и пятилетней выживаемостью 67,7%. При этом пятилетняя выживаемость пациентов зависела от наличия метастатически пораженных лимфатических узлов и расстояния от нижнего края опухоли до зубчатой линии. При поражении лимфатических узлов 5-летняя выживаемость после передней резекции составила 58,5%, а без-74%. 5-летняя выживаемость в зависимости от расстояния между нижним полюсом опухоли и зубчатой линией после брюшно – промежностной экстирпации прямой кишки составила 40,7% при расстоянии в 0-4 см, 43,6%-5-9 см, 57,9%-10-14 см. По мнению Claude F. Dixon ухудшение результатов при нижеампулярном расположении опухоли связано с увеличением частоты пораженных лимфатических узлов, значительными техническими трудностями при резекции

данной зоны и поэтому возможность сохранения сфинктера должна определяться расстоянием от нижнего края опухоли до зубчатой линии. Таким образом сложилось представление, что при передней резекции прямой кишки рекомендуемое расстояние от линии резекции до нижнего полюса новообразования должно быть не менее 5 см – «правило 5 см», а формирование сигморектального анастомоза возможно не менее чем в 6 см от зубчатой линии. (Dixon C.F., 1948). Позже в нескольких исследованиях на основе гистологического изучения удаленных препаратов также было установлено, что протяженность интрамурального роста опухоли может достигать 4,0 см (Протченко Н.В., 1976; Connell J.F. et al., 1949; Grinnell R.S., 1954).

Принципиально онкологическая концепция стала ясна: при раке, расположенном на расстоянии первых 5 см от ануса, показана только брюшно – промежностная экстирпация, во всех остальных случаях возможно выполнение передней резекции прямой кишки с краем резекции в 5 см от нижнего полюса опухоли.

Продолжавшиеся исследования в этом направлении показали, что интрамуральный рост опухоли протяженностью более 2,0 см встречается крайне редко (Best R.R. et al., 1949; Wilson S.M. et al., 1976).

В 1983 году группа ученых из Великобритании во главе с N.S. Williams сообщила об отсутствии дистального интрамурального распространения опухолей прямой кишки в 76% наблюдений, еще в 14% случаев интрамуральный рост не превышала 1см. Дистальное интрамуральное распространение рака прямой кишки более 1см от макроскопически видимого нижнего края опухоли было выявлено лишь в 10% наблюдений, причем у всех пациентов опухоль имела низкую степень дифференцировки (Williams N.S. et al., 1983). Таким образом, злокачественные новообразования прямой кишки, расположенные в 2 см от зубчатой линии, могут быть подвергнуты сфинктеросохраняющим операциям без ущерба для радикализма.

Результаты проведенных исследований явились научно обоснованной базой для популяризации сфинктеросохраняющих операций (Александров В.Б., 1977).

Параллельно с развитием органосохраняющей хирургии велась работа над созданием механических приспособлений для формирования «низких» анастомозов. В 1975 году под руководством Н.Н. Кашкина отечественные инженеры разработали первый сшивающий аппарат, предназначенный для формирования кругового анастомоза. Соединение тканей достигалось при помощи компрессии, а непосредственно в месте формирования анастомоза оставалось пластиковое кольцо, которое самостоятельно отходило на 9-10-е сутки после операции. Проведенные исследования данного «компрессионного анастомоза» показали их высокую герметичность и надежность, что позволяло хирургам не накладывать второй ряд фиксирующих швов, а значит, создавало благоприятные условия для формирования сигморектоанастомозов при низких передних резекциях прямой кишки (Тамразов Р.И. и соавт., 2013).

Брюшно – промежностная экстирпация прямой кишки постепенно стала уступать место передней резекции. По данным разных авторов, сфинктерсохраняющие операции в 60-70-е гг. XX века стали составлять 20-40% от числа всех радикальных операций на прямой кишке (Александров В.Б., 1977; Холдин С.А., 1970). Техника мобилизации прямой кишки по общепризнанной методике выполнялась «тупым путем» с помощью руки. Выделение прямой кишки начиналось с позадипрямокишечного пространства с обязательной отслойкой соединительнотканых тяжей между фасциями прямой кишки и крестца. Мобилизация по задней стенке прямой кишки считалась законченной, если концы пальцев свободно доходили до мышц тазового дна и ощущали переднюю поверхность копчика. Переднюю стенку мобилизовали по ходу собственной фасции прямой кишки также до мышц диафрагмы таза. Мобилизация боковых стенок заключалась в перевязке и рассечении боковых связок, в которых проходят средне – прямокишечные артерии и ветви тазового нервного сплетения, а также пересечении соединительнотканых тяжей или их разделении «тупо пальцем». (Петерсон Б.Е., 1987; Холдин С.А., 1955).

Несмотря на все успехи в области исследования рака прямой кишки, результаты хирургического лечения не становились лучше. Например, уровень

местных рецидивов после передней резекции прямой кишки в Европе составлял 38% (Pahlman L. et al., 1984; Van Gijn W. et al., 2011), а 5-летняя выживаемость – 43%, частота моче–половых дисфункций – 50% (Gatta G. et al., 1998).

В 1982 году в журнале *British Journal of Surgery* R.J. Heald опубликовал небывалые для 80-х годов результаты 100% двухлетней безрецидивной выживаемости. Данный результат был получен благодаря использованию новой концепции так называемой тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ). Методика ТМЭ заключалась в «остром» способе выделения прямой кишки с использованием коагуляции или ножниц строго под контролем зрения только в рыхлом межфасциальном слое между собственной фасцией прямой кишки и париетальной фасцией таза («священная» плоскость резекции, «holy plane») кнутри от автономных нервных сплетений. Важность качественного выполнения ТМЭ заключалась в том, что рак склонен распространяться, по крайней мере на первых порах, внутри эмбриологической лимфоваскулярной оболочки задней кишки. А в жировой клетчатке, заключённой в висцеральную фасцию кишки, расположены лимфатические узлы, которые могут быть поражены метастазами опухоли. В случае же традиционного «тупого» способа выделения прямой кишки «лодочкой» часть фасции с жировой клетчаткой отрывается и остается на стенках малого таза, что в последующем может привести к возникновению местных рецидивов. Кроме того, в результате применения способа «тупого» выделения прямой кишки вероятны травматизация пучков вегетативных нервных волокон или случайное их пересечение, следствием чего являются мочеполовые дисфункции (Heald R.J. et al., 1982). Учитывая полученные феноменальные данные, исследование продолжилось, и уже в 1998 году R.J. Heald опубликовал итоги применения ТМЭ за почти 10-летний период (1978-1997 гг.). У 405 пациентов, которым были выполнены радикальные передние резекции с ТМЭ, местный рецидив развился через 5 лет в 3% случаев, а через 10 лет – в 4%. Пятилетняя безрецидивная выживаемость была 80%, а 10-летняя 78% (Heald R.J. et al., 1998). Также прецизионная техника тотальной мезоректумэктомии позволила сохранять вегетативные нервные сплетения без угрозы для

онкологической радикальности, что снизило частоту мочеполовых дисфункций до 14-20% (Havenga K. et al., 2002; Shirouzu K. et al., 2004).

В начале освоения тотальной мезоректумэктомии в литературе стали появляться публикации о том, что данная методика и ранее была использована многими хирургами. «Острая» мобилизация прямой кишки под визуальным контролем с сохранением целостности собственной фасции была описана и отечественными хирургами (Александров В.Б., 1977; Федоров В.Д. и соавт., 1987). Однако именно R.J. Heald сумел систематизировать и популяризировать принципы хирургического лечения рака прямой кишки и связал их с риском развития местного рецидива в полости малого таза.

Патогистологическим подтверждением теории R.J. Heald стала работа P. Quirke «Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection», в которой представлены результаты проспективного анализа патоморфологических исследований 52 послеоперационных препаратов прямых кишок, выполнявшихся с 1983 по 1985 годы. В отличие от классической оценки препарата, при которой выполнялся продольный разрез кишки и в основном учитывался дистальный и проксимальный рост опухоли, P. Quirke предложил последовательные 5-10 мм поперечные срезы послеоперационного материала, что позволяло проводить оценку латерального распространения опухоли. Было введено новое понятие циркулярного (латерального) края резекции (circumferential resection margin, CRM) как главного предиктора развития местного рецидива. P. Quirke считал, что латеральный край  $\leq 1$  мм необходимо считать вовлеченным в опухолевый процесс. В результате данного патоморфологического исследования в 14 из 52 случаев было выявлено поражение собственной фасции прямой кишки опухолью, вследствие чего у 85% пациентов в течение последующих 2 лет в малом тазу развился рецидив. Во время исследования патоморфологического материала P. Quirke отметил, что качество удаленных препаратов имело значительные вариации, что в том числе могло повлиять на послеоперационные отдаленные результаты (Quirke P. et al., 1986). Позже P. Quirke доказал, что оценка завершенности тотальной мезоректумэктомии

может быть определена как параметр качества этой процедуры. Серьезные повреждения мезоректального цилиндра являются индикатором неполноценного удаления опухоли, что увеличивает риск возникновения местного рецидива (Quirke P. et al., 2000). В крупных исследованиях было показано, что тщательное изучение патоморфологического материала, может помочь в планировании лечения каждого пациента и предсказать риск возникновения местного рецидива и отдаленных метастазов (Maslekar S. et al., 2007; Nagtegaal I.D. et al., 2002).

Таким образом, современная хирургия рака прямой кишки стала «хирургией, ориентированной на препарат». Четкое соблюдение принципов острого межфасциального выделения прямой кишки под контролем зрения, стремление в результате каждой операции получить «идеальный препарат» стали залогом улучшения как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения больных раком прямой кишки.

### **1.3 Взгляд на лапароскопические вмешательства при раке прямой кишки с позиции доказательной медицины**

К началу 90-х годов XX века в хирургии рака прямой кишки произошло множество знаковых перемен. Это касалось исследований итрамурального роста опухоли, что позволило уменьшить расстояние до дистального края резекции. Анализ причинно – следственных связей в развитии местных и системных рецидивов привел к снижению частоты местных рецидивов и увеличению 5-летней выживаемости. Разработка циркулярных сшивающих аппаратов, позволяющих формировать низкие колоректальные анастомозы, позволила осуществить внедрение лапароскопической техники, «ставшей толчком к развитию новой хирургической мысли и новым решением в самом классическом методе» (Александров В.Б., 2015).

Первые публикации о лапароскопической методике в колоректальной хирургии датируются 1990 г. и связаны с такими известными хирургами как А.М. Соорерман, D.L. Fowler, M. Jacobs. Техника операции заключалась в лапароскопической мобилизации кишок, подготовке последних к



экстракорпоральной резекции с последующим формированию анастомоза через минилапаротомный доступ (Vanderpool D. et al., 2000). В 1991 году американский хирург М.Е. Franklin сообщил о выполнении лапароскопических операций при раке толстой кишки с формированием интракорпоральных анастомозов (Franklin M.E., 1992).

Таким образом, с момента внедрения лапароскопии в колоректальную хирургию прошло более 20 лет. За эти годы было проведено множество рандомизированных исследований с высокой степенью доказательности, показавших возможность безопасного соблюдения всех онкологических принципов при выполнении лапароскопических вмешательств у больных раком ободочной кишки, и, как следствие, позволивших данной методике занять достойное место при операциях на толстой кишке (Bartels S.A.L. et al., 2014; Guillou P.J. et al., 2007; Lacy A.M. et al., 2008; Mathis K.L. et al., 2013).

Если же говорить о миниинвазивных вмешательствах в хирургии рака прямой кишки, то метаанализы, выполненные разными группами исследователей, не показали различий в частоте опухолевого роста по дистальному и циркулярному краям резекции прямой кишки и в количестве удаляемых регионарных лимфатических узлов при обоих вариантах оперативных техник. Лапароскопическая тотальная мезоректумэктомия стала представляться авторам безопасной и эффективной процедурой (Gao F. et al., 2006; Hua L. et al., 2014; Jackson T. et al., 2007; Nussbaum D.P. et al., 2015).

Кроме того, результаты абсолютного большинства нерандомизированных исследования показали, что лапароскопическая техника позволяет снизить травматичность доступа, уменьшить болевой синдром, ускорить послеоперационную активизацию пациентов, что в комплексе способствует уменьшению сроков госпитализации. (da Luz Moreira A. et al., 2011; Veenhof A.A. et al., 2007; Vennix S. et al., 2014; McKay G.D., 2012).

Некоторые сторонники лапароскопической техники оправдывают ее применение улучшением качества жизни пациентов. В ряде исследований был отмечен более низкий уровень расстройств половой функции и дизурических

явлений после лапароскопических вмешательств, что обычно объясняется улучшенной визуализацией при выполнении таких операций, позволяющей сохранить тазовые вегетативные нервные сплетения (Asoglu O. et al., 2009). Правда, по мнению ряда других авторов исследований, качество жизни после лапароскопических резекций прямой кишки лучше, чем после открытых только в течение первого года после операции. Более длительный период наблюдения показал разницу лишь в косметическом эффекте (Li J. et al., 2010).

При этом лапароскопические вмешательства связаны с увеличением стоимости операции, а также необходимостью дополнительного обучения медицинского персонала.

В 2007 году в Милане были опубликованы результаты одноцентрового рандомизированного исследования, целью которого был анализ затрат на лапароскопическую хирургию рака прямой кишки. По сравнению с открытыми операциями при выполнении лапароскопических резекций прямой кишки дополнительные расходы составили 1748 долларов США на одного пациента. Данная сумма являлась результатом затрат на инструменты (1194 долларов США) и расходов, связанных с увеличением продолжительности операции (554 долларов США). При гладком течении послеоперационного периода средняя продолжительность пребывания в стационаре после лапароскопических вмешательств составила 8,6 сут., а после открытых — 10,4 сут., что позволило сэкономить 647 долларов США на каждом лапароскопически оперированном пациенте. Дополнительная экономия (749 долларов США) в этой группе была обусловлена низкими затратами на лечение послеоперационных осложнений (частота развития осложнений составила 2,4%, в то время как после открытых вмешательств — 10,6%). Суммируя приведенные выше расчеты, авторы сообщили, что дополнительные расходы при выполнении лапароскопической резекции прямой кишки в среднем составили 351 доллар США на пациента (Braga M. et al., 2007).

Интересно заметить, что в 2012 году, в Вероне, был проведен подобный многоцентровой ретроспективный анализ затрат на лапароскопические

вмешательства при колоректальном раке. В результате анализа определено, что лапароскопические операции на прямой кишке обходятся дороже, чем на толстой (12 562 евро против 9 054 евро), но с учетом затрат на предоперационное обследование, время операции, тип анестезии, инструменты, сроки госпитализации пациентов с злокачественными новообразованиями прямой кишки перенесших лапароскопические и открытые операции, суммарно лапароскопические вмешательства обходятся достоверно дешевле – 11 617 против 13 506 евро соответственно (Verto P. et al., 2012).

Еще одним противоречием среди сторонников лапароскопических и открытых вмешательств является роль конверсии доступа.

В 2009 году С. Laurent с соавторами сообщили об отсутствии негативного влияния выполненной конверсии. Группой французских авторов был проведен ретроспективный анализ больных раком прямой кишки, перенесших открытые и лапароскопические вмешательства, в том числе с конверсией доступа. В исследование был включен 471 пациент, 238 из которых были прооперированы «лапароскопически» (из них 36 (15%) подверглись конверсиям доступа), 233 перенесли открытые вмешательства. Период наблюдения составил 5 лет. В результате многофакторного анализа различий в частоте возникновения послеоперационных осложнений получено не было (11,8% против 12,9%). Соотношение безрецидивной и общей выживаемости также оказалось сопоставимо во всех группах (Laurent C. et al., 2009).

В результате ретроспективного исследования, проведенного в Японии в период с 1994 по 2006 годы, при анализе послеоперационных осложнений было отмечено, что конверсии сопровождались большим процентом осложнений (44% против 21%), в том числе увеличением частоты несостоятельности швов анастомоза (18% против 7,2%), кишечной непроходимости (10% против 3%) и сепсиса (18% против 5,6%) (Yamamoto S. et al., 2009). В 2008 году группой немецких авторов по результатам проспективного анализа был установлен высокий процент местных рецидивов (16%) и выявления отдаленных метастазов (26%) у больных, перенесших конверсию доступа (Strohlein M.A. et al., 2008).

Следующим поводом для опасений у многих хирургов стали «троакарные метастазы», поскольку в начале внедрения лапароскопического доступа в хирургию рака прямой кишки их процент достигал 26% (Wexner S.D. et al., 1995). Но по мере накопления опыта было отмечено снижение частоты данного осложнения. Так, в 2010 году были опубликованы результаты исследований, согласно которым частота «подкожных метастазов» уже не превышала 1% (Staudacher C. et al., 2010).

По солидарному мнению многих авторов, большой процент осложнений после лапароскопических вмешательств можно связать с недостаточными навыками хирурга, что могло стать еще одной причиной для отсутствия широкого внедрения лапароскопического метода в лечение рака прямой кишки. Только в 2007 году по мере накопления опыта по проведению таких операций в Англии были разработаны первые образовательные платформы для обучения хирургов лапароскопическим вмешательствам при колоректальном раке, которые позволили освоить данную методику безопасно для больных под руководством более опытных коллег (Mackenzie H. et al., 2013).

Анализ литературных данных показал, что минимальным количеством для выхода на «плато обучения» является выполнение 60-80 лапароскопических операций на прямой кишке. (Akiyoshi T. et al., 2011; Son G.M. et al., 2010; Toledano T.M. et al., 2014). В 2009 году в корейском исследовании был опубликован результат анализа 381 лапароскопической ТМЭ, выполненной одним хирургом. Средняя продолжительность оперативного вмешательства и количество конверсий значительно уменьшились только после 90 операций, процент несостоятельности швов анастомоза снизился после 50, а частота местного рецидива уменьшилась после 120 вмешательств (Park I.J. et al., 2009).

Внедрение образовательных платформ позволило снизить количество «учебных» операций. Таким образом, группе итальянских хирургов удалось добиться снижения данного показателя до 50 выполненных операций (Luglio G. et al., 2015), а английским коллегам - до 40 (Mackenzie H. et al., 2013).

Кроме того, в 2015 году по инициативе английских коллег 56 ведущих

лапароскопических хирургов из 20 разных стран разработали и подписали соглашение по стандартизации лапароскопической тотальной мезоректумэктомии с подробным описанием всех этапов операции, что позволило еще больше облегчить освоение данной методики «стажерам» (Miskovic. D. et al., 2015).

Существует мнение, что отсутствие навыков у хирургов является не единственным фактором, влияющим на результаты лечения. Так, например, в Японии анализ данных проспективного исследования показал, что у пациентов с высоким индексом массы тела, экстраперитонеальной локализацией опухоли и с большим диаметром новообразования значительно увеличивается время оперативного вмешательства и объем кровопотери. В группе пациентов с большим краниокаудальным размером опухоли достоверно чаще выполняются конверсии доступа (Targarona E.M. et al., 2008; Ogiso S. et al., 2011). Кроме того, группой корейских авторов было показано, что после лапароскопических вмешательств, частота местного рецидивирования достоверно выше при экстраперитонеальной локализации опухоли, чем при интраперитонеальной (Kim, S.H. et al., 2008).

Невзирая на спорность результатов некоторых исследований, авторы единогласно согласились, что для оценки безопасности и онкологической адекватности лапароскопических вмешательств необходимы обстоятельственные рандомизированные исследования.

На сегодняшний день доступны результаты нескольких рандомизированных исследований.

Первое крупное рандомизированное исследование, затронувшее лапароскопическую хирургию рака прямой кишки, CLASICC было проведено в период с 1996 по 2002 годы. Сравнительный анализ «традиционных» и лапароскопических вмешательств на прямой кишке показал, что частота обнаружения опухолевого роста в циркулярном крае резекции после лапароскопических низких передних резекций в два раза выше, чем после открытых вмешательств аналогичного объема. Не смотря на то, что это различие не достигло статистической значимости, оно вызвало большие сомнения в

способности лапароскопической хирургии быть достаточно безопасным и эффективным методом лечения больных раком прямой кишки при соблюдении основных онкологических принципов. Кроме того, в данном исследовании обращала на себя внимание высокая частота конверсий – 34% (Guillou P.J. et al, 2005), в то время как среднее число конверсий в большинстве исследований колебалось от 0 до 20%. (Indar A. et al., 2009). Возможно, отчасти полученное число конверсий можно связать с низкими требованиями к опыту специалистов, ведь заявление хирурга о 20 выполненных лапароскопических операциях считалось достаточным для участия в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ). Тем не менее, позже были опубликованы результаты 3-х и 5-и летнего наблюдения за пациентами, не показавшие никаких различий в безрецидивной и общей выживаемости между пациентами обеих групп сравнения (Guillou P.J. et al., 2007; Jayne D.G. et al, 2010).

Следующее рандомизированное многоцентровое исследование – COREAN – было проведено период с 2003 по 2006 годы. Важно отметить, что для участия в данном РКИ хирургам недостаточно было заявить о наличии опыта выполнения 20 операций, в него были включены лишь высококвалифицированные специалисты Кореи. Частота конверсий составила лишь 1,2%. Всего анализу подверглись результаты лечения 340 больных раком прямой кишки, получивших предоперационную химиолучевую терапию, а затем перенесших либо открытое, либо лапароскопическое вмешательство. Выбор оперативного доступа для всех пациентов решался случайным образом в соотношении 1:1. В исследовании сравнивался период безрецидивной выживаемости, общей выживаемости и качество жизни пациентов после миниинвазивных и открытых операций. Период наблюдения составил 3 года. В итоге в группе лапароскопических операций безрецидивная и общая выживаемость были выше, чем в группе открытых вмешательств – 79,2% против 72,5% и 88% против 85% соответственно. При оценке качества жизни пациентов, суррогатные показатели в обеих группах исследования оказались сопоставимы (Jeong, S.Y. et al., 2104). К сожалению, полученные различия так же не достигли статистической достоверности, но

позволили наметить положительную тенденцию в развитии лапароскопической хирургии рака прямой кишки.

Для оценки краткосрочных результатов по лечению способом лапароскопических вмешательств при колоректальном раке в 12 центрах Великобритании с 2008 по 2012 гг. было проведено еще одно рандомизированное исследование – EnROL (Enhanced Recovery Open Versus Laparoscopic). Всего анализу подверглись 204 больных, лишь 56 из которых составили пациенты с опухолью в прямой кишке. Все пациенты были рандомизированы для выполнения открытых и лапароскопических вмешательств в соотношении 1:1. Интересно заметить, что больные не были информированы о типе оперативного доступа как до вмешательства, так и после. После операции пациентов «ослепляли», заклеивая послеоперационную рану при помощи специальной непрозрачной наклейки Allevyn. Кроме того, при оценке патоморфологического качества препарата специалисты так же были «ослеплены». Сравнительный анализ физической усталости после оперативных вмешательств в обеих группах, частоты послеоперационных осложнений и качества жизни не показал различий. Качество патоморфологических препаратов после вмешательств с различным оперативным доступом также оказалось сопоставимо (Kennedy R. H. et al., 2014).

В период с 2008 по 2013 гг. с целью проверки гипотезы о технической и онкологической безопасности лапароскопической хирургии при местнораспространенном раке прямой кишки после химиолучевой терапии в Северной Америке было проведено еще одно крупное рандомизированное исследование – ACOSOG, в основу которого легло сравнение патоморфологического материала после «лапароскопических» и открытых операций на прямой кишке. Интересно заметить, что, не смотря на то, что все операции, как и в предыдущем исследовании, выполнялись хирургами экспертного уровня, опыт которых включал не менее 100 лапароскопических операций, процент конверсий составил 11%. Анализу подверглись 240 препаратов после миниинвазивных вмешательств и 222 – после «традиционных». После открытых вмешательств качество выполненной ТМЭ и частота циркулярного края

резекции без признаков опухолевого роста оказались выше, чем в группе после лапароскопических – 86,9% против 81,7 % и 92,3% против 87,9%, соответственно. Несмотря на отсутствие статистической достоверности, данные результаты вызвали сомнения в способности лапароскопической хирургии быть онкологически адекватным методом лечения больных раком прямой кишки. В ожидании долгосрочных результатов исследования авторы не рекомендовали лапароскопический подход у пациентов с местно-распространенным раком прямой кишки после химиолучевой терапии (Fleshman J. et al., 2015).

В период с 2010 по 2014 гг. в Австралии было проведено многоцентровое исследование – AlaCaRT (Australasian Laparoscopic Cancer of the Rectum Trial), конечные точки и дизайн которого с точностью совпадали с американским РКИ ACOSOG. В данном исследовании также принимали участие только хирурги с опытом не менее 100 лапароскопических операций, каждый из которых смог предоставить качественное немонтированное видео лапароскопической ТМЭ у мужчин, прошедшее контроль двух специалистов экспертного класса. Процент конверсий составил 9%. При оценке патоморфологического материала также были констатированы преимущества открытых вмешательств над лапароскопическими, но различия в показателях не достигли статистической значимости. Ожидаются результаты 2-х и 5-летнего наблюдения за включенными в исследования больными (Stevenson A. R. et al., 2015).

