

*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

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2017

Работа выполнена на кафедре онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент **Алексей Михайлович Карачун**, заведующий хирургическим отделением абдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор **Иван Анатольевич Соловьев**, начальник кафедры военно-морской хирургии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

доктор медицинских наук, профессор **Юрий Артушевич Геворкян**, заведующий отделением абдоминальной онкологии №2 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов- на-Дону

**Ведущее учреждение:**

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Защита диссертации состоится «    »    2017 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.052.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68**

**С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68) и на сайте <http://www.niioncologii.ru/ru/node/284>.**

Автореферат разослан «    »    2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук

**Лариса Валентиновна Филатова**

## ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

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).

Поиск оптимального алгоритма лечения больных раком прямой кишки насчитывает более чем вековую историю. Высокая частота развития местного рецидива и 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 (ТМЭ), подробно описанной R.J. Heald в 1982, позволило еще больше улучшить показатель безрецидивной выживаемости (Heald R.J. et al., 1982). 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%. Пятилетняя 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 патологии.

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. 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 были выполнены 6 крупных рандомизированных исследований, результаты которых оказались противоречивыми, 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., 2014; Kennedy R.H. et al., 2014; Stevenson A.R. et al., 2015).

Несмотря на это, 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. По нашему мнению, 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.

## **Цель исследования**

Определить возможность безопасного и радикального выполнения лапароскопической тотальной мезоректумэктомии у больных раком верхне- и среднеампулярного 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.

## **Личный вклад автора**

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех мероприятиях проведённого исследования, в том числе формулировании идеи работы, планировании исследования и получении исходных данных. Автор лично участвовал в хирургических вмешательствах у большинства больных, включенных в исследование. Автор освоил представленные хирургические методики, выполнил анализ и статистическую обработку полученного материала, написал и оформил диссертационное исследование, опубликовал печатные работы, содержащие результаты выполненного исследования.

## **Апробация диссертации**

Результаты, полученные в ходе данного исследования, нашли широкое применение при выборе хирургической тактики лечения больных раком прямой кишки в клинике кафедры онкологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, а также на клинической базе указанной кафедры в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

Материалы и основные положения исследования доложены на заседании хирургического общества им. Н.И. Пирогова (Санкт-Петербург, 2014 г.), IX и X международных конференциях «Российская школа колоректальной хирургии» (Москва, 2016 г. и 2017 г.), IV конгрессе Евроазиатской ассоциации колоректальных технологий (Москва, 2015 г.), III Петербургском

международном онкологическом форуме «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2017 г.).

Основные результаты и положения выполненного диссертационного исследования полностью отражены в публикациях.

### **Публикации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 12 работ в научных журналах, из которых 3 входят в перечень рецензируемых ВАК РФ научных журналов и изданий.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 110 страницах и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 98 источников, из них 17 отечественных и 81 зарубежных изданий. Диссертация содержит 34 таблицы, иллюстрирована 27 рисунками.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **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.

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.

В исследовании проводился сравнительный анализ продолжительности оперативных вмешательств, интраоперационной кровопотери, качественных

характеристик удаленного препарата, послеоперационных осложнений, качества жизни больных после операции.

Макроскопическую оценку качества выполненной ТМЭ проводили согласно критериям P. Quirke и соавт. (Quirke P. et al., 2007). Хорошему качеству ТМЭ (Grade 3) соответствовала мезоректальная фасциальная плоскость выделения прямой кишки. При удовлетворительном качестве ТМЭ (Grade 2) выделение прямой кишки производилось в интрамезоректальной плоскости. Качество ТМЭ признавалось неудовлетворительным (Grade 1) при выделении прямой кишки по мышечной оболочке. Гистологическое исследование операционного материала производилось в соответствии с рекомендациями Королевского колледжа патологов Великобритании (The Royal College of Pathologists), версия 3.0 (Maurice V.L. et al., 2014).

Тяжесть послеоперационных осложнений оценивалась в соответствии с классификацией Clavien – Dindo (Dindo D., 2009). Данная классификация градирует осложнения на пять классов по признаку степени тяжести.

