

Министерство здравоохранения Донецкой Народной Республики
Государственная образовательная организация высшего
профессионального образования
«Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

На правах рукописи

Балабан Владимир Владимирович

**ОРГАНОСОХРАНЯЮЩАЯ, ПЕРВИЧНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ
ХИРУРГИЯ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ С ИНВАЗИЕЙ В МОЧЕВОЙ
ПУЗЫРЬ**

14.01.12 – онкология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Башеев Владимир Харитонович

Экземпляр диссертации идентичен
по содержанию с другими экземплярами,
которые были представлены в диссертационный совет

Ученый секретарь диссертационного
совета Д 01.011.03
Золотухин С.Э.

Донецк – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Статистика и возможные причины развития колоректального рака	13
1.2. Терминология	18
1.3. Эволюция хирургического лечение рака толстой кишки	20
1.4. Современные взгляды на хирургический метод лечения местно- распространенного колоректального рака с инвазией в мочевого пузырь	21
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1. Дизайн исследования, критерии включения/исключения	37
2.2. Характеристика диагностических методов	37
2.3. Структура базы данных	38
2.4. Статистические методы анализа и методика построения регрессионных моделей	43
ГЛАВА 3. ПОШАГОВАЯ ТЕХНИКА ВЫПОЛНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ РЕЗЕКЦИИ ТОЛСТОЙ КИШКИ С ИНВАЗИЕЙ В МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ	46
ГЛАВА 4. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ И ОБОДОЧНОЙ КИШОК С ИНВАЗИЕЙ В МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННЫХ РЕЗЕКЦИЙ	57
4.1. Прогнозирование послеоперационных осложнений у больных раком прямой кишки с инвазией в мочевого пузырь после комбинированных резекций	68
4.2. Прогнозирование послеоперационных осложнений у больных раком ободочной кишки с инвазией в мочевого пузырь после комбинированных резекций	77
ГЛАВА 5. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ С ИНВАЗИЕЙ В МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННЫХ РЕЗЕКЦИЙ. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФУНКЦИИ ВЫЖИВАНИЯ	88

5.1. Отдаленные результаты лечения больных раком прямой кишки с инвазией в мочевой пузырь после комбинированных резекций. Прогнозирование функции выживания	96
5.2 Отдаленные результаты лечения больных раком ободочной кишки с инвазией в мочевой пузырь после комбинированных резекций. Прогнозирование функции выживания	103
АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	112
ВЫВОДЫ	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	122
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	124
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	125

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

До настоящего времени сохраняется стойкая и повсеместная тенденция к росту заболеваемости колоректальным раком. Особенно высока его частота в индустриально развитых странах [44]. По данным большинства исследователей, рак прямой кишки прочно обосновался на 3-4 месте в структуре онкологической патологии, а вместе с раком ободочной кишки в отдельных регионах занял 1-е место [35].

Заболеваемость больных раком ободочной кишки на Украине в 2014 году составила 24,2 [8] на 100 000 населения, что значительно выше, по сравнению с 2004 годом, когда заболеваемость злокачественными новообразованиями ободочной кишки составила 19,8 [9]. На III-IV стадии заболевания в 2014 году приходилось 42,7% [8]. При раке прямой кишки прослеживается подобная тенденция, заболеваемость составила 20,6 [8] на 100 000 населения в 2014 году, а в 2004 году – 19,0 [9]. Частота запущенных стадий (III-IV) возросла на 4,9% за десять лет [8]. Основной причиной поздней выявляемости и высокой запущенности является скрытое течение заболевания в начальных стадиях, несвоевременное обращение больных за медицинской помощью, отсутствие скрининговых программ [28]. Географическая разница в заболеваемости связана с окружающей средой, экологией, особенностями питания и генетически детерминированными причинами. Низкий социально-экономический уровень жизни также связан с повышением заболеваемости данной локализации опухоли на 30% в сравнении с высоким уровнем жизни [200]. Отсутствие физической активности, неправильное питание, курение и ожирение, составляют значительную часть (от одной трети до половины) риска развития колоректального рака [110, 200].

Степень разработанности темы

Доля местно-распространенных форм колоректального рака колеблется от 20 до 40%, при этом постепенно увеличивается [36, 71, 161, 163, 180]. Инвазия

рака толстой кишки в мочевой пузырь отмечена в 5-10% случаев различными авторами [19, 122, 129, 142]. Данная группа пациентов требует мультидисциплинарного подхода к лечению [22]. Хирургический метод лечения рака прямой кишки является единственным, дающим надежду на выздоровление [35, 45]. Главный принцип хирургического вмешательства – удаление органокомплекса единым блоком и достижение R0 границы резекции [65]. Комбинированное и комплексное лечение местно-распространенного рака толстой кишки по данным ряда рандомизированных исследований улучшает результаты лечения данной группы пациентов [182, 146, 169, 199]. Развитие реанимационно-анестезиологического пособия, разработка нового хирургического инструментария и техники оперативных вмешательств позволило хирургам более широко выполнять комбинированные и расширенные вмешательства [65]. Эвисцерация малого таза является одним из наиболее распространенных оперативных вмешательств, при местно-распространенном раке прямой кишки [57, 66, 91, 147, 177, 178, 191, 211]. Однако, несмотря на такую технически трудоемкую для хирурга и высокотравматичную для пациента операцию, 5-летняя выживаемость по данным ряда авторов составляет от 14% до 70% [66, 67, 91, 147, 162, 174, 177, 178, 208, 211]. Частота послеоперационных осложнений составляет от 35,0% до 69,6% [29, 67, 91, 147, 175, 177, 178, 208, 211]. Послеоперационная летальность достигает 20%, частота развития местного рецидива варьирует от 14% до 67% [91, 147, 177, 178, 184, 208, 211]. Другим, не менее важным фактором, является низкое качество жизни пациентов, после подобных оперативных вмешательств [70, 89, 205]. В последнее время все большую популярность приобретают органосберегающие операции, которые в определенной степени нивелируют негативные стороны эвисцерации органов малого таза [71, 87, 108, 140, 143, 144, 161, 163, 171, 173, 180, 185, 198, 205]. Однако, в обоих случаях частота обструктивных резекций остается высокой и по данным ряда авторов достигает 77% [23, 33, 34, 108, 140, 160, 190, 198, 205, 217], что влечет за собой низкое качество жизни пациентов. Все вышесказанное свидетельствует об актуальности данной проблемы и поиска оптимальных

методов хирургического лечения местно-распространенного колоректального рака с инвазией в мочевой пузырь.

Связь работы с научными программами, планами, темами

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры онкологии и радиологии им. акад. Г.В.Бондаря Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького» НИР "Разработать эффективные способы первично-восстановительных, органосохраняющих и органозамещающих радикальных и паллиативных операций, повысить эффективность комбинированного, комплексного и паллиативного лечения опухолей основных локализаций (шифр УН 16.03.23). Автор принимал непосредственное участие в разработке и внедрении способов хирургического лечения больных раком толстой кишки.

Цель исследования: оптимизировать тактику лечения рака толстой кишки с инвазией в мочевой пузырь, на основании оценки непосредственных и отдаленных результатов.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи:**

1. Проанализировать причины и факторы развития рака толстой кишки.
2. Проанализировать причины и факторы неудовлетворительных результатов современных способов лечения рака толстой кишки с инвазией в мочевой пузырь.
3. Изучить непосредственные результаты лечения после первично-восстановительных комбинированных резекций толстой кишки с инвазией в мочевой пузырь, построить модели прогнозирования для рака ободочной и прямой кишок
4. Изучить отдаленные результаты лечения после первично-восстановительных комбинированных резекций толстой кишки с инвазией в мочевой пузырь, построить модели прогнозирования для рака ободочной и прямой кишок

5. На основании полученных моделей разработать оптимальную органосохраняющую тактику лечения больных колоректальным раком с инвазией в мочевой пузырь.
6. На основании результатов проведенного исследования разработать рекомендации для лечения больных колоректальным раком с инвазией в мочевой пузырь для специализированных лечебных учреждений.

Объект исследования – местно-распространенный раком толстой кишки с инвазией в мочевой пузырь.

Предмет исследования – непосредственные и отдаленные результаты лечения больных местно-распространенным колоректальным раком с инвазией в мочевой пузырь после комбинированных резекций.

Научная новизна исследования

Впервые будет предложена оптимальная тактика лечения опухолей толстой кишки с инвазией в мочевой пузырь на основании непосредственных и отдаленных результатов лечения больных и построения моделей прогнозирования.

Будет продемонстрирована пошаговая техника комбинированной резекции толстой кишки с инвазией в мочевой пузырь, с применением оригинальных методов операции и рассмотрением различных клинических ситуаций.