Несколько обнадеживающими стали результаты другого крупного исследования, проведенного в период с 2004 по 2010 гг. в 30 центрах 8 разных стран – COLOR II. Для участия в нем хирургам необходимо было предоставить качественные немонтированные видеозаписи 5 лапароскопических операций на прямой кишке. Частота конверсий в исследовании составила 16%. При анализе краткосрочных результатов лечения 1044 пациентов, которым выполнялись лапароскопические или открытые вмешательства, не было выявлено различий в качестве ТМЭ, частоте положительного циркулярного края резекции, летальности и числе осложнений. Было показано незначительное уменьшение количества койко – дней, более раннее появление перистальтики и меньшая потребность в



анальгезии в группе лапароскопических операций. Результаты 3-летнего наблюдения также не показали различий в безрецидивной и общей выживаемости у больных перенесших лапароскопические и открытые вмешательства 64,9% против 52% и 86,7% против 83,6%, соответственно (Bonjer H.J. et al., 2015). Таким образом, это первые и пока еще единственные доказательные данные, демонстрирующие сопоставимость результатов лапароскопических операций с открытыми вмешательствами при лечении рака прямой кишки, но полученные данные весьма противоречивы.

Лапароскопические вмешательства в хирургии рака прямой кишки получили широкое распространение. Например, в настоящее время в Англии процент лапароскопических вмешательств при колоректальном раке в период с 2012 по 2015 гг. возрос до 40%. Уже сейчас ведущие мировые хирургические центры, опираясь на отсутствие данных об опасности ухудшения результатов лечения и потенциальные преимущества, которые ожидаются от малоинвазивного подхода, активно используют данную методику.

Но роль и место лапароскопической технологии в лечении больных раком прямой кишки еще нуждается в обсуждении и уточнении. Результаты исследований, приведенных в литературе, часто отличаются разным уровнем доказательности и отсутствием статистической достоверности. Кроме того, до сих пор не сформированы четкие показания и противопоказания к лапароскопическим вмешательствам. Только продолжение изучения данной проблемы позволит определить роль и место лапароскопических вмешательств в хирургии рака прямой кишки, что и явилось основанием для проведения собственного исследования.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика исследования

Данное проспективное исследование было проведено на клинической базе кафедры онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации в хирургическом отделении абдоминальной онкологии федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период с апреля 2014 по июнь 2016 гг. в исследование были включены 100 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет с впервые установленным и гистологически подтвержденным диагнозом аденокарциномы верхне-, среднеампулярного отделов прямой кишки cT0-3N0-2M0 (с локализацией нижнего полюса опухоли не менее, чем в 5 см от зубчатой линии), с функциональным статусом по шкале ECOG 0-1 и давших согласие на участие в данном исследовании. Критериями исключения являлись наличие плоскоклеточного рака прямой кишки, местнораспространенных опухолей, требующих экстрафасциального выделения прямой кишки и/или резекции смежных органов, первично-множественные злокачественные новообразования.

Всем пациентам диагноз рака прямой кишки был установлен на основании пальцевого ректального исследования прямой кишки, колоноскопии, патоморфологического исследования биопсийного материала, магнитнорезонансной томографии таза, компьютерной томографии груди, живота с контрастированием.

Для стадирования опухолевого процесса использовалась Международная Классификация злокачественных опухолей по системе TNM Американской объединенной комиссии по раку (AJCC) и Международного Противоракового Союза (UICC) в 7-й редакции (2009).

Для реализации планировавшегося исследования пациенты случайным путем были разделены на две основные группы: в первую, исследуемую, группу были включены больные, перенесшие лапароскопические оперативные вмешательства в объеме передней резекции прямой кишки с ТМЭ, во вторую, контрольную, группу – пациенты, оперированные открыто. В каждой из групп были пациенты, получившие предоперационную химиолучевую терапию.

Все оперативные вмешательства выполнялись в плановом порядке группой опытных хирургов. Все хирурги, включенные в исследование, прошли тренинги по лапароскопической хирургии на базе английских образовательных платформ и к началу исследования уже имели опыт не менее 30 выполненных лапароскопических вмешательств при колоректальном раке.

В исследовании проводился сравнительный анализ продолжительности оперативных вмешательств, интраоперационной кровопотери, качественных характеристик удаленного препарата, послеоперационных осложнений, качества жизни больных после операции.

Продолжительностью оперативного вмешательства считался промежуток времени от начала разреза кожи на передней брюшной стенке до наложения последнего шва на рану.

Интраоперационной кровопотерей считался суммарный объем крови, собранной из банки ирригатора, а также объем, рассчитанный по разнице массы взвешенных до и после операции марлевых салфеток, использованных во время вмешательства.

Качество удаленного макропрепарата оценивалось в соответствии с рекомендациями The Royal College of Pathologists (Maurice B. L. et al., 2014).

Послеоперационные осложнения оценивались в соответствии с классификацией хирургических осложнений Clavien – Dindo.

Для оценки качества жизни больных использовались опросники Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment Cancer). Активный период наблюдения за пациентами составил 3 месяца.

## 2.2 Сравнительная характеристика исследуемых больных

### 2.2.1 Сравнительная характеристика больных I группы

В исследуемую группу было включено 66 больных, перенесших лапароскопические вмешательства на прямой кишке, 33 из которых были мужчины и 33 – женщины. Возраст больных колебался от 29 до 77 лет (Таблица 2.1), средний возраст –  $59,2 \pm 5,5$  лет.

Таблица 2.1

Распределение пациентов I группы по полу и возрасту

Пол	Возрастные группы			
	<45 лет	45-58 лет	59-69 лет	70-77 лет
Мужчины	4	10	12	7
Женщины	2	17	9	5
Всего	6 (9,1%)	27 (40,9%)	21(31,8%)	12(18,2%)

При распределении больных I группы по возрастным периодам было отмечено, что количество пациентов молодого работоспособного возраста (от 29 до 58 лет) было сопоставимо с количеством больных пожилого нетрудоспособного возраста (от 59 до 77 лет) – 33 против 33.

Индекс массы тела больных исследуемой (лапароскопической) группы больных составил от  $19 \text{ кг/м}^2$  до  $32 \text{ кг/м}^2$  (Таблица 2.2), средний индекс массы тела –  $26,3 \pm 8,3 \text{ кг/м}^2$ .

Таблица 2.2

Распределение больных I группы по полу и индексу массы тела

Пол	Индекс массы тела ( $\text{кг/м}^2$ )		
	19-24	25-27	28-32
Мужчина	5	15	13
Женщина	12	11	10
Всего	17 (25,8%)	26 (39,4%)	23 (34,8%)

Из таблицы 2.2 видно, что основной пласт исследуемой группы составили пациенты с нормальным весом. Больные с избыточной массой тела (28-32 кг/м<sup>2</sup>) составили 34,8%.

У 45,5% (30) пациентов опухоль локализовалась в верхнеампулярном отделе прямой кишки и у 54,5% (36) – в среднеампулярном отделе. Минимальное расстояние от нижнего полюса опухоли до зубчатой линии равнялось 5 см.

После патоморфологической оценки удаленного препарата глубина опухолевой инвазии в стенку прямой кишки в 53,0% (35) соответствовала T3 стадии, в 33,3 % (22) – T2, в 9,1% (6) – T1 и 4,6%(3) – T0 (пациенты с полным постлучевым патоморфологическим регрессом). Поражение лимфатических узлов, соответствующее N2, встречалось в 9,1% (6) случаев, N1 – 21,2% (14) и N0 – в 69,7% (46) (Таблица 2.3).

Таблица 2.3

Распределение больных I группы по стадиям

Глубина инвазии стенки кишки	Поражение регионарных лимфатических узлов		
	N0	N1	N2
T0	3 (4,6%)	-	-
T1	6 (9,1%)	-	-
T2	18 (27,3%)	2 (3,0%)	2 (3,0%)
T3	20 (30,3%)	11 (16,7%)	4 (6,0%)

Таким образом, основной пласт исследуемой группы составили пациенты со стадией T3N0-2 – 53,0% (35).

Химиолучевая терапия с последующей операцией проведены 30 (45,5%) пациентам, а только хирургическое лечение – 36 (55,5%) больным.

Распределение пациентов I группы в зависимости от стадии опухолевого процесса и вида лечения

Стадия опухолевого процесса	Вид лечения	
	Хирургическое лечение	Комбинированное лечение
T0N0	-	3 (10,0%)
T1N0	4 (11,1%)	2 (6,7%)
T2N0-2	14 (38,9%)	8 (26,7%)
T3N0-2	18 (50,0%)	17 (56,6%)
Всего	36 (100%)	30 (100%)

В I группе у 3 пациентов после комбинированного лечения был диагностирован полный патоморфологический регресс. При распределении больных с T1-3N0-2 стадиями опухолевого процесса в зависимости от вида лечения количество пациентов в подгруппах значимо не отличалось (Таблица 2.4).

### 2.2.2 Сравнительная характеристика больных II группы

Вторая, контрольная группа исследования, состояла из 34 больных, перенесших открытые низкие передние резекции прямой кишки с ТМЭ, 25 из которых были мужчины и 9 - женщины. Возраст пациентов данной группы колебался от 48 до 76 лет (Таблица 2.5), средний возраст составил  $62,4 \pm 7,7$ .

Таблица 2.5

Распределение пациентов II группы по полу и возрасту

Пол	Возрастные группы		
	48-58 лет	59-69 лет	70-77 лет
Мужчины	5	13	7
Женщины	5	4	-
Всего	10 (29,4%)	17 (50,0%)	7(20,6%)

При распределении больных II группы по возрастным периодам было отмечено, что основной пласт данной группы составляют больные пожилого возраста (59 до 76 лет) – 24 (70,6%).

Средний индекс массы тела пациентов контрольной группы составил  $26,09 \pm 9,35$  кг/м<sup>2</sup>, максимальный – 30 кг/м<sup>2</sup> и минимальный 21,2 кг/м<sup>2</sup>.

Таблица 2.6

Распределение больных контрольной группы по полу и индексу массы тела

Пол	Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )		
	19-24	25-27	28-32
Мужчина	8	8	9
Женщина	4	0	5
Всего	12 (35,3%)	8 (23,5%)	14 (41,2%)

Из таблицы 2.6 видно, что контрольная группа преимущественно состояла из пациентов с нормальным весом – 58,8% (20), а пациенты с избыточной массой тела (28-32 кг/м<sup>2</sup>) составили 41,2% (14).

У 41,2% (14) пациентов опухоль локализовалась в верхнеампулярном отделе прямой кишки и у 58,8% (20) – среднеампулярном отделе. Минимальное расстояние от нижнего полюса опухоли до зубчатой линии равнялось 5 см.

Глубина опухолевой инвазии в стенку прямой кишки по результатам патоморфологической оценки препарата в 67,6% (23 случая) соответствовала Т3 стадии, в 11,8% (4) – Т2, в 11,8% (4) – Т1 и 8,8% (3) – урТ0. Поражение лимфатических узлов, соответствующее N2, встречалось в 20,6% (7) случаев, N1 – 26,5% (9), и N0 – 52,9% (18).

Распределение больных II группы по стадиям

Глубина инвазии стенки кишки	Поражение регионарных лимфатических узлов		
	N0	N1	N2
T0	3 (8,8%)	-	-
T1	4 (11,8%)	-	-
T2	4 (11,8%)	-	-
T3	6 (17,6%)	10 (29,4%)	7 (20,6%)

Таким образом, из представленной таблицы 2.7 видно, что пациенты со стадией T3N0-2 составили большую часть больных контрольной группы – 67,6% (23).

Химиолучевая терапия с последующей операцией проведена 19 (55,9%) пациентам, а только хирургическое лечение – 15 (44,1%) больным.

Таблица 2.8

Распределение пациентов второй группы в зависимости от стадии опухолевого процесса и вида лечения

Стадия опухолевого процесса	Вид лечения	
	Хирургическое лечение	Комбинированное лечение
T0N0	-	3 (15,8%)
T1N0	2 (13,3%)	2 (10,5%)
T2N0	2 (13,3%)	2 (10,5%)
T3N0-2	11 (73,4%)	12 (63,2%)
Всего	15 (100%)	19 (100%)

Во II группе у 3 пациентов после комбинированного лечения был диагностирован полный патоморфологический регресс. При распределении больных с T1-3N0-2 стадиями опухолевого процесса в зависимости от вида лечения количество пациентов в подгруппах значимо не отличалось (Таблица 2.8).



### 2.2.3 Сравнительная характеристика пациентов обеих групп исследования

В нижепредставленной таблице 2.9 отражена сравнительная характеристика I (лапароскопической) и II (открытой) групп исследования по полу, индексу массы тела, возрасту, стадии и локализации опухоли.

Таблица 2.9

Сравнительная характеристика больных исследуемой и контрольной групп

	I группа	II группа
1	2	3
Распределение пациентов по полу (p=0,03)		
мужчины	33 (50,0%)	25 (73,5%)
женщины	33 (50,0%)	9 (26,5%)
Распределение пациентов по ИМТ (p=0,76)		
19-24 кг/м <sup>2</sup>	17 (25,8%)	12 (35,3%)
25-27 кг/м <sup>2</sup>	26 (39,4%)	8 (23,5%)
28-30 кг/м <sup>2</sup>	23 (34,8%)	14 (41,2%)
Распределение пациентов по возрасту (p=0,13)		
< 45 лет	6 (9,1%)	-
45- 58 лет	27 (40,9%)	10 (29,4%)
59-69 лет	21(31,8%)	17 (50,0%)
70- 77 лет	12 (18,2%)	7 (20,6%)
Распределение исследуемых больных по стадиям (p=0,09)		
T0N0	3 (4,5%)	3 (8,8%)
T1N0	6 (9,1%)	4 (11,8%)
T2N0	18 (27,2%)	4 (11,8%)
T2N+	4 (6,1%)	-
T3N0	20 (30,3%)	6 (17,6%)
T3N1	11 (16,7%)	10 (29,4%)
T3N2	4 (6,1%)	7 (20,6%)

1	2	3
Уровень расположения опухоли (p=0,68)		
верхнеампулярный	30 (45,5%)	14 (41,2%)
среднеампулярный	36 (54,5%)	20 (58,8%)

Как видно из представленных сравнительных данных I (лапароскопической) и II (открытой) групп, значимые различия имелись только при распределении больных по полу. Количество женщин в I группе оказалось, больше чем во II (p=0,03). При сравнительном анализе ИМТ, возраста пациентов, стадии и уровню расположения опухоли обе группы оказались однородны по всем признакам (p>0,05).

Таблица 2.10

Распределение пациентов I и II групп в зависимости от вида лечения

№ группы исследования	Вид лечения (p=0,32)	
	Только хирургическое	Комбинированное
I (n=66)	36 (54,5%)	30 (45,5%)
II (n=34)	15 (44,1%)	19 (55,9%)

В I и II группах количество пациентов получивших только хирургическое или комбинированное лечение различалось не значимо (p=0,32) (Таблица 2.10).

Таблица 2.11

Распределение пациентов в зависимости от вида лечения и стадии опухолевого процесса

Стадия опухолевого процесса по Т N	Вид лечения			
	I группа		II группа	
	Хирургич. лечение	Комбинирован. лечение	Хирургич. лечение	Комбинирован. лечение
T0N0	-	3 (10,0%)	-	3 (15,8%)
T1N0	4 (11,1%)	2 (6,7%)	2 (13,3%)	2 (10,5%)
T2N0-2	14 (38,9%)	8 (26,7%)	2 (13,3%)	2 (10,5%)
T3N0-2	18 (50,0%)	17 (56,6%)	11 (73,4%)	12 (63,2%)
Всего	36 (100%)	30 (100%)	15 (100%)	19 (100%)

При распределении пациентов в зависимости от вида лечения и стадии опухолевого процесса значимых различий отмечено не было ( $p > 0,05$ ) (Таблица 2.11).

Таким образом, статистическая проверка показала, что обе группы больных были однородны по всем указанным параметрам, кроме пола.

### 2.3 Предоперационные методы обследования больных

Все обследования пациентам I и II групп выполнялись на базе Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н. Н. Петрова. При обращении пациентов с результатами обследования из других лечебных учреждений специалистами НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова выполнялось повторное изучение биопсийного материала, а также электронных носителей с данными магнитно-резонансной томографии таза, компьютерной томографии груди и живота.

Предоперационный стандартный набор обследований включал: анализы крови на маркеры вирусов иммунодефицита человека, гепатитов В и С, сифилиса,

исследование клинических и биохимических показателей крови, свертывающей системы крови, онкомаркеры (раковоэмбриональный антиген – РЭА), определение группы крови и резус-фактора, общий анализ мочи, электрокардиограмму, пальцевой осмотр прямой кишки и влагалища у женщин, ректороманоскопию, колоноскопию с биопсией опухоли, гастроскопию, компьютерную томографию груди и живота, магнито-резонансную томографию таза с внутривенным контрастированием.

В число дополнительных методов обследования при наличии показаний входили: исследование расширенных гематологических, биохимических показателей, функции внешнего дыхания, эхокардиография, дуплексное сканирование вен нижних конечностей, ирригоскопия, эндосонография, консультация специалистов по профилю сопутствующего заболевания.

После комплекса выполненных предоперационных обследований в соответствии с международной классификации TNM (TNM Classification of Malignant Tumours, 7th edition, 2009) формулировался основной диагноз заболевания. На основании точного стадирования по категориям T и N (максимальная глубина инвазии опухолью стенки кишки и наличие пораженных регионарных лимфатических узлов) выставлялись показания к хирургическому либо комбинированному лечению рака прямой кишки.

При выявлении распространённого процесса в прямой кишке (с T3-4N0, с T1-4N+) первым этапом пациентам проводилась пролонгированная химиолучевая терапия в СОД 50–56 Гр на фоне терапии радиосенсибилизации фторпиримидинами с последующей оценкой эффекта через 6-7 недель и решением вопроса об оперативном лечении. Пациентам с начальными формами заболевания (с T1b-2N0) сразу выполнялось хирургическое лечение.

#### **2.4 Внутригоспитальный протокол ведения больных I и II групп**

На этапе предоперационной подготовки пациентам обеих групп назначалась бесшлаковая диета, что позволяло полностью отказаться от механической очистки кишечника. Вечером перед операцией пациентам разрешался легкий

ужин. За 12 часов до операции в профилактических дозах вводился низкомолекулярный гепарин. В день оперативного вмешательства, прежде чем пациент поднимался с постели, одевались компрессионные чулки. Непосредственно перед оперативным вмешательством больным устанавливался эпидуральный катетер. После введения больного в наркоз выполнялась катетеризация мочевого пузыря. Интраоперационно однократно вводился антибактериальный препарат широкого спектра действия. После операции больные переводились в отделение анестезиологии и реанимации, где уже через 6 часов после вмешательства пациентам разрешалось пить, присаживаться, рекомендовалась дыхательная гимнастика. В первые сутки после операции больные переводились в отделение, где врач активизировал пациента в пределах палаты, разрешал прием жидкой пищи, минимизировал объем внутривенной инфузии, продолжалась эпидуральная аналгезия. Мочевой катетер удаляли в первые сутки после операции. С первого дня послеоперационного периода и до момента выписки в профилактических дозах вводились низкомолекулярные гепарины. На вторые сутки после операции выполнялся контроль показателей крови, отменялась инфузионная терапия, разрешался прием кашицеобразной пищи. На третий день после операции больные активизировались в пределах отделения, отменялась эпидуральная аналгезия, расширялся режим диеты.

## **2.5 Программа мониторинга послеоперационных больных раком прямой кишки**

Для исключения прогрессирования заболевания, всем больным было рекомендовано прохождение контрольного обследования через 3, 6 и 12 месяцев после операции. Программа мониторинга включала: определение уровня онкомаркеров РЭА и СА 19-9 в плазме крови, ВКС, КТ груди и живота, МРТ малого таза с внутривенным контрастированием, а также контрольный осмотр специалиста НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова с результатами обследований.

Далее, в случае отсутствия данных за рецидив и/или отдалённые метастазы рака прямой кишки, пациентам было рекомендовано ежегодное прохождение

контрольных обследований. Последующая программа мониторинга также включала контроль онкомаркеров РЭА и СА 19-9, колоноскопию, компьютерную томографию груди и живота с контрастированием, магниторезонансную томографию таза с внутривенным контрастированием.

## **2.6 Методика выполнения тотальной мезоректумэктомии**

Все вмешательства выполнялись с укладкой больного на специальном вакуумном матрасе VACUFORM (Германия) для позиционирования на операционном столе и профилактики плекситов. Пациентов размещали лежа на спине с приведенными к туловищу верхними конечностями. Для обеспечения достаточного доступа к промежности нижние конечности помещали в специальные держатели для ног Schmitz Diamond (Германия) и разводили в разные стороны без сгибания в тазобедренном суставе (Рисунок 2.1).



Рисунок 2.1 Положение больного на операционном столе

В обеих группах пациентам выполнялась низкая передняя резекция прямой кишки, основным этапом которой являлась тотальная мезоректумэктомия. Важно отметить, что независимо от вида оперативного доступа ТМЭ всегда выполнялось с соблюдением ключевых принципов, сформулированных Heald R.J. (Heald R.J., 1988): распознавание подвижности между тканями различного эмбрионального происхождения, «острая» диссекция под прямым визуальным контролем в условиях хорошего освещения, аккуратное (безнадрывное) раскрытие плоскости

диссекции путем дозированной тракции и контртракции.

### 2.6.1 Лапароскопическая низкая передняя резекция прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией

Эндовидеохирургические вмешательства проводились в операционной с несколькими видеомониторами для одновременной адекватной визуализации операционного поля всей хирургической бригады (Рисунок 2.2).

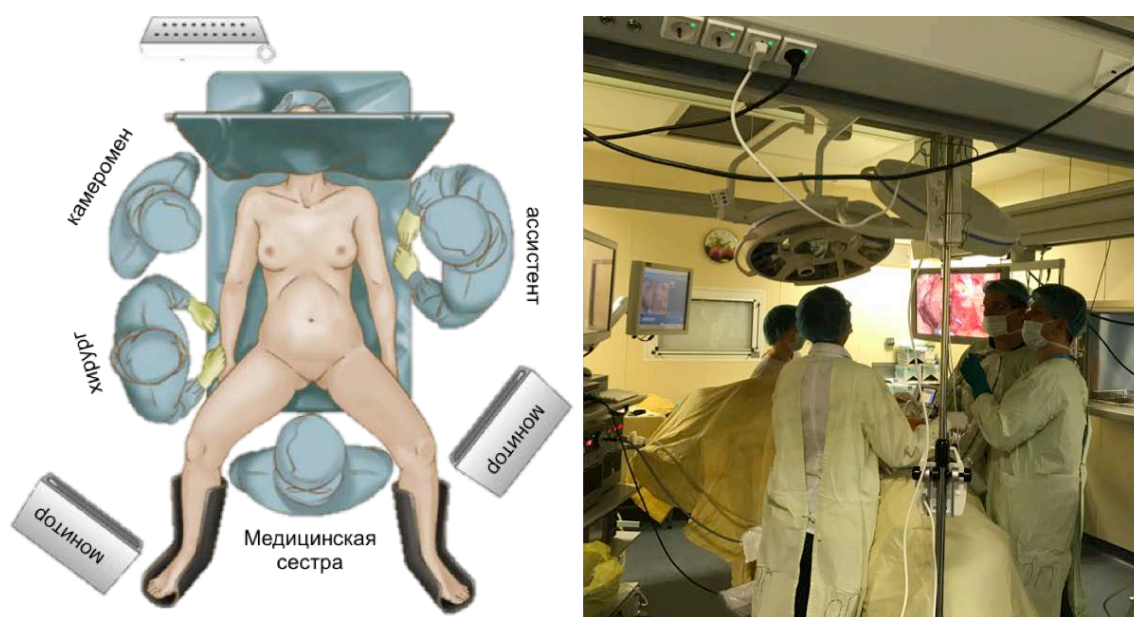
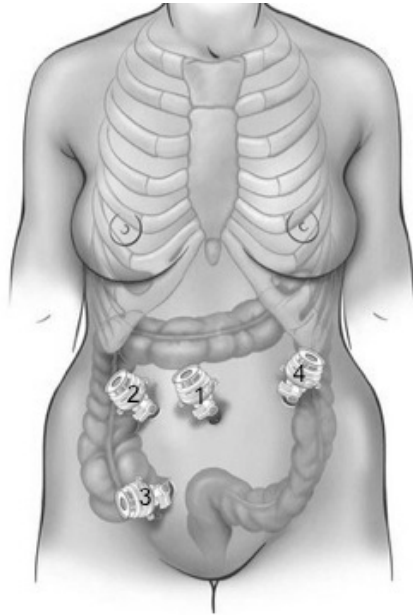


Рисунок 2.2 Расположение хирургической бригады

Миниинвазивные операции выполнялись на лапароскопической стойке «Karl Storz» (Германия) с центральной системой архивации данных AIDA. Для визуализации операционного поля во всех случаях использовался лапароскоп с изгибом оптической оси в 30 градусов. Для диссекции тканей использовался монополярный электрод – крючок Force Triad компании COVIDIEN (США) и ультразвуковые коагуляционные ножницы HARMONIC фирмы Ethicon (США).

Операцию начинали с установки 10 мм оптического порта по Hasson в околопупочной области. Создавали карбоксиперитонеума 12-14 мм рт. ст. Производили осмотр брюшной полости на предмет наличия карциноматоза брюшины и отдаленных метастазов. Далее в правой боковой области живота на

уровне пупка и в правой подвздошной области на 3-4 см медиальнее и на 2 см ниже правой передней верхней подвздошной ости устанавливались соответственно 5 и 12 мм троакары для хирурга, в левой боковой области живота 5 мм троакар для ассистента (Рисунок 2.3).



- 1 - 10 мм порт для камеры,
- 2 - 5 мм порт для хирурга,
- 3 – 12 мм порты для хирурга,
- 4 - 5 мм порт для ассистента

Рисунок 2.3 Расстановка лапаропортов при выполнении лапароскопической ТМЭ

В случаях выраженного висцерального ожирения, наличия долихосигмы, а также при необходимости мобилизации селезеночного изгиба ободочной кишки устанавливали дополнительный 5 мм троакар в эпигастральной области справа. Затем больного переводили в положение Тренделенбурга с наклоном направо, что способствовало смещению сальника, брыжейки тонкой кишки и ее петель в адоральном направлении. При помощи монополярного коагулятора рассекали париетальную брюшину по латеральному краю аорты, от ее бифуркации и до нижней горизонтальной ветви двенадцатиперстной кишки. При этом в проекции эмбрионального слоя между забрюшинной и позадиободочной фасциями образовывалась газовая прослойка, указывающая дальнейший слой диссекции (Рисунок 2.4).



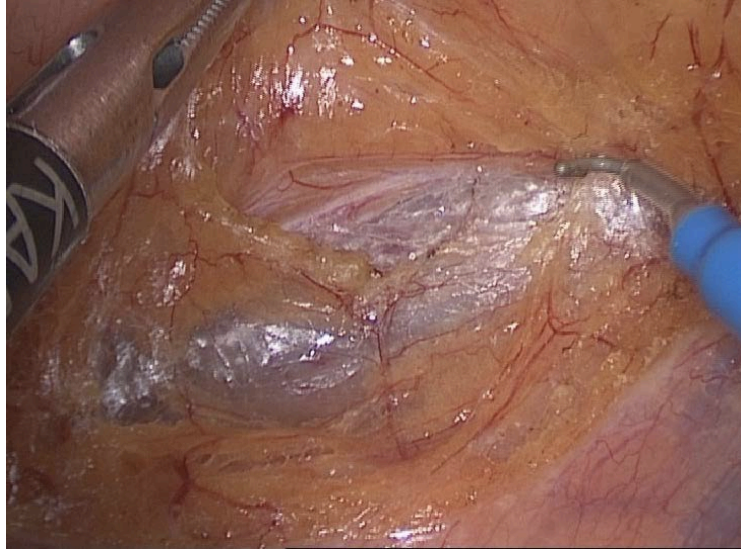


Рисунок 2.4 Рассечение брюшины кнутри от сигмовидной кишки

Таким образом выполняли мобилизацию сигмовидной и нисходящей ободочной кишок в медиолатеральном направлении вдоль фасций Тольдта и Герота. Визуализировали основание нижней брыжеечной артерии. Нижнюю брыжеечную артерию лигировали клипсами Hem-o-lok и пересекали при помощи ультразвуковых коагуляционных ножниц на расстоянии 1-2 см от основания у аорты, чтобы не травмировать ветви верхнего подчревного сплетения.

Верхней границей диссекции в эмбриональном слое являлся нижний край поджелудочной железы, на этом уровне выделяли и пересекали нижнюю брыжеечную вену.

Далее пересекали брюшину по ходу левого бокового канала. После того как нисходящая ободочная и сигмовидная кишки были мобилизованы, переходили к следующему этапу – выделению прямой кишки. При помощи монополярного электрод – крючка лирообразным разрезом вскрывали тазовую брюшину. Выделение прямой кишки происходило строго под визуальным контролем в рыхлом межфасциальном слое с сохранением подчревных нервов.

В соответствии с консенсусом стандартизированной техники тотальной мезоректумэктомии (Miskovic. D. et al., 2015), ТМЭ начинали с мобилизации задней и частично боковых поверхностей кишки (Рисунок 2.5).



Рисунок 2.5 Диссекция вдоль задней поверхности мезоректальной фасции

Далее переходили на переднюю полуокружность вдоль фасции Денонвиллье, где кишку единым блоком с параректальной клетчаткой отделяли от семенных пузырьков и предстательной железы у мужчин (Рисунок 2.6) и от шейки матки и задней стенки влагалища у женщин.

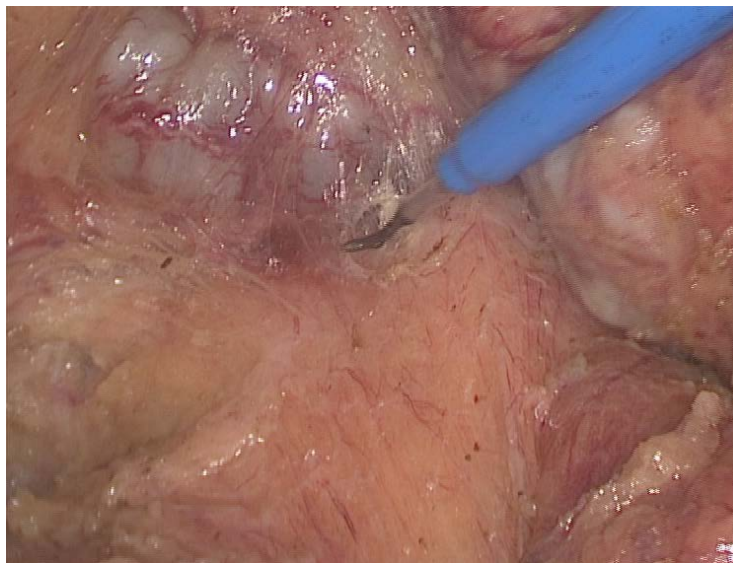


Рисунок 2.6 Диссекция вдоль передней поверхности мезоректальной фасции

Завершающим этапом ТМЭ являлось выделение боковых стенок прямой кишки. Мобилизация кишки с мезоректумэктомией выполнялась до мышц тазового дна. Затем через 12 мм порт заводили линейный эндостеплер ENDO GIA компании COVIDIEN и на уровне «хирургической шеи» кишку пересекали при

помощи двух фиолетовых кассет по 45 мм.

Выполнялась десуфляция и минилапаротомия. После установки на переднюю брюшную стенку изолирующего пластикового кольца через срединный минилапаротомный доступ извлекали кишку с опухолью. Проксимальная линия резекции толстой кишки проходила на расстоянии не менее 10-15 см от верхнего края опухоли. Дистальный край резекции проходил не менее чем в 2 см от нижнего края опухоли. Препарат удаляли единым блоком. На культе проксимального анастомозируемого участка ободочной кишки формировали кисетный шов, в просвет кишки вводился анвил циркулярного сшивающего аппарата Ethicon ILS компании Johnson & Johnson (США) и сигмовидную кишку погружали в брюшную полость. Накладывали швы на минилапаротомную рану. В случае недостаточной длины нисходящей ободочной кишки для формирования «безнатяжного анастомоза» производили мобилизацию селезеночного изгиба ободочной кишки. Перед формированием анастомоза культю прямой кишки промывали растворами антисептиков. Сигморектоанастомоз формировали при помощи циркулярного сшивающего аппарата Ethicon ILS под визуальным контролем (Рисунок 2.7).

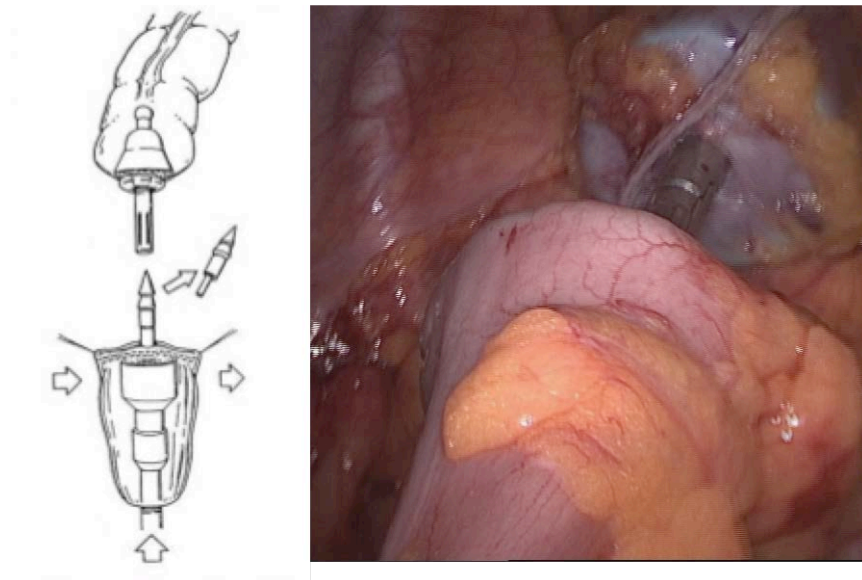


Рисунок 2.7 Формированием аппаратного сигморектоанастомоза

Проводили проверку колец кишки в сшивающем аппарате. Выполняли воздушную пробу для оценки герметичности анастомоза. Осуществляли

контрольный осмотр брюшной полости. Операцию заканчивали формированием в 20 см от илеоцекального угла превентивной илеостомы по Торнболлу.

### **2.6.2 Открытая низкая передняя резекция прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией**

После выполнения нижнесрединной лапаротомии производили ревизию брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза.

Для создания хорошей экспозиции устанавливали ранорасширитель Сигала. Большой сальник и петли тонкой кишки оборачивали влажным полотенцем и оттесняли кверху.

При помощи монополярного коагулятора по латеральному краю аорты вскрывали брюшину от нижней горизонтальной ветви двенадцатиперстной кишки до бифуркации аорты с сохранением верхнего подчревного сплетения, лигировали и пересекали нижнюю брыжеечную артерию. Нижнюю брыжеечную вену лигировали и пересекали на уровне нижнего края тела поджелудочной железы. Под контролем левого мочеточника и гонадных сосудов выполняли мобилизацию нисходящей ободочной и сигмовидной кишок. Затем при помощи аппарата NTLC-60 мм (синяя кассета) фирмы Johnson & Johnson пересекали сигмовидную кишку. При этом проксимальная линия резекции проходила на расстоянии не менее 10-15 см от верхнего края опухоли.

После этого сигмовидную кишку отводили кверху и по направлению к лобковой кости, несколько натягивали, что позволяло максимально точно визуализировать пространство, располагающееся между задней висцеральной фасцией прямой кишки и париетальной фасцией таза. Выполняли мобилизацию по задней и частично боковым стенкам до уровня тазового дна. Далее приступали к выделению передней стенки прямой кишки. Натягивая прямую кишку несколько книзу, при помощи монополярного коагулятора рассекали брюшину между кишкой и семенными пузырьками у мужчин и задней стенкой влагалища у женщин. Далее переходили к мобилизации боковых поверхностей прямой кишки. Мобилизацию завершали на уровне «хирургический шеи», где и выполняли

пересечение прямой кишки при помощи аппарата «Contour» фирмы «Johnson & Johnson». После удаления макропрепарата полость малого таза промывали раствором антисептиков.

Далее приступали к формированию сигморектоанастомоза. В случае недостаточной длины низводимой кишки выполняли мобилизацию селезеночного изгиба толстой кишки. Для формирования анастомоза использовали циркулярные сшивающие аппараты фирмы «Johnson & Johnson». Перед наложением анастомоза культю прямой кишки промывали раствором антисептиков. Формирование анастомоза выполняли строго под визуальным контролем. Проводили проверку колец кишки из сшивающего аппарата. Для оценки герметичности анастомоза использовали воздушную пробу. Операцию заканчивали формированием в 20 см от илеоцекального угла превентивной илеостомы по Торнболлу.

## **2.7 Патоморфологическая оценка послеоперационного материала**

Патоморфологическая оценка послеоперационного материала производилась одним специалистом (Ивко Ольга Васильевна) патологоанатомического отделения НМИЦ онкологии им Н. Н. Петрова, куда из операционной в нативном состоянии доставлялся макропрепарат.

Прежде чем выполнить вырезку препарата, патоморфолог производила макроскопическую оценку качества выполненной ТМЭ согласно критериям Р. Quirke и соавт. (Quirke P. et al., 2007).

Хорошему качеству ТМЭ (Grade 3) соответствовала мезоректальная фасциальная плоскость выделения прямой кишки – собственная фасция кишки гладкая с незначительными неровностями, но без дефектов глубиной более 5 мм, при этом мезоректальная клетчатка равномерно выражена на всем протяжении, без сужения в дистальном отделе и зоне опухоли (Рисунок 2.8).

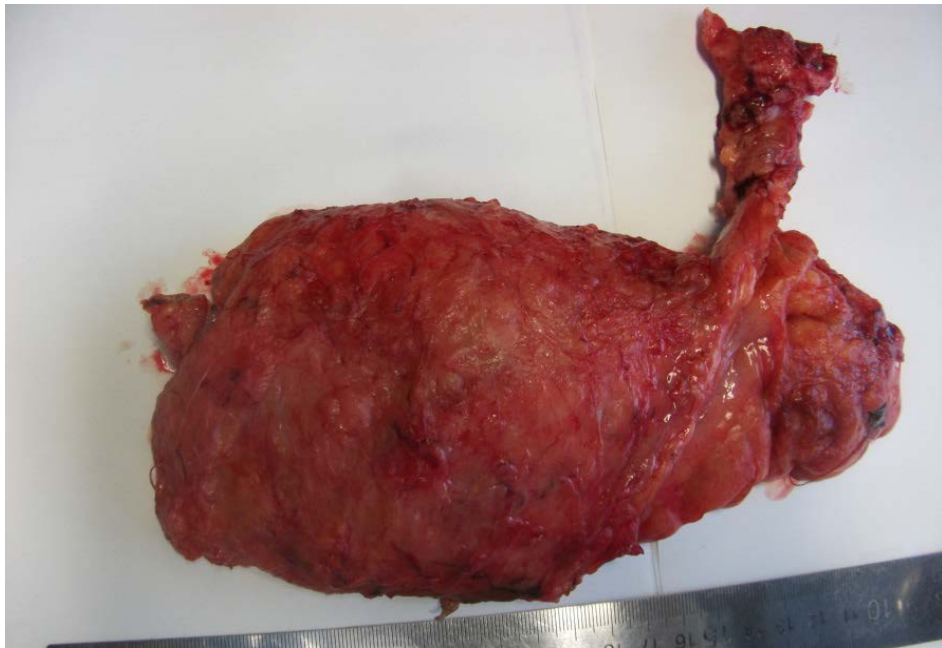


Рисунок 2.8 Хорошее качество ТМЭ (Grade 3)

При удовлетворительном качестве ТМЭ (Grade 2) выделение прямой кишки производилось в интрамезоректальной плоскости, в связи с чем в собственной фасции имелись надрывы с обнажением клетчатки, при этом клетчатка мезоректума была неравномерно выражена с наличием сужения и\или дефектов, но без обнажения мышечной оболочки кишки (Рисунок 2.9).



Рисунок 2.9 Удовлетворительное качество ТМЭ (Grade 2)

Качество ТМЭ признавалось неудовлетворительным (Grade 1) при выделении прямой кишки по мышечной оболочке. Макроскопически это проявлялось наличием глубоких повреждений собственной (мезоректальной) фасции кишки, а сама мезоректальная клетчатка имела выраженные дефекты, с

обнажением и/или надрывами мышечной стенки кишки (Рисунок 2.10).

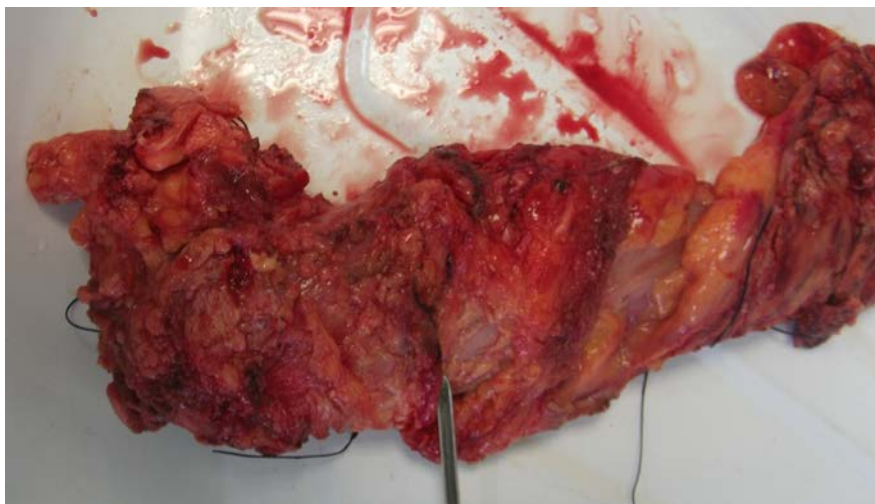


Рисунок 2.10 Неудовлетворительное качество ТМЭ (Grade 1)

Гистологическая оценка послеоперационного материала производилась в соответствии с рекомендациями Королевского колледжа патологов Великобритании (The Royal College of Pathologists) версия 3.0. Для этого собственная (мезоректальная) фасция прямой кишки покрывалась краской Tissue Marking Dye (Thermo Scientific - США) с целью ее более точной визуализации при последующем микроскопическом исследовании (Рисунок 2.11). На участке, не окруженном мезоректальной клетчаткой, производилось вскрытие просвета прямой кишки таким образом, чтобы участок кишки с опухолью оставался интактным, что позволяло оценить ее локализацию, размеры, характер роста, макроскопический хирургический клиренс, отношение опухоли к карману тазовой брюшины, расстояние от проксимального и дистального краев резекции, наличие перфорации опухоли.

После покраски мезоректальной фасции препарат фиксировали в 10% забуференном формалине в соотношении 1:20.

Спустя 48-72 часа фиксации препарат нарезался на тонкие 3-4 мм слайсы (Рисунок 2.12), что позволяло макроскопически более достоверно изучить пораженность циркулярного, дистального, проксимального краев резекции, наличие экстрамуральной венозной инвазии, пораженность лимфатических узлов мезоректума.

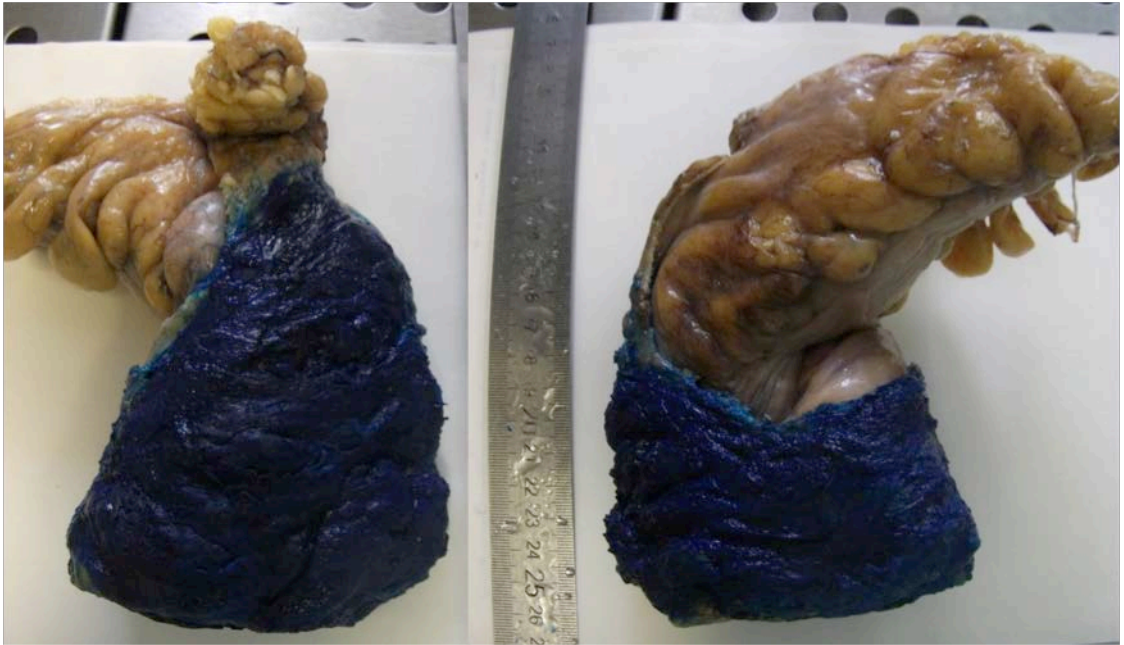


Рисунок 2.11 Фиксированный макропрепарат прямой кишки с окрашенной мезоректальной фасцией.

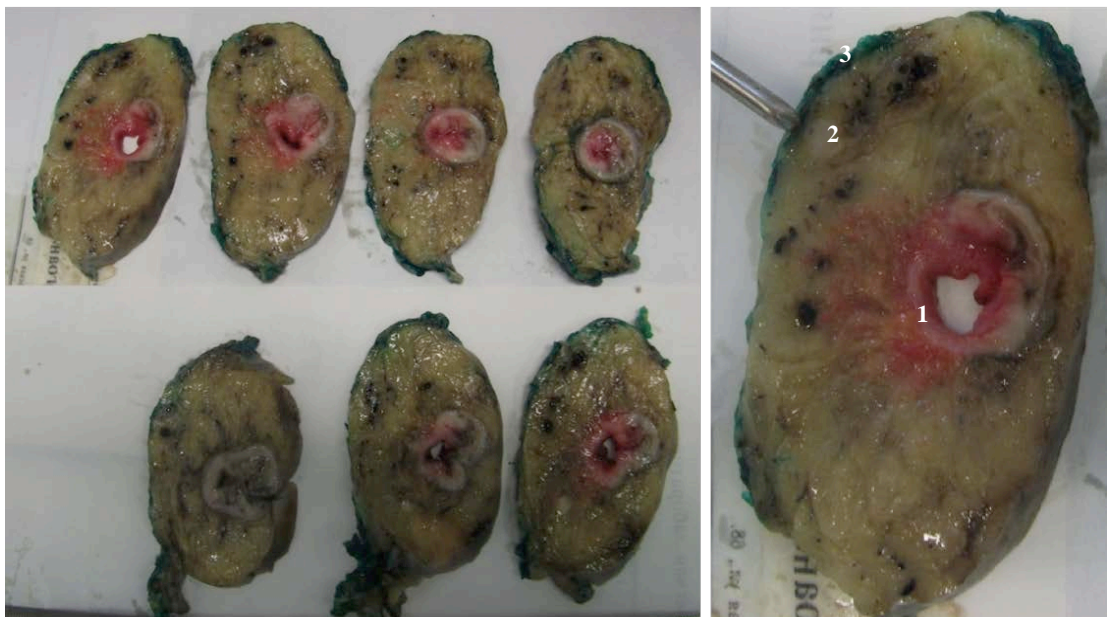
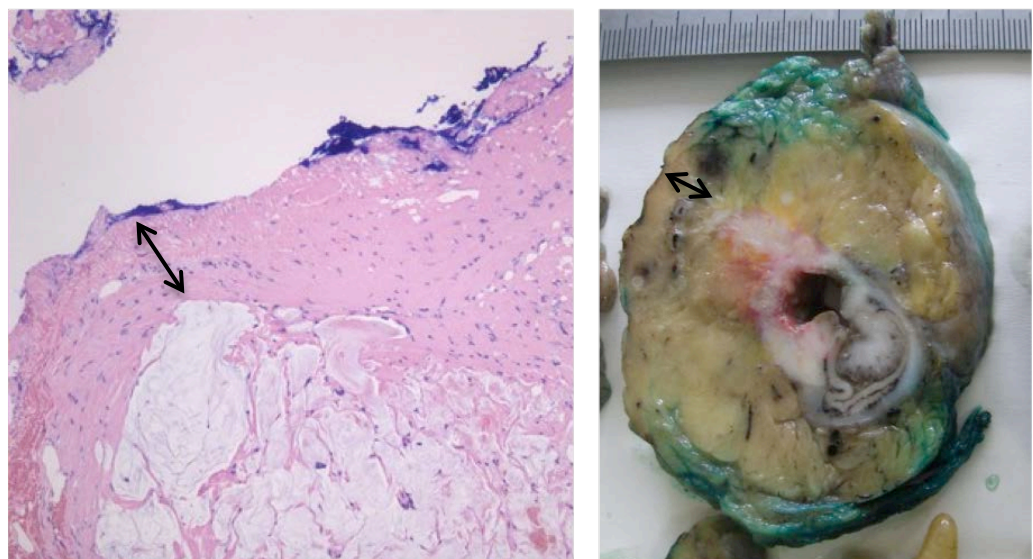


Рисунок 2.12 Поперечные срезы фиксированной прямой кишки с опухолью  
 1. Опухоль с инвазией в мезоректум, 2. Метастатический лимфатический узел  
 3. Собственная фасция прямой кишки



Далее полученные фрагменты тканей фиксировались в 10 % нейтральном растворе формалина, затем проводились в гистопроцессоре Thermo Scientific (США) в изопропиловом спирте и заливались в парафиновые блоки (заливочные станции Thermo Scientific и Leica). Приготовление срезов выполнялось на микротоме Thermo Scientific или Leica (Германия). Полученные срезы после предварительного депарафинирования окрашивались на автостейнере Thermo Scientific или Leica гематоксилином и эозином. Микроскопическая оценка производилась с помощью микроскопа Olimpus BX46 (Япония).