Для оценки качества жизни больных использовались валидизированные русскоязычные 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. Каждая из анкет содержала функциональную и симптоматическую шкалы, результаты ответов отражались в баллах. При оценке функционального статуса, большее количество баллов соответствовало лучшему качеству жизни, в симптоматической шкале – наоборот. Комбинация данных анкет заполнялась пациентами за день до операции, на 3, 5 и 60 сутки после операции. Активный период наблюдения за пациентами составил 3 месяца.

### **Клинико-морфологические характеристики пациентов**

В первую (лапароскопическую) группу были включены 66 пациентов, из которых 33 составили женщины и 33 – мужчины. Во вторую (открытую) группу были включены 34 больных, 9 из которых составили женщины и 35 – мужчины. Средний возраст больных I (лапароскопической) группы составил  $59,2 \pm 5,5$  лет, II (открытой) –  $62,4 \pm 7,7$  лет. Средний индекс массы тела (ИМТ) пациентов лапароскопической группы равнялся  $26,3 \pm 8,3$  кг/м<sup>2</sup>, открытой –  $26,09 \pm 9,35$  кг/м<sup>2</sup>.

У 30 (45,5%) пациентов лапароскопической группы и у 14 (41,2%) – открытой опухоль локализовалась в верхнеампулярном отделе прямой кишки, у 36 (54,5%) пациентов I группы и у 20 (58,8%) – II группы – в среднеампулярном.

На предоперационном этапе 30 (45,5%) пациентам лапароскопической группы и 19 (55,9%) – открытой была проведена пролонгированная химиолучевая терапия с суммарной очаговой дозой 50-56 Гр на фоне радиосенсибилизации фторпиримидинами.

Распределение пациентов по стадиям опухолевого процесса после патоморфологической оценки удаленных препаратов отражено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение исследуемых больных по стадиям

Стадия	№ группы	
	I	II
pT0N0	3 (4,5%)	3 (8,8%)
pT1N0	6 (9,1%)	4 (11,8%)
pT2N0	18 (27,2%)	4 (11,8%)
pT2N+	4 (6,1%)	-
pT3N0	20 (30,3%)	6 (17,6%)
pT3N1	11 (16,7%)	10 (29,4%)
pT3N2	4 (6,1%)	7 (20,6%)

При сравнительном анализе представленных данных достоверные различия между группами были получены только при распределении больных по полу. Количество женщин в I группе оказалось больше, чем во II ( $p=0,03$ ). По ИМТ, возрасту пациентов, стадии заболевания, уровню расположения опухоли в прямой кишке обе группы оказались однородны ( $p>0,05$ ).

### **Общая характеристика оперативных вмешательств**

Все вмешательства выполнялись с укладкой больного на специальном вакуумном матрасе VACUFORM (Германия) для позиционирования на операционном столе и профилактики пролежней. 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.

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 выполнялась с соблюдением ключевых принципов, сформулированных R.J. Heald (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.

## **Техника лапароскопической низкой передней резекция прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией**

Операцию начинали с установки 10 мм оптического порта по Hasson в окологупочной области. Создавали карбоксиперитонеум 12-14 мм рт. ст. Производили осмотр брюшной полости на предмет наличия 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.

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 вправо, что способствовало смещению сальника, брыжейки тонкой кишки и ее петель в адоральном и правом латеральном направлениях. 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.

Таким образом выполняли мобилизацию сигмовидной и нисходящей ободочной кишок в медиолатеральном направлении вдоль фасций Тольда 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, чтобы не травмировать ветви верхнего подчревного сплетения.

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

Далее рассекали брюшину по ходу левого бокового канала. После того, как нисходящая ободочная и сигмовидная кишки были свободны, переходили к следующему этапу – выделению прямой кишки. При помощи монополярного электрода – 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., 2015) ТМЭ начинали с мобилизации задней и частично боковых поверхностей кишки.