Будет показана профилактика послеоперационных осложнений после комбинированных резекций прямой и ободочной кишки с инвазией в мочевой пузырь.

Будет проведено прогнозирование выживаемости больных раком прямой и ободочной кишки с инвазией в мочевой пузырь, на основании чего, будут определены факторы на которые возможно повлиять для ее увеличения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработаны и применены на практике новые модели прогнозирования непосредственных результатов, что позволило снизить частоту послеоперационных осложнений и летальности. Разработан новый способ операции, который позволил улучшить кровоснабжение приводящего отдела

толстой кишки для анастомоза или улучшить кровоснабжение трансплантата из ободочной кишки для низведения, что позволило снизить частоту некрозов и несостоятельности швов анастомоза. Сформулирована оптимальная пошаговая схема выполнения комбинированной резекции толстой кишки с инвазией в мочевой пузырь. Показано влияние отдельных факторов, которые влияют на непосредственные и отдаленные результаты при раке толстой кишки с инвазией в мочевой пузырь, что позволяет увеличить выживаемость больных

Материалы диссертационной работы внедрены практику Республиканского онкологического центра им. проф. Г.В.Бондаря МЗ ДНР; Государственного учреждения «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака» МЗ ДНР.

Полученные теоретические и практические данные используются в учебном процессе кафедр онкологии и радиологии им. академика Г.В.Бондаря Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького» МЗ ДНР.

Личный вклад соискателя

Соискателем самостоятельно проведен патентно-информационный поиск и анализ научной литературы по избранной проблеме. Соискатель принимал непосредственное участие в лечении больных раком толстой кишки с инвазией в мочевой пузырь. Автор принимал непосредственное участие в разработке новых способов хирургических вмешательств, технических приемов, которые были использованы у этой категории пациентов. Соискателем самостоятельно изучены, проанализированы и обобщены результаты исследования за 30 лет. Самостоятельно проведена статистическая обработка и анализ полученных результатов, написаны и проиллюстрированы главы диссертационной работы, сформулированы основные положения, практические рекомендации и выводы. В работах, выполненных в соавторстве, реализованы научные идеи соискателя. Диссертантом не были использованы результаты и идеи соавторов публикаций.

Методология и методы исследования

Дизайн исследования – наблюдательное ретроспективное когортное клиническое обследование использовалось для оценки состояния больного при поступлении в стационар и в процессе лечения. Эндоскопическое исследование (ректороманоскопия, фиброколоноскопия) толстой кишки использовано для оценки распространенности опухолевого процесса, забора материала для цитологического и гистологического исследования. Рентгенологическое исследование толстой кишки проводилось для исключения мультицентричного роста опухоли и с целью топографии опухоли для проведения лучевой терапии. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки использовалось для исключения метастатического поражения легких. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства применялось для оценки распространенности опухолевого процесса. Компьютерная томография использовалась для оценки распространенности опухолевого процесса, эффективности неoadъювантных методов лечения, диагностики рецидивов и метастазов опухоли. Магнитно-резонансная томография использовалась для определения местного распространения опухоли, определения циркулярной границы резекции (CRM). Статистический анализ был проведен в программе RStudio Версия 1.1.383 – © 2009-2017 RStudio, Inc., GPL. Количественные переменные представлены в виде медианы и межквартильного интервала, т.к. все данные были распределены не нормально (тест Шапиро – Уилка). Номинальные и порядковые переменные представлены в виде процентов. При проведении унивариантного анализа для сравнения двух независимых групп с количественными переменными был использован U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения номинальных шкал применялся критерий Пирсона, если не более 20% ожидаемых частот было меньше 5, в противном случае применялся точный критерий Фишера. Прогнозирование послеоперационных осложнений производилось при помощи построения моделей логистической регрессии. Для анализа выживаемости был использован метод построения кривых Каплана –

Мейера и их сравнение по log-rank тесту. Для прогнозирования выживаемости использовалась регрессия Кокса.

Положения, выносимые на защиту

1. При раке прямой кишки с инвазией в мочевой пузырь на развитие послеоперационных осложнений влияют: локализация опухоли в проксимальной части прямой кишки, паллиативные операции обусловленные положительной границей резекции, наличие предоперационных осложнений опухоли, не использования биологической сварки мягких тканей, II и III стадии рака по сравнению с IV.

2. При раке ободочной кишки с инвазией в мочевой пузырь на развитие послеоперационных осложнений влияют: ССИ, наличие предоперационных осложнений опухоли, не использование эндолимфатической антибиотикотерапии, умеренно дифференцированная аденокарцинома, а также резекция дополнительного органа за исключением ободочной кишки и мочевого пузыря

3. На 5-летнюю выживаемость при раке толстой кишки влияют: возраст, пол, тип операции, послеоперационные осложнения, гистологическая структура опухоли и резекция дополнительного органа.

Степень достоверности и апробация результатов

Комиссией по проверке состояния первичной документации диссертационной работы установлено, что имеющиеся результаты соответствуют определенным разделам диссертации, объективно подтверждают достоверность исследования. "Выводы" вытекают из полученных результатов и соответствуют фактическому материалу. В работе использованы современные методы исследований. Исследования были проведены на аппаратуре, которая прошла метрологический контроль, что подтверждается актом метрологической экспертизы. Проверено наличие рабочих таблиц, графиков, вероятность проведенной статистической обработки материала. Таким образом, проверка первичной документации свидетельствует о полной достоверности всех материалов, на изучении и обработке которых написана диссертация. Замечаний к состоянию документации нет. Изложенные в диссертации материалы получены в

результате исследования и обработки достоверных фактов. Поэтому при сверке обобщенных данных с фактическими материалами обнаружено их полное соответствие (получен соответствующий акт).

Апробация работы состоялась 28.02.2019 г. на заседании кафедры онкологии и радиологии им. акад. Г.В.Бондаря Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького».

Основные положения диссертации были опубликованы и получили положительную оценку в материалах международных конференций и конгрессов: «Система медицинского обеспечения в локальных войнах» (Ростов-на-Дону, 2016), «11 Конгресс Международного Клуба Специалистов по Колоректальному раку» (Санкт-Петербург, 2016) «XX Российский онкологический конгресс» (Москва, 2016), «Инновационные технологии в медицине неотложных состояний» (Донецк, 2017), «X съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии» (Сочи, 2018), «XI Международная конференция Российской школы колоректальной хирургии», (Москва, 2018), «16 Корейско-Японско-Китайский симпозиум по колоректальному раку» (Сеул, 2018), «II международный медицинский форум Донбасса «Наука побеждать...болезнь» (Донецк, 2018). Результаты исследования были доложены и обсуждены на научно-практических конференциях: «XX Российский онкологический конгресс» (Москва, 2016), «XI Международная конференция Российская школа колоректальной хирургии», (Москва, 2018), «16 Корейско-Японско-Китайский симпозиум по колоректальному раку» (Сеул, 2018), «II международный медицинский форум Донбасса «Наука побеждать...болезнь» (Донецк, 2018), «Международное общество университета колоректальных хирургов» (Лондон, 2018), «Европейская федерация по колоректальному раку» (Вена, 2019)

Публикации

Результаты диссертации опубликованы в 21 научной работе, из них 6 статей в научных специализированных изданиях, рецензируемых ВАК ДНР, 1 патент на изобретение Украины, 14 публикаций в материалах конференций и съездов.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на русском языке на 148 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, анализа и обобщения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 27 таблицами на 21 странице и 11 рисунками на 6 страницах. Список использованной литературы содержит 223 научных публикаций, из них 66 изложены кириллицей, 157 – латиницей и занимает 23 страницы.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1. 1. Статистика и возможные причины развития колоректального рака

Заболеваемость раком толстой кишки возросла за последние десятилетия [44]. Рак толстой кишки занимает третье место в мире по частоте установления диагноза у мужчин и второе место у женщин. Ежегодно диагностируется 1,4 миллиона новых случаев колоректального рака и почти 694000 смертей [125]. Заболеваемость больных раком ободочной кишки на Украине в 2014 году составила 24,2 [8] на 100 000 населения, что значительно выше, по сравнению с 2004 годом, когда заболеваемость злокачественными новообразованиями ободочной кишки составила 19,8 [9]. На III-IV стадии заболевания в 2014 году приходилось 42,7% [8]. При раке прямой кишки прослеживается подобная тенденция, заболеваемость составила 20,6 [8] на 100 000 населения в 2014 году, а в 2004 году составила 19,0 [9]. Частота запущенных стадий (III-IV) возросла на 4,9% за десять лет [8]. По последним данным Всемирной Организации Здоровья наиболее высокая заболеваемость наблюдается в Австралии и Новой Зеландии, Европе и Северной Америке, более низкая заболеваемость – в Африке и южно-центральной Азии.