При микроскопическом исследовании препарата изучалась максимальная глубина опухолевой инвазии, наличие сосудистой и периневральной инвазии, метастатических узлов и опухолевых депозитов в мезоректальной клетчатке, измерялось минимальное расстояние от края опухоли до латерального края резекции – хирургический клиренс (Рисунок 2.13). В нашем исследовании циркулярный край резекции считался положительным при расстоянии  $\leq 1$  мм (CRM+). Важно заметить, что при оценке CRM учитывались не только прямое распространение опухоли, но и наличие периневральной, лимфоваскулярной инвазии, локализация метастатически изменённых лимфатических узлов.



↔ Хирургически клиренс (CRM)

Рисунок 2.13 Поперечный срез прямой кишки с опухолью

В соответствии с международной классификацией злокачественных опухолей TNM необходимым считалось исследование не менее 12 лимфатических узлов. В нашем исследовании патоморфологической оценке подвергались все обнаруженные лимфатические узлы мезоректума, а также лимфатические узлы 252 группы согласно Японской номенклатуре (апикальные лимфатические узлы) (Петров В.П. и соавт., 2012).

Таким образом, в патоморфологическом заключении послеоперационного материала была отражена информация как о макроскопическом распространении опухоли, так и микроскопическом. В раздел макроскопической оценки опухоли была включена информация о качестве мезоректумэктомии, локализации опухоли, ее диаметре и расстоянии до дистального края резекции. Микроскопическая характеристика опухоли отражала гистологический тип опухоли, степень дифференцировки, глубину инвазии, состояние лимфатических узлов мезоректума и апикальных лимфатических узлов, наличие «опухолевых депозитов», сосудистой инвазии с указанием ее вида и распространенности, латеральный, проксимальный и дистальный клиренсы, у пациентов после химиолучевой терапии – регрессию опухоли.

Данная методика макро- и микроскопической оценки удаленного препарата использовалась у всех пациентов исследуемой и контрольной групп.

## **2.8 Оценка качества жизни больных**

Для оценки качества жизни больных использовались валидизированные русскоязычные опросники Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment Cancer). Следуя рекомендациям EORTC Group, была использована комбинация общего опросника EORTC QLQ – C30 V3.0 и специального модуля для больных колоректальным раком EORTC QLQ – CR29 V2.1. Общий опросник EORTC QLQ – C30 состоял из 30 вопросов, собранных в три отдельные шкалы: общего статуса здоровья (Global health Status), функционального статуса (Functional scales) и наличия патологических симптомов (Symptom scales). К функциональному статусу

относились: физическое состояние пациента, эмоциональное состояние, когнитивная способность и социальная адаптивность. В шкале патологических симптомов учитывались тошнота, усталость, одышка, бессонница, потеря аппетита, запор, диарея, финансовые трудности. В модуль EORTC QLQ – CR29 включены 25 вопросов, сгруппированных в две отдельные шкалы: функциональный статус (Functional Scales) и симптоматический статус (Symptom scales). В данном модуле раздел функционального состояния отражал внешний вид пациентов, тревожность, вес и сексуальный интерес. К патологическим состояниям были отнесены частые мочеиспускание, кровь и слизь в стуле, диарея, недержание мочи, дизурия, боли в животе, боль в ягодицах, вздутие живота, сухость во рту, выпадение волос, потеря вкуса, метеоризм у больных со стомой, недержание кала, болезненность кожи вокруг стомы, проблемы по уходу за стомой, импотенция, диспареуния.

Для оценки качества жизни пациентам обеих групп предлагали заполнить опросники за сутки до оперативного вмешательства, а также на третьи и седьмые сутки после операции. Кроме того, через два месяца после операции каждому из пациентов была рекомендована контрольная явка для осмотра, где пациенты также проходили анкетирование.

Все данные, полученные при заполнении опросников, были проанализированы в соответствии с рекомендациями для обработки данных QLQ – C30 и QLQ – CR29, которые были интерактивно предоставлены центром EORTC Group по пользовательскому соглашению.

## **2.9 Оценка послеоперационных осложнений**

Все послеоперационные осложнения, возникающие в течение 30 дней после операции, оценивались с использованием классификации Clavien – Dindo (Dindo D. et al., 2009).

В соответствии с данной классификацией все осложнения в зависимости от их тяжести и вида потребовавшейся корригирующей терапии подразделяются на 5 степеней. Чем тяжелее осложнение, тем выше степень.

Ниже приведен руссифицированный вариант классификации хирургических осложнений.

Классификация хирургических осложнений Clavien – Dindo:

Степень	Определение
Степень I	Любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода без необходимости фармакологических, хирургических, эндоскопических и радиологических вмешательств.  Допустимыми терапевтическими режимами являются: противорвотные препараты, антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты и физиопроцедуры. Эта степень также включает раневую инфекцию, купированную <у постели больного>.
Степень II	Требуется применение препаратов помимо перечисленных для I степени осложнений. Включены также гемотрансфузии и полное парентеральное питание.
Степень III	Необходимы хирургические, эндоскопические или радиологические вмешательства.
IIIa	Вмешательства без общей анестезии.
IIIb	Вмешательства под общей анестезией.
Степень IV	Жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС)*, требующие интенсивного лечения в реанимационном отделении.
IVa	Дисфункция одного органа (включая необходимость диализа).
IVb	Полиорганная недостаточность.
Степень V	Смерть больного.

Индекс "d" Если больной страдает от осложнения на момент выписки, то индекс "d" (disability – нарушение функции) добавляется к соответствующей степени осложнения. Этот символ указывает на необходимость наблюдения для полной оценки осложнения.

\* кровоизлияние в головной мозг, ишемический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, но исключая преходящие нарушения мозгового кровообращения

## **2.10 Статистическая обработка полученных результатов**

Для количественных данных выполнялась проверка нормальности данных с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Количественные переменные, распределение которых не отличается от нормального, описаны через среднее значение и стандартную ошибку среднего. Количественные данные, распределение которых отличается от нормального, описаны при помощи медианы, 25 и 75 квартилей. Для описания разных значений категориальных данных считались абсолютные частоты и проценты от общего количества наблюдений. Обработка категориальных данных проведена с использованием таблиц сопряженности, критерия ХИ – квадрат или точного критерия Фишера (в случае малого число наблюдений). Для сравнения влияния методов лечения (в группах) по нормально распределенным данным использованы критерии ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ). Для данных, распределение которых отличается от нормального, использовались критерий Манна – Уитни (в случае 2 групп) или критерий Краскела – Уоллиса (в случае 3 и более групп сравнения). Для поиска зависимостей между количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, вычислялся непараметрический коэффициент корреляции Спирмена.

### ГЛАВА 3. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ТОТАЛЬНОЙ МЕЗОРЕКТУМЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ВЕРХНЕ-, СРЕДНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛОВ ПРЯМОЙ КИШКИ

#### 3.1 Макроскопическая оценка качества выполненной тотальной мезоректумэктомии

Внедрение тотальной мезоректумэктомии в качестве стандартного этапа низкой передней резекции прямой кишки требует адекватной морфологической оценки удаленного препарата как одного из показателей качества хирургического вмешательства. В связи с этим возросла роль патоморфолога как независимого эксперта в оценке выполненного хирургического лечения и прогнозирования рисков развития местного рецидива.

Патоморфологическая оценка качества удаленного препарата основана на классификации, предложенной P. Quirke и соавторами (Quirke P. et al., 2007).

Проведенные исследования показали, что патоморфологическая оценка качества выполненной ТМЭ позволяет прогнозировать риск возникновения местного рецидива в 36,1% случаев у пациентов при неудовлетворительном качестве ТМЭ (Grade 1) и в 20,3% – при хорошем (Grade 3) (Nagtegaal I.D. et al., 2002). По данным ряда авторов, местный рецидив развивается при неудовлетворительной ТМЭ в 59% случаев, при удовлетворительной – в 17% и всего лишь в 1,7% – при хорошей (Maslekar S. et al., 2007).



Рисунок 3.1 Хорошее качество ТМЭ (Grade 3) – собственная фасция кишки гладкая, с незначительными неровностями, но без дефектов глубиной более 5 мм,

при этом мезоректальная клетчатка равномерно выражена на всем протяжении, без сужения в дистальном отделе и зоне опухоли.



Рисунок 3.2 Удовлетворительное качество ТМЭ (Grade 2) – в собственной фасции имеются надрывы с обнажением клетчатки, при этом клетчатка мезоректума неравномерно выражена, с наличием сужения и/или дефектов, но без обнажения мышечной оболочки кишки

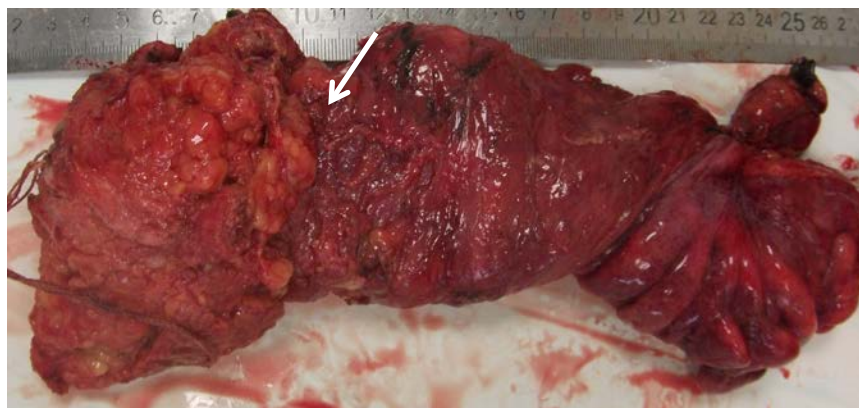


Рисунок 3.3 Неудовлетворительное качество ТМЭ (Grade 1) – глубокие повреждения собственной (мезоректальной) фасции кишки, а сама мезоректальная клетчатка с выраженными дефектами, с обнажением и/или надрывами мышечной стенки кишки

В период с апреля 2014 года по июнь 2016 года на базе патологоанатомического отделения НМИЦ онкологии им Н. Н. Петрова была выполнена патоморфологическая оценка 100 удаленных препаратов после низких передних резекций прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией по поводу

рака прямой кишки. 66 операций были выполнены лапароскопическим способом и 34 – открытым.

У 71 (71%) пациента качество ТМЭ было оценено как хорошее (grade 3), у 19 (19%) – как удовлетворительное (grade 2) и у 10 (10%) – неудовлетворительное (grade 1), при этом в последней подгруппе в 2 случаях была выявлена перфорация в месте опухоли.

Учитывая полученные результаты, был проведен анализ взаимосвязи между качеством ТМЭ и ИМТ пациентов (Таблица 3.1).

Таблица 3.1

Качество тотальной мезоректумэктомии в зависимости от ИМТ

Качество ТМЭ (Grade)	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), p=0,23		
	19-24	25-27	28-32
1	4 (13,8%)	2 (5,9%)	4 (10,8%)
2	5 (17,2%)	4 (11,8%)	10 (27,0%)
3	20 (69,0%)	28 (82,3%)	23 (62,2%)
Всего	29 (100%)	34 (100%)	37 (100%)

Как видно из представленной таблицы 3.1, количество пациентов с хорошим (grade 3) качеством ТМЭ преобладало при ИМТ 25-27 кг/м<sup>2</sup>, в то время как удовлетворительное (grade 2) ТМЭ чаще встречалось у пациентов с ИМТ 28-32 кг/м<sup>2</sup>. Количество случаев ТМЭ неудовлетворительного (grade 1) качества в группах с ИМТ 19-24 кг/м<sup>2</sup> и 28-32 кг/м<sup>2</sup> примерно одинаково. Полученные результаты были проанализированы при помощи однофакторного анализа ANOVA, который не показал достоверной взаимосвязи между качеством ТМЭ и ИМТ (p=0,23). Иными словами, индекс массы тела пациентов не влиял на качество тотальной мезоректумэктомии.

Выполнен анализ взаимосвязи между полом пациентов и качеством тотальной мезоректумэктомии (Таблица 3.2).



Качество тотальной мезоректумэктомии в зависимости от пола больного.

Качество ТМЭ (Grade)	Пол, $p=0,45$ критерий $\chi^2$	
	Муж.	Жен.
1	5 (8,6%)	5 (11,9%)
2	9 (15,5%)	10 (23,8%)
3	44 (75,9%)	27 (64,3%)
Всего	58 (100%)	32 (100%)

При распределении пациентов в зависимости от пола было отмечено, что ТМЭ «с дефектами» (неудовлетворительное и удовлетворительное качество) чаще встречалось у женщин, чем у мужчин. Но при статистическом анализе полученных данных оказалось, что пол достоверно не влиял на качество выполненной тотальной мезоректумэктомии ( $p=0,45$  критерий  $\chi^2$ ).

Проанализирована взаимосвязь между качеством тотальной мезоректумэктомии и видом оперативного доступа (Таблица 3.3).

Качество тотальной мезоректумэктомии в зависимости от вида оперативного доступа

Качество ТМЭ (Grade)	Вид оперативного доступа	
	Лапароскопический	Открытый
1	3 (4,6%)	7 (20,6%)
2	14 (21,2%)	5 (14,7%)
3	49 (74,2%)	22 (64,7%)
Всего	66 (100%)	34 (100%)

Из представленной таблицы видно, что неудовлетворительное качество ТМЭ чаще встречалось у пациентов II (открытой) группы, чем у I

(лапароскопической) – в 7 (20,6%) случаях против 3 (4,6%), соответственно. В то же время качество ТМЭ было оценено как удовлетворительное чаще у больных I группы – в 14 (21,2%) случаях против 5 (14,7%).

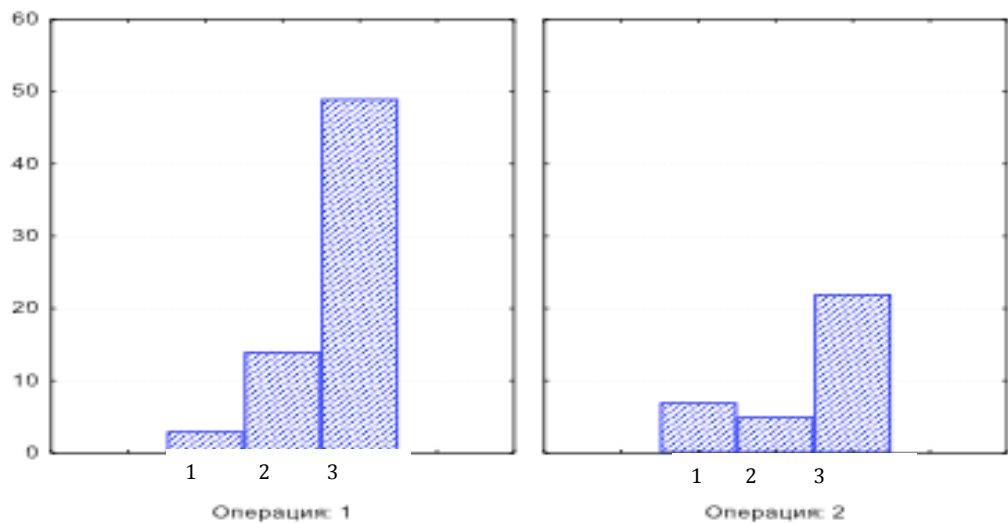


Рисунок 3.4 Качество ТМЭ в зависимости от вида оперативного доступа

Учитывая малочисленность больных с неудовлетворительным (grade 1) и удовлетворительным (grade 2) качеством ТМЭ, проанализировать достоверно полученную взаимосвязь между качеством ТМЭ и видом оперативного доступа оказалось возможным только при выполнении попарного сравнения этих переменных точным двусторонним критерием Фишера. При попарном сравнении больных с качеством ТМЭ grade 1,2 (сумма «лапароскопических» больных с качеством ТМЭ grade 1,2 против суммы «открытых» grade 1,2) оказалось, что при открытых вмешательствах процент ТМЭ с «дефектами» значительно выше, чем при лапароскопических – 35,3% против 25,8% ( $p=0,046$ ). Вероятнее всего, это можно связать с улучшенной визуализацией операционного поля и более прецизионной техникой выполнения лапароскопических вмешательств.

По мнению многих авторов, большой процент осложнений после лапароскопических вмешательств можно связать с недостаточными навыками хирурга. Анализ литературных данных показал, что минимальным количеством для выхода на «плато» кривой обучения является 60-80 выполненных лапароскопических операций на прямой кишке (Akiyoshi T. et al., 2011; Son G. M. et al., 2010; Toledano T. M. et al., 2014). При освоении специальных

лапароскопических курсов под руководством хирургов экспертного класса количество «учебных» операций, по мнению английских коллег, возможно снизить до 40 (Mackenzie H. et al., 2013). В нашем исследовании участвовали только хирурги, прошедшие тренинг – курсы по лапароскопической хирургии на базе английских образовательных платформ и к началу исследования уже имевшие опыт не менее 30 выполненных лапароскопических вмешательств при колоректальном раке.

Выполнено изучение динамики качества выполнения ТМЭ в 2014-2016 гг. (Таблица 3.4).

Таблица 3.4

Динамика качества тотальной мезоректумэктомии  
в исследуемый период времени

Качество ТМЭ (Grade)	Год, $p=0,38$ , критерий Краскела – Уоллиса		
	2014	2015	2016
1	4 (11,1%)	4 (10%)	2 (8,3%)
2	3 (8,3%)	9 (22,5%)	7 (29,2%)
3	29 (80,6%)	27 (67,5%)	15 (62,5%)
Всего	36 (100%)	40 (100%)	24 (100%)

Как видно из представленных данных, количество пациентов с неудовлетворительным и удовлетворительным качеством ТМЭ было примерно одинаковым как в 2014, так и 2015 и 2016 годах. При статистическом анализе полученных результатов достоверной разницы также получено не было ( $p=0,38$ , критерий Краскела – Уоллиса), что, вероятно, связано с опытом врачей включенных в исследование. Кривая обучения хирургов на момент начала исследования достигла «плато».

Выполнен анализ взаимосвязи между качеством ТМЭ и видом проведенного лечения (Таблица 3.5).

Качество тотальной мезоректумэктомии в зависимости от вида лечения

Качество ТМЭ (Grade)	Вид лечения, $p=0,44$ критерий $\chi^2$	
	Только хирургическое	Комбинированное лечение
1	4 (7,9%)	6 (12,2%)
2	12 (23,5%)	7 (14,3%)
3	35 (68,6%)	36 (73,5%)
Всего	51 (100%)	49 (100%)

При исследовании качества ТМЭ в зависимости от вида проведенного лечения было отмечено, что ТМЭ grade 1 (неудовлетворительное) и ТМЭ grade 2 (удовлетворительное) преобладали в группе пациентов, получивших только хирургическое лечение. Выполнен статистический анализ полученных данных, в результате которого оказалось, что значимой разницы между долями пациентов с плохим качеством ТМЭ после только хирургического и комбинированного лечения нет ( $p=0,44$  критерий  $\chi^2$ ). Иными словами, вид проведенного лечения не оказывал достоверного влияния на качество выполненной ТМЭ.

Таблица 3.6

Качество тотальной мезоректумэктомии в зависимости от глубины опухолевой инвазии

Качество ТМЭ (Grade)	Глубина опухолевой инвазии $p=0,029$ , критерий Кракела – Уоллиса		
	T0-T1	T2	T3
1	-	-	10 (17,3%)
2	3 (18,8%)	11 (42,3%)	5 (8,6%)
3	13 (81,2%)	15 (57,7%)	43 (74,1%)
Всего	16 (100%)	26 (100%)	58(100%)

Как видно из таблицы 3.6, неудовлетворительное качество ТМЭ встречалось только в группе больных с глубиной опухолевой инвазии Т3 у 17,3% пациентов. Удовлетворительное качество ТМЭ чаще встречалось у больных с Т2 инвазией – в 42,3% случаев. Хорошее качество ТМЭ чаще отмечалось у пациентов с глубиной инвазии Т0-1 – в 81,2% наблюдений.

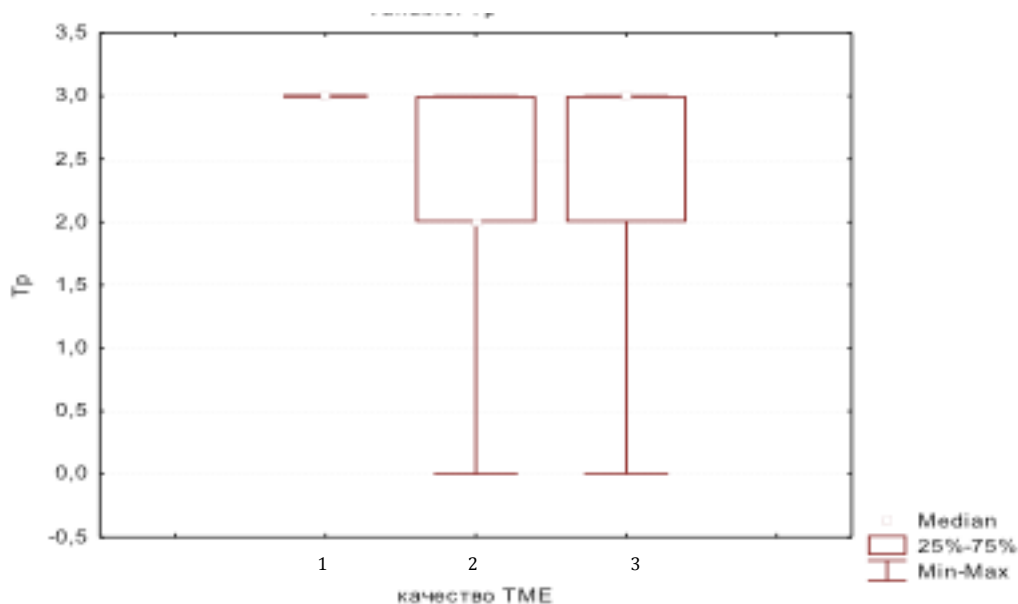


Рисунок 3.5 Качество ТМЭ в зависимости от глубины опухолевой инвазии

На рисунке 3.5 также видно, что неудовлетворительное качество ТМЭ было зафиксировано только у больных с глубиной опухолевой инвазии Т3 ( $p=0,0076$ ). То есть между качеством ТМЭ и глубиной опухолевой инвазии статистически достоверно имеется связь. Чем больше глубина опухолевой инвазии, тем выше риск плохого качества ТМЭ, а значит и местного рецидива.

Интересно отметить, что неудовлетворительное качество ТМЭ с глубиной опухолевой инвазии Т3 чаще встречалось в открытой, чем в лапароскопической группе – 7 (20,6%) против 3 (4,5%) наблюдений.

Далее была проведена оценка взаимосвязи между качеством тотальной мезоректумэктомии и наличием пораженных регионарных лимфатических узлов (Таблица 3.7).

Качество тотальной мезоректумэктомии в зависимости от статуса регионарных лимфатических узлов

Качество ТМЭ (Grade)	Регионарные лимфатические узлы p=0,0001, критерий Краскела – Уоллиса	
	N0	N+
1	1 (1,6%)	9 (25,0%)
2	17 (26,5%)	2 (5,6%)
3	46 (71,9%)	25 (69,4%)
Всего	64 (100%)	36 (100%)

У пациентов с метастатически пораженными лимфатическими узлами неудовлетворительное (grade 1) качество ТМЭ встречалось чаще, чем у пациентов с интактными узлами – 9 (25,0%) наблюдений против 1 (1,6%) соответственно. Удовлетворительное (grade 2) качество ТМЭ встречалось чаще у пациентов с интактными узлами – 17 (26,5%) против 2 (5,6%).