Далее переходили на переднюю полуокружность прямой кишки вдоль фасции Денонвиллье, где кишку единым блоком с параректальной клетчаткой отделяли от семенных пузырьков и предстательной железы у мужчин и от

шейки матки и задней стенки влагалища у женщин.

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. 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.

Проводили проверку целостности краевых 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.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Патоморфологическая оценка качества тотальной мезоректумэктомии у больных раком верхне- среднеампулярного отдела прямой кишки**

Патоморфологическая оценка качества выполненной тотальной мезоректумэктомии была осуществлена у всех больных, включенных в исследование. В соответствии с критериями, предложенными Р. Quirke (Quirke P. et al., 2007), у 71 (71,0%) пациента качество ТМЭ было оценено как хорошее (grade 3), у 19 (19,0%) – как удовлетворительное (grade 2) и у 10 (10,0%) – 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 (таблица 2), 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).

Таблица 2. Анализ факторов, влияющих на качество ТМЭ

Исследуемый фактор		Количество пациентов		
		Качество ТМЭ		
		Grade 1	Grade 2	Grade 3
Вид оперативного доступа ( $p=0,046$ )	лапароскопический	3 (4,6%)	14 (21,2%)	49 (74,2%)
	открытый	7 (20,6%)	5 (14,7%)	22 (64,7%)
Глубина опухолевой инвазии ( $p=0,029$ )	T0-T1	-	3 (18,8%)	13 (81,2%)
	T2	-	11 (42,3%)	15 (57,7%)
	T3	10 (17,3%)	5 (8,6%)	43 (74,1%)
Статус регионарных лимфатических узлов ( $p=0,0001$ )	N0	1 (1,6%)	17 (26,5%)	46 (71,9%)
	N+	9 (25,0%)	2 (5,6%)	25 (69,4%)
ИМТ ( $p=0,23$ )	19-24	4 (13,8%)	5 (17,2%)	20 (69,0%)
	25-27	2 (5,9%)	4 (11,8%)	28 (82,3%)
	28-32	4 (10,8%)	10 (27,0%)	23 (62,2%)
Пол ( $p=0,45$ )	мужской	5 (8,6%)	9 (15,5%)	44 (75,9%)
	женский	5 (11,9%)	10 (23,8%)	27 (64,3%)
Вид лечения ( $p=0,44$ )	хирургический	4 (7,9%)	12 (23,5%)	35 (68,6%)
	комбинированный	6 (12,2%)	7 (14,3%)	36 (73,5%)
Год ( $p=0,38$ )	2014	4 (11,1%)	3 (8,3%)	29 (80,6%)
	2015	4 (10%)	9 (22,5%)	27 (67,5%)
	2016	2 (8,3%)	7 (29,2%)	15 (62,5%)

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 – 10 (17,3%). Иными словами неудовлетворительная ТМЭ не встречалась без инвазии в мезоректальную клетчатку.

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 производили оценку другого важного показателя радикальности выполненного оперативно вмешательства – состояния циркулярного края резекции (CRM). В нашем исследовании циркулярный край оказался положительным (при хирургическом клиренсе  $\leq 1$  мм) у 16 (16%) больных.

Таблица 3. Анализ факторов, влияющих на статус CRM

Исследуемый фактор		Количество пациентов	
		CRM +	CRM -
Глубина опухолевой инвазии ( $p=0,027$ )	T0-T1	1 (6,3%)	15 (93,7%)
	T2	1 (3,8%)	25 (91,2%)
	T3	14 (24,1%)	44 (75,9%)
Статус регионарных лимфатических узлов ( $p>0,05$ )	N0	3 (4,7%)	61 (95,3%)
	N+	13 (36,1%)	23 (63,9%)
Вид оперативного доступа ( $p=0,38$ )	лапароскопический	9 (13,6%)	57 (86,4%)
	открытый	7 (20,6%)	27 (79,4%)
Качество ТМЭ	Grade 1	5 (50,0%)	5 (50,0%)
	Grade 2	3 (4,6%)	19 (100%)
	Grade 3	11 (15,5%)	60 (85,5%)

При статистическом анализе факторов, влияющих на статус циркулярного края резекции (таблица 3), 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, достоверно 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 ( $p>0,05$ ).

## **Интраоперационные результаты лечения больных раком прямой кишки**

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 минутам. 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).

Однако ежегодно данный показатель у пациентов I (лапароскопической) группы достоверно снижался: с 2014 по 2016 гг. средняя продолжительность лапароскопических вмешательств уменьшилась с  $191,0 \pm 9,6$  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 значимо меньше, чем при открытых ( $p=0,001$ ).

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

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

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 (таблица 4) 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.

Таблица 4. Структура послеоперационных осложнений 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%)

В то же время осложнения III степени чаще были диагностированы после лапароскопических вмешательств, чем после открытых – 13 (19,7%) против 5 (14,7%), соответственно. Данные осложнения чаще всего были представлены несостоятельностью швов сигморектоанастомоза – 12 (18,2%) против 5 (13,7%), соответственно. При наличии указанного осложнения 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 тяжелые 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.

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

Оценку качества жизни пациентов удалось произвести у 30 больных: 20 – I (лапароскопической) группы и 10 – II (открытой).

При многофакторном анализе качества жизни больных I и II групп с использованием опросника EORTC QLQ – C30, статистически значимая разница была выявлена только в эмоциональном статусе (EF) пациентов и выраженности болевого синдрома (РА).

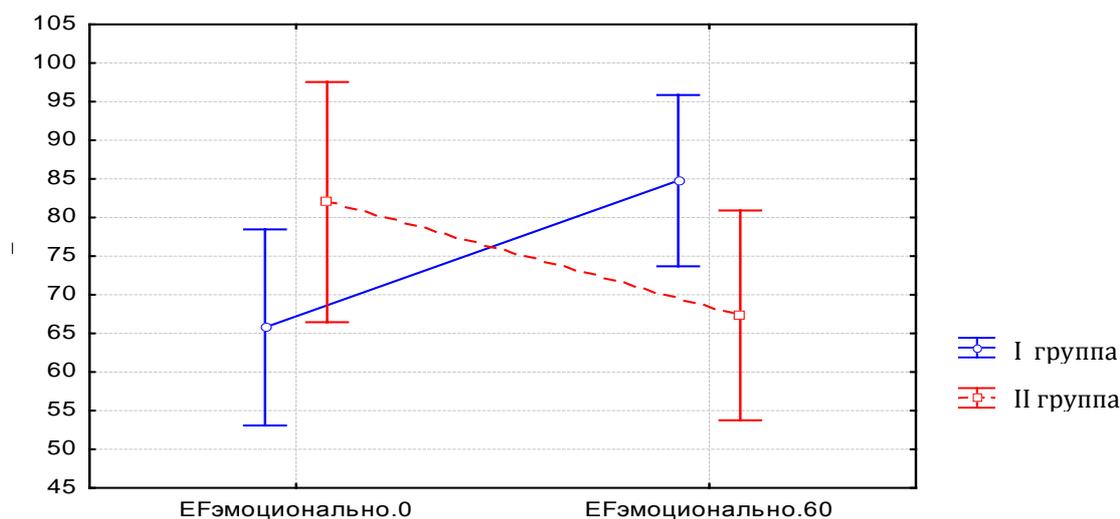


Рисунок 1. Эмоциональный статус больных I и II групп до (EF 0) и после (EF 60) хирургического лечения

Как видно на рисунке 1, 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.

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 2).