Ежегодно в Великобритании 54% впервые выявленного колоректального рака связывают с образом жизни и другими факторами риска [209]. Заболеваемость колоректальным раком напрямую связана с количеством факторов риска [133, 221]. Международное агентство по изучению рака (IARC) и Всемирный фонд исследования рака / Американский институт исследования рака (WCRF/AICR) разработали классификацию факторов риска развития колоректального рака. Все факторы риска были разделены на 4 группы: факторы «повышающие», «возможно повышающие», «снижающие», «возможно снижающие» риск развития колоректального рака. Рентгеновское и гамма-излучение классифицируются IARC, как причина развития рака ободочной кишки

и возможная причина рака прямой кишки [133]. Около 2% всех случаев рака толстой кишки связывают с ионизирующим излучением [209]. В когортном исследовании Semmens EO et al. показали увеличение риска развития колоректального рака на 33% у людей, которые пострадали от атомной бомбы, в сравнении с общей популяцией [188]. Риск развития рака толстой кишки снижается с увеличением возраста у людей, которые подверглись хроническому воздействию радиации в раннем детстве [183]. Алкоголь, по данным IARC, относится к фактору, «повышающему» риск развития колоректального рака для обоих полов, по данным WCRF/AICR, относится к «повышающему» фактору риска для мужчин и «возможно повышающему» для женщин [133, 219]. По оценкам, 11% случаев колоректального рака в Великобритании связаны с употреблением алкоголя [209]. В недавних мета-анализах была продемонстрирована прямая зависимость между объемом употребляемого алкоголя и риском развития колоректального рака и составила от 7% до 52% [72, 103]. Табакокурение классифицируется IARC как причина развития колоректального рака [133]. Около 8% случаев рака толстой кишки связано с курением [220]. Риск развития колоректального рака на 17-21% выше у курильщиков, чем у людей, которые никогда не курили [152, 220]. Риск развития полипов толстой кишки в 2 раза выше у курильщиков [152, 220]. По мнению IARC, красное мясо является фактором, «повышающим» развитие рака толстой кишки [219], в то же время WCRF/AICR относят его к «возможно повышающим» факторам риска. По оценкам, 21% случаев колоректального рака связан с употреблением красного мяса [209]. Сразу в нескольких мета-анализах было продемонстрировано повышение риска развития рака толстой кишки на 17-30% при ежедневном употреблении красного мяса 100-120 г/день [123, 187]. Недавний мета-анализ показал, что прием препаратов железа (1 г/день) повышает риск развития колоректального рака на 12% [118], однако поступление железа в организм с продуктами питания не повышает этот риск [40]. По данным WCRF/AICR, еда, содержащая животный жир, является «возможно повышающим» фактором риска рака толстой кишки, однако имеет ограниченную

доказательную базу [219]. Kim et al. в мета-анализе проспективных когортных исследований указывает, что поступления жиров с пищей не связано с риском развития колоректального рака [137]. Сыр относится к «возможно повышающим» факторам риска из-за содержания насыщенных жирных кислот, по данным WCRF/AICR, но имеет ограниченную доказательную базу [219]. Противоположного мнения ряд авторов, которые в мета-анализах и крупных когортных исследованиях не установили связи с риском развития рака толстой кишки [105]. Продукты, содержащие сахар, классифицируются WCRF/AICR как «возможно повышающий» фактор риска рака толстой кишки [219]. Напротив, Aune D. et al. в мета-анализе когортных исследований установили, что гликемический индекс никак не связан с риском развития колоректального рака. Обобщенный анализ Zhang X. et al. указывает на отсутствие связи между употреблением сладких безалкогольных напитков и риском развития рака ободочной кишки [192]. Недавний мета-анализ показал, что употребление яиц в большом количестве на 29% повышает риск развития рака ободочной кишки [213]. Ожирение является причиной развития рака толстой кишки по данным WCRF/AICR [219]. По оценкам, 13% колоректального рака в Великобритании связывают с ожирением [209]. Ma Y. et al. в мета-анализе показали увеличение риска заболеваемости колоректальным раком на 33% у людей с индексом массы тела более 30, в сравнении с нормальным, что в большей степени связано с мужским полом и раком ободочной кишки, чем женским полом и раком прямой кишки [164]. У женщин риск развития колоректального рака выше в пре-, чем в постменопаузе [107]. У мужчин при комбинации ожирения и пожилого возраста риск развития рака толстой кишки выше на 10%, что не характерно для женского пола [76]. Сразу в двух мета-анализах было показано увеличение риска развития полипов толстой кишки у людей с ожирением на 39% и 47%, соответственно [78, 215]. Рак толстой кишки развивается через 4 года у 1% людей, которым была выполнена полипэктомия по поводу полипа более 2 см или который имел дисплазию высокой степени [204]. Риск развития распространенного рака толстой кишки на 80% выше у пациентов, у которых при первой колоноскопии был

выявлен полип толстой кишки низкой степени риска, в сравнении со случаями, в которых не обнаружено полипов при колоноскопии [204]. В мета-анализе Lutgens MW. et al. было показано, что у людей с воспалительными заболеваниями толстой кишки (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит) риск развития колоректального рака на 70% выше, в сравнении с общей популяцией. Данная тенденция зависит от стадии и длительности воспалительного заболевания [100, 114]. Риск развития колоректального рака варьирует от локализации воспалительного заболевания [202]. Осложненное течение дивертикулеза толстой кишки повышает риск развития колоректального рака, чего авторы не отмечают при неосложненном течении данного заболевания [77, 203]. Желчнокаменная болезнь повышает риск развития полипов ободочной кишки вдвое, а рака прямой кишки – на 33%, в сравнении с ее отсутствием [101, 102]. Холецистэктомия в анамнезе по поводу желчнокаменной болезни не влияет на риск развития полипов ободочной и рака прямой кишок [101, 102]. Сахарный диабет второго типа на 22-30% повышает риск развития колоректального рака, в сравнении с людьми, у которых отсутствует данное заболевание [115]. Риск развития рака толстой кишки среди больных сахарным диабетом может варьировать в зависимости от вида лечения, хотя последний зависит от стадии заболевания. Пациенты, которые получают метформин, имеют меньший риск развития колоректального рака [155], однако это более характерно для женского пола [148]. Инсулинотерапия не влияет на риск развития рака толстой кишки, что было показано в недавнем мета-анализе [156]. Метаболический синдром (сахарный диабет, гипертония, ожирение) увеличивает риск развития колоректального рака на 33-41%, в сравнении с людьми, у которых отсутствует данный синдром [68]. Риск развития полипов толстой кишки повышен у людей с неалкогольной жировой дистрофией печени (печеночная манифестация метаболического синдрома) [79]. Асбестоз классифицируется IARC как риск «возможно повышающий» развитие колоректального рака [133]. Нидерландское когортное исследование показало, что пролонгированное воздействие асбеста на организм может повышать риск возникновения рака толстой кишки [168]. *Schistosoma japonicum* является

возможной причиной развития рака толстой кишки по данным IARC, однако имеет ограниченную доказательную базу [133]. Риск развития колоректального рака в 10 раз выше у людей с наличием вируса папилломы человека [210]. *Helicobacter pylori* повышает риск развития рака толстой кишки на 39%, в сравнении с не инфицированными людьми [218]. У людей с саркоидозом риск развития колоректального рака выше на 33%, чем у людей с отсутствием данного заболевания [195]. Наличие в анамнезе рака некоторых локализаций (толстая кишка, голова и шея, пищевод, гортань, легкие, предстательная железа, шейка матки, тело матки, молочные железы) или хронического лимфоцитарного лейкоза и меланомы увеличивают риск развития колоректального рака [194, 207]. На долю семейного аденоматозного полипоза приходится менее 1% случаев колоректального рака [153]. Практически у каждого пациента с семейным полипозом в возрасте 40 лет развивается рак толстой кишки [153]. Наследственный неполипозный колоректальный рак составляет 1 – 4% от всех случаев рака ободочной кишки [154]. Приблизительно 9 из 10 мужчин и 7 из 10 женщин с синдромом Линча заболеют раком толстой кишки в возрасте 70 лет [154]. Мутация гена BRCA1 может вызывать развитие колоректального рака, особенно у молодых женщин [186]. Около 20% случаев рака толстой кишки связаны с другими наследственными заболеваниями, отличными от семейного полипоза и синдрома Линча [20]. Риск развития колоректального рака посредством генетических заболеваний выше на 80% у родственников первой степени родства (родитель, брат или сестра, ребенок). Развитие полипов толстой кишки на 70% выше у людей, родственники которых имели рак в анамнезе по первой степени родства [104]. Рост выше среднего у взрослого населения классифицируется WCRF/AICR, как причина развития рака толстой кишки [219]. Обобщенный анализ показал, что риск развития рака ободочной кишки выше на 11% (для женщин) и 9% (для мужчин) на каждые 5 см, превышающие средний рост, для рака прямой кишки и анального канала характерны более низкие показатели, которые составляют 9% и 6%, соответственно полу [128]. Физическая активность, по данным WCRF/AICR, классифицируется как метод профилактики

рака толстой кишки, что в большей степени доказано для ободочной кишки [219]. По оценкам, около 3% всех случаев рака толстой кишки (5% рака ободочной кишки) в Великобритании связывают с низкой физической активностью [209]. Риск развития рака ободочной кишки на 17-24% ниже у людей с высокой физической активностью, в сравнении с людьми с низкой физической активностью, что было продемонстрировано в ряде мета-анализов когортных исследований [121]. Риск развития полипов толстой кишки также ниже у физически активных людей на 16% [121].

По данным WCRF/AICR и других мета-анализов, пищевые волокна, чеснок, цельнозерновые, молоко и кальций, витамин С, Е являются факторами, «снижающими» риск развития колоректального рака [81, 98, 105, 117, 179, 209, 219]. Бескрахмальные овощи, фрукты, рыба, витамин D, продукты, содержащие фолиевую кислоту, относятся WCRF/AICR как «возможно снижающие» факторы риска развития рака толстой кишки и имеют ограниченную доказательную базу [81, 179, 223]. Высокое содержание витамина А и D в крови снижает риск развития колоректального рака [80, 179, 216]. Гормонозаместительная терапия снижает риск развития рака толстой кишки на 16% у людей, которые когда-либо получали гормонотерапию, в сравнении с людьми, которые никогда не принимали гормональные препараты [121], однако это утверждение имеет ограниченное клиническое значение [113]. Оральные контрацептивы также снижают риск возникновения рака толстой кишки на 14-19% [170]. Аспирин снижает риск заболевания колоректальным раком на 32-49% у пациентов, которые принимают его ежедневно в течение 5 лет, в сравнении с людьми, не принимающими данный препарат [193].

1.2. Терминология

На сегодняшний день существуют различные трактовки понятия «местно-распространенный рак прямой кишки». Так, по данным нескольких крупных рандомизированных исследований получено: German rectal cancer trial – в это

понятие включали опухоли любой глубины инвазии (T) с положительными регионарными лимфатическими узлами (N+) или T3, T4 [182]. Исследование MERCURY – T3c, T3d, или T4 [151]. EXPERT – любая T и N2; низкие T3; T4; сомнительная циркулярная граница резекции [158]. Berlin rectal cancer trial – опухоли T2 и N+ или T3, опухоли T4 исключались [181]. Учитывая отсутствие четкой формулировки местно-распространенного рака прямой кишки, авторами предложено следующее определение данного термина. Местно-распространенный рак прямой кишки – опухоли, выходящие за анатомические и эмбриональные (границы тотальной мезоректумэктомии) пределы органа, которые определены по данным МРТ [151] и имеют высокий риск развития местного рецидива. К местно-распространенным опухолям прямой кишки относят:

1. Для неперетонизированных участков прямой кишки – опухоли, находящиеся в непосредственной близости ≤ 1 мм или вовлекающие собственную фасцию прямой кишки (T3CRM+), или выходящие за ее пределы (T4). Регионарные метастатические лимфатические узлы, которые отстоят от собственной фасции ≤ 1 или прорастают ее.
2. Для перетонизированных участков прямой кишки – опухоли, прорастающие серозную оболочку стенки кишки (T4) и/или которые ложно либо истинно инфильтрируют, прорастают, перфорируют смежные органы и ткани. Абсцесс, перфорация, свищ. Регионарные метастатические лимфатические узлы, которые прорастают брюшину, покрывающую брыжейку прямой кишки.

Опухоли, не являющиеся местно-распространенными:

1. Все другие опухоли (T1, T2, T3 CRM-), метастатические лимфатические узлы (N+) и отдаленные метастазы.
2. При нарушении целостности собственной фасции прямой кишки или перфорации не местно-распространенного рака происходит выход опухолевых клеток за пределы удаляемого органа и возрастает частота местного рецидива. Несмотря на то, что в такой ситуации адьювантная терапия должна быть применена в дальнейшем лечении как при местно-

распространенном раке, такие опухоли не относятся к местно-распространенным.

На сегодняшний день безусловным и единственным методом, позволяющим надеяться на радикальное излечение, остается хирургический [12, 21, 31, 47, 53, 63]. Применение комбинированного и комплексного подходов лечения колоректального рака достоверно улучшает отдаленные результаты, что было показано в нескольких крупных рандомизированных исследованиях [146, 169, 182, 199]. Однако единого понятия комбинированного и комплексного лечения до настоящего времени нет. Так, Л.Е. Мойсейчик [27] под комбинированным лечением понимает использование двух принципиально разных методов лечения (например, оперативного и лучевого; оперативного и химиотерапии; лучевой терапии и химиотерапии), а под комплексным лечением подразумевается использование всех трех методов лечения (лучевое, хирургическое, химиотерапия). Другого мнения М.И. Давыдов [16], который под комбинированным лечением подразумевает применение у одного больного двух однонаправленных методов лечения (например, локальное воздействие на опухоль путем выполнения радикальной операции с последующим курсом лучевой терапии), а комплексное лечение – применение локального и системного методов воздействия на опухоль (например, хирургического и лекарственного лечения). Автор придерживается такого же мнения как М.И. Давыдов.

1.3. Эволюция хирургического лечение рака толстой кишки

Основоположником онкопроктологии принято считать Liesfrank, который в 1826 г. первым произвел ампутацию прямой кишки по поводу низко расположенного рака, используя промежностный доступ. К 1830 году им было произведено уже 30 подобных операций. Вмешательство состояло в иссечении части кишки с опухолью и подшивании слизистой кишки к краям раны [165].

Reybard в 1843 году описал одну успешную резекцию ободочной кишки по поводу стенозирующей опухоли сигмовидной кишки с формированием

анастомоза «конец в конец». В те годы хирургическое лечение, в большей мере, было направлено на устранение осложнений опухолевого процесса. Отсутствие адекватных методов – асептики и антисептики, обрекали на неудачу практически все подобные операции. В работе Reyard указывал, что пациент умер спустя 10 месяцев от рецидива. На момент публикации отсутствовали какие-либо фактические подтверждения, а все проведенные на собаках опыты с подобными резекциями были безуспешными [111], поэтому данная публикация была подвергнута критике.

Первую сфинктеросохраняющую операцию с использованием промежностного доступа выполнил Diffenbach, который в 1845 г. разрезом от копчика до промежности рассекал сфинктер и кишку, удалял часть кишки с опухолью, проксимальную часть прямой кишки подшивал к анальному каналу, восстанавливая сфинктер. Зарождение онкопроктологии, как отрасли медицины, относится ко второй половине XIX века.

Наряду с безуспешными клиническими попытками первично-восстановительной хирургии, в конце XIX века было высказано мнение Schede в 1879, что восстановить целостность кишки после резекции ее участка невозможно. После формирования межкишечного анастомоза в подавляющем большинстве случаев развивалась несостоятельность его швов. Это приводило к развитию перитонита, в связи с чем операции на толстой кишке предложили завершать выведением колостомы. Два известных немецких хирурга Martini и Gussenbauer 9 ноября 1879 года выполнили резекцию сигмовидной кишки с формированием колостомы. Пациент поправился и эту операцию стали считать первой успешной резекцией ободочной кишки [111]. Позднее Bryant выполнил успешную внебрюшинную резекцию ободочной кишки с фиксацией оставшихся концов к коже. За период с 1880 по 1890 годы было выполнено всего 48 резекций ободочной кишки с 45% госпитальной летальностью.

В те же годы хирургия рака прямой кишки знаменовалась поисками более свободного доступа к прямой кишке со стороны промежности. Идея комбинированного оперативного доступа при удалении опухолей прямой кишки

принадлежит Volkmann и относится к 1878 г., а первую операцию выполнил König в 1882 г [217]. Пионером хирургии рака прямой кишки в России по праву считается А.Д. Кни, который в 1880-1882 гг. выполнил четыре ампутации прямой кишки. Первая операция комбинированным доступом в Украине была выполнена в 1884 году А.Г. Подрезом. Промежностный доступ с резекцией копчика был предложен Kocher и крестца – Kraske, о чём было доложено на XIV конгрессе немецкого хирургического общества в 1885 году [138]. Это были первые удачные операции промежностного удаления раковой опухоли прямой кишки без разрушения сфинктера. Во Франции с 1886 года комбинированный доступ широко применял Quenu. В 1888 году J.Noehenegg, используя разработанный Kraske крестцовый доступ, предложил и осуществил методику резекции прямой кишки [130]. В 1892 г. Hartley и Trendelenburg выполнили операцию, предложенную и теоретически разработанную Maunsell [150], заключающуюся в эвагинации опухоли ректосигмоидного отдела через анус на промежность, резекции пораженного участка кишки и формировании внебрюшинного анастомоза с последующим его вправлением за анус в малый таз. [157]

Исследования, посвящённые изучению топографической анатомии прямой и ободочной кишок, в частности, её кровоснабжения и лимфооттока 1898 – 1910 гг. привели к выводу, что необходимо удалять поражённую раком кишку вместе с регионарными лимфоузлами для обеспечения радикальности операции [135].

Разработке техники комбинированного доступа экстирпаций прямой кишки были посвящены работы Miles, который с 1908 года активно внедряет данный метод при лечении рака прямой кишки [157]. В этом же году С.И. Спасокукоцким разработан оригинальный метод операции на прямой кишке с наложением сакрального ануса. Не меньшей оригинальностью отличался метод, предложенный в 1910 году И.И. Грековым. Он состоит в мобилизации брюшным путём нижней части сигмовидной и тазового отдела прямой кишок с последующей эвагинацией через растянутый сфинктер и отсечении поражённого отдела вне брюшной полости (способ операции по Грекову I). Jerarden и Valfour (1910) применяли комбинированный доступ через анальный канал и брюшную

полость для формирования низкого анастомоза между анальным каналом (культей прямой кишки) и сигмовидной кишкой [61, 126].

Анализируя отдалённые результаты лечения больных, оперированных из промежностного или промежностно-крестцового доступа, выявлен тот факт, что практически у 100% больных возникали рецидивы рака. Слишком низок был также процент трёхлетнего выживания больных, оперированных по поводу рака прямой кишки – 18-25,7% по данным Kraske, 1887 г. Таким образом, длительный период использования промежностных доступов при удалении раковых опухолей прямой кишки сменился в начале XX века комбинированным доступом – через брюшную полость и промежность с лимфодиссекцией.

Обратив внимание на то, что операции на ободочной кишке с выведением стомы характеризуются меньшей послеоперационной летальностью, хирурги начали разрабатывать многомоментные операции. Были предложены двухмоментные операции по Mikulicz и трехмоментные по Heinike [126]. Несмотря на то, что использование многомоментных операций поддерживали такие русские хирурги как И. И. Греков, Н. Н. Петров, В. А. Шаак, продолжалась разработка одномоментных операций. На XIII съезде Российских хирургов в 1923 году было принято решение о том, что одномоментная операция должна быть методом выбора в неосложненных случаях, а многомоментные резекции рекомендованы в ситуациях, когда опухоль осложнялась кишечной непроходимостью. Такое же решение было принято на конгрессе французских хирургов в 1922 году и на международном конгрессе хирургов в Лондоне в 1923 году.

В 30-е и 40-е годы XX века возродился интерес к операциям низведения ободочной кишки на промежность, отмеченный появлением работ Babcock, Bacon, Black, Toupet [82, 84, 85, 212], а позднее – Turnbull, Cutait и др. [112, 214]. В 1939 году W.W. Babcock выполнил операцию с протягиванием мобилизованной толстой кишки через сфинктер анального канала с сохранением избытка низведённой кишки и последующим его отсечением через 10 дней. Данный маневр он обозначил термином «durchziehen», который в англоязычном переводе

звучит как «pull-through», а в русском – как «протаскивание». Широко применяемый в русскоязычной литературе термин «низведение» впервые использован в диссертации В.Р. Брайцева в 1910 г [7]. Не менее важным моментом, влияющим на функцию сфинктера, является метод фиксации низведённой кишки. Л.М. Нисневич (1947) разработал способ брюшно-анальной резекции прямой кишки с демукозацией слизистой оболочки заднепроходного канала и протягиванием низведённой кишки через демукозированный канал. На территории бывшего Советского Союза инициаторами данного направления явились Б.А. Петров и С.А. Холдин, которые максимально увеличили мобилизацию прямой кишки через брюшную полость, оставляя для анального (промежностного) этапа операции только выделение слизистой оболочки прямой кишки выше зубчатой линии над сфинктерами, что позволило увеличить радикализм операции при лечении опухолей среднеампулярного отдела прямой кишки. По предложению С.А. Холдина в 1961 г. эта операция получила название «брюшноанальная резекция прямой кишки».

Более выгодной в функциональном отношении является чрезбрюшная резекция прямой кишки. В России впервые выполнил эту операцию в 1937 году Б.А. Петров, который назвал ее «абдоминальная резекция» прямой кишки [38]. В 1948 г. С.Ф. Dixon детально разработал методику передней (сегодня – чрезбрюшной) резекции прямой кишки [120].

Наряду с ростом сфинктеросохраняющих операций появляются первые сообщения о комбинированных резекциях толстой кишки, а также эвисцерациях малого таза по поводу местно-распространенных опухолей органов малого таза. Первая эвисцерация органов малого таза была выполнена в 1940 г. E. Brikser по поводу местно-распространенного рака мочевого пузыря [90]. L.H. Appleby в 1943 г. выполнил первую эвисцерацию органов малого таза по поводу местно-распространенного рака прямой кишки [75]. По поводу рецидивного рака шейки матки впервые подобную операцию выполнил A. Brunschwig, и результаты шести удачных операций были опубликованы в 1948 г. в журнале Cancer [92]. В этом же году появляется одно из первых исследований, посвященных определению

«безопасного» расстояния от опухоли по стенке толстой кишки, представленного сотрудниками клиники Мейо в 1948 году, которые продемонстрировали результаты изучения 103 препаратов [86]. Было установлено, что опухоль максимально распространялась от видимого края опухоли на расстояние не более 12 мм. Год спустя А. Brunschwig опубликовал непосредственные результаты первой экзентерации малого таза, выполненной по поводу местно-распространенной опухоли ректосигмоидного отдела толстой кишки с вовлечением мочевого пузыря [93]. Позднее им же было предложено условное деление эвисцераций органов малого таза на «тотальные» и «частичные» [96]. Термин «тотальная эвисцерация малого таза» подразумевает удаление всех тазовых органов. У мужчин резекционный объем операции в этом случае включает брюшно-промежностную экстирпацию, цистпростатвезикулэктомию. У женщин – цистэктомию, экстирпацию матки с придатками и субтотальную резекцию (или экстирпацию) влагалища при том же объеме вмешательства на прямой кишке. Через 20 лет в 1968 г. в интервью *American Cancer Journal for Clinicians*, которое было озаглавлено «Second chance for patients with carcinoma of the cervix», Brunshwig представил опыт 317 эвисцераций органов малого таза [95]. Уже в то время автором делается вывод о возможности и целесообразности выполнения расширенных хирургических вмешательств при распространенных тазовых опухолях [94]. Из отечественных хирургов первым эвисцерацию органов малого таза выполнил Дедков И.П. по поводу рака прямой кишки в 1974 г. [64]. По данным В. Д. Федорова, до 1983 г. в мировой литературе было описано всего немногим более 200 эвисцераций малого таза по поводу рака толстой кишки [56].

Следующим этапом развития хирургии толстой кишки стало изучение особенностей технического выполнения операции. Ряд авторов, на современном этапе с целью улучшения результатов лечения считают нужным уделять особое внимание последовательности этапов оперативного вмешательства [99, 201]. По их мнению, в первую очередь, необходимо пересекать питающие сосуды и лимфатические пути, следующим этапом – кишку, и только после этого можно проводить мобилизацию и удаление брыжейки и самой кишки с опухолью. Эти

принципы лежат в основе техники «no touch» («не трогая»). В 1967г. Turnbull, впервые предложивший использование данного принципа в лечении рака ободочной кишки, сообщил о значительном улучшении выживаемости пациентов при использовании такой техники в сравнении с другой последовательностью выделения (пятилетняя выживаемость составила 68,9% против 52,1%) [99]. В последующих исследованиях не было получено подтверждения этих данных [166], однако Hayashi и соавт. представили теоретическое обоснование преимуществ техники «no touch» в виде минимизации распространения опухолевых клеток по сосудам [167].

Стремление ряда хирургов, в том числе Донецкой школы онкологов, улучшить функциональные результаты лечения рака средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки привели к внедрению таких оперативных вмешательств, как операция типа Дюамеля и наданальная резекция, позволяющие сохранить слизистую оболочку анального канала и части ампулярного отдела прямой кишки, и полностью восстановить замыкательную функцию сфинктера. Операция Дюамеля предложена французским хирургом в 1956 при болезни Гиршпрунга, однако при хирургическом лечении рака прямой кишки она модифицирована и внедрена в практику в Донецком областном противоопухолевом центре, ныне Республиканском онкологическом центре имени профессора Г.В. Бондаря [5]. При опухолях среднеампулярного и верхнеампулярного отделов прямой кишки разработан Г.В. Бондарем и широко применяется способ брюшно-наданальной резекции, позволяющий полностью сохранять анальный канал и 2-3 см слизистой оболочки нижнеампулярного отдела. Ободочно-кишечный трансплантат после удаления пораженного участка низводится на промежность через эвагинированную культю прямой кишки, при этом из неё производится удаление подслизистого и мышечного слоев вплоть до верхней границы анального канала, что существенно повышает радикализм вмешательства. Так же коллективом донецких онкопроктологов предложен целый ряд сфинктеропластических операций при выполнении брюшно-анальной резекции прямой кишки, что позволило существенно улучшить функциональные

результаты лечения. В 1983 году Г.В. Бондарем был разработан и запатентован способ формирования толсто-толстокишечного соустья (дубликатурный анастомоз), который улучшил непосредственные результаты лечения больных раком толстой кишки [52]. Несостоятельность швов анастомоза составила менее 1% при плановых и менее 2% при urgentных первично-восстановительных операциях [6]. В 1982 году с целью повышения радикализма операции R.J. Heald разработал технику мобилизации прямой кишки с эмбриологически определенной хирургической плоскостью диссекции «holy plane» и назвал её total mesorectal excision (TME), получившую название в русскоязычной литературе «тотальная мезоректумэктомия». Данная техника включала в себя мобилизацию прямой кишки острым путем под прямым визуальным контролем с сохранением гипогастральных сплетений и нервов до уровня леваторов [127]. R.J. Heald установил, что средняя треть прямой кишки и ее мезоректум имеют единое эмбриологическое происхождение. В конце 80-х годов XX столетия методика, предложенная R.J. Heald, подверглась критике как отечественных, так и зарубежных авторов. Основным доводом противников данного метода было отсутствие какой-либо разницы между классическим (тупым) и острым методами мобилизации прямой кишки, а также отсутствие улучшения отдаленных результатов. В 1986 г. Quirke P. и Dixon M.F. был введен термин circumferential resection margin (CRM), который в русскоязычной литературе принято называть «циркулярная граница резекции» [145]. Исследователи установили, что вовлечение циркулярной границы резекции (собственной фасции) при выполнении хирургических вмешательств на прямой кишке прямо пропорционально частоте местного рецидива и худшей выживаемости. С внедрением методики TME особое значение стало придаваться контролю объема удаленной мезоректальной клетчатки и исследованию циркулярной границы резекции [106]. Отсутствие опухоли в CRM является важным показателем качества мезоректумэктомии и радикальности хирургического лечения [106, 196]. На сегодняшний день, по мнению ряда авторов, состояние CRM является наиболее важным прогностическим фактором, влияющим на выживаемость и

местный рецидив больных раком прямой кишки [196]. Еще в то время качество выполнения ТМЕ авторы оценивали по классификации, предложенной P. Quirke в 1988 г. Выживаемость больных раком прямой кишки увеличилась с 50% до 75%, а частота местного рецидива уменьшилась с 30% до 5-8%, количество сфинктеросохраняющих операций увеличилось на 20% для рака средне- и нижеампулярных отделов прямой кишки, импотенция и мочевая дисфункция уменьшились с 50-85% до 15% и менее [74]. Кроме того, острая диссекция уменьшила риск чрезмерной интраоперационной кровопотери и послеоперационных функциональных расстройств [88, 136]. ТМЕ обеспечила сохранение потенции у 87% больных и нормальную эякуляцию у 88% пациентов. Техника тотальной мезоректумэктомии была принята по всему миру, и в настоящее время является стандартом хирургического лечения больных раком прямой кишки [206].

1.4. Современные взгляды на хирургический метод лечения местно-распространенного колоректального рака с инвазией в мочевой пузырь

Несмотря на широкое внедрение в практику современных методов диагностики рака толстой кишки, доля местно-распространенных форм колоректального рака колеблется от 30% до 40%, при этом постепенно увеличивается [10, 16, 19, 21, 22, 23, 36, 37, 53, 62]. Инвазия рака толстой кишки в мочевой пузырь отмечена в 5%-10% случаев различными авторами [3, 122, 129, 142]. По данным Kobayashi T., частота врастания рака прямой и сигмовидной кишок в мочевой пузырь составляет 4,1%, в тоже время опухоли других локализаций толстой кишки лишь в 0,5% случаев [129]. Однако истинное прорастание опухоли в соседние органы составляет от 10% до 85% по данным различных авторов [1, 14, 16, 18, 21, 31, 32, 48, 53, 83, 134, 160, 174]. Великий Гиппократ говорил: «В самых сильных болезнях нужны и средства самые сильные, точно применяемые». Данная фраза актуальна по сегодняшний день. При отсутствии отдаленных нерезектабельных метастазов, агрессивная

хирургическая тактика в сочетании с адекватным хирургическим клиренсом становится единственным видом лечения, при котором можно рассчитывать на полное выздоровление пациента [31, 53, 162, 190]. Несмотря на низкую частоту истинной инвазии в мочевой пузырь, по данным отдельных авторов, лишь удаление органокомплекса единым блоком, а не его разделение, может гарантировать достижение R0 границы резекции [53].

Группа ученых из Лондона Royal Marsden Hospital на основании данных МРТ выделяют 7 компартментов, на которые делится таз в соответствии с локализацией местно-распространенного рака прямой кишки или его местного рецидива [116]. Первый компартмент – это переходная складка брюшины, который включает распространение опухоли на прямокишечно-пузырное или прямокишечно-маточное пространство (Дугласово). При данной локализации опухоли оперативное лечение должно включать в себя перитонеумэктомию выше обозначенных пространств. Передний компартмент выше тазовой брюшины включает в себя петли тонкой кишки, сигмовидную кишку, мочеточники, подвздошные сосуды. В такой ситуации резекции могут подлежать все вышеперечисленные органы и сосуды. Передний компартмент ниже тазовой брюшины – семенные пузырьки, простата, матка, своды влагалища, мочевой пузырь, мочеиспускательный канал и лобковый симфиз. Мужскому полу в такой ситуации показана тотальная эвисцерация органов малого таза, у женщин возможна задняя эвисцерация. Центральный компартмент считается наиболее благоприятным в прогностическом плане и включает в себя прямую кишку, низведенную кишку, окружающую жировую клетчатку. В данной ситуации допустимо менее травматичное оперативное вмешательство в объеме резекции толстой кишки. Задний компартмент – это опухоль, вовлекающая копчик, пресакральную фасцию, ретросакральное пространство и крестец до уровня S1. При таком распространении требуется мультидисциплинарная бригада хирургов, включающая травматологов, объем оперативного вмешательства – удаление копчика, резекция крестца. В нижний компартмент входят: леваторы, наружный сфинктер, ишиоректальная клетчатка. В этой ситуации показана экстралеваторная

брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, если отсутствует инвазия в леваторы – классическая экстирпация прямой кишки. Наконец латеральный компартмент включает в себя: мочеточники, наружные и внутренние подвздошные сосуды, латеральные лимфатические узлы, седалищные нервы, седалищную вырезку, корешки первого и второго сакральных нервов, грушевидную или внутреннюю запирающую мышцу. При таком поражении возможным оперативным вмешательством является удаление мочеточника, резекция с реконструкцией подвздошных сосудов, латеральная лимфодиссекция.

В настоящее время существуют две принципиально отличные методики комбинированных резекций толстой кишки с инвазией в мочевой пузырь – резекция мочевого пузыря и цистэктомия, последняя чаще всего применяется в сочетании с эвисцерацией органов малого таза [196].

Как упоминалось выше, пионерами эвисцераций малого таза были E. Brikser, L.H. Appleby, A. Brunschwig [75, 90, 92]. Последний подобные вмешательства называл экцентерацией малого таза [96]. Между различными авторами до сих пор поддерживается дискуссия о более предпочтительной формулировке при обозначении удаления всех органов малого таза. Но если учесть, что эти два термина являются синонимами с той лишь разницей, что корень у одного латинский, а у другого – греческий, споры по поводу названия вмешательства следует считать непринципиальными. Важно понимать, что эвисцерации малого таза подразделяются на передние, задние и полные (тотальные), а также супра- и инфралевавторные. Эта классификация создана и впервые использована для гинекологических больных, для обозначения комбинированных операций при раке шейки матки. В дальнейшем данная терминология была перенесена в клиническую практику оперативного лечения всех опухолей малого таза [13]. По мнению И.Р. Аглуллина, эвисцерации органов малого таза делить на передние и задние неправильно, так как эти операции по объему должны относиться к мультивисцеральным вмешательствам. Эвисцерация органов малого таза должна включать полное удаление всех тазовых органов с расширенной аорто-подвздошно-тазовой лимфодиссекцией [54]. Тем не менее,

передняя эвисцерация включает в себя удаление мочевого пузыря, уретры, влагалища, матки с придатками, всех прилегающих тканей вплоть до стенки малого таза. Задняя – удаление матки с придатками, прямой кишки, и всех прилегающих тканей до стенки малого таза. Полная (тотальная) эвисцерация предполагает моноблочное удаление всех органов малого таза. При этом в зависимости от отношения нижней границы резекции органов к диафрагме таза применяются термины супралевакторная и инфралевакторная эвисцерации малого таза. Операции меньшего объема, но с удалением смежных органов и тканей, относят к комбинированным вмешательствам [21, 54]. В тоже время, ряд авторов считает, что распространение злокачественной опухоли на «тазовую стенку», тазовые сосуды и нервы не должно явиться противопоказанием к операции в объеме эвисцерации малого таза. Современная хирургическая техника позволяет при необходимости одновременно выполнять резекции и реконструкции тазовых сосудов, резекцию костей [4, 21, 31, 53, 54, 59 73, 132, 172].

Несмотря на практически 75-летнюю историю применения, отношение к эвисцерации органов малого таза до настоящего времени остается сдержанным. Важными причинами непопулярности данной операции являются техническая сложность и длительность хирургического вмешательства, высокая частота интра- и послеоперационных осложнений от 32 до 84%, высокая послеоперационная летальность, которая достигает 30%, неудовлетворительное качество жизни большинства оперированных больных, трудности реабилитации, а также значительный уровень экономических затрат при низкой эффективности лечения [4, 29, 54, 55, 59, 67, 73, 83, 89, 172, 175, 176, 184, 191].

В частности, данные литературы свидетельствуют о том, что длительность данной операции варьирует от 3 до 8 часов, а объем интраоперационной кровопотери – от 1,5 до 4,5 л [59, 83, 90]. Частота послеоперационных осложнений составляет от 35,0% до 69,6% [29, 67, 175]. В их структуру входят геморрагический шок, спаечная непроходимость, пиелонефрит, раневая инфекция, абсцессы малого таза, несостоятельность швов анастомозов, гидронефроз, пневмония, послеоперационное кровотечение, кишечные и мочевые

свищи, а также некрозы уретеро- и колостом [55, 67, 175, 191]. В целом, по классификации осложнений (Clavien-Dindo) эвисцерация органов малого таза в большинстве случаев соответствует 3-5 степени. Подтверждением этому, по данным ряда авторов, является частота осложнений, требующих повторных оперативных вмешательств, достигает 23% [59, 67, 91, 147, 172, 176, 177, 178, 208, 211], послеоперационная летальность варьирует от 1% до 20%, местный рецидив – от 14% до 67 % [91, 132, 147, 177, 178, 184, 208, 211]. 5-летняя выживаемость составляет от 14% до 70% [66, 67, 91, 147, 174, 177, 178, 208, 211].

Серьезным ограничением использования эвисцерации малого таза служит отсутствие хирургов высшей квалификации, в совершенстве владеющих соответствующими навыками. Данное хирургическое вмешательство требует не только высокого уровня хирургической техники, но и соответствующей материально технической базы лечебного учреждения, что возможно лишь в высокоспециализированных онкологических центрах [3]. Поэтому в настоящее время популярно создание комплексных бригад, включающих онкологических гинекологов, урологов, проктологов или абдоминальных хирургов [191].

Перспектива пожизненного наличия двух-трех «влажных» стом (уретеро-, колостома), необходимость постоянного использования моче- и калоприемников, восходящий пиелонефрит делают этих больных глубокими инвалидами. Эти обстоятельства обуславливают критически низкий уровень качества жизни и являются частой причиной отказа самих пациентов от операции [13, 54, 29, 67, 70, 89, 109, 184, 205].

Д.В. Кан еще в 1988 г. писал, что среди больных местно-распространенным раком 75% погибают не от прогрессирования заболевания, а от урологических осложнений [18]. В 2010 году по решению ASCO и NCI качество жизни больных является вторым по значимости критерием оценки результатов противоопухолевой терапии после выживаемости и является более важным, чем первичный опухолевый ответ [60]. Логично, что в эру органосохраняющих операций при раке толстой кишки с инвазией в мочевой пузырь, все большей популярностью начинают пользоваться комбинированные или, как их принято

называть в зарубежной литературе, мультивисцеральные резекции [19, 21, 25, 31, 43, 53, 57, 71, 87, 143, 144, 161, 163, 171, 173, 180, 185]. Подтверждением этого является прослеженная тенденция за последние 15 лет. В 1999 году Derya Balbay et al. опубликовали данные лечения при местно-распространенном раке 81 пациента, из которых 35 пациентам была выполнена резекция мочевого пузыря, 46 – цистэктомия [185]. Robert P. et al. двумя годами позднее сообщил о выполнении 46 резекций мочевого пузыря, из них 31 – по поводу колоректального рака, и ни одной цистэктомии. [173]. P.W.G. Carne et al. в 2004 году публикуют данные о выполнении 45 резекций мочевого пузыря и 4 цистэктомий [143]. 53 резекции и 10 цистэктомий в 2007 году выполнены D.C. Winter et al. по поводу колоректального рака. Li J.C. et. al. в 2011 году опубликовали данные 17-летнего опыта моноблочной резекции мочевого пузыря при местно-распространенном колоректальном раке. Количество выполненных резекций составило 72 случая [122]. В ГНЦК им. А.Н. Рыжих в 2012 г. были опубликованы результаты лечения 277 пациентов колоректальным раком с инвазией в органы мочевыделительной системы [25]. Из них 215 пациентам были выполнены различные резекции мочевого пузыря, 18 – цистэктомии, остальным пациентам – операции на мочеточнике и уретре. Nan Lun Luo et al. в 2013 г. сообщают о 84 резекциях мочевого пузыря и 22 цистэктомиях [171]. Опыт 277 резекций мочевого пузыря при местно-распространенном раке толстой кишки представлены Г.В. Бондарем и соавторами в 2013 году [43]. Во всех исследованиях, в которых применялась резекция мочевого пузыря с аугментационной или заместительной цистэктомией, обращает на себя внимание количество поздних (более 30 суток) урологических осложнений, которые в 6-8 раз выше, по сравнению с простой резекцией мочевого пузыря [25, 122]. Все вышесказанное еще раз подчеркивает тенденцию к органосберегающему, а не к органозамещающему оперативному лечению.

Онкологические принципы комбинированных резекций сходны с таковыми при эвисцерации органов малого таза и предусматривают удаление единым блоком органокомплекса и достижение R0 границы резекции [31, 53]. Публикации последних лет все больше популяризируют лапароскопический

доступ даже при таких объемах оперативного вмешательства [12, 21, 24, 53, 36, 160, 190].

Результаты лечения данной группы пациентов выглядят привлекательнее, по сравнению с эвисцерацией органов малого таза. В частности, по данным Thomas Lehnert и соавторов, общая продолжительность оперативного вмешательства составила 180 минут, интраоперационная кровопотеря в среднем составила порядка 500 мл. Один из наиболее значимых показателей, который отражает результаты лечения – частота послеоперационных осложнений [11, 17, 41]. Учитывая, что после различных видов оперативных вмешательств наблюдаются осложнения как общего характера, так и присущие только данному виду вмешательства, их систематизация является невозможной. Упомянутая выше и разработанная Clavien P.A. et al. в 1992 году классификация хирургических осложнений в 2004 году была усовершенствована и успешно апробирована в 10 хирургических центрах разных стран [119]. На основании полученных результатов сделано заключение, что данная классификация является важным инструментом для качественной оценки осложнений в хирургических центрах. I стадия – любые отклонения от нормы в послеоперационном периоде, которые не требуют хирургического, эндоскопического и радиологического вмешательства. Проводится только консервативная терапия – противорвотные средства, жаропонижающие, анальгетирующие и мочегонные средства, введение электролитов, физиотерапия, а также лечение раневой инфекции, развившейся в стационаре. II стадия включает в себя осложнения, требующие расширения объема медикаментозной терапии, помимо средств, указанных при осложнениях I стадии, а также переливания крови и парентерального питания. III стадия – осложнения, требующие оперативного, эндоскопического или радиологического вмешательства. Они подразделяются на: IIIa – вмешательства, выполняемые без общей анестезии; IIIb – вмешательства, выполняемые под общей анестезией; IV стадия – опасные для жизни осложнения, требующие пребывания пациента в отделении интенсивной терапии. Они также подразделяются на: IVa – недостаточность функции одного органа, включая диализ; IVb – полиорганная

недостаточность. V стадия – летальный исход. Необходимо отметить, что данная классификация осложнений была разработана Clavien-Dindo для оценки только послеоперационных осложнений. Включение в данную систему интраоперационных осложнений, попытка модификации и изменений могут привести к неправильной оценке результатов [189].

Пациентов, которым выполняется комбинированная операция на толстой кишке с вовлечением мочевого пузыря, относят к группе высокого риска развития послеоперационных осложнений. Однако качественная оценка осложнений соответствует 1-3 степени тяжести и свидетельствует о более благоприятном исходе у больных с комбинированными резекциями, чем с эвисцерациями малого таза, и не превышают 31,6% в общем. Эти осложнения отражаются как на послеоперационном периоде, так и на отдаленных результатах лечения (снижение качества жизни, увеличение смертности). Осложнения, возникающие после операции, являются сложными для хирурга, потому что они иногда непредсказуемы, имеют относительно внезапное начало и могут быстро привести к смерти больного [11, 17, 41]. У многих пациентов с острыми патофизиологическими расстройствами лечение следует продолжать в отделениях интенсивной терапии [149]. Послеоперационная летальность варьирует от 1,7% до 11,3%, что также свидетельствует о более благоприятном прогнозе для жизни больного, чем при эвисцерации малого таза. Частота местного рецидива не превышает 30,1% – онкологическая целесообразность данного оперативного вмешательства. 5-летняя выживаемость составляет от 35,5% до 73,8%, что еще раз подчеркивает актуальность изучения и модернизации данного вида оперативного вмешательства [14, 21, 25, 34, 44, 53, 58, 71, 87, 122, 143, 144, 161, 163, 171, 173, 180, 185].

Многочисленные ретроспективные исследования, в которых сравнивалась онкологическая эффективность эвисцерации органов малого таза и комбинированных резекций, пришли к противоречивым выводам. Однако мнения сошлись в следующих утверждениях: отсутствие опухолевых клеток в крае резекции играет основную роль в предотвращении местного рецидива [11, 62,

144]. Лучшим предиктором 5-летней выживаемости у пациентов, которые были подвергнуты агрессивной хирургической тактике, является статус лимфатических узлов (общая 5-летняя выживаемость составляет 70% у пациентов с R0N0 против 35% у пациентов с R0N+), после которого следует статус края резекции (общая 5-летняя выживаемость – 61% у пациентов с R0 краями резекции против 17% у пациентов с R1) [53, 144].

В соответствии с современными стандартами, при отсутствии серьезных интраоперационных осложнений радикальная операция всегда должна заканчиваться восстановлением кишечной непрерывности. Хирургическим вмешательством при дистальной локализации рака прямой кишки является брюшно-анальная резекция с демукозацией анального канала. При более высоких локализациях опухолей толстой кишки допускается формирование различных вариантов межкишечного соустья [5, 15, 21, 31, 39, 42, 53]. Однако по современным данным ряда авторов, частота обструктивных резекций при данных оперативных вмешательствах составляет от 21,5 до 76,9% [21, 23, 25, 33, 34, 160, 193].

Подводя итог, можно сделать вывод, что современный агрессивный хирургический подход к лечению местно-распространенного рака толстой кишки с инвазией в мочевого пузырь должен преследовать не только радикальность оперативного вмешательства, но и максимальное сохранение функции остающихся органов и тканей.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования, критерии включения/невключения

До настоящего времени в Республиканском онкологическом центре имени профессора Г.В. Бондаря (РОЦ им. проф. Г.В.Бондаря) выполнено более 17 000 хирургических вмешательств больным раком толстой кишки. В наблюдательное ретроспективное когортное исследование были включены пациенты за 30-летний период (с 1986 по 2015 годы), которым была выполнена комбинированная резекция толстой кишки по поводу её злокачественных опухолей с инвазией в мочевой пузырь (T3-4, N0-2, M0-1, классификация TNM 6-е издание) в возрасте старше 18 лет. В исследование не включались больные с первой стадией, после эвисцерации органов малого таза или симптоматических операций, также были исключены нейроэндокринные или другие редко встречаемые гистологические типы опухолей. На первом этапе нами был проведен сбор информации из 510 историй болезни, при дальнейшем анализе были исключены 180 историй болезней, т.к. они не отвечали требованиям критериев включения/невключения в исследование. Итого в исследование было включено 330 больных с комбинированными резекциями толстой кишки с резекцией мочевого пузыря по поводу колоректального рака. Группу больных раком прямой кишки составили 136 больных, рака ободочной кишки – 194 больных.

2.2. Характеристика диагностических методов

Клиническое обследование использовалось для оценки состояния больного при поступлении в стационар и в процессе лечения, которое включало в себя сбор анамнеза, осмотр пациента, пальпация, перкуссия, аускультация, пальцевое исследование прямой кишки, у женщин дополнительно был вагинальный осмотр. Минимальные лабораторные анализы включали в себя: общий анализ мочи и

крови, биохимический анализ крови (мочевина, общий белок, билирубин, при необходимости – анализ ферментов печени, глюкоза крови), коагулограмму, определение группы крови и резус фактора, а также реакцию Вассермана. Из дополнительных лабораторных методов, в основном, были исследования крови на антитела к ВИЧ, либо гепатитам В или С, а также другие. Минимальные инструментальные методы исследования включали в себя: эндоскопическое исследование (ректороманоскопия, фиброколоноскопия) толстой кишки, которое было использовано для оценки распространенности опухолевого процесса по протяженности, забора материала для цитологического и гистологического исследования. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки использовалось для исключения метастатического поражения легких. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства применялось для оценки распространенности опухолевого процесса. Дополнительными инструментальными методами были: рентгенологическое исследование толстой кишки, которое проводилось для исключения мультицентричного роста опухоли или с целью топографии опухоли для проведения лучевой терапии, компьютерная томография использовалась для оценки распространенности опухолевого процесса, оценки эффективности неoadьювантных методов лечения, диагностики рецидивов и метастазов опухоли, магнитно-резонансная томография использовалась для определения местного распространения опухоли и установки критерия Т и N по классификации TNM-6. Последние 2 метода были использованы с конца 90-х – начала 20-х, когда в центре было установлено соответствующее оборудование.

2.3. Структура базы данных

Для анализа больных, которые были включены в исследование, использовались следующие характеристики: пол, возраст, сопутствующие заболевания, был рассчитан Charlson Comorbidity Index (CCI) [69] для каждого больного, локализация опухоли, радикальность операции, неoadьювантная и

адьювантная терапия, год оперативного вмешательства, тип оперативного лечения, осложнения до операции, которые были связаны с опухолью, наличие/отсутствие предоперационной эндолимфатической антибиотикотерапии, длительность оперативного вмешательства, интраоперационные осложнения, кровопотеря, использование биологической сварки мягких тканей, послеоперационные осложнения, которые были преобразованы по вышеупомянутой шкале Clavien-Dindo, степень дифференцировки опухоли, стадия заболевания по классификации TNM, границы резекции, вид резекции мочевого пузыря, дополнительные резецированные органы, кроме толстой кишки и мочевого пузыря, а также истинная инвазия опухоли по данным гистологического исследования. Для анализа выживаемости – длительность наблюдения, время до развития смерти, местного рецидива или отдаленных метастазов, а также исход.

Пол больных представлен двухуровневой номинальной шкалой, который включает в себя мужчин и женщин. Возраст представлен в количественной шкале в виде целых чисел. Нами был проведен анализ не только сопутствующей патологии, но и расчет ССИ, который предсказывает риск развития смерти в течение ближайших 10 лет с учетом возраста, основного и сопутствующих заболеваний. Увеличение баллов в данной шкале прямо пропорционально риску развития смерти в течение ближайших 10 лет. Учитывая наличие у больных, которые были включены в исследование, злокачественной опухоли толстой кишки, минимальное значение составило 2 балла. Наличие трех и менее баллов по ССИ считается условно благоприятным прогностическим фактором для больного, где риск развития смерти в течение ближайших 10 лет составляет менее 34%. От четырех до шести баллов по ССИ исход в течение 10 лет считается неблагоприятным, т.к. соответствует 47-98% гибели больного. При использовании методов описательной статистики, ССИ был представлен в количественной шкале. В регрессионном анализе данный показатель был использован в номинальной шкале после его разделения на 2 уровня: ≥ 3 балла и $3 >$. При описании общей группы больных раком толстой кишки под локализацией

подразумевалось расположение опухоли в прямой либо в ободочной кишке. При внутригрупповом анализе при раке ободочной кишки опухоль была расположена в слепой или в сигмовидной кишке, при раке прямой кишки – проксимальное расположение опухоли соответствовало ректосигмоидному и верхнеампулярному отделам, а дистальное – средне- и нижнеампулярному отделам. Радикальность операции представлена двухуровневой номинальной шкалой (радикальная операция и паллиативная). Неoadъювантная терапия была проведена 29 (15%) больным раком ободочной кