

На правах рукописи

Савичева Евгения Степановна

**ВОЗМОЖНОСТИ МАЛОИНВАЗИВНЫХ
ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ
В ЛЕЧЕНИИ РАННЕГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ**

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2018

Работа выполнена на кафедре хирургических болезней стоматфакультета с курсом колопроктологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Сергей Васильевич Васильев**

Официальные оппоненты:

Топузов Эскендер Гафурович - доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, профессор кафедры госпитальной хирургии имени В.А. Оппеля Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Соловьев Иван Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры военно-морской хирургии федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2018 года в ___ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.052.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68)

С диссертацией можно ознакомиться в Библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и на сайте <https://www.niioncologii.ru/science/thesis>

Автореферат разослан «___» _____ 2018 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

Общая характеристика диссертации

Актуальность

Рак прямой кишки представляет собой важную проблему современной онкологии и в последние годы по частоте возникновения занимает лидирующие позиции наряду с раком кожи, молочной железы, легкого, желудка и ободочной кишки. В России в 2016 году в структуре общей онкологической заболеваемости рак прямой кишки составил 4,4%: 5,3% у мужчин (6-е место) и 4,5% у женщин (8-е место). Средний возраст пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом рака прямой кишки – 66,6 лет (Каприн А.Д., 2017; Каприн А.Д., 2018).

В 2016 году в Российской Федерации из 28064 впервые выявленных случаев рака прямой кишки на долю I стадии пришлось лишь 11%, в то время как II стадия была выявлена в 40%, III – 23,6%, IV – 23,3%. С каждым годом отмечается неуклонный рост удельного веса больных, выявленных активно. Так, в 2016 году этот показатель составил 15,9% от числа пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом рака прямой кишки (в 2015 году – 14,6%). Внедрение скрининговых программ среди людей из групп риска, безусловно, способствует увеличению этого показателя (Collins M.M., 2002).

Понятие «ранний рак прямой кишки» было сформулировано в 1983 году японским сообществом по изучению колоректального рака как аденокарцинома прямой кишки, ограниченная подслизистым слоем, без наличия регионарных и отдаленных метастазов (Japanese Research Society for Cancer of the Colon and Rectum, 1983). В 2014 году на заседании 14 международного конгресса по эндоскопической хирургии консенсусом специалистов из ведущих научно-медицинских учреждений мира было принято клиническое определение раннего рака прямой кишки как *рака с благоприятными прогностическими факторами, в лечении которого малоинвазивные трансанальные вмешательства являются безопасными, и риск развития локорегионарного рецидива минимален* (Morino M., 2015).

Резекция прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией (ТМЭ) является «золотым» стандартом в лечении рака прямой кишки (Heald R.J., 1998). Тем не менее, местный рецидив может развиваться даже после радикальной операции с ТМЭ (Mellgren A., 2000; Peeters K.C., 2007). Более того, абдоминальная хирургия рака прямой кишки сопряжена со значительным уровнем периоперационной летальности (2-7%), высоким риском возникновения осложнений в послеоперационном периоде (20-30%), а также с ухудшением качества жизни, что обуславливает социальную значимость проблемы (Fazio V.W. et al., 2007; Morris E.J. et al., 2011; Park S.Y. et al., 2014; Morino M. et al., 2009; Hoerske C. et al., 2010). Несмотря на то, что последние достижения в хирургии рака прямой кишки позволяют расширить показания к выполнению сфинктеросохраняющих

оперативных вмешательств, тем не менее, в 10-30% случаях выполняется обструктивная резекция прямой кишки с формированием концевой колостомы.

Неуклонный рост выявления ранних форм рака прямой кишки, а также стремление хирургов к выполнению так называемых «малотравматичных» операций усилили интерес к малоинвазивным методам лечения, среди которых широкое применение нашли трансанальные локальные иссечения опухолей (Stamos M.J., 2007). Такие методы хирургического лечения легче переносятся пациентами, в сравнении с традиционными интраабдоминальными операциями, позволяют избежать многих осложнений, снижают риски летальности в послеоперационном периоде, уменьшают сроки пребывания в стационаре, и, соответственно, меньше отражаются на временной потере трудоспособности (You Y.N., 2007).

Трансанальные малоинвазивные вмешательства изначально позиционировались как операции, направленные на радикальное удаление доброкачественных новообразований прямой кишки (Stamos M.J., 2007). Однако при правильной предоперационной диагностике и определении необходимых показаний у больных ранним раком прямой кишки такие методы не только способны позволить избежать возможных осложнений, связанных с традиционным хирургическим вмешательством, свести к минимуму послеоперационную летальность, уменьшить сроки реабилитации, улучшить качество жизни, но также позволяют обеспечить прецизионность вмешательства.

Из-за отсутствия возможности выполнения лимфаденэктомии, роль трансанальных малоинвазивных методов в лечении раннего рака прямой кишки остается противоречивой (Chiniah M. et al, 2016). Довольно большое количество исследований свидетельствуют об успешном опыте выполнения трансанальных операций у пациентов с ранними формами рака прямой кишки в плане непосредственных результатов лечения, а также показателей общей и канцерспецифической выживаемости. Что касается безрецидивной выживаемости, то в этом случае частота развития локорегионарного рецидива варьирует от 4 до 18% (Chiniah M., 2016; Lezoche G., 2011; Wu Y., 2011), а по некоторым данным достигает 20-23% (Akasu T., 2000; Nascimbeni R., 2002; Peng J., 2011).