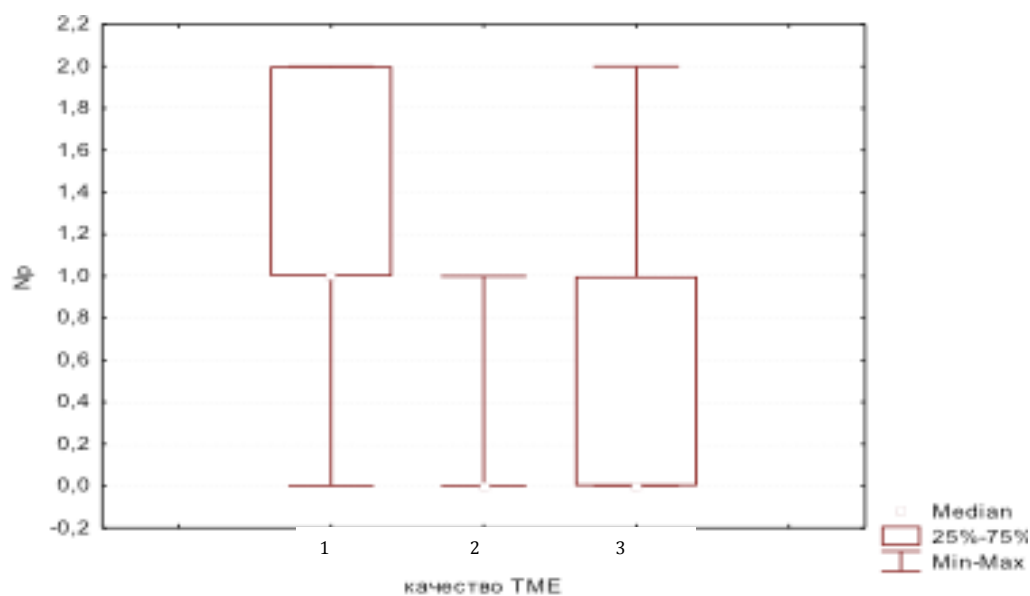


Рисунок 3.6 Качество ТМЭ в зависимости от статуса регионарных лимфатических узлов

На рисунке 3.6 так же видно, что неудовлетворительное (grade 1) качество ТМЭ чаще наблюдалось у пациентов с пораженными лимфатическими узлами, в то время как хорошее качество ТМЭ чаще фиксировалось у пациентов с интактными узлами. Иными словами, между неудовлетворительным (grade 1) качеством ТМЭ и наличием пораженных лимфатических узлов имеется достоверная взаимосвязь. У пациентов с метастатически пораженными лимфатическими узлами риск неудовлетворительного качества ТМЭ значительно выше ( $p=0,0001$  критерий Краскела –Уоллиса).

Таким образом, на качество выполненной тотальной мезоректумэктомии достоверно влияли такие клиническо – морфологические факторы, как вид оперативного доступа, глубина опухолевой инвазии и статус регионарных лимфатических узлов, в то время как пол, индекс массы пациента, вид проведенного лечения и наращивание опыта лапароскопических вмешательств после достижения «плато» кривой обучения не оказали статистически достоверного влияния.

### **3.2 Микроскопическая оценка качества выполненной тотальной мезоректумэктомии**

При микроскопической оценке удаленного препарата основным из показателей радикальности выполненного хирургического лечения при раке прямой кишки является интактность краев резекции (дистального и циркулярного). В данном исследовании дистальный край резекции был отрицательным во всех 100 случаях, в то время как циркулярный (латеральный) край оказался положительным (хирургический клиренс  $\leq 1$  мм) у 16 (16%) больных.

Положительный латеральный край резекции (CRM+) мог быть обусловлен нарушением техники выполнения ТМЭ, глубиной опухолевой инвазии или наличием метастатических лимфатических узлов, близко расположенных к собственной фасции прямой кишки.

Проведен анализ взаимосвязи между CRM+ и качеством выполненной тотальной мезоректумэктомии (Таблица 3.8).

Таблица 3.8

Распределение положительного циркулярного края в зависимости от качества тотальной мезоректумэктомии.

статус CRM	Качество ТМЭ (n=100)		
	Grade 1 (n=10)	Grade 2 (n=19)	Grade 3 (n=71)
CRM+	5 (50%)	-	11 (15,5%)
CRM-	5 (50%)	19 (100%)	60 (85,5%)

Положительным циркулярный край резекции был признан в группе пациентов с хорошим (grade 3) качеством ТМЭ в 11 (15,5%) случаях, и с неудовлетворительным (grade 1) качестве ТМЭ в 5 (50%) наблюдениях. Учитывая малочисленность группы с положительным циркулярным краем резекции проведение статистического анализа взаимосвязи между качеством ТМЭ и положительным циркулярным краем резекции оказалось не целесообразно.

Проанализирована взаимосвязь между статусом циркулярного края резекции и глубиной опухолевой инвазии (Таблица 3.9).

Таблица 3.9

Статус циркулярного края резекции в зависимости от распространенности опухолевой инвазии.

статус CRM	Глубина опухолевой инвазии (n=100)		
	T0-T1 (n=16)	T2 (n=26)	T3 (n=58)
CRM+	1 (6,3%)	1 (3,8%)	14 (24,1%)
CRM-	15 (93,7%)	25 (91,2%)	44 (75,9%)

При распределение пациентов с положительным циркулярным краем резекции в зависимости от глубины опухолевой инвазии было отмечено, что CRM+ достоверно ( $p=0,027$  критерий Манна – Уитни) чаще встречается у пациентов с T3 категорией опухоли – 14 (24,1%).



Важно отметить, что в группе пациентов с глубиной опухолевой инвазии T0-T1 встретился 1 случай с положительным циркулярным краем резекции. При более детальном разборе данного случая оказалось, что CRM+ был положительным за счет близко расположенного лимфатического узла к собственной фасции прямой кишки. Выполнен анализ взаимосвязи между статусом циркулярного края резекции и статусом лимфатических узлов (Таблица 3.10).

Таблица 3.10

Статус CRM в зависимости от пораженности регионарных лимфатических узлов.

статус CRM	Регионарные лимфатические узлы (n=100)	
	N+ (n=36)	N0 (n=64)
CRM+	13 (36,1%)	3 (3%) 4,7%
CRM-	23 (23%) 63,9%	61 (61%) 95,3%

Оказалось, что на статус циркулярного края достоверно влияла не только глубина опухолевой инвазии, но и состояние лимфатических узлов. В 36,1% (13) случаев циркулярный край был оценен как положительный у пациентов с метастатически пораженными лимфатическими узлами. Иными словами, при неудовлетворительном качестве ТМЭ, инвазии опухоли в мезоректальную клетчатку и наличии метастатически пораженных лимфатических узлов значимо возрастает риск положительного циркулярного края резекции ( $p > 0,05$ , критерий Фишера).

При разборе патоморфологических заключений было отмечено, что положительный циркулярный край встречался чаще в лапароскопической группе пациентов, нежели в «открытой» – 9 (13,6%) против 7 (20,6%), соответственно (Таблица 3.11).

CRM+ в зависимости от вида оперативного доступа.

статус CRM	Оперативный доступ (p=0,38 критерий Фишера)	
	Лап. (n=66)	Откр. (n=34)
CRM+	9 (13,6%)	7 (20,6%)
CRM-	57 (86,4%)	27 (79,4%)

При статистической проверке полученной взаимосвязи оказалось, что полученная зависимость статистически не достоверна (p=0,39 Критерий Фишера). Иными словами, вид оперативного доступа не влиял на статус циркулярного края резекции.

Таким образом, наиболее важными предикторами положительного циркулярного края являются глубина опухолевой инвазии и статус регионарных лимфатических узлов.

## ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ВЕРХНЕ- И СРЕДНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛОВ ПРЯМОЙ КИШКИ

### 4.1 Интраоперационные результаты лечения больных раком прямой кишки

При анализе непосредственных результатов лечения были получены перечисленные ниже данные.

Средняя продолжительность оперативных вмешательств в лапароскопической группе составила  $192,7 \pm 6,4$  мин, интерквартильный размах – 150-235 мин. При этом минимальное время операции равнялось 90 минутам, максимальное – 360. Средняя продолжительность оперативных вмешательств в открытой группе составила  $165,9 \pm 6,6$  мин, интерквартильный размах – 130-190 мин. Минимальное время операции равнялось 100 минутам, максимальное – 230.

Проведенный сравнительный анализ полученных данных показал, что на лапароскопические операции ( $192,65 \pm 6,4$  мин) тратится достоверно ( $p=0,009$ ) больше времени, чем на открытые ( $165,88 \pm 6,6$  мин).

Выполнена проверка гипотезы о влиянии опыта хирурга на продолжительность оперативного вмешательства (Таблица 4.1).

Таблица 4.1

Средняя продолжительность оперативных вмешательств по годам  
исследования

Группа пациентов	Продолжительность операции, мин		
	2014	2015	2016
I (лап.)	$191,0 \pm 9,6$	$206,0 \pm 10,4$	$162,5 \pm 11,8$
II (откр.)	$181,7 \pm 13,2$	$160,0 \pm 8,2$	$155,0 \pm 10,8$
$p=0,015$ , критерий Краскела – Уоллиса			

Статистический анализ полученных данных показал, что как в первой, так и во второй группах по мере накопления опыта средняя продолжительность оперативных вмешательств ежегодно значительно снижалась ( $p=0,015$ , критерий Краскела – Уоллиса). Так, в группе лапароскопических вмешательств время

операции с 2014 по 2016 гг. снизилось со  $191,0 \pm 9,6$  до  $162,5 \pm 11,8$  минут, а в группе открытых – с  $181,7 \pm 13,2$  до  $155,0 \pm 10,8$  минут. Кроме того, интересно заметить, что с наработкой лапароскопической техники средняя продолжительность операции не только значительно снизилась, но и почти сравнялась с таковой при открытых вмешательствах ( $162,5 \pm 11,8$  против  $155,0 \pm 10,8$  минут, соответственно). Из этого можно предположить, что дальнейшее активное использование лапароскопической техники позволит нивелировать различия в продолжительности вмешательств.

По литературным данным, выполнение низких передних резекций прямой кишки с ТМЭ технически сложнее у тучных пациентов и больных, перенесших предоперационную химиолучевую терапию.

Мы провели оценку средней продолжительности оперативных вмешательств в зависимости от ИМТ и проведенного предоперационного лечения (Таблица 4.2).

Таблица 4.2

Средняя продолжительность оперативных вмешательств в зависимости от ИМТ

Группа пациентов	Продолжительность операции, мин		
	ИМТ 19-24 кг/м <sup>2</sup>	ИМТ 25-27 кг/м <sup>2</sup>	ИМТ 28-32 кг/м <sup>2</sup>
I (лап.)	$182,6 \pm 12,6$	$184 \pm 9,65$	$209,7 \pm 11,2$
II (откр.)	$144 \pm 10,4$	$174 \pm 11,7$	$175,7 \pm 10,5$

Для выявления взаимосвязи между ИМТ и временем операции рассчитывался коэффициент корреляции, который оказался равен 0,32 в первой группе и 0,35 – во второй ( $p < 0,05$ ), следовательно, между этими переменными (ИМТ и продолжительность оперативного вмешательства) есть значимая положительная умеренная линейная связь. То есть, ИМТ пациентов достоверно влиял на среднюю продолжительность оперативных вмешательств. В обеих исследуемых группах у пациентов с избыточным весом (ИМТ  $> 25$  кг/м<sup>2</sup>) продолжительность оперативных вмешательств была больше, чем у пациентов с нормальным весом (ИМТ  $< 24$  кг/м<sup>2</sup>).

Далее проанализирована взаимосвязь между продолжительностью операции и видом лечения пациентов I и II групп (Таблица 4.3).

Таблица 4.3

Средняя продолжительность оперативных вмешательств в зависимости от вида лечения

Группа пациентов	Продолжительность операции, мин	
	Хирургическое лечение	Комбинированное лечение
I (лап.)	186,3±8,3	200,2±10,1
II (откр.)	166,6±11,2	165,2±8,1

Для выявления взаимосвязи между временем операции и видом лечения, использовался критерий Краскела – Уоллиса, который не показал значимой зависимости между переменными как в первой, так и во второй группах ( $p > 0,05$ ), а это значит, что вид лечения не влиял на время оперативного вмешательства.

Средний объем интраоперационной кровопотери в первой группе (лапароскопические вмешательства) равнялся  $82,5 \pm 8$  мл, интерквартильный размах – 50-100 мл. Минимальный объем кровопотери составил 50 мл, максимальный – 500 мл, который был зафиксирован у пациентки после химиолучевой терапии с ИМТ  $30 \text{ кг/м}^2$ .

Средний объем интраоперационной кровопотери во второй группе (открытые операции) равнялся  $235,3 \pm 26,9$  мл, с интерквартильным размахом – 100-300 мл. Минимальным объемом кровопотери составил 50 мл, максимальный – 700 мл, который в данной группе был зафиксирован у пациента с ожирением (ИМТ  $30 \text{ кг/м}^2$ ).

Дисперсионный однофакторный анализ ANOVA показал, что объем кровопотери при видеоассистированных операциях значимо меньше, чем при открытых  $82,5 \pm 8$  мл против  $235,3 \pm 26,9$  мл ( $p = 0,001$ ).

Проведена оценка объема интраоперационной кровопотери в зависимости от ИМТ (Таблица 4.4).

Средний объем интраоперационной кровопотери в зависимости от ИМТ

Группа пациентов	Объем кровопотери, мл			p (Краскела – Уоллис)
	ИМТ 19-24 кг/м <sup>2</sup>	ИМТ 25-27 кг/м <sup>2</sup>	ИМТ 28-32 кг/м <sup>2</sup>	
I (лап.)	88,2±12,5	61,5±4	102,2±19,9	p=0,049
II (откр.)	180±30,9	240±26,6	271,4±58,3	p=0,35

При поиске взаимосвязи между объемом кровопотери и ИМТ коэффициент корреляции для всех групп оказался незначим, поэтому расчет проводился методом Краскела-Уоллиса, который показал зависимость кровопотери от ИМТ только в первой группе. У пациентов I группы с ИМТ > 28 кг/м<sup>2</sup> объем кровопотери оказался значимо больше (p = 0,049). Во второй группе ИМТ не влиял на объем интраоперационной кровопотери (p = 0,35). Тем не менее, при сравнении объема кровопотери у тучных пациентов I и II групп видно, что объем кровопотери после лапароскопических вмешательств меньше, чем после открытых – 102,2±19,9 мл против 271,4±58,3 мл, соответственно. Независимо от вида оперативного вмешательства у тучных пациентов объем кровопотери был больше, чем у пациентов с нормальным весом. При лапароскопических вмешательствах у тучных пациентов объем кровопотери достоверно меньше, чем при открытых (p = 0,004, критерий Манна-Уитни), что может послужить рекомендацией к использованию лапароскопического доступа у тучных больных.

Проведена оценка объема интраоперационной кровопотери в зависимости от проведенной предоперационной химиолучевой терапии (Таблица 4.5).

Средний объем интраоперационной кровопотери в зависимости от вида проведенного лечения

Группа пациентов	Объем кровопотери, мл	
	Хирургическое лечение	Комбинированное лечение
I (лап.)	83,3±13,6	81,6±6,9
II (откр.)	206,6±59,3	257,9±12,8

При анализе взаимосвязи между объемом интраоперационной кровопотере и видом лечения были получены значимые различия только во второй (открытой) группе ( $p=0,008$ , критерий Манна – Уитни): у пациентов из «комбинированной» подгруппы объем кровопотери был больше, чем у больных из «хирургической» подгруппы. В первой (лапароскопической) группе различия не обнаружены.

Для проверки теории о влиянии опыта на объем интраоперационной кровопотери выполнен аналог однофакторного дисперсионного анализа, критерий Краскела – Уоллиса (Таблица 4.6).

Таблица 4.6

Средний объем интраоперационной кровопотери по годам исследования

Группа пациентов	Объем кровопотери, мл		
	2014	2015	2016
I (лап.)	91,7±20,3	91,6±6,4	58,3±5,6
II (откр.)	350,5±52,9	200±34,9	150,0±24,6
$p=0,52$ , критерий Краскела – Уоллиса			

Как видно из представленных данных, средний объем интраоперационной кровопотери ежегодно снижался с 2014 по 2016 гг. в первой группе с 91,7±20,3 до 58,3±5,6 мл и с 350,5±52,9 до 150,0±24,6 мл – во второй. На основании этих результатов можно было бы предположить, что объем кровопотери снижался в связи с приобретением опыта, но полученные данные оказались статистически не достоверны ( $p=0,52$ , критерий Краскела – Уоллиса). Иными словами, в данном

случае опыт хирурга не повлиял на средний объем интраоперационной кровопотери.

В результате статистического анализа интраоперационных результатов лечения I и II групп было выявлено, что на лапароскопические операции тратится достоверно больше времени, чем на открытые, но ежегодно при активном использовании лапароскопической техники данный показатель (средняя продолжительность операции) значимо снижается. При этом вне зависимости от года вмешательства объем кровопотери значительно меньше при лапароскопических вмешательствах, чем при открытых. Даже у тучных пациентов средний объем кровопотери значительно меньше после лапароскопических операций, что может послужить одной из предпосылок к использованию данной методики у этой категории больных.

#### **4.2 Структура послеоперационных осложнений у больных раком прямой кишки**

В послеоперационном периоде у 29 пациентов после низких передних резекций прямой кишки были диагностированы послеоперационные осложнения разной степени тяжести. В группе лапароскопических вмешательств осложнения возникли у 18 (27,3%) пациентов, в то время как в группе открытых – у 11 (32,4%).

Для анализа послеоперационных осложнений использовалась классификация Clavien – Dindo. Наиболее часто встречались осложнения I (любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода без необходимости фармакологических, хирургических, эндоскопических и радиологических вмешательств (допустимыми терапевтическими режимами являются: противорвотные препараты, антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты и физиопроцедуры. Эта степень также включает раневую инфекцию, купированную «у постели больного»)), IIIa (необходимы хирургические, эндоскопические или радиологические вмешательства, без общей анестезии) и IIIb (необходимы хирургические, эндоскопические или радиологические



вмешательства, под общей анестезией) степеней. Осложнения II (требуется применение препаратов помимо перечисленных для I степени осложнений и включены также гемотрансфузии и полное парентеральное питание) и V степени (смерть больного) диагностированы не были.

Все послеоперационные осложнения больных I и II групп представлены в соответствии с классификацией Clavien – Dindo в таблице 4.7.

Таблица 4.7

Структура послеоперационных осложнений в I и II группах в соответствии с классификацией Clavien – Dindo

Группа пациентов	Степень осложнений по Clavien – Dindo				Всего
	I	IIIa	IIIb	IV	
I группа (лап.) n=66	4 (6,1%)	5 (7,6%)	8 (12,1%)	1 (1,5%)	18 (27,3%)
II группа (откр.) n=34	6 (17,6%)	1 (2,9%)	4 (11,8%)	-	11 (32,3%)

Из представленных данных видно, что осложнения I степени чаще встречались у больных второй (открытой) группы, чем первой (лапароскопической) – 6 (17,6%) против 4 (6,1%), соответственно.

В лапароскопической группе послеоперационные осложнения I степени были представлены субкомпенсированным нарушением тонкокишечной проходимости за счет отека илеостомы (2 случая), нагноением раны (1 случай) и рвотой неясной этиологии (1 случай).

В открытой группе осложнения I степени были представлены параилеостомическим дерматитом (2 случая), пневмонией (2 случая) и острым панкреатитом, отёчной формой (2 случая).

Осложнения III степени чаще были диагностированы после лапароскопических вмешательств, чем после открытых – 13 (19,7%) против 5 (14,7%) соответственно. Более подробная структура послеоперационных осложнений III степени больных первой и второй групп представлена в таблице 4.8.

Таблица 4.8

Структура послеоперационных осложнений III степени больных I и II групп

Вид послеоперационного осложнения	Степень по Clavien – Dindo	Группа пациентов	
		I	II
Несостоятельность швов анастомоза	IIIa	5 (7,6%)	1 (2,9%)
	IIIb	7 (10,6%)	4 (11,8%)
Тонкокишечная непроходимость	IIIb	1 (1,5%)	-

Наиболее частым осложнением после низкой передней резекции прямой кишки как в первой, так и во второй группах являлась несостоятельность швов сигморектоанастомоза. При этом 5 (7,6%) пациентов лапароскопической группы с данным осложнением и 1 (1,5%) больного открытой удалось вылечить консервативно. Схема консервативного лечения была представлена инфузионно – детоксикационной, антибактериальной терапией, а так же ежедневным спринцеванием растворами антисептиков зоны несостоятельности швов анастомоза.

У 7 (10,6%) пациентов лапароскопической группы и 4 (11,8%) больных открытой несостоятельность сигморектоанастомоза осложнилась перитонитом, что потребовало повторных оперативных вмешательств, в ходе которых выполнялось разобщение анастомоза и санация брюшной полости. Все пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии, летальных исходов не было.

Важно отметить, что у одного пациента I (лапароскопической) группы было диагностировано осложнение IV степени – острое нарушение мозгового кровообращения, что потребовало перевода в специализированный стационар.

Из представленных данных видно, что процент послеоперационных осложнений был выше после открытых вмешательств, но осложнения, встречающиеся после лапароскопических вмешательств, являлись наиболее тяжелыми. Выполнена статистическая проверка полученных данных, при которой оказалось, что различия не достоверны ( $p=0,84$ , критерий Манна – Уитни). Иными словами вид оперативного вмешательства не влиял ни на частоту осложнений, ни на ее степень тяжести.

#### **4.3 Оценка качества жизни больных исследуемых групп.**

Нами проведена оценка качества жизни больных, перенесших как лапароскопические, так и открытые низкие передние резекции прямой кишки. Для оценки уровня качества жизни применялись опросники Европейской организации по исследованию и лечению рака – EORTC QLQ – C30 V3.0 и EORTC QLQ – CR29 V2.1. Каждая из анкет была разделена на функциональную и симптоматическую шкалы, результаты ответов отражались в баллах. При оценке функционального статуса большее количество баллов соответствовало лучшему качеству жизни, в симптоматической шкале – наоборот.

Всего удалось опросить 30 больных: 20 – I (лапароскопической) группы и 10 – II (открытой). Первый раз комбинацию анкет пациенты обеих групп заполняли за сутки до операции, далее на 3, 7 и 60 сутки после операции.

Результаты оценки качества жизни больных I и II групп с помощью анкеты EORTC QLQ – C30 представлены в таблицах № 4.12 и 4.13.

Показатели качества жизни больных I группы из анкеты EORTC QLQ – C30

Показатели		Баллы			
		До операции	Через 3 дня	Через 7 дней	Через $\approx$ 60 дней
1		2	3	4	5
Functional Scales	QL (общее состояние)	64,33 $\pm$ 5,72	34,17 $\pm$ 5,01	56 $\pm$ 4,43	84,22 $\pm$ 4,13
	PF (физическое состояние)	57,11 $\pm$ 7,40	51,61 $\pm$ 8,40	72 $\pm$ 6,35	64,39 $\pm$ 7,78
	RF (работоспособность)	48,28 $\pm$ 7,92	51,17 $\pm$ 10,00	67,72 $\pm$ 7,72	56,11 $\pm$ 8,67
	EF (эмоциональное состояние)	65,78 $\pm$ 7,19	63,56 $\pm$ 8,6	70,94 $\pm$ 6,80	84,78 $\pm$ 4,03
	CF (когнитивная способность)	76 $\pm$ 4,69	72,22 $\pm$ 7,01	80,5 $\pm$ 4,90	82,39 $\pm$ 5,13
	SF (социальная адаптивность)	46,89 $\pm$ 8,83	50,94 $\pm$ 10,39	69,44 $\pm$ 6,49	57,44 $\pm$ 9,26
Symptom scales	FA (усталость)	41,17 $\pm$ 7,30	54,67 $\pm$ 9,70	35,67 $\pm$ 6,76	41,28 $\pm$ 8,90
	NV (тошнота)	7,33 $\pm$ 3,33	5,56 $\pm$ 2,68	4,61 $\pm$ 3,24	2,78 $\pm$ 2,01
	PA (боль)	48,17 $\pm$ 8,41	49,11 $\pm$ 10,29	25,94 $\pm$ 7,14	35,22 $\pm$ 9,99
	DY (одышка)	11,06 $\pm$ 4,66	16,61 $\pm$ 6,73	9,22 $\pm$ 5,90	9,22 $\pm$ 5,90
	SL (бессонница)	31,44 $\pm$ 9,14	37,11 $\pm$ 9,69	14,78 $\pm$ 6,72	22,22 $\pm$ 7,64
	AP (потеря аппетита)	28,67 $\pm$ 8,92	35,17 $\pm$ 9,90	17,61 $\pm$ 7,20	20,39 $\pm$ 7,70
	CO (запор)	5,56 $\pm$ 5,56	5,56 $\pm$ 5,56	0	0

	1	2	3	4	5
DI (диарея)		5,56±4,05	12,94 ± 5,49	1,83±1,83	1,83±1,83
FI (финансовые трудности)		33,28±9,72	29,61±8,49	24,11±8,87	29,67±10,41

Таблица 4.13

Показатели качества жизни больных II группы из анкеты EORTC QLQ – C30

Показатели		Баллы			
		До операции	Через 3 дня	Через 7 дней	Через ≈ 60 дней
1		2	3	4	5
Functional Scales	QL (общее состояние)	70,25±7,71	34,2±7,85	46,75±6,43	76,42±3,14
	PF (физическое состояние)	70±7,54	69,42±7,73	67,75±10,60	57,17±11,00
	RF (работоспособность)	58,67±10,45	65,58±10,60	66,92±10,12	45,75±11,09
	EF (эмоциональное состояние)	82±5,18	75,75±6,28	81,92±6,64	67,33±8,61
	CF (когнитивная способность)	86,08±4,94	90,17±4,35	93±3,22	79,08±6,20
	SF (социальная адаптивность)	69,5±8,42	76,33±8,81	79,17±7,15	66,67±10,04
Symptom	FA (усталость)	41,58±8,58	33,17±5,49	37,8±9,73	49±8,84
	NV (тошнота)	5,58±3,13	5,58±3,13	4,17±2,98	19,42±8,89

	1	2	3	4	5
РА (боль)		32±9,51	22,33 ± 8,28	26,42±10,37	44,50±9,91
DY (одышка)		12,50±6,20	16,5±4,97	19,3±8,65	33,17±8,22
SL (бессонница)		22,25±8,57	24,92±7,27	22,33 ± 9,52	24,92±9,29
AP (потеря аппетита)		15,33±9,52	8,33±8,33	19,42±9,59	33,33±10,08
CO (запор)		11,08±8,53	0	0	0
DI (диарея)		19,5±8,70	11,08±6,27	2,75±2,75	2,75±2,75
FI (финансовые трудности)		30,50±9,60	22,25±8,57	19,67±7,59	19,67±9,55

При многофакторном анализе качества жизни больных I и II групп с использованием опросника EORTC QLQ – C30 статистически значимая разница была отмечена только в показателях симптоматической шкалы: EF (эмоциональный статус пациентов) и РА (выраженность болевого синдрома).