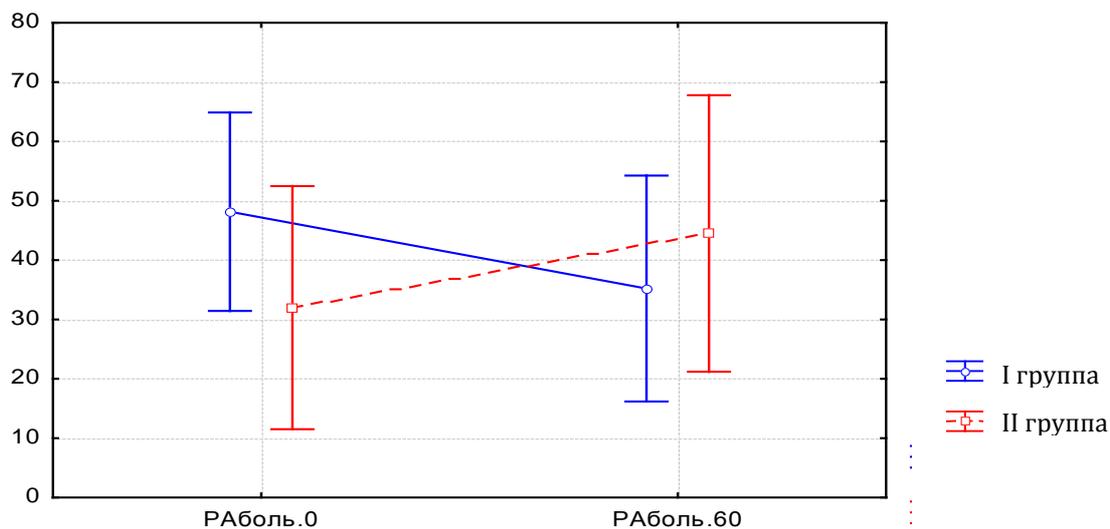


Рисунок 2. Выраженность боли у больных I и II групп до (РА 0) и после (РА 60) хирургического лечения

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. При сравнении данных, полученных с использованием указанного модуля, было отмечено, что в ближайшем послеоперационном периоде больные I и II групп различия 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 3).

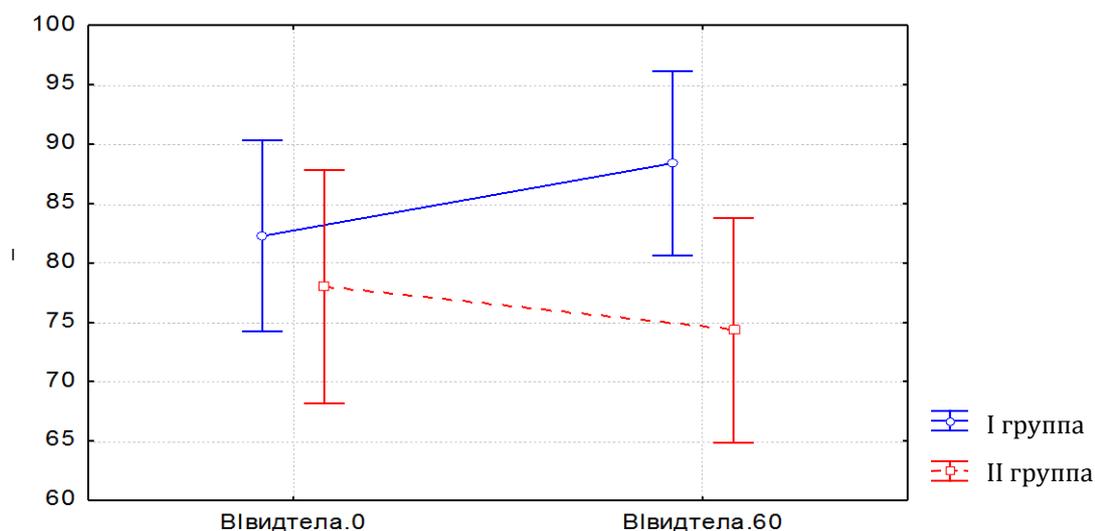


Рисунок 3. Удовлетворенность внешним видом больных исследуемой и контрольной групп до (ВI 0) и после (ВI на 60 сутки) хирургического лечения