В то же время, нередко возникающие технические трудности при выполнении радикальных абдоминальных операций, высокая частота осложнений, тяжелая послеоперационная реабилитация, выполнение отсроченных реконструктивно-восстановительных оперативных вмешательств заставляют искать альтернативные подходы к лечению пациентов с ранними формами рака прямой кишки. С учетом вышесказанного представляется актуальным изучение вопроса

применения малоинвазивных трансанальных методов лечения у данной категории пациентов.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения пациентов с ранними формами рака прямой кишки.

Задачи исследования

1. Оптимизировать современные диагностические предоперационные протоколы пациентов с ранними формами рака прямой кишки с применением методики эндоректального ультразвукового исследования;
2. Изучить и сравнить непосредственные результаты лечения пациентов с ранними формами рака прямой кишки после малоинвазивных трансанальных вмешательств и тотальной мезоректумэктомии;
3. Выполнить анализ диагностической эффективности эндоректального ультразвукового исследования в предоперационном стадировании раннего рака прямой кишки;
4. Изучить и сравнить отдаленные онкологические результаты лечения пациентов с ранним раком прямой кишки после трансанального иссечения и тотальной мезоректумэктомии.

Научная новизна исследования

На достаточном клиническом материале продемонстрированы результаты лечения пациентов с ранним раком прямой кишки с помощью малоинвазивных трансанальных операций; выполнен сравнительный анализ малоинвазивных методов лечения пациентов с ранними формами рака прямой кишки со стандартными интраабдоминальными вмешательствами, а также определены преимущества и недостатки выполнения малоинвазивных вмешательств у данной группы пациентов. С целью более точного стадирования и оценки распространенности опухоли в пределах кишечной стенки использовался метод ЭРУЗИ, в том числе в режимах цветного доплеровского картирования и соноэластографии. Выполнен анализ диагностической эффективности этого метода у пациентов с ранними формами рака прямой кишки.

Практическая значимость

Показана практическая ценность метода трансанального локального иссечения у пациентов с ранними формами рака прямой кишки. Показана необходимость получения полнослойного гистологического препарата в ходе локального иссечения по причине адекватного окончательного патоморфологического ответа. Продемонстрирована значимость

проведения ЭРУЗИ в оценке дооперационного стадирования рака прямой кишки.

Апробация работы и публикации

Основные положения диссертационной работы были представлены и обсуждены на Международном объединенном конгрессе Ассоциации колопроктологов России и первого ESCP/ECCO регионального мастер-класса (г. Москва, 16-18 апреля 2015 г.), на 10-м Международном съезде Ассоциации Европейских колопроктологов (г. Дублин (Ирландия), 22-25 сентября 2015 г.), на 9-м Европейском конгрессе колопроктологов (г. Санкт-Галлен (Швейцария), 1-4 декабря 2015 г.), на IX Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (г. Минск (республика Беларусь), 15-17 июня 2016 г.), на 11 Конгрессе Международного клуба специалистов по колоректальному раку (г. Санкт-Петербург, 25-26 июня 2016 г.), на Всероссийском Съезде колопроктологов с международным участием «Оперативная и консервативная колопроктология: современные технологии для высокого качества жизни пациента» и Объединенном Каспийском и Байкальском форуме по проблемам ВЗК (г. Астрахань, 25-27 августа 2016 г.), на 11-м Международном съезде Ассоциации Европейских колопроктологов (г. Милан (Италия), 27-30 сентября 2016 г.), на III Конгрессе Общества специалистов по онкологической колопроктологии (г. Москва, 19-21 октября 2016 г.), на III Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2017» (г. Санкт-Петербург, 23-25 июня 2017 г.), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы колопроктологии» (г. Воронеж, 26-28 октября 2017 г.), на 2499 заседании Хирургического общества Пирогова, посвященном 100-летию со дня рождения профессора А.М. Ганичкина (г. Санкт-Петербург, 22 ноября 2017 г.), на X Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (г. Сочи, 23-25 апреля 2018 г.).

Диссертационная работа обсуждена и одобрена совместным заседанием кафедры хирургических болезней стоматфакультета с курсом колопроктологии и проблемной комиссии №6 «Инвазивные технологии с секциями хирургии и онкохирургии, травматологии и ортопедии и трансплантологии» ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, 23.03.2018 г.).

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 2 оригинальные статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Личный вклад автора

Все разделы представленной работы выполнены лично автором. Произведена формулировка цели и задач исследования, разработана

структура научной работы. Лечение всех пациентов с ранними формами рака прямой кишки малоинвазивными методами и их дальнейшее динамическое наблюдение проведено с непосредственным участием автора в отделении онкологии СПбГБУЗ «Городская больница №9» (клиническая база кафедры хирургических болезней стоматфакультета с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России).