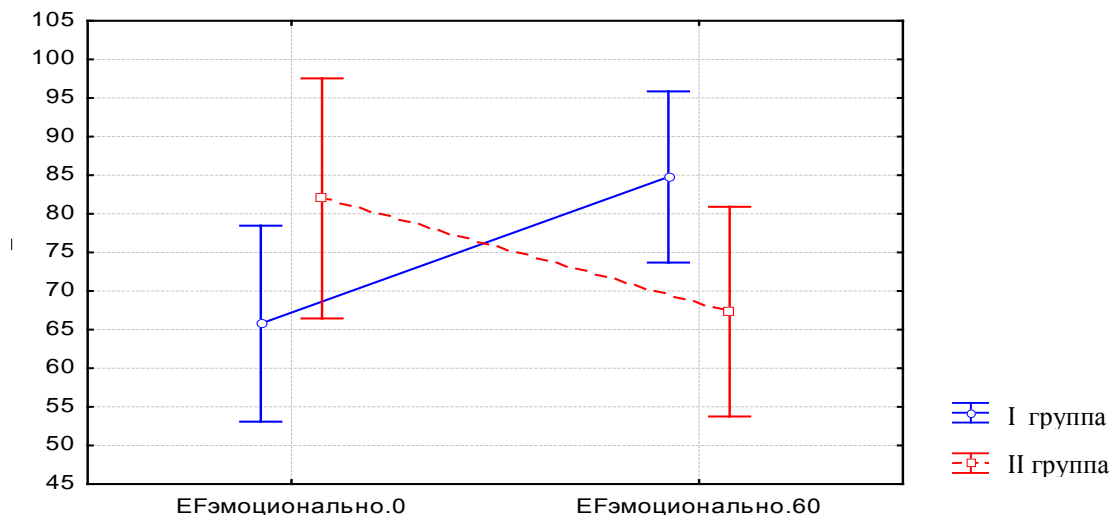


Рисунок 4.1 Эмоциональный статус больных I и II групп до (EF 0) и после (EF 60) хирургического лечения

За день до операции у больных I группы показатель EF (эмоциональный статус) был ниже, чем у пациентов II группы,  $65,8 \pm 7,2$  против  $82 \pm 5,2$  соответственно, при этом результаты опроса через 2 месяца после операции показали обратное: EF пациентов после лапароскопических вмешательств стал значительно выше, чем у пациентов после открытых –  $84,78 \pm 4,03$  против  $67,3 \pm 8,6$  ( $p=0,007$ , критерий Манна – Уитни). Иными словами, у пациентов из лапароскопической группы перед оперативными вмешательствами чувство страха было более выражено, чем у больных из открытой, а через 2 месяца мы наблюдали обратную картину: эмоциональное состояние пациентов I группы значительно улучшилось, а у больных II группы уровень переживаний остался прежним (Рисунок 4.1).

При оценке боли в основном опроснике EORTC QLQ – C30 на 3 и 7 сутки значимой разницы между I и II группами получено не было. Через 2 месяца после операции количество баллов было выше у пациентов II группы –  $35,22 \pm 9,99$  против  $44,50 \pm 9,91$ , соответственно ( $p = 0,079$ , критерий Манна – Уитни). То есть в ближайшем послеоперационном периоде болевой синдром был выражен с одинаковой интенсивностью у больных обеих групп, а в позднем послеоперационном периоде у пациентов после открытых вмешательств отмечалась тенденция к более частому развитию неприятных ощущений в области послеоперационной раны, чем после лапароскопических (Рисунок 4.2).

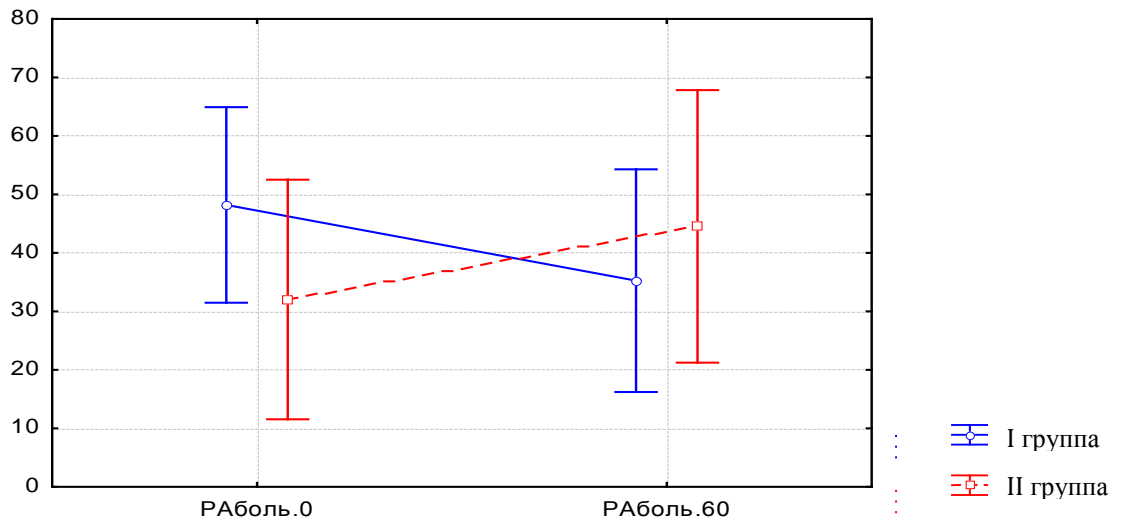


Рисунок 4.2 Выраженность боли у больных I и II групп до (РА 0) и после (РА 60) хирургического лечения

По всем остальным параметрам анкеты EORTC QLQ – C30 качество жизни пациентов обеих групп статистически значимо не отличалось.

Совместно с основной анкетой EORTC QLQ – C30 пациентам выдавался дополнительный модуль EORTC QLQ – CR29.

Результаты оценки качества жизни больных I и II групп с помощью анкеты EORTC QLQ – CR29 представлены в таблицах № 4.14 и 4.15.



Показатели качества жизни больных I группы из анкеты EORTC QLQ – CR29

Показатели		Баллы			
		До операции	Через 3 дня	Через 7 дней	Через $\approx$ 60 дней
1		2	3	4	5
Functional Scales	VI (внешний вид)	82,28 $\pm$ 3,68	51,22 $\pm$ 6,88	60 $\pm$ 5,58	88,39 $\pm$ 3,01
	ANX (тревога)	36,94 $\pm$ 7,59	20,33 $\pm$ 7,21	31,44 $\pm$ 6,33	75,94 $\pm$ 8,45
	WEI (вес)	87,11 $\pm$ 4,76	61,17 $\pm$ 9,44	68,50 $\pm$ 8,74	92,61 $\pm$ 4,31
	SEXM (сексуальный интерес у мужчин)	66,75 $\pm$ 13,68	75 $\pm$ 16,02	83,50 $\pm$ 9,53	100
	SEXW (сексуальный интерес у женщин)	85,79 $\pm$ 5,75	76,29 $\pm$ 6,48	88,14 $\pm$ 5,64	100
Symptom scales	UF (частые мочеиспускания)	20,50 $\pm$ 5,95	35,22 $\pm$ 6,29	26,78 $\pm$ 6,18	8,33 $\pm$ 3,62
	BMS (примесь крови и слизи в кале)	17,56 $\pm$ 3,90	10,22 $\pm$ 4,07	5,56 $\pm$ 3,30	2,78 $\pm$ 2,01
	SF (частый стул)	16,76 $\pm$ 6,23	8,47 $\pm$ 3,57	7,76 $\pm$ 3,50	3,88 $\pm$ 2,66
	UI (недержание мочи)	3,94 $\pm$ 3,94	3,94 $\pm$ 3,94	3,94 $\pm$ 3,94	0
	DY (дизурия)	1,94 $\pm$ 1,94	11 $\pm$ 3,77	4,88 $\pm$ 2,75	2,94 $\pm$ 2,13
	AP (боли в животе)	11,71 $\pm$ 4,89	47,12 $\pm$ 9,09	35,18 $\pm$ 7,82	9,76 $\pm$ 3,49
	BP (боли в ягодичной области)	17,59 $\pm$ 5,80	21,47 $\pm$ 8,05	16,65 $\pm$ 8,08	1,94 $\pm$ 1,94
BF (метеоризм)	11,65 $\pm$ 3,94	17,53 $\pm$ 5,03	12,71 $\pm$ 4,85	1,94 $\pm$ 1,94	

	1	2	3	4	5
DM (сухость во рту)		5,82±3,15	34,18±6,15	11,71±4,89	9,76±4,75
HL (выпадение волос)		0	0	0	0
TA (потеря вкуса)		5,56±4,05	13,71±7,04	10,17±4,50	0
FL (метеориз у больных со стомой)		14,78±5,54	29,35±8,53	25,89±6,37	7,33±3,33
FI (недержание кала)		7,39±5,75	29,47±7,53	25,89±6,37	11±3,77
SS (боли кожи вокруг стомы)		0	7,76±3,50	3,67±2,52	5,56±4,05
EMB (растерянность)		11,06±6,01	52,88±9,94	46,28±8,17	12,89±4,76
STO (проблемы со стомой)		0	43,06±8,48	20,33±6,12	1,83±1,83
IMP (импотенция)		0	33,33±33,33	44,33±29,42	22±11,00
DYS (диспареуния)		0	0	0	0

Таблица 4.15

Показатели качества жизни больных II группы из анкеты EORTC QLQ – CR29

Показатели		Баллы			
		До операции	Через 3 дня	Через 7 дней	Через ≈ 60 дней
1		2	3	4	5
Functional Scales	BI (внешний вид)	78±5,24	53,83±9,97	58,42±8,38	74,33±5,80
	ANX (тревога)	35,92±9,59	19,33±8,65	19,42±11,20	66,50±10,10
	WEI (вес)	60,92±9,96	72,25±8,06	50±12,66	72,17±9,06
	SEXM (у мужчин)	66,50±12,66	49,88±8,99	79,13±10,84	75,25±5,40

	1	2	3	4	5
	SEXW (сексуальный интерес у женщин)	83,50±9,53	50±28,87	100	100
Symptom scales	UF (частые мочеиспускания)	13,83±4,47	33,50±7,70	44,50±7,55	13,75±4,91
	BMS (примесь крови и слизи в кале)	5,58±3,13	2,75±2,75	2,75±2,75	0
	SF (частый стул)	22,25±7,22	5,58±3,13	4,25±2,22	2,83±1,91
	UI (недержание мочи)	0	26,50±9,09	2,75±2,75	5,50±3,71
	DY (дизурия)	11±4,69	37,67±9,25	13,75±4,91	5,50±3,71
	AP (боли в животе)	11,00±4,69	94,50±3,71	38,92±8,08	0
	BP (боли в ягодичной области)	22,33±9,52	47,08±11,95	44,50±7,55	5,50±3,71
	BF (метеоризм)	25,08±9,33	30,58±11,95	47,42±8,71	0
	DM (сухость во рту)	0	13,92±7,66	25,08±9,33	0
	HL (выпадение волос)	0	0	0	0
	TA (потеря вкуса)	0	5,50±3,71	11±4,69	0
	FL (метеоризм у больных со стомой)	13,75±4,91	27,83±12,21	27,67±6,92	2,75±2,75
	FI (недержание кала)	5,58±5,58	22,25±11,85	25,08±9,33	2,75±2,75
	SS (боли кожи вокруг стомы)	0	15,17±4,75	8,25±4,31	8,25±4,31
	EMB (растерянность)	36,25±11,24	63,83±8,71	58,33±10,98	47,17±9,62
	STO (проблемы со стомой)	0	33,33±11,62	44,58±11,87	22,25±11,85
IMP (импотенция)	0	50,13±15,45	33,38±16,68	33,50±12,66	

	1	2	3	4	5
DYS (диспареуния)		16,50±9,53	0	0	0

При сравнении полученных данные из таблиц № 4.14 и 4.15 видно, что в ближайшем послеоперационном периоде больные I и II групп разницы в удовлетворенности своим внешним видом (показатель функциональной шкалы) не отмечали, зато через 2 месяца пациенты после лапароскопических вмешательств были довольны своим видом больше, чем больные II группы,  $88,39 \pm 3,01$  против  $74,33 \pm 5,80$  ( $p=0,05$ , критерий Манна – Уитни) (Рисунок 4.3).

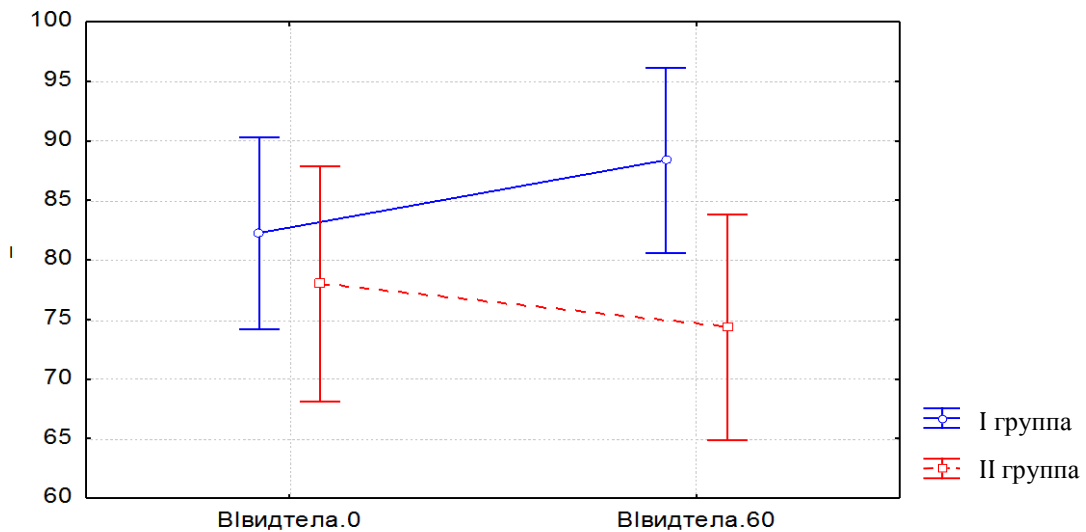


Рисунок 4.3 Удовлетворенность внешним видом больных исследуемой и контрольной групп до (VI 0) и после (VI на 60 сутки) хирургического лечения

При оценке симптоматической шкалы было отмечено, что больные II (открытой) группы после операции чаще страдали мочеполовыми дисфункциями. Так, показатель дизурических расстройств (DY) на третьи сутки после операции во II группе был равен  $37,67 \pm 9,25$ , что значимо выше, чем в I –  $11 \pm 3,77$  ( $p=0,047$ , критерий Манна – Уитни).

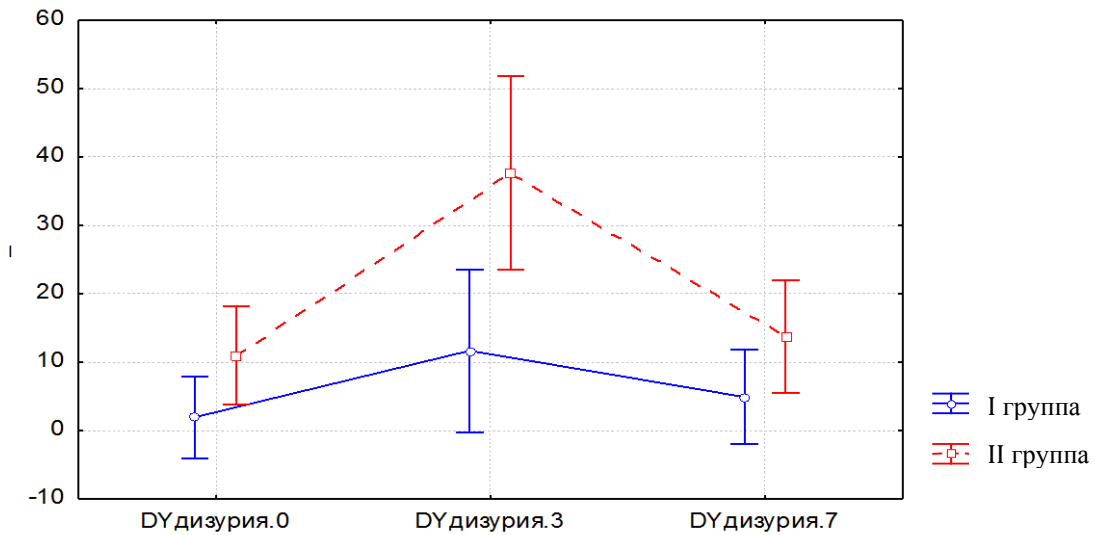


Рисунок 4.4 Дизурические расстройства у больных исследуемой и контрольной групп до (UF 0) и после (UF на 3, 7 сутки) хирургического лечения

На рисунке 4.4 видно, что за день до операции и на седьмые сутки после операции показатель DY был примерно сопоставим в обеих группах, в то время как на третьи сутки дизурические расстройства преобладали во II группе. Кроме того, на третьи сутки после «открытых» операций у больных значимо выросла показатель UI (недержание мочи) –  $26,50 \pm 9,09$  ( $p=0,0003$ , критерий Манна – Уитни), в то время как после лапароскопических вмешательств он был равен  $3,94 \pm 3,94$ .

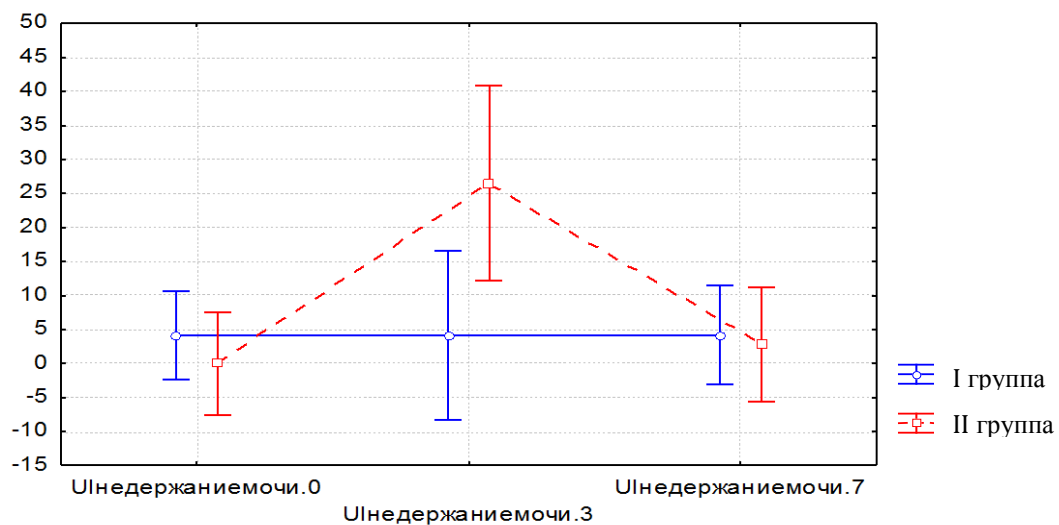


Рисунок 4.5 Недержание мочи у больных исследуемой и контрольной групп до (UI 0) и после (UI на 3,7 сутки) хирургического лечения

Диаграмма, представленная на рисунке 4.5, демонстрирует, что показатель UI за сутки до операции и на седьмые сутки после операции был однороден в I и во II группах, но на третьи сутки после операции недержание мочи больше беспокоило больных после открытых вмешательств.

При анализе показателя UF (частые мочеиспускания) было выявлено, что на 7-е сутки после оперативного вмешательства частота мочеиспусканий резко возрастала во II группе –  $44,50 \pm 7,55$ , и значимо снижалась в I –  $26,78 \pm 6,18$  ( $p=0,006$ , критерий Манна – Уитни). Иными словами, пациенты, перенёвшие лапароскопические и открытые вмешательства, в одинаковой степени страдали частыми мочеиспусканиями до операции и на 3 сутки после операции, но у больных после лапароскопических вмешательств к седьмым суткам после операции данный симптом в большей степени был нивелирован, а у пациентов после открытых вмешательств оставался на прежнем уровне. (Рисунок 4.6).

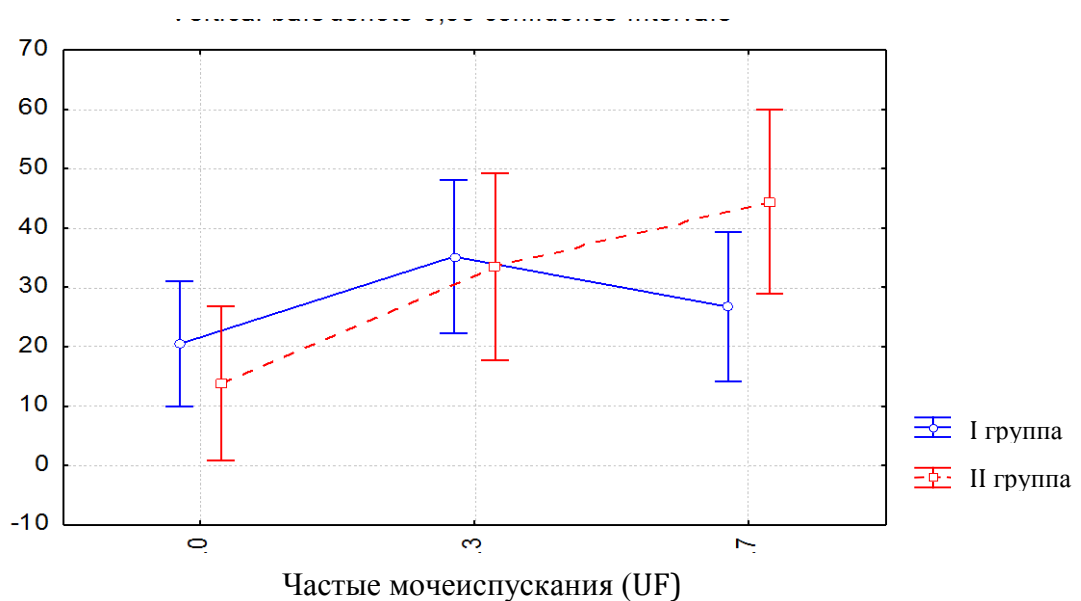


Рисунок 4.6 Частые мочеиспускания у больных исследуемой и контрольной групп до (UF 0) и после (UF на 3,7 сутки) хирургического лечения

При оценке показателя функциональной шкалы SEXM (сексуальная жизнь пациентов мужского пола) было отмечено, что в предоперационном и ближайшем послеоперационном периоде данный показатель в I и II группах был сопоставим, зато через 2 месяца после хирургического вмешательства у пациентов мужского

пола из лапароскопической группы показатель, оценивающий сексуальную жизнь, равнялся максимальным 100 баллам, в то время как у мужчин после открытых –  $75,25 \pm 5,40$  ( $p=0,041$ , критерий Манна – Уитни). То есть, пациенты мужского пола после лапароскопических вмешательств уже через 2 месяца после операции полноценно вернулись к интимной жизни, тогда как у больных после открытых вмешательств по – прежнему оставались те или иные проблемы, мешающие сексуальной жизни, что в некоторых ситуациях даже привело к распаду семьи.

Кроме того, в отличие от основного опросника EORTC QLQ – C30 при анализе модуля EORTC QLQ – CR29 между I и II группами была выявлена статистически значимая разница в выраженности болевого симптома в ближайшем послеоперационном периоде (показатель симптоматической шкалы).

В первой (лапароскопической) группе больные меньше жаловались на боль, чем во второй (открытой), особенно на 3-и сутки после операции ( $p=0,0005$ , критерий Манна – Уитни) (Рисунок 4.7).

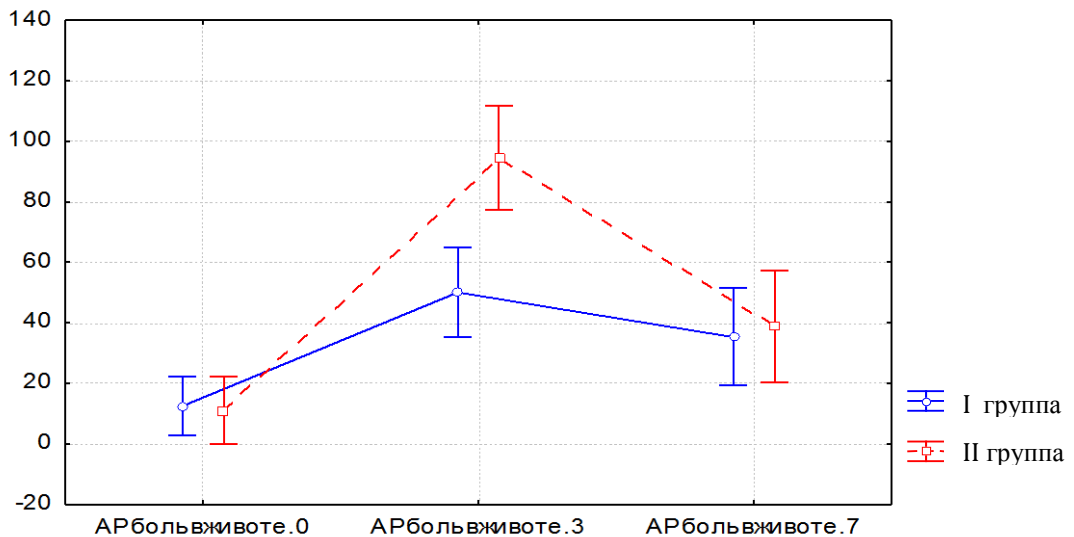


Рисунок 4.7 Показатель боли у пациентов I и II групп до (AP 0) и после (AP на 3,7 сутки) хирургического вмешательства.

Так же в раннем послеоперационном периоде пациенты II группы значимо чаще жаловались на боли в ягодичной области ( $p=0,013$ ) и метеоризм ( $p = 0,007$ ).

У пациентов I группы при анализе симптоматической шкалы часто отмечались жалобы на сухость во рту ( $p = 0,028$ ) (Рисунок 4.8).

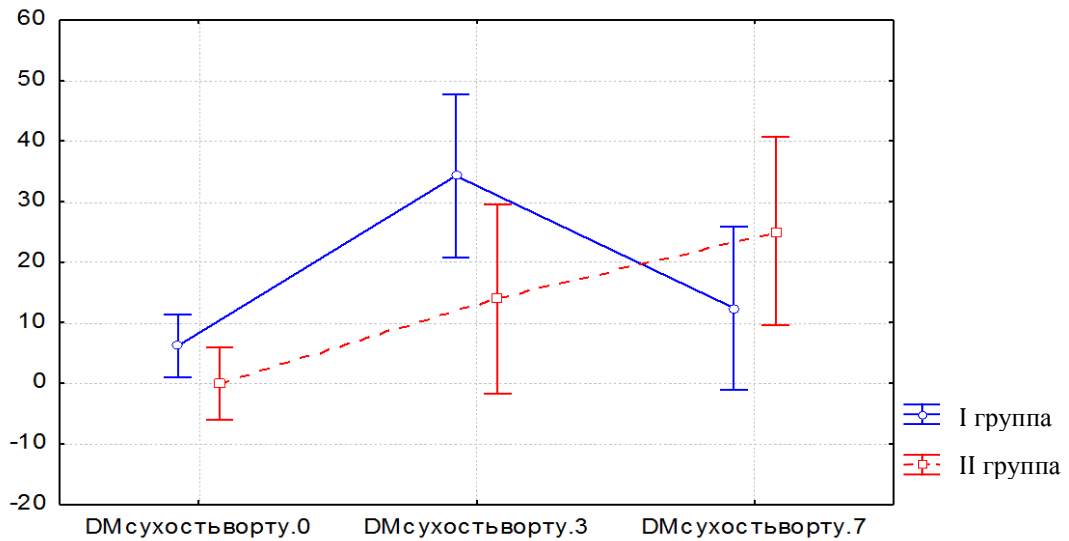


Рисунок 4.8 Выраженности сухости во рту у пациентов I и II групп до (DM 0) и после (DM на 3,7 сутки) хирургического лечения.

По всем остальным параметрам модуля EORTC QLQ – CR29, качество жизни пациентов обеих групп статистически значимо не отличались.

Таким образом, комбинация общего опросника EORTC QLQ – C30 V3.0 и модуля для колоректального рака EORTC QLQ – CR29 V2.1 позволила произвести тщательный сравнительный анализ качества жизни пациентов после лапароскопических и открытых вмешательств, а так же оценить влияние проведенного лечения в разные сроки послеоперационного периода. Если говорить о ближайшем послеоперационном периоде, то после лапароскопических операций пациенты реже страдали мочеполовыми дисфункциями ( $p < 0,05$ ), был менее выражен болевой синдром ( $p = 0,0005$ ), метеоризм ( $p = 0,007$ ), чем после открытых вмешательств. Через 60 дней после лапароскопических вмешательств пациенты чаще были довольны своим внешним видом ( $p = 0,047$ ) и реже испытывали дискомфорт в области послеоперационной раны ( $p = 0,079$ ). У пациентов из лапароскопической группы перед оперативными вмешательствами было более выражено чувство страха, чем у больных из открытой, в то время как через 2 месяца уровень переживаний у пациентов из открытой группы остался на



прежнем уровне, а у больных лапароскопической – значительно ( $p=0,007$ ) снизился.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак прямой кишки по – прежнему остается одной из самых распространенных онкологических патологий во всем мире. По данным ВОЗ, заболеваемость раком прямой кишки неуклонно растет и составляет порядка 1 млн. новых случаев в год. В России в 2015 году было зарегистрировано 27 820 первичных больных раком прямой кишки, при этом более половины случаев (52,7%) являлись потенциально курабельными. Прирост абсолютного числа заболевших раком прямой кишки с 2004 г. по 2014 г. составил 17,8% (численность контингента больных на 100000 населения) (Каприн А.Д. и соавт., 2016).

Для улучшения как ранних, так и отдаленных результатов лечения больных раком прямой кишки постоянно разрабатываются и внедряются новые методики противоопухолевого лечения. На современном этапе концепцией лечения рака прямой кишки является комплексный, или мультимодальный подход, включающий в себя хирургический, лучевой и лекарственный методы, но основным видом лечения рака прямой кишки, обеспечивающим длительный период безрецидивной выживаемости, по – прежнему, остается хирургический (Каприн А.Д. и соавт., 2014).

Поиск оптимального алгоритма лечения больных раком прямой кишки насчитывает более чем вековую историю. Развитие местного рецидива и высокая частота отдаленного метастазирования долгое время оставались камнем преткновения для хирургов всего мира (Lange M.M. et al., 2009). William Ernest Miles в 1908 году впервые описал «цилиндрическую концепцию» распространения опухоли прямой кишки и обосновал необходимость удаления опухоли с лимфатическими коллекторами «единым блоком», тем самым снизив частоту местного рецидивирования с 90% до 29,5% (Miles W.E., 1908, 1923).

Внедрение тотальной мезоректумэктомии, подробно описанной R.J. Heald в 1982, позволило еще больше улучшить показатель безрецидивной выживаемости (Heald R.J. et al., 1982). Так, в 1998 году R.J. Heald опубликовал результаты применения ТМЭ за почти 10 летний период. У 405 пациентов, которым были

выполнены радикальные передние резекции с ТМЭ, местный рецидив развился через 5 лет в 3% случаев, а через 10 лет – в 4%. 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 80%, а 10-летняя 78% (Heald R.J. et al., 1998).

Столь успешные результаты лечения, обусловленные изменением концепции хирургических вмешательств у больных раком прямой кишки, сделали тотальную мезоректумэктомию «золотым стандартом» оперативного лечения больных этой патологией.

В 1986 году P. Quirke показал, что качество выполненной тотальной мезоректумэктомии существенно влияет на частоту местного рецидива (Quirke P. et al., 1986). Серьезные повреждения мезоректального цилиндра, также как и положительный циркулярный край резекции являются индикаторами неполноценного удаления опухоли (Quirke P. et al., 2000). Кроме того, детальное изучение патоморфологического материала может помочь в планировании лечения каждого пациента и предсказать риск как возникновения местного рецидива, так и отдаленных метастазов (Nagtegaal I.D. et al., 2002).

Таким образом, четкое соблюдение принципов острого межфасциального выделения прямой кишки под контролем зрения, стремление в результате каждой операции получить «идеальный препарат» стали залогом улучшения как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения больных раком прямой кишки.

Бурное развитие миниинвазивных технологий затронуло и хирургию рака прямой кишки. В начале 90-х годов стали активно появляться первые публикации о выполнении лапароскопических передних резекций прямой кишки (Franklin M.E., 1992; Vanderpool D., 2000), что потребовало проведения крупных исследований. За более чем 20-летнюю историю использования лапароскопического доступа в хирургии рака прямой кишки было выполнено 6 крупных рандомизированных исследований, результаты которых были противоречивы, часто отличались низким уровнем доказательности, а иногда и вовсе отсутствием статистической достоверности (Bonjer H.J. et al., 2015; Fleshman J. et al., 2015; Indar A. et al., 2009; Jayne D.G. et al., 2010; Jeong S.Y. et al.,

2104; Kennedy R.H. et al., 2014; Stevenson A.R. et al., 2015). Кроме того, до сих пор не сформированы четкие показания и противопоказания к лапароскопическим вмешательствам. По нашему мнению, только продолжение изучения данной проблемы позволит определить роль и место лапароскопических вмешательств в хирургии РПК, что и послужило причиной проведения собственного исследования.

Основой для реализации диссертационного исследования стали результаты лечения 66 больных раком верхне- и среднеампулярного отделов прямой кишки, перенесших лапароскопические низкие передние резекции прямой кишки (I группа) и 34 пациентов, которым был выполнен аналогичный объем вмешательства из лапаротомного доступа (II группа). Качество ТМЭ оценивалось в соответствии с валидизированным протоколом патоморфологического исследования, предложенным Р. Quirke. Патоморфологическое исследование послеоперационного материала производилось в соответствии с рекомендациями Королевского колледжа патологов Великобритании (The Royal College of Pathologists) версия 3.0. Все осложнения, отмеченные в течение 30 дней после операции, анализировались с использованием классификации Clavien – Dindo (2009). Для послеоперационной оценки качества жизни больных использовались комбинация валидизированных русскоязычных опросников Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment Cancer): общего опросника EORTC QLQ – C30 V3.0 и специального модуля для больных колоректальным раком EORTC QLQ – CR29 V2.1. Комбинация данных анкет раздавалась пациентам за день до операции, на 3, 5 и 60 сутки после операции.

Патоморфологическая оценка уделанных препаратов была проведена у всех пациентов, включенных в исследование (100 больных). В результате патоморфологического анализа завершенности выполненной тотальной мезоректумэктомии у 71 (71%) пациента качество ТМЭ было оценено как хорошее (grade 3), у 19 (19%) – удовлетворительное (grade 2) и у 10 (10%) – неудовлетворительное (grade 1), при этом в последней подгруппе в 2 случаях

была выявлена перфорация в месте опухоли. При статистическом анализе факторов, влияющих на качество ТМЭ, было достоверно выявлено, что в открытой группе суммарное количество пациентов с дефектами выполнения ТМЭ (grade 1 и grade 2) достоверно выше, чем в лапароскопической, что составило 35,3% против 25,8% ( $p=0,046$ , критерий Фишера), соответственно. В то же время хорошее качество ТМЭ (grade 3) статистически значимо чаще регистрировалось после лапароскопических вмешательств: 74,2% против 64,7% ( $p=0,03$ , критерий Фишера).

Кроме того, при распределении пациентов в зависимости от глубины опухолевой инвазии и качества ТМЭ было зафиксировано, что неудовлетворительное качество ТМЭ встречалось только у больных с глубиной опухолевой инвазии T3 ( $p=0,0076$ ).

При распределении пациентов в зависимости от статуса регионарных лимфатических узлов и качества ТМЭ было отмечено, что у больных с метастатически пораженными лимфатическими узлами неудовлетворительное (grade 1) качество ТМЭ встречалось чаще, чем у пациентов с интактными узлами – 9 (25,0%) против 1 (1,6%) соответственно. В то же самое время отмечено, что хорошее качество ТМЭ чаще встречалось у пациентов с интактными узлами 46 (71,9%) против 25 (69,4%) наблюдений. То есть между неудовлетворительным (grade1) качеством ТМЭ и наличием пораженных лимфатических узлов имеется достоверная взаимосвязь. У пациентов с метастатически пораженными лимфатическими узлами риск неудовлетворительного качества ТМЭ значительно выше ( $p=0,0001$  критерий Краскела – Уоллиса).

Пол, ИМТ, наличие химиолучевой терапии и наращивание опыта лапароскопических вмешательств после достижения «плато» кривой обучения на качество ТМЭ достоверно не влияли ( $p > 0,05$ ).

Далее производилась оценка не менее важного показателя радикальности выполненного оперативно вмешательства – состояния циркулярного края резекции. В нашем исследовании циркулярный (латеральный) край оказался положительным (при хирургическом клиренсе  $\leq 1$  мм) у 16 (16%) больных. При

статистическом анализе факторов, влияющих на статус циркулярного края резекции, достоверно было выявлено, что у пациентов с глубиной опухолевой инвазии T3 положительный край резекции встречался чаще всего – 14 (24,1%) случаев. Кроме того, оказалось, что на статус циркулярного края резекции достоверно влияло состояние лимфатических узлов. В 13 (36,1%) случаях циркулярный край был оценен как положительный у пациентов с метастатически пораженными лимфатическими узлами. Иными словами, глубина опухолевой инвазии > T2 и наличие метастатически пораженных лимфатических узлов, увеличивает риск положительного циркулярного края резекции ( $p > 0,005$ ).

Качество выполненной ТМЭ и вид оперативного доступа не оказывали достоверного влияния на статус циркулярного края резекции ( $p > 0,05$ ).

При анализе непосредственных результатов лечения были получены приведенные ниже данные.

Средняя продолжительность оперативных вмешательств в лапароскопической группе составила  $192,7 \pm 6,4$  мин, интерквартильный размах – 150-235 мин. При этом минимальное время операции равнялось 90 минутам, максимальное – 360 мин. Средняя продолжительность оперативных вмешательств в открытой группе составила  $165,9 \pm 6,6$  мин, интерквартильный размах – 130-190 мин. Минимальное время операции равнялось 100 минутам, максимальное – 230.

Проведенный сравнительный анализ полученных данных показал, что на лапароскопические операции тратится достоверно ( $p = 0,009$ ) больше времени, чем на операции открытые.

Однако ежегодно данный показатель у пациентов I (лапароскопической) группы достоверно снижался: с 2014 по 2016 годы средняя продолжительность лапароскопических вмешательств уменьшилась со  $191,0 \pm 9,6$  до  $162,5 \pm 11,8$  мин ( $p = 0,015$ , критерий Краскела – Уоллиса).

Средний объем интраоперационной кровопотери в первой группе (лапароскопические вмешательства) равнялся  $82,5 \pm 8$  мл, интерквартильный размах – 50-100 мл. Средний объем интраоперационной кровопотери во второй

группе (открытые операции) равнялся  $235,3 \pm 26,9$  мл, с интерквартильным размахом – 100-300 мл.

Дисперсионный однофакторный анализ ANOVA показал, что объем кровопотери при видеоассистированных операциях значительно меньше, чем при открытых ( $82,5 \pm 8$  мл против  $235,3 \pm 26,9$  мл ( $p=0,001$ )).

Интересно отметить, что при оперативных вмешательствах у тучных пациентов ( $ИМТ > 28 \text{ кг/м}^2$ ) в лапароскопической группе объем кровопотери был также достоверно меньше, чем в группе открытых вмешательств ( $p=0,004$  критерий Манна –Уитни) –  $102,2 \pm 19,9$  мл против  $271,4 \pm 58,3$  мл, соответственно.

В послеоперационном периоде у 29 пациентов после низких передних резекций прямой кишки были диагностированы осложнения разной степени тяжести. В группе лапароскопических вмешательств осложнения возникли у 18 (27,3%) пациентов, в то время как в группе открытых – у 11 (32,3%).

В соответствие с классификацией Clavien – Dindo осложнения I степени (наиболее легкие) чаще встречались у больных второй (открытой) группы, чем у первой (лапароскопической) – 6 (17,6%) против 4 (6,1%), соответственно, и чаще всего были представлены отечным панкреатитом, параилеостомическим дерматитом, пневмонией.

В то же время осложнения III степени чаще были диагностированы после лапароскопических вмешательств, чем после открытых – 13 (19,7%) против 5 (14,7%) соответственно и чаще всего были представлены несостоятельностью швов сигморектоанастомоза – 12 (18,2%) против 5 (13,7%), соответственно. Пятерых (7,6%) пациентов лапароскопической группы и одного (2,9%) больного открытой удалось вылечить консервативно, а семи (10,6%) пациентам с несостоятельностью швов сигморектоанастомоза из лапароскопической группы и четверем (11,8%) из открытой потребовались повторные оперативные вмешательства.

Таким образом, послеоперационные осложнения встречались чаще после открытых вмешательств, но наиболее грозные осложнения чаще были диагностированы после лапароскопических вмешательств. Выполнена

статистическая проверка полученных данных, при которой оказалось, что различия не достоверны ( $p=0,84$ , критерий Манна – Уитни). Иными словами, вид оперативного вмешательства не влиял ни на частоту осложнений, ни на их степень тяжести.

Далее выполнялась оценка послеоперационного качества жизни пациентов. Всего удалось опросить 30 больных: 20 – I (лапароскопической) группы и 10 – II (открытой). Каждая из анкет была разделена на функциональную и симптоматическую шкалы, и результаты ответов отражались в баллах. При оценке функционального статуса большее количество баллов соответствовало лучшему качеству жизни, в симптоматической шкале – наоборот.

При многофакторном анализе качества жизни больных I и II групп согласно опроснику EORTC QLQ – C30, статистически значимая разница была выявлена только в эмоциональном статусе (EF) пациентов и выраженности болевого синдрома (PA): у пациентов из лапароскопической группы перед оперативными вмешательствами чувство страха было более выражено, чем у больных из открытой. Через 2 месяца эмоциональное состояние пациентов I группы значительно улучшилось, а у больных II группы – нет. Уровень переживаний остался прежним ( $p=0,007$ , критерий Манна – Уитни).

Болевой синдром в ближайшем послеоперационном периоде у больных обеих групп был выражен с одинаковой интенсивностью, в то время как в позднем послеоперационном периоде у пациентов после открытых вмешательств отмечалась тенденция к более частому развитию неприятных ощущений в области послеоперационной раны, чем после лапароскопических –  $84,78 \pm 4,03$  против  $67,3 \pm 8,6$ , соответственно.

При сравнительном анализе полученных данных согласно специальному модулю EORTC QLQ – CR29 было достоверно выявлено, что в ближайшем послеоперационном периоде больные I и II групп различия в удовлетворенности своим внешним видом не отмечали, зато через 2 месяца пациенты после лапароскопических вмешательств были довольны своим видом больше, чем



больные II группы,  $88,39 \pm 3,01$  против  $74,33 \pm 5,80$  ( $p=0,05$ , критерий Манна – Уитни).

Так же, при анализе результатов анкетирования было отмечено, что больные II (открытой) группы после операции чаще страдают мочеполовыми дисфункциями.

Так, показатель дизурических расстройств (DY) на третьи сутки после операции во II группе равен  $37,67 \pm 9,25$ , что значимо выше I –  $11 \pm 3,77$  ( $p=0,047$ , критерий Манна – Уитни). Кроме того, на третьи сутки после «открытых» операций у больных значимо вырастает показатель UI (недержание мочи) –  $26,50 \pm 9,09$ , в то время как после лапароскопических вмешательств он равен  $3,94 \pm 3,94$  ( $p=0,0003$ , критерий Манна – Уитни). При анализе показателя UF (частые мочеиспускания) отмечено, что на 7-е сутки после оперативного вмешательства он резко возрастал во II группе –  $44,50-7,55$  и значимо снижался в I –  $26,78 \pm 6,18$  ( $p=0,006$ , критерий Манна – Уитни). Иными словами, пациенты, перенёвшие лапароскопические и открытые вмешательства, в одинаковой степени страдали частыми мочеиспусканиями до и на 3 сутки после операции, но к 7 суткам после лапароскопических операции данный симптом в большей степени был нивелирован, а после открытых вмешательств оставался ярко выраженным.

При оценке показателя SEXM (сексуальная жизнь пациентов мужского пола) было отмечено, что в предоперационном и ближайшем послеоперационном периоде данный показатель в I и II группах был сопоставим, зато через 2 месяца после хирургического вмешательства у пациентов мужского пола из лапароскопической группы он равнялся максимальным 100 баллам, в то время как у мужчин после открытых –  $75,25 \pm 5,40$  ( $p=0,041$ , критерий Манна – Уитни). То есть пациенты мужского пола уже через 2 месяца после лапароскопических вмешательств восстановили свой предоперационный уровень сексуальной активности, тогда как у больных после открытых вмешательств по – прежнему оставались те или иные проблемы, мешающие сексуальной жизни.

Кроме того, в отличие от основного опросника EORTC QLQ – C30, при анализе модуля EORTC QLQ – CR29 между I и II группами была выявлена

статистически значимая разница в выраженности болевого симптома в раннем послеоперационном периоде. В первой (лапароскопической) группе больные меньше жаловались на боль, чем во второй (открытой), отмеченные различия достигали максимума на 3-и сутки после операции –  $47,12 \pm 9,09$  против  $94,50 \pm 3,71$  ( $p=0,0005$ , критерий Манна – Уитни).

Иными словами, при сравнительном анализе результатов анкетирования больных с использованием общего опросника EORTC QLQ – C30 V3.0 и специального модуля EORTC QLQ – CR29 V2.1 было выявлено, что у пациентов после лапароскопических вмешательств эмоциональный статус и удовлетворенность своим внешним видом была выше, а болевой синдром, дизурические и сексуальные нарушения беспокоили их меньше.

Таким образом, в результате проведенного исследования после лапароскопических вмешательств были выявлены следующие преимущества:

- снижение интраоперационного объема кровопотери у пациентов вне зависимости от их ИМТ,
- увеличение процента хорошего качества ТМЭ (grade 3),
- улучшение после операционного качества жизни (уменьшение болевого синдрома, снижение частоты мочеполовых дисфункций. Через два месяца после лапароскопической операции пациенты более довольны своим внешним видом, эмоциональный статус больных после лапароскопических вмешательств значительно выше, чем после открытых).

Кроме того, важно отметить, что при оценке частоты и степени тяжести послеоперационных осложнений значимой разницы между открытыми и лапароскопическими вмешательствами выявлено не было. Иными словами, при помощи лапароскопического доступа возможно выполнение как онкологически адекватного, так и безопасного вмешательства.

## ВЫВОДЫ

1. Дефекты выполнения тотальной мезоректумэктомии с глубокими повреждениями целостности мезоректальной фасции значительно чаще встречаются после открытых вмешательств – в 35,3% случаев против 25,8% ( $p=0,046$ ). Хорошее качество тотальной мезоректумэктомии достоверно чаще отмечается после лапароскопических вмешательств – 14 (21,2%) наблюдений против 5 (14,7%) ( $p=0,03$ ).
2. На качество выполнения тотальной мезоректумэктомии, помимо оперативного доступа, достоверно оказывают влияние клиничко-морфологические характеристики опухоли: глубина опухолевой инвазии ( $p=0,029$ ) и статус регионарных лимфатических узлов ( $p=0,0001$ ). У пациентов с глубиной опухолевой инвазии больше T2 и метастатически пораженными лимфатическими узлами процент неудовлетворительного качества тотальной мезоректумэктомии достоверно ( $p=0,0001$ ) выше. Кроме того, у пациентов с метастатически пораженными лимфатическими узлами ( $p<0,05$ ) и глубиной опухолевой инвазии больше T2 ( $p=0,027$ ) достоверно возрастает риск положительного циркулярного края резекции.
3. Продолжительность лапароскопических низких передних резекций прямой кишки достоверно больше, чем открытых –  $192,65\pm 6,4$  мин. против  $165,88\pm 6,6$  мин ( $p=0,009$ ). Однако по мере накопления хирургического опыта средняя продолжительность лапароскопических вмешательств ежегодно достоверно снижается ( $p=0,015$ ).
4. Лапароскопические вмешательства сопровождаются статистически значимо меньшим объемом кровопотери, чем открытые –  $82,5\pm 8$  мл против  $235,3\pm 26,9$  мл ( $p=0,001$ ). При этом как в I, так и во II группах на объем кровопотери достоверное влияние оказывал индекс массы тела пациентов. Независимо от вида оперативного вмешательства у тучных пациентов ( $ИМТ>28$  кг/м<sup>2</sup>) объем кровопотери больше, чем у пациентов с нормальным весом ( $ИМТ<24$  кг/м<sup>2</sup>). При этом у тучных пациентов при лапароскопических вмешательствах объем кровопотери достоверно меньше, чем при открытых ( $p=0,004$ ).

5. Использование лапароскопического доступа достоверно не влияет на частоту послеоперационных осложнений и степень их выраженности.
6. У пациентов после лапароскопических вмешательств в течение 3 месяцев после операции качество жизни достоверно лучше, чем у больных после открытых ( $p < 0,05$ ). В раннем послеоперационном периоде после лапароскопических операций пациенты реже страдают мочеполовыми расстройствами ( $p < 0,05$ ), менее выражен болевой синдром ( $p = 0,0005$ ). Через два месяца после операции за счет косметического эффекта лапароскопического доступа пациенты более довольны своим внешним видом ( $p = 0,047$ ). Эмоциональный статус пациентов после открытых вмешательств значительно ниже, чем после лапароскопических ( $p = 0,007$ ). Пациенты мужского пола уже через 2 месяца после лапароскопических вмешательств восстановили свой предоперационный уровень сексуальной активности, тогда как у больных после открытых вмешательств по – прежнему оставались те или иные проблемы, мешающие сексуальной жизни ( $p = 0,041$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных раком верхне- среднеампулярного отделов прямой кишки при выполнении тотальной мезоректумэктомии может быть использован лапароскопический доступ, поскольку является онкологически адекватным и безопасным.
2. Применение лапароскопической методики хирургических вмешательств при раке прямой кишки позволяет снизить объем интраперационной кровопотери, улучшить качество выполняемой тотальной мезоректумэктомии и повысить послеоперационное качество жизни пациентов.
3. При планировании хирургического лечения больных раком прямой кишки, у которых в результате предоперационного обследования предполагаются такие негативные прогностические факторы, как наличие метастатически пораженных лимфатических узлов и глубины опухолевой инвазии  $> T_2$ , следует учитывать достоверно возрастающие риски снижения качества тотальной мезоректумэктомии и положительности циркулярного края резекции. Выполнение лапароскопических операций пациентам этой категории является предпочтительным, так как позволяет частично снизить указанные риски.

## Список литературы:

1. Александров, В.Б. Рак прямой кишки / В.Б. Александров. - М.: Медицина, 1977. – 200 с.
2. Захарченко, А.А. Рак прямой кишки: современные аспекты комбинированного лечения / А.А. Захарченко, Ю.С. Винник, А.Э. Штопель, М.Н. Кузнецов. – Новосибирск: Наука, 2013. – 132 с.
3. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2017. – 250 с.
4. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России», 2016. – 250 с.
5. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России», 2016. – 236 с.
6. Карачун, А.М. Лапароскопическая хирургия рака прямой кишки: обзор литературы и собственный опыт / А.М. Карачун, Е.А. Петрова, Ю.В. Пелипась [и др.] // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61, № 6. – С. 861–866.
7. Петерсон, Б.Е. Атлас онкологических операций / Б.Е. Петерсон. – М.: Москва, 1987. – 536 с.
8. Половинкин, В.В. Тотальная мезоректумэктомия — фактор повышения эффективности лечения среднеампулярного и нижеампулярного рака прямой кишки: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.01.17 14.01.12 / Половинкин Владимир Владимирович. – К., 2015. – 46 с.
9. Протченко, Н.В. Пределы распространения рака в прямой кишке / Н.В. Протченко // Вопросы онкологии. – 1976. – Т.22, № 2. – С. 40–44.
10. Петров, В.П. Рак ободочной кишки: практические рекомендации / В.П. Петров, Р.В. Орлова, В.А. Кащенко. – СПб: КБ № 122, 2012. – 38 с.
11. Сидоров, Д.В. Роль тотальной мезоректумэктомии в хирургическом и комбинированном лечении больных раком прямой кишки: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.01.12 / Сидоров Дмитрий Владимирович. – М., 2011. – 36 с.
12. Сидоров, Д.В. Современные принципы лечения рака прямой кишки / Д.В. Сидоров, Л.А. Вашакмадзе // Российский онкологический журнал. – 2010. – № 1. – С. 50–54.
13. Тамразов, Р.И. Органосохраняющая хирургия рака прямой кишки – эволюция, современные тенденции и перспективы / Р. И. Тамразов, А.О. Расулов, С.С. Гордеев // Онкологическая колопроктология. – 2013. – № 3 – С. 16–24.
14. Федоров, В.Д. Рак прямой кишки / В.Д. Федоров, Т.С. Одарюк, В.Л. Ривкин [и др.]. – М. Медицина, 1987. – 320 с.

15. Холдин, С.А. Двадцатилетний опыт сберегательных операций при раке прямой и сигмовидной кишок / С. А. Холдин // Вопросы онкологии. – 1970. – № 1. – С. 10–15.
16. Холдин, С.А. Злокачественные новообразования прямой кишки / С. А. Холдин // Государственное издательство медицинской литературы. – 1955. – 360 с.
17. Черниковский, И.Л. Мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении резектабельного рака прямой кишки / И. Л. Черниковский // Практическая онкология. – 2015. – Т. 16, № 2. – С. 66–77.
18. Akiyoshi, T. Learning curve for standardized laparoscopic surgery for colorectal cancer under supervision: a single-center experience / T. Akiyoshi, H. Kuroyanagi, M. Ueno [et al.] // Surg. Endosc. – 2011. – Vol. 25, № 5. – P. 1409–1414.
19. Artac, M. An update on the multimodality of localized rectal cancer / M. Artac, L. Korkmaz, P. A. Philip [et al.] // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2016. – Vol. 108 – P. 23–32.
20. Asoglu, O. Impact of laparoscopic surgery on bladder and sexual function after total mesorectal excision for rectal cancer / O. Asoglu, T. Matlim, H. Karanlik [et al.] // Surg. endosc. – 2009. – Vol. 23, № 2. – P. 296–303.
21. Augestad, K. M. International Preoperative Rectal Cancer Management: Staging, Neoadjuvant Treatment, and Impact of Multidisciplinary Teams / K. M. Augestad, R. Lindsetmo, J. Stulberg [et al.] // World. J. Surg. – 2010. – Vol. 34, № 11. – P. 2689–2700.
22. Balfour, D.C. VIII. A method of anastomosis between sigmoid and rectum / D.C. Balfour // Ann. Surg. – 1910. – Vol. 51. – P. 239–241.
23. Bartels, S. A. L. Small bowel obstruction, incisional hernia and survival after laparoscopic and open colonic resection (LAFA study) / S. A. L. Bartels, M. S. Vlug, M. W. Hollmann [et al.] // Br. J. Surg. – 2014. – Vol. 101, № 9. – P. 1153–1159.
24. Berto, P. Cost of laparoscopy and laparotomy in the surgical treatment of colorectal cancer / P. Berto, S. Lopatriello, A. Aiello [et al.] // Surg. Endosc. – 2012. – Vol. 26. – P. 1444–1453.
25. Best, R.R. Sphincter preserving operations for rectal carcinoma as related to anatomy of the lymphatics / R.R. Best, J.B. Blair // Ann. of Surgery – 1949. – Vol. 130, N. 3. – P. 538–552.
26. Bonjer, H. J. A Randomized Trial of Laparoscopic versus Open Surgery for Rectal Cancer / H. J. Bonjer, C. L. Deijen, G. A. Abis [et. al.] // Surg. Endosc. – 2015. – Vol. 29, N. 2. – P. 334–348.
27. Braga, M. Laparoscopic resection in rectal cancer patients: outcome and cost-benefit analysis / M. Braga, M. Frasson, A. Vignali [et al.] // Disease of the collon and rectum. – 2007. – Vol. 50, № 4. – P. 464–471.
28. Connell, J. F. Retrograde spread of carcinoma in the rectum and rectosigmoid / J. F. Connell, A. Rottino // Arch. Surg. – 1949. – Vol. 59 – N 4. – P. 807–813.

29. Luz Moreira, A. A. Laparoscopic resection for rectal cancer: a case-matched study / A. da Luz Moreira, I. Mor, D. P. Geisler [et. al.] // *Surg. Endosc.* – 2011. – Vol. 25, N. 1. – P. 278–283.
30. Dindo, D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P. A. Clavien. // *Ann. Surg.* – 2009. – Vol. 240, № 2. – P. 205–213.
31. Dixon, C.F. Anterior resection for malignant lesions of the upper part of the rectum and lower of the sigmoid / C.F. Dixon // *Ann. of Surg.* – 1948. – Vol. 128, N 3. – P. 425–442.
32. Dixon, C.F. Surgical removal of lesions occurring in the sigmoid and rectosigmoid / C.F. Dixon // *Am. J. Surg.* – 1939. – Vol. 46 – P. 12–17.
33. Dulskas A. The functional results of radical rectal cancer surgery: review of the literature / A. Dulskas, P. Miliauskas, R. Tikuisis et al. // *Acta Chir. Belg.* – 2016. – Vol. 116, № 1. – P. 1–10.
34. Faes, S. Multidisciplinary treatment of locally advanced rectal cancer / S. Faes, O. Gié, N. Demartines, D. Hahnloser // *Rev. Med. Suisse.* – 2016. – Vol. 12, № 523. – P. 1185–1189.
35. Faus C. The role of the pathologist in rectal cancer diagnosis and staging and surgical quality assessment / C. Faus, D. Roda, M. Frasson et al. // *Clin. Transl. Oncol.* – 2010. – Vol. 12, № 5. – P. 339–345.
36. Ferlay, J., Soerjomataram I., Ervik M. [et. al.] GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet] Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
37. Fleshman, J. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection of Stage II or III Rectal Cancer on Pathologic Outcomes: The ACOSOG Z6051 Randomized Clinical Trial. / J. Fleshman, M. Branda, D. J. Sargent [et. al.] // *JAMA.* – 2015. – Vol. 314. – N 13. – P. 1346–1355.
38. Franklin, M.E. Laparoscopic colectomy / E. H. Phillips, M. Franklin, B. J. Carroll, M. J. Fallas, R. Ramos, D. Rosenthal // *Ann. Surg.* – 1992. – Vol. 216. – P. 703–707.
39. Gao, F. Meta-analysis of short-term outcomes after laparoscopic resection for rectal cancer / F. Gao, L. Chen // *International journal of colorectal disease.* – 2006. – Vol. 21, № 7. – P. 652–656.
40. Gatta, G. Survival of colorectal cancer patients in Europe during the period 1978–1989 / G. Gatta, J. Faivre, R. Capocaccia [et. al.] // *Eur. J. Cancer.* – 1998. – Vol. 34, № 14. – P. 2176–2183.
41. Grinnell, R.S. Distal intramural spread of carcinoma of the rectum and rectosigmoid / R.S. Grinnell // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1954. – Vol. 99, № 4. – P. 421–430.
42. Guillou, P. J. Short - term endpoints of conventional versus laparoscopic - assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial / P. J. Guillou, P. Quirke, H. Thorpe [et. al.] // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365, № 9472. – P. 1718–1726.



43. Guillou, P. J. Trial of Laparoscopic-Assisted Resection of Colorectal Carcinoma: 3-Year Results of the UK MRC CLASICC Trial Group / P.J. Guillou, P. Quirke, H. Thorpe [et. al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 25, № 21. – P. 3061–3068.
44. Havenga, K. Autonomic nerve preserving total mesorectal excision / K. Havenga, W. E. Enker // *Surg. Clin. North. Am.* – 2002. – Vol. 82. – P. 1009–1018.
45. Heald, R. J. The « Holy Plane» of rectal surgery / R. J. Heald. // *Journal of the Royal Society of Medicine*. – 1988. – Vol. 81, № 3. – P. 503–508.
46. Heald, R.J. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997 / R.J. Heald, B.J. Moran, R.D. Ryall [et. al.] // *Arch. Surg.* – 1998. – Vol. 133, N 8. – P. 894–899.
47. Heald, R.J. The mesorectum in rectal cancer surgery — the clue to pelvic recurrence? / R.J. Heald, E.M. Husband, R.D.H. Ryall // *Br. J. Surg.* – 1982. – Vol. 69, N 10. – P. 613–616.
48. Hua, L. Is the incidence of postoperative anastomotic leakage different between laparoscopic and open total mesorectal excision in patients with rectal cancer? A meta-analysis based on randomized controlled trials and controlled clinical trials / L. Hua, C. Wang, K. Yao [et. al.] // *J. Cancer Res. Ther.* – 2014. Vol. 10, № 8. – P. 272–275.
49. Indar, A. Laparoscopic Surgery for Rectal Cancer / A. Indar, J. Efron // *Perm. J.* – 2009. – Vol. 13, № 1. – P. 47–52.
50. Jackson, T. Laparoscopic versus open resection for colorectal cancer: a metaanalysis of oncologic outcomes / T. Jackson, G. Kaplan, G. Arena [et. al.] // *Journal of the American college of surgeons*. – 2007. – Vol. 204, № 3. – P. 439–446.
51. Jayne, D. G. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer / D. G. Jayne, H. C. Thorpe, J. Copeland [et. al.] // *Br. J. Surg.* – 2010. – Vol. 97, № 11. – P. 1638–1645.
52. Jeong, S. Y. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial / S.Y. Jeong, J.W. Park, B.H. Nam [et. al.] // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15, № 7. – P. 767–774.
53. Kennedy, R. H. Multicenter Randomized Controlled Trial of Conventional Versus Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer Within an Enhanced Recovery Programme: EnROL / R. H. Kennedy, E. A. Francis, R. Wharton [et. al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32, № 17. – P. 1804–1811.
54. Kim, S. H. Laparoscopic resection of rectal cancer: a comparison of surgical and oncologic outcomes between extraperitoneal and intraperitoneal disease locations / S.H. Kim, I.J. Park, Y.G. Joh [et. al.] // *Disease of the collon and rectum*. – 2008. – Vol. 51, № 6. – P. 844–851.
55. Lacy, A. M. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial / A. M. Lacy, S. Delgado [et. al.] // *Annals of Surgery*. – 2008. – Vol. 248, № 1. – P. 1–7.

56. Lange, M.M. One hundred years of curative surgery for rectal cancer: 1908 - 2008 / M.M. Lange, H.J. Rutten, C.J. Velde // *Europ. J. Surg. Oncol.* – 2009. – Vol. 35, N 5. – P. 456–463.
57. Laurent, C. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: long-term oncologic results / C. Laurent, F. Leblanc [et. al.] // *Annals of surgery.* – 2009. – Vol. 250, № 1. – P. 54–61.
58. Law, W. L. Anastomotic Leakage is Associated with Poor Long-Term Outcome in Patients After Curative Colorectal Resection for Malignancy // W. L. Law, H. K. Choi, Y. M. Lee [et. al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2007. – Vol. 11, №1. – P. 8–15.
59. Li, J. Impact of a laparoscopic resection on the quality of life in rectal cancer patients: Results of 135 patients / J. Li, R. Chen, Y.Q. Xu [et. al.] // *Surg. Today.* – 2010. – Vol. 40, № 10. – P. 917–922.
60. Lirici, M. M. Techniques and technology evolution of rectal cancer surgery: a history of more than a hundred years / M. M. Lirici, C. G. Huscher // *Minim Invasive Ther Allied Technol.* – 2016. – Vol. 25, № 5. – P. 226–233.
61. Luglio, G. Laparoscopic colorectal surgery in learning curve: Role of implementation of a standardized technique and recovery protocol. A cohort study / G. Luglio, G. D. De Palma, R. Tarquini [et. al.] // *Ann. Med. Surg. (Lond).* – 2015. – Vol. 4, № 2. – P. 89–94.
62. Mackenzie, H. Clinical and educational proficiency gain of supervised laparoscopic colorectal surgical trainees / H. Mackenzie, D. Miskovic, M. Ni [et. al.] // *Surg. Endosc.* – 2013. – Vol. 27. – P. 2704–2711.
63. Maslekar S., Sharma A., MacDonald A. et al. Mesorectal grades predict recurrences after curative resection for rectal cancer // *Cancer Colon end Rectum.* – 2007. – Vol. 50. – N 1. – P. 168–175.
64. Maslekar, S. Mesorectal grades predict recurrences after curative resection for rectal cancer / S. Maslekar, A. Sharma, A. MacDonald [et. al.] // *Cancer Colon end Rectum.* – 2007. – Vol. 50, № 1. – P. 168–175.
65. Mathis, K. L. Surgical Quality Surrogates Do Not Predict Colon Cancer Survival in the Setting of Technical Credentialing: A Report from the Prospective COST Trial / K. L. Mathis, E. M. Green, D. J. Sargent [et. al.] // *Annals of Surgery.* – 2013. – Vol. 257, № 1. – P. 102–107.
66. McCulloch, P. Randomised trials in surgery: problems and possible solutions / P. McCulloch, I. Taylor, M. Sasako [et. al.] // *BMJ.* – 2002. – Vol. 324, № 7352. – P. 1448–1451.
67. McKay, G. D. Improved short-term outcomes of laparoscopic versus open resection for colon and rectal cancer in an area health service: a multicenter study / G. D. McKay, M. J. Morgan, S. K. Wong [et. al.] // *Dis. Colon Rectum.* – 2012. – Vol. 55, № 1. – P. 42–50.
68. Miles W.E. *Cancer of the rectum. Lettsomian lectures.* London; 1923
69. Miles, W.E. A method of performing abdominoperineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon / W.E. Miles // *Lancet.* – 1908. – Vol. 2 – P. 1812–1813.

70. Nagtegaal, I.D. van ICrieken JH. The role of pathologists in the quality control of diagnosis and treatment of rectal cancer - an overview / I.D. Nagtegaal, van ICrieken JH. // *Eur. J. Cancer.* – 2002. – 38 (7). – P. 964–972.
71. Nagtegaal, I.D. The role of pathologists in the quality control of diagnosis and treatment of rectal cancer - an overview / I. D. Nagtegaal, J.H. van ICrieken // *Eur. J. Cancer.* – 2002. – Vol. 38, № 7. – P. 964–972.
72. Nussbaum, D. P. Laparoscopic Versus Open Low Anterior Resection for Rectal Cancer: Results from the National Cancer Data Base / D.P. Nussbaum, P.J. Speicher, A.M. Ganapathi [et. al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 123–131.
73. Ogiso, S. Evaluation of factors affecting the difficulty of laparoscopic anterior resection for rectal cancer: “narrow pelvis” is not a contraindication / S. Ogiso, T. Yamaguchi, H. Hata [et. al.] // *Surg Endosc.* – 2011. – Vol. 25 – P. 1907–1912.
74. Pahlman, L. Local recurrences after surgical treatment for rectal carcinoma / L. Pahlman, B. Glimelius // *Acta. Chir. Scand.* – 1984. – Vol. 150, № 4. – P. 331–335.
75. Park, I. J. Multidimensional analysis of the learning curve for laparoscopic resection in rectal cancer. / I. J. Park, G. S. Choi, K. H. Lim [et. al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2009. – Vol. 13, № 2. – P. 275–281.
76. Quirke P., Williams GT: Minimum dataset for colorectal cancer histopathology reports. Royal College of Pathologists 2000. ([www.rcpath.org](http://www.rcpath.org)).
77. Quirke, P. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision / P. Quirke, P. Durdey, M.F. Dixon, N.S. Williams // *Lancet.* – 1986. – № 2. – P. 996–999.
78. Quirke, P. Reporting colorectal cancer. / P. Quirke, E. Morris. // *Histopathology* – 2007. – Vol. 50. – P. 103–112.
79. Rojo, A. Update on the surgical pathology standards on rectal cancer diagnosis, staging and quality assessment of surgery / A. Rojo, P. Sancho, O. Alonso [et. al.] // *Clin. Transl. Oncol.* – 2010. – Vol. 12, № 6. – P. 431–436.
80. Schmitz, K. J. Pathological work-up of rectal cancer following partial/total mesorectal excision / K. J. Schmitz, C. Chmelar, E. Berg [et. al.] // *Pathologe.* – 2011. – Vol. 32, № 4. – P. 321–329.
81. Shirouzu, K. Oncologic and functional results of total mesorectal excision and autonomic nerve-preserving operation for advanced lower rectal cancer / K. Shirouzu, O. Y. Yutaka, Y. Araki // *Dis Colon Rectum.* – 2004. – Vol. 47, № 9. – P. 1442–1447.
82. Son, G. M. Multidimensional analysis of the learning curve for laparoscopic rectal cancer surgery. / G. M. Son, J. G. Kim, J. C. Lee [et. al.] // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech A.* – 2010. – Vol. 20, № 7. – P. 609–617.
83. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for colorectal cancer histopathology reports / B. L. Maurice, P. Quirke, N. A. Shepherd. – London.: The Royal College of Pathologists, 2014. – 47 p.

84. Staudacher, C. Laparoscopic surgery for rectal cancer: the state of the art / C. Staudacher, A. Vignali // *World journal of gastrointestinal surgery*. – 2010. – Vol. 2, № 9. – P. 275–282.
85. Stevenson, A. R. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection on Pathological Outcomes in Rectal Cancer: The ALaCaRT Randomized Clinical Trial. / A. R. Stevenson, M. J. Solomon, J. W. Lumley [et. al.] // *JAMA*. – 2015. – Vol. 314, № 13. – P. 1356–1363.
86. Strohlein, M. A. Comparison of laparoscopic vs open access surgery in patients with rectal cancer: a prospective analysis / M.A. Strohlein, K.U. Grutzner, K. W. Jauch // *Disease of the collon and rectum*. – 2008. – Vol. 51, № 4. – P. 385–391.
87. Targarona, E. M. Can we predict immediate outcome after laparoscopic rectal surgery? Multivariate analysis of clinical, anatomic, and pathologic features after 3-dimensional reconstruction of the pelvic anatomy / E. M. Targarona, C. Balague, J. C. Pernas [et. al.] // *Ann. Surg.* – 2008. – Vol. 247, № 4. – P. 642 – 649.
88. Tekkis, P. Clinical practice guidelines for the surgical treatment of rectal cancer: a consensus statement of the Hellenic Society of Medical Oncologists (HeSMO) / P. Tekkis, E. Xynos, N. Gouvas et al. // *Ann. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 29, №2. – P. 103–126.
89. Toledano, T. M. How to reduce the laparoscopic colorectal learning curve. / T. M. Toledano, G. J. Sánchez, A. F. Blanco [et. al.] // *JLS*. – 2014. – Vol. 18, № 13. – P. 1-10.
90. Van Gijn, W., 2010 SSO John Wayne Clinical Research Lecture: Rectal Cancer Outcome Improvements in Europe: Population-Based Outcome Registrations will Conquer the World / W. van Gijn, C.J. van de Velde // *Ann. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 18, № 3. – P. 691–696.
91. Vanderpool, D. Laparoscopically assisted colon surgery / D. Vanderpool, M. V. Westmoreland // *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. – 2000. – Vol. 13, № 3. – P. 211–213.
92. Veenhof, A. A. Laparoscopic versus Open Total Mesorectal Excision: A Comparative Study on Short-Term Outcomes. A Single-Institution Experience regarding Anterior Resections and Abdominoperineal Resections / A. A. Veenhof, A. F. Engel, M. E. Craanen [et. al.] // *Dig. Surg.* – 2007. – Vol. 24, № 5. – P. 367–374.
93. Vennix, S. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer / S. Vennix, L. Pelzers, N. Bouvy [et. al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – № 4. – P. 301–304.
94. Wexner, S. D. Port site metastases after laparoscopic colorectal surgery for cure of malignancy / S. D. Wexner, S. M. Coneh // *British Journal of Surgery*. – 1995. – Vol. 82. – P. 295–298.
95. Williams, N.S. Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients survival / N.S. Williams, M.F. Dixon, D. Johnston // *Br. J. Surg.* – 1983. – Vol. 70, № 3. – P. 150–154.

96. Wilson, S. M. The curative treatment of carcinoma of the sigmoid, rectosigmoid, and rectum / S. M. Wilson, O. H. Beahrs // *Ann. Surg.* – 1976. – Vol. 183, № 5. – P. 556–565.
97. Yamamoto, S. Impact of Conversion on Surgical Outcomes after Laparoscopic Operation for Rectal Carcinoma: A Retrospective Study of 1,073 Patients / S. Yamamoto, M. Fukunaga, N. Miyajima [et. al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2009. – Vol. 208, № 3. – P. 383–389.
98. Yao, H. W. Outcome evaluation based on evidence-based medicine of laparoscopic surgery for rectal cancer / H. W. Yao, Y. H. Liu // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* – 2017. – Vol. 55, № 1. – P. 28–31.