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 в открытой группе достоверно был выше, чем в лапароскопической ( $37,67 \pm 9,25$  против  $11 \pm 3,77$ , соответственно) ( $p=0,047$ , критерий Манна – Уитни). Кроме того, на третьи сутки после «открытых» операций у больных значимо выросла показатель UI (недержание мочи) –  $26,50 \pm 9,09$ , в то время как после лапароскопических вмешательств данный показатель оставался на предоперационном уровне –  $3,94 \pm 3,94$  ( $p=0,0003$ , критерий Манна – Уитни). При анализе показателя UF (частые мочеиспускания) отмечено, что на 7-е сутки после оперативного вмешательства он резко возрастал во II группе –  $44,50 \pm 7,55$  и значимо снижался в I –  $26,78 \pm 6,18$  ( $p=0,006$ , критерий Манна – Уитни). Иными словами, к 3 суткам послеоперационного периода пациенты, перенёвшие лапароскопические и открытые вмешательства, в одинаковой степени страдали учащенным мочеиспусканием. Но к 7 суткам после открытых вмешательств данный симптом был достоверно более выражен, чем после лапароскопических.

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) (Рисунок 4).

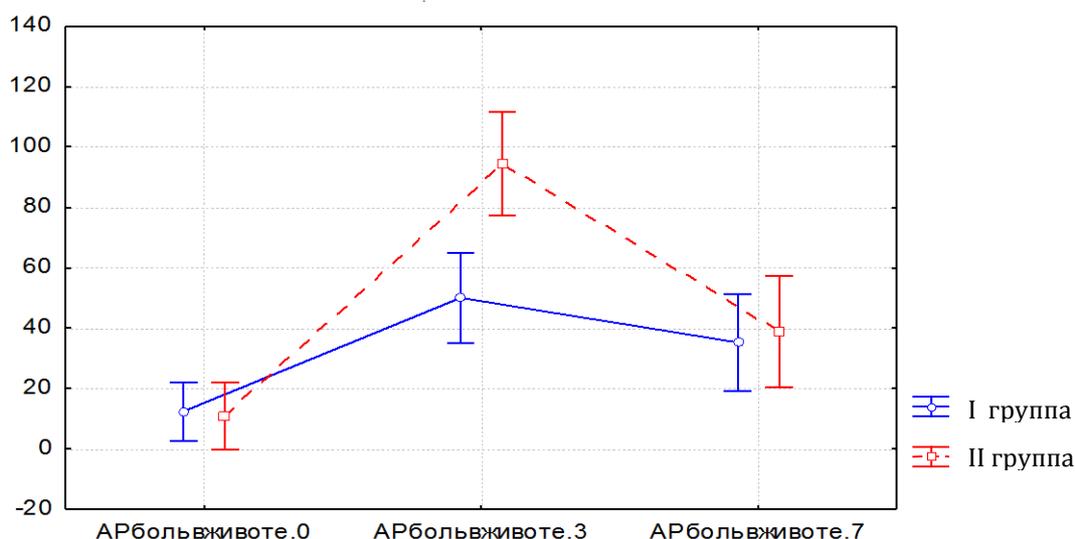


Рисунок 4. Показатель боли у пациентов I и II групп до (AP 0) и после (AP на 3,7 сутки) хирургического вмешательства.

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).

## ВЫВОДЫ

1. Дефекты выполнения тотальной мезоректумэктомии с глубокими повреждениями целостности мезоректальной фасции значимо чаще встречаются после открытых вмешательств – в 35,3% случаев против 25,8% ( $p=0,046$ ). Хорошее качество тотальной мезоректумэктомии достоверное 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 клинимоρφологические характеристики опухоли: глубина опухолевой инвазии ( $p=0,029$ ) и статус регионарных лимфатических узлов ( $p=0,0001$ ). У пациентов с глубиной опухолевой инвазии больше Т2 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 Т2 ( $p=0,027$ ) 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 ( $ИМТ > 28 \text{ кг/м}^2$ ) объем кровопотери больше, чем у пациентов с нормальным весом ( $ИМТ < 24 \text{ кг/м}^2$ ). 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 мезоретумэктомии 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  $>T2$ , 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 работ, опубликованных по теме диссертации

1. Карачун А.М. Место лапароскопических операций при раке ободочной и прямой кишок / А.М. Карачун, А.С.Петров, Е.А. Петрова и др. // Практическая онкология. – 2012. – Т. 13, № 4. – С. 261-268.
2. Карачун А. М. Радикальные лапароскопические вмешательства в хирургии рака пищевода, ободочной и прямой кишки: текущее состояние проблемы и перспективы / А.М. Карачун, Пелипась Ю.В., Петрова Е.А. и др. // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. акад. Б.В. Петровского. – 2014. – № 3. – С. 10-18.
3. **Самсонов Д. В. Циркулярный край резекции – актуальный прогностический фактор хирургического лечения рака прямой кишки / Д.В. Самсонов, А.М. Карачун, Ю.В. Пелипась, Е. А. Петрова и др. // Вопросы онкологии, – 2014. – Т. 60, № 6. – С. 679-682.**
4. Петрова Е.А Лапароскопическая хирургия рака прямой кишки: опыт одного центра / А.М. Карачун, Е.А. Петрова, А.С. Петров и др. // Альманах института хирургии им. А.В. Вишневского (тезисы XVIII съезда Общества эндоскопических хирургов России). –2015. – № 1. – С. 119.
5. Петрова Е.А Лапароскопическая ТМЕ – опыт 100 операций и проблемы оценки результатов / А.М. Карачун, Е.А. Петрова, А.С. Петров, Ю.В. Пелипась, Д.В. Самсонов, О.А. Козлов, П.А. Сапронов // Колопроктология: Матер международного объединенного конгресса ассоциации колопроктологов России и первого ESCP/ECCO регионального мастер-класса. – 2015. – № 1, (51), (прилож.). – С. 73.
6. Петрова Е.А Непосредственные результаты видеоассистированных вмешательств при раке прямой кишки / А.М. Карачун, Ю.В. Пелипась, Е.А. Петрова // IX международная конференция «Российская школа колоректальной хирургии» и IV конгресс Евро-азиатской ассоциации колоректальных технологий. – Москва, 2015.
7. **Петрова Е.А Лапароскопическая хирургия рака прямой кишки: обзор литературы и собственный опыт / Карачун А.М., Петрова Е.А., Пелипась Ю.В., Самсонов Д.В., Петров А.С., Козлов О.А., Сапронов П.А. // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61, № 6. – С. 861-866.**
8. Петрова Е.А Лапароскопическая тотальная мезоректумэктомия при раке прямой кишки: безопасность и онкологическая адекватность / А.М. Карачун, Ю.В. Пелипась, А.С. Петров, Е.А. Петрова // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского (тезисы XIX съезда Общества эндоскопических хирургов России). – Москва, 2016. – № 1. – С. 448.
9. Petrov A.S. From open to laparoscopic total mesolectal excision – changing technic through changing thinking / А.М. Karachun, А.S. Petrov, Е.А. Petrova,

Yu.V. Pelipas, P.A. Sapronov, O.A. Kozlov // 23rd International Congress of the EAES. – Bucharest, 2015. – 0103.

**10. Карачун А. М. Малоинвазивная хирургия рака прямой кишки: проблемы и перспективы / А.М. Карачун, Д.В. Самсонов, А.А. Доманский, Е.А. Петрова, С.М. Пажитнов // Поволжский онкологический вестник. – 2016. – № 5 (27). – С. 76-82.**

11. Петрова Е.А Сравнительный анализ непосредственных результатов хирургического лечения рака прямой кишки с использованием «открытых» и лапароскопических вмешательств / Карачун А. М., Пелипась Ю. В., Петров А. С., Петрова Е. А. // III конгресс общества специалистов по онкологической колопроктологии. Сборник тезисов. 2016. – С. 47-48

12. Карачун А.М., Самсонов Д.В., Пелипась Ю.В., Петров А.С., Рогачев М.В., Петрова Е.А., Панайотти Л.Л. Унифицированная техника лапароскопической тотальной мезоректумэктомии: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – СПб: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2017. – 56 с.

#### Список сокращений

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ИМТ – индекс массы тела

ТЭМ – тотальная мезоректумэктомия

CRM – circumferential resection margin (циркулярная линия резекции)

EORTC – European Organization for Research and Treatment Cancer