Самостоятельно выполнено 16 операций методом трансанальной эндоскопической микрохирургии и 8 операций методом трансанального иссечения. Принято участие в 36 подобных операциях. Автором разработан дизайн исследования, проведен анализ полученных данных результатов лечения пациентов ранним раком прямой кишки с использованием современных статистических программ и выполнено их оформление в виде диссертационной работы.

Положения, выносимые на защиту

1. Предоперационные диагностические методы исследования (видеоколоноскопия, магнитно-резонансная томография, ЭРУЗИ) играют определяющую роль в стадировании ранних форм рака прямой кишки.
2. ЭРУЗИ обеспечивает высокую разрешающую способность визуализации слоев кишечной стенки и позволяет дать наиболее точную оценку глубины инвазии опухоли (uT0 и uT1).
3. У правильно отобранных пациентов с ранними формами рака прямой кишки выполнение малоинвазивных трансанальных операций является методом выбора, обеспечивая прецизионность вмешательства, благоприятные непосредственные и отдаленные результаты, однако такие операции не во всех случаях являются окончательным этапом лечения.
4. Окончательная патоморфологическая оценка удаленного препарата после выполненного локального иссечения определяет тактику дальнейшего динамического контроля или лечения.

Внедрение результатов исследования

Результаты выполненного исследования нашли применение в практической работе в онкологическом отделении СПбГБУЗ «Городская больница №9» (г. Санкт-Петербург, Крестовский проспект, дом 18б). Научные и практические рекомендации также внедрены в лечебную и научную работу на кафедре хирургических болезней стоматфакультета с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, дом 6/8).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста в редакторе Microsoft Word, шрифтом Times New Roman, размером шрифта 14 пунктов. Работа состоит из оглавления, введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 160 источников: 10 – отечественных, 150 – зарубежных. Диссертация содержит 9 таблиц и иллюстрирована 14 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование выполнено в отделении онкологии СПбГБУЗ «Городская больница №9», являющейся клинической базой кафедры хирургических болезней стоматфакультета с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор С.В. Васильев; ректор университета – академик РАН, д.м.н., профессор С.Ф. Багненко).

В основу работы включены данные результатов лечения 81 пациента с ранними формами рака прямой кишки, которые были прооперированы в период с января 2008 по декабрь 2016 года. Сформированы две группы исследования: основная – проспективная группа, включающая 42 (51,8%) человека, которым выполнялись трансанальные операции (трансанальное иссечение, трансанальная эндоскопическая микрохирургия), и группа исторического контроля, включающая 39 (48,2%) пациентов, которым выполнялось хирургическое вмешательство с ТМЭ. Критерии включения в исследование: высоко-, умереннодифференцированная аденокарцинома (G1-2) дистального отдела прямой кишки, ограниченная слизистой или подслизистой слоем (ц, mT0-T1); расположение опухоли в прямой кишке не выше 11,0 см от анокутанной линии; отсутствие диагностических признаков метастазов в регионарные лимфатические узлы (ц, mN0); отсутствие отдаленных метастазов (ctM0); размер опухоли не более 4,0 см в диаметре. Ограничений по полу и возрасту не было.

В основной группе было 19 (45%) мужчин и 23 (55%) женщины. Медиана возраста пациентов основной группы составила 66 лет (от 42 до 89). В контрольной группе пациентов, состоящей из 39 человек, было 17 (44%) мужчин и 22 (56%) женщины, медиана возраста составила 63 года (от 34 до 77). Обе группы были сопоставимы по возрасту ($p=0,88$) и полу ($p=0,23$).

Средний диаметр опухоли в основной группе составил $2,4\pm 0,3$ см, среднее расстояние от анокутанной линии до нижнего полюса опухоли – $6,4\pm 0,4$ см. В контрольной группе эти значения составили $2,7\pm 0,2$ см и $5,7\pm 0,6$ см, соответственно, и не имели статистически значимых различий с основной группой ($p=0,57$, $p=0,66$).

Предоперационное обследование пациентов включало сбор анамнеза, общий физикальный осмотр, пальцевое исследование прямой кишки, ректороманоскопию с биопсией и гистологическим исследованием полученных биоптатов, тотальную видеокколоноскопию, общее клинко-лабораторное исследование, определение в крови уровня онкомаркеров РЭА и Са-19.9, ЭРУЗИ (выполнялось и оценивалось у пациентов проспективной группы исследования), МРТ малого таза и прямой кишки, КТ органов грудной клетки и брюшной полости, обсуждение полученных результатов исследования на мультидисциплинарной комиссии.

После операции все удаленные препараты исследовались в патоморфологической лаборатории СПбГБУЗ «Городская больница №9». Макроскопически оценивали целостность препарата, размеры опухоли, границы резекции. При микроскопическом исследовании срезов определяли степень гистологической злокачественности (Grade), степень инвазии опухоли в кишечную стенку (критерий T), наличие диссоциации опухолевых клеток вокруг фронта роста первичной опухоли и лимфоваскулярной и перинеуральной инвазии. Для определения степени инвазии применяли классификацию TNM (7-ая редакция) (American Joint Committee on Cancer Staging Manual. 7th ed., 2010). При инфильтрации подслизистого слоя pT1 ее уровень определяли соответственно классификации Kikuchi: sm1 – поверхностная инвазия подслизистого слоя в пределах его верхней трети, sm2 – инвазия в среднюю треть, sm3 – инфильтрация на всю толщу подслизистого слоя (Kikuchi R., 1995).

В проспективной группе с целью предоперационного стадирования раннего рака прямой кишки по критериям T и N (оценка степени инвазии опухоли в кишечную стенку и вовлеченности лимфатических узлов) выполнялось эндоректальное ультразвуковое исследование на аппарате Hitachi Hi Vision Avius (Япония) с использованием микроконвексного и радиального датчиков частотой 10 МГц, в том числе, в режиме цветного доплеровского картирования и соноэластографии. ЭРУЗИ выполняли в Центре высоких технологий УЗД, расположенном на базе отделения лучевой диагностики клинической больницы №122 имени Л.Г. Соколова (руководитель центра – д.м.н. Л.А.Строкова).

Характеристика хирургических методов лечения

Всем пациентам основной проспективной группы (n=42) выполнялись малоинвазивные трансанальные вмешательства. Контрольной группе исследования (n=39) выполнялись оперативные вмешательства с ТМЭ.

Трансанальные операции выполнялись в двух вариантах: трансанальная эндоскопическая микрохирургия (ТЭМ; n=26 (62%)) и трансанальное иссечение (ТАИ; n=16 (38%)). Определяющим в выборе метода лечения являлась локализация новообразования в прямой кишке и

визуализация всех границ опухоли по периферии. Все пациенты проспективной группы были информированы о методе предстоящего лечения, а также о возможной необходимости последующего лечения в объеме ТМЭ после результатов патоморфологического исследования операционного материала.

Предоперационная подготовка включала очистку кишечника в виде антеградного лаважа (препаратами Эндофальк/Лавакол/Фортранс). Всем пациентам проводили периоперационную антибиотикопрофилактику: цефазолин (1,0 г в/в) в комбинации с метронидазолом (500,0 мг в/в) за 30 мин до операции, далее – введение 3 раза в сутки каждые 8 часов; при гладком течении послеоперационного периода препараты отменяли через 48-72 часа. Всем пациентам осуществлялась профилактика венозных тромбоэмболических осложнений при помощи низкомолекулярных гепаринов.

Метод трансанальной эндоскопической микрохирургии. ТЭМ выполнялась классической техникой, описанной профессором Gerhard Buess, с использованием оригинального устройства компании Richard Wolf GmbH, Knittlingen, Германия, с применением стереоскопической оптики, в условиях газовой инсуффляции (Buess G., 1988).

Во всех случаях после типирования границ резекции с отступлением не менее 10,0 мм от видимых границ опухоли выполнялось полнослойное иссечение единым блоком до мезоректальной клетчатки при помощи высокочастотного биполярного электрокоагулятора (Erbe, Германия) и/или гармонического скальпеля (Ultra Cision, Ethicon Endosurgery, Cincinnati, OH, США). Раневой дефект ушивали полнослойно в поперечном направлении непрерывным швом (Vicryl 3-0, Monocryl 3-0). Фиксацию швов осуществляли серебряными клипсами (Richard Wolf). По окончании операции в прямую кишку устанавливали гемостатическую губку, которую удаляли на следующий день.

Метод трансанального иссечения. Применялся при близком расположении новообразования к анальному каналу. Для доступа к новообразованию и визуализации всех его границ применялся ретрактор Parks, иногда в сочетании с анальным ретрактором «Longstar» с самоудерживающимися крючками. Техника иссечения соответствовала таковой при ТЭМ. Послеоперационная рана ушивалась в поперечном направлении узловым или непрерывным швом (Vicryl 3-0, Monocryl 3-0, V-loc 3-0).

Ведение пациентов в послеоперационном периоде. В послеоперационном периоде пациентам было рекомендовано соблюдение постельного режима и диеты. Обезболивание проводилось нестероидными противовоспалительными препаратами, при близком расположении швов к зубчатой линии дополнительно назначались наркотические препараты (трамадол 5%-2,0 в/м с интервалом 6 часов в течение первых суток

послеоперационного периода). Пациенты находились в стационаре под наблюдением в среднем 4-6 суток. После выписки давались рекомендации по динамическому наблюдению, согласно разработанному протоколу (табл. 1).

Таблица 1.

Протокол динамического наблюдения

Вид исследования (периодичность)	Время после операции	1 год	2 год	3-5 год
Пальцевое ректальное исследование, ректороманоскопия (мес.)		3	6	6
ЭРУЗИ (мес.)		6	6	12
Видеоколоноскопия (мес.)		6	12	12
МРТ малого таза / прямой кишки (мес.)		6	12	12
КТ органов грудной / брюшной полости (мес.)		6	12	12
Анализ крови на РЭА, Са 19.9 (мес.)	3 (впервые через 21 день)		6	6

Особенности используемых методов резекции прямой кишки с ТМЭ. Лапароскопически-ассистированное вмешательство было выполнено у 25 (64,1%) пациентов, у 14 (35,9%) человек использовали открытый доступ.

Все оперативные вмешательства выполнялись в условиях эндотрахеального наркоза с миорелаксацией. В подавляющем большинстве случаев – у 35 (89,7%) пациентов – выполнялись сфинктеросохраняющие операции: резекция прямой кишки с ТМЭ и формированием аппаратного анастомоза с помощью циркулярного сшивающего аппарата (ILS-29, Ethicon / СЕЕА-31, AutoSuture, Covidien, США). Во всех случаях оперативные вмешательства проводились с формированием превентивной стомы: двуствольная трансверзостомы сформирована у 28 (80%) пациентов, в 7 (20%) случаях – петлевая илеостомы по Торнболл. В период от 6 до 8 недель выполнялась операция по закрытию стомы. В группу исторического контроля также были включены 4 (10,3%) пациента, которым выполнена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки с формированием концевой одноствольной колостомы.

В послеоперационном периоде пациенты в течение суток находились

в отделении реанимации и интенсивной терапии, после чего переводились в общую палату на отделении. Обезболивание наркотическими анальгетиками проводилось в течение 2-3 суток, в зависимости от выраженности болевого синдрома.

Анализ непосредственных результатов лечения пациентов в исследуемых группах

Общая характеристика исследуемых групп пациентов представлена в таблице 2. Для оценки эффективности каждого из методов лечения в группах выполнялся анализ непосредственных результатов лечения; также в проспективной группе выполнялся анализ диагностической эффективности метода ЭРУЗИ в стадировании раннего рака прямой кишки по критерию T.

При выполнении сравнительного анализа таких показателей, как: длительность операции, степень интраоперационной кровопотери, продолжительность госпитализации, были получены статистически значимые различия между основной и контрольной группой ($p < 0,0001$). Ни в одной из групп не было отмечено интраоперационных осложнений, а также послеоперационной летальности.

Таблица 2.

Общая характеристика исследуемых групп пациентов

	Основная группа (ТЭМ, ТАИ)	Контрольная группа (ТМЭ)	P
Количество пациентов, n	42	39	
Возраст, лет (медиана)	66 (42-89)	64 (48-78)	0,23
Пол (мужчины : женщины)	19 : 23	17 : 22	0,88
Диаметр опухоли (см)	2,4±0,3	2,7±0,2	0,57
Расположение опухоли (см)	7,0 (0-11)	6,0 (0-12)	0,65
0-5 см	16	11	
5-10 см	26	28	
Длительность операции, мин (медиана)	55 (30-120)	180 (70-300)	<0,0001
Кровопотеря, мл (медиана)	5,0 (0-20,0)	40,0 (20,0-90,0)	<0,0001
Койко-дни	5±1	14±2	<0,0001
Осложнения, n (%)	2 (4,8%)	7 (17,9%)	0,04

Характер и степень тяжести осложнений в послеоперационном периоде оценивали по шкале Clavien-Dindo [40] (табл. 3).

Общая частота послеоперационных осложнений в основной группе составила 4,8% и была достоверно значимо ниже, чем в контрольной группе ($p=0,04$). Возникшие у двух пациентов кровотечения из области

послеоперационных швов после локального иссечения были остановлены консервативно тампонированием прямой кишки гемостатической губкой. Длительность госпитализации пациентов проспективной группы в среднем составляла 5 ± 1 койко-дней.

Длительный период пребывания в стационаре (14 ± 2 койко-дней) пациентов группы исторического контроля был обусловлен перенесенным объемом оперативного вмешательства и, как следствие, более трудной реабилитацией и относительно большим количеством послеоперационных осложнений – 7 (17,9%). Один случай осложнения был связан с развитием ранней спаечной кишечной непроходимости. В трех случаях осложнения носили гнойно-септический характер: у одного пациента, ввиду несостоятельности анастомоза и формирования гематомы в малом тазу, развился серозно-фибринозный перитонит; в двух случаях осложнения были связаны с нагноением срединной послеоперационной раны. Во всех четырех описанных ситуациях потребовалось проведение повторного хирургического вмешательства.

Таблица 3.

Структура и характер послеоперационных осложнений у пациентов в исследуемых группах

Осложнения	Основная группа (ТЭМ, ТАИ)	Контрольная группа (ТМЭ)	Степень тяжести Clavien-Dindo
Кровотечение	2 (4,8%)	0	II
Несостоятельность анастомоза	0	1 (2,56%)	IIIb
ОКН	0	1 (2,56%)	IIIb
Дизурические расстройства	0	1 (2,56%)	II
Перистомальный дерматит	0	1 (2,56%)	II
Инфекция послеоперационной раны	0	1 (2,56%)	IIIa
Фиксированная подкожная эвентрация	0	1 (2,56%)	IIIb
Пневмония	0	1 (2,56%)	II
Всего:	2 (4,8%)	7 (17,9%)	

Таким образом, выполнение трансанальных операций в нашем исследовании ассоциировано с меньшим количеством осложнений по сравнению с ТМЭ ($p=0,04$), и в этом аспекте результаты сопоставимы с имеющимися литературными данными (Chiniah M., 2016; Wu Y., 2011).

Во всех случаях локального иссечения была выполнена R0 резекция, препараты были удалены единым блоком. Средний диаметр новообразований составил $2,4 \pm 0,3$ см, расстояние до латерального края

резекции в среднем составило $10,0 \pm 1,0$ мм (минимальным было расстояние 7,0 мм). В группе контроля также во всех случаях была выполнена R0 резекция, средний диаметр опухоли составил $2,7 \pm 0,2$ см. По результатам гистологического исследования операционного материала аденокарцинома была подтверждена во всех случаях. Анализ распределения окончательных заключений морфологического исследования удаленных препаратов по степени инвазии опухоли в кишечную стенку (критерий pT) представлен в таблице 4. Различия в группах являлись статистически незначимыми.

Таблица 4.

Распределение результатов гистологического исследования удаленных новообразований прямой кишки по степени инвазии в кишечную стенку

Гистологическое заключение	Основная группа (ТЭМ, ТАИ) n=42	Контрольная группа (ТМЭ) n=39	P
Инвазии нет, аденокарцинома in situ	12 (28,6%)	15 (38,5%)	0,64
Инвазия в подслизистый слой pT1	28 (66,6%)	24 (61,5%)	0,82
sm1	10 (23,8%)	4 (10,2%)	
sm2	13 (30,9%)	12 (30,8%)	
sm3	5 (11,9%)	8 (20,5%)	
Инвазия в мышечный слой pT2	2 (4,8%)	0	0,87

По степени гистологической злокачественности, как в основной, так и в контрольной группе в большинстве случаев определялась высокая или умеренная степень дифференцировки G1-2; низкая степень дифференцировки (G3) была выявлена в 1 (2,4%) случае аденокарциномы pT1sm3 в основной группе и в 2 (5,1%) случаях группы исторического контроля.

По данным окончательного патоморфологического исследования удаленного препарата в основной группе исследования в 7 (16,7%) случаях были выявлены прогностически неблагоприятные факторы: у 5 (11,9%) пациентов выявлена инфильтрация подслизистого слоя на всю его толщину (pT1sm3), кроме того, в одном из этих препаратов определялся фокус клеток низкодифференцированной аденокарциномы G3. В 2 (4,8%) случаях определялась инвазия в мышечный слой (со степенью гистологической злокачественности G1 и G2, соответственно). Во всех описанных случаях пациенты были подробно информированы об имеющихся рисках, целесообразности дальнейшего лечения и

необходимости выполнения хирургического вмешательства в объеме ТМЭ и возможных негативных последствиях при отказе от него.

Анализ диагностической эффективности метода ЭРУЗИ в предоперационном обследовании

В проспективной группе исследования на основании сопоставления предоперационного стадирования по критерию T по данным ЭРУЗИ и результатов патоморфологического исследования операционного материала проводилась оценка диагностической эффективности ЭРУЗИ. Всего было выявлено 4 (9,5%) случая гипердиагностики и 5 (11,9%) случаев гиподиагностики. Показатели эффективности: чувствительность (Se), специфичность (Sp), диагностическая точность (Ac), положительное прогностическое значение (PPV), отрицательное прогностическое значение (NPV) – рассчитывались отдельно для внутриэпителиального рака *in situ* и опухолей T1 (табл. 5).

Таблица 5.

Диагностическая эффективность ЭРУЗИ по критерию T в
диагностике раннего рака прямой кишки

	Se	Sp	Ac	PPV	NPV
Tis	83,3%	90%	88,1%	76,9%	93,1%
T1	82,1%	71,4%	78,6%	85,2%	66,7%

Отдаленные результаты лечения пациентов с ранними формами рака прямой кишки

Отдаленные результаты были изучены у всех пациентов исследуемых групп и оценивались на основании анализа общей, канцерспецифической и безрецидивной выживаемости, выполненном в ходе динамического 3-летнего наблюдения за проспективной группой по установленному протоколу (табл. 1) и по данным группы ретроспективного контроля, полученным на момент начала исследования. Медиана наблюдения в основной группе составила 41 (от 9 до 60) месяц.

Как описывалось выше, в проспективной группе исследования в 7 (16,7%) случаях патоморфологического исследования удаленного препарата были выявлены факторы негативного прогноза. Радикальная операция была выполнена у двух пациентов в объеме резекции прямой кишки с ТМЭ и превентивной трансверзостомией. По результатам патоморфологического исследования лимфатических узлов в мезоректальной клетчатке метастазов выявлено не было. У одного пациента ввиду его отказа от оперативного вмешательства была проведена химиолучевая терапия (ХЛТ). На сегодняшний день у описанных пациентов признаков рецидива заболевания нет (табл. 6).

Остальные пациенты с имеющимися факторами риска возможного развития локорегионарного рецидива (ЛРР) от предложенного лечения в объеме ТМЭ или ХЛТ категорически отказались, приняв решение о динамическом наблюдении.

Таблица 6.

Тактика и исходы лечения при инфильтрации опухолью кишечной стенки
pT1sm3 – pT2

pT	Grade	Дальнейшее лечение	Исход
pT1sm3	G1	отказ от операции и ХЛТ	наблюдение 4,5 года
pT1sm3	G2	отказ от операции и ХЛТ	наблюдение 2,0 года
pT1sm3	G3	отказ от операции и ХЛТ	рецидив через 6 месяцев, выполнена ТМЭ, наблюдение 1,5 года
pT1sm3	G1	отказ от операции, проведение ХЛТ	наблюдение 2,5 года
pT1sm3	G2	передняя резекция с ТМЭ	наблюдение 2 года
pT2	G1	отказ от операции и ХЛТ	наблюдение 3,5 года
pT2	G2	низкая передняя резекция с ТМЭ	наблюдение 1 год

Ни у одного пациента не было получено данных о возникновении отдаленных метастазов. Один случай ЛРР был выявлен через 6 месяцев после выполнения трансанального иссечения опухоли у пациента с аденокарциномой нижеампулярного отдела прямой кишки pT1sm3 G3, ранее отказавшегося от радикальной операции. Пациент был повторно оперирован в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. В данной ситуации у пациента определялась совокупность нескольких факторов риска неблагоприятного прогноза, что лишний раз подтвердило имеющиеся литературные данные. У всех остальных пациентов признаков рецидива и развития отдаленных метастазов выявлено не было.

Показатель одногодичной безрецидивной выживаемости у пациентов основной группы составил 97,4%, показатель 3-летней безрецидивной выживаемости также составил 97,4%. В контрольной группе данных за развитие ЛРР и прогрессирования опухолевого процесса получено не было, и показатель как однолетней, так и 3-летней безрецидивной выживаемости составил 100%. Ни в одной из групп наблюдения не было выявлено случаев смерти от основного заболевания, таким образом, канцерспецифическая выживаемость составила 100%. Показатель общей

выживаемости в основной группе исследования составил 100% в течение всего периода наблюдения; в группе контроля в течение первого года также была отмечена 100% общая выживаемость, однако к моменту 3-летнего наблюдения снизилась до 97,4%. После проведенного в обеих группах анализа отдаленных онкологических показателей нами не было отмечено статистически значимых различий в обеих группах ($p=1,0$).

В результате проведенной работы была достигнута цель исследования и решены все поставленные задачи.

Выводы

1. Комплексный подход с применением стандартных современных высокочувствительных методов диагностики (видеоколоноскопия, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография) в сочетании с эндоректальным ультразвуковым исследованием позволяет выявлять и стадировать ранние формы рака прямой кишки, что дает возможность расширить показания к выполнению малоинвазивных методов лечения у этой группы пациентов.

2. При анализе непосредственных результатов лечения пациентов с ранними формами рака прямой кишки малоинвазивные трансанальные вмешательства в сравнении с тотальной мезоректумэктомией обладают рядом преимуществ: низкой частотой послеоперационных осложнений – 4,8% против 17,9% ($p=0,04$); незначительной степенью интраоперационной кровопотери ($p<0,001$); статистически значимо меньшим периодом госпитализации ($p<0,001$).

3. Эндоректальное ультразвуковое исследование обладает высокой диагностической эффективностью в стадировании ранних форм рака прямой кишки по степени инвазии в кишечную стенку: в отношении диагностики неинвазивного рака Tis чувствительность составила 83,3%, специфичность – 90%, диагностическая точность – 88,1%; в диагностике инвазивного рака T1 эти показатели составили 82,1%, 71,4% и 78,6%.

4. При сравнительном анализе отдаленных онкологических результатов лечения пациентов с ранним раком прямой кишки отмечается тенденция к увеличению вероятности развития локорегионарного рецидива в течение первых 6 месяцев после локального иссечения; через 12 и 36 месяцев наблюдения статистически значимых различий по этому показателю не выявлено ($p=1,0$). Показатели общей и канцерспецифической выживаемости в обеих группах исследования сопоставимы ($p=1,0$).

Практические рекомендации

1. Эндоректальное ультразвуковое исследование является определяющим методом оценки степени инвазии опухоли в кишечную стенку и должно быть включено в комплекс дооперационных методов исследований у пациентов с ранними формами рака прямой кишки.

2. При выявлении на дооперационном этапе рака прямой кишки, ограниченного подслизистым слоем (u, mT1), и при отсутствии иных факторов негативного прогноза (низкая степень дифференцировки или слизистый рак, лимфоваскулярная и перинеуральная инвазия) следует рекомендовать выполнение локального иссечения опухоли.
3. При выполнении трансанального локального иссечения раннего рака прямой кишки обязательным условием является удаление опухоли с полнослойным иссечением кишечной стенки единым блоком до мезоректальной клетчатки с целью дальнейшего адекватного патоморфологического исследования удаленного препарата.
4. При окончательном гистологическом исследовании удаленного препарата после локального иссечения обязательным является оценка наличия факторов риска развития рецидива заболевания: степень инвазии T1sm3-T2; низкая степень дифференцировки или слизистый рак; диссоциация опухолевых клеток вокруг фронта роста первичной опухоли; положительный латеральный край резекции. Малоинвазивные вмешательства у пациентов с ранними формами рака прямой кишки при наличии прогностически неблагоприятных факторов должны рассматриваться как операции по выполнению тотальной биопсии первичной опухоли.
5. При наличии одного и более прогностически неблагоприятных факторов пациенту следует рекомендовать операцию с выполнением тотальной мезоректумэктомии; в случае отказа от операции или наличия тяжелой сопутствующей патологии следует рекомендовать проведение химиолучевого лечения.
6. Разработанный протокол динамического наблюдения за пациентами после малоинвазивных трансанальных вмешательств по поводу раннего рака прямой кишки является обязательным и необходимым условием дальнейшего онкологического контроля.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Васильев С.В., Савичева Е.С., Семенов А.В., Попов Д.Е., Клименко А.Н., Седнев А.В., Смирнова Е.В. Опыт малоинвазивного лечения раннего рака прямой кишки // Онкологическая колопроктология. – 2017 – 2(7) – С. 30-35.
2. Семенов А.В., Савичева Е.С., Попов Д.Е., Васильев С.В. Ранний рак прямой кишки: локальное иссечение или тотальная мезоректумэктомия? // Колопроктология. – 2018 – 1 (63) – С. 42-48.
3. Васильев С.В., Попов Д.Е., Семенов А.В., Савичева Е.С. Ранний рак прямой кишки: современное состояние проблемы (обзор литературы) // Колопроктология. – 2016 – 3(57) – С. 76-83.
4. Васильев С.В., Попов Д.Е., Семенов А.В., Смирнова Е.В., Савичева Е.С. Хирургическое лечение ранних форм рака прямой кишки // Материалы международного объединенного конгресса ассоциации колопроктологов России и первого ESCP/ECCO регионального мастер-класса, г. Москва, 2015; Колопроктология. Приложение. (Сборник тезисов). – 2015. – №1 (51). – С. 63.
5. S. Vasiliev, D. Popov, A. Semenov, E. Smirnova, E. Savicheva. Surgical treatment for early rectal cancer // Материалы научного форума «ESCP 2015 (European Society of Coloproctology Annual Meeting)», Dublin, 2015; Colorectal Disease (Сборник тезисов). – 2015 – Vol. 17. Suppl. 2. – p. 82.
6. Васильев С.В., Семенов А.В., Попов Д.Е., Савичева Е.С., Клименко А.Н., Смирнова Е.В., Седнев А.В. Опыт трансанальных операций у больных ранним раком прямой кишки // Материалы IX Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, Минск, 2016; Международный научно-практический журнал «Евразийский онкологический журнал» (Сборник тезисов) – 2016. – №2 (4) – С. 225.
7. Васильев С.В., Строкова Л.А., Семенов А.В., Савичева Е.С., Козлов А.В. Роль ультразвуковой ректоскопии в диагностике раннего рака прямой кишки // Материалы IX Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, Минск, 2016; Международный научно-практический журнал «Евразийский онкологический журнал» (Сборник тезисов) – 2016. – №2 (4) – С. 226.
8. Васильев С.В., Семенов А.В., Попов Д.Е., Клименко А.Н., Савичева Е.С. Опыт малоинвазивного лечения больных ранним раком прямой кишки // Материалы Всероссийского Съезда колопроктологов с международным участием «Оперативная и консервативная колопроктология: современные технологии для высокого качества жизни пациента» и Объединенного Каспийского и Байкальского форума по проблемам ВЗК, Астрахань, 2016; Колопроктология. Приложение. (Сборник тезисов). 2016 – 2(56) – С. 55.
9. S. Vasiliev, A. Semenov, D. Popov, E. Smirnova, E. Savicheva. Early distal rectal cancer: local excision or TME? // Материалы научного форума «ESCP

- 2016 (European Society of Coloproctology Annual Meeting)», Milan, 2016; Colorectal Disease (Сборник тезисов) – 2016 – Vol. 18. Suppl. 1. – p. 103.
10. Васильев С.В., Семенов А.В., Попов Д.Е., Савичева Е.С. Локальное иссечение и тотальная мезоректумэктомия в лечении раннего рака прямой кишки // Материалы III Конгресса Общества специалистов по онкологической колопроктологии, Москва, 2016; – С. 54.
11. Васильев С.В., Семёнов А.В., Попов Д.Е., Смирнова Е.В., Савичева Е.С. Ранний рак прямой кишки: от скрининга до лечения. Материалы III Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2017», Санкт-Петербург, 2017. – С. 193.
12. Васильев С.В., Семёнов А.В., Попов Д.Е., Смирнова Е.В., Савичева Е.С. Ранний рак прямой кишки: миниинвазивное лечение или "большая" хирургия? // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы колопроктологии», Воронеж, 2017. – №3(61) – С. 54.
13. Семенов А.В., Савичева Е.С., Попов Д.Е., Смирнова Е.В., Васильев С.В. Преимущества малоинвазивных вмешательств в лечении раннего рака прямой кишки // Материалы X Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии памяти академика Н.Н. Трапезникова, Сочи, 2018; Международный научно-практический журнал «Евразийский онкологический журнал» (Сборник тезисов) – 2018. – №1 (6) – С. 417-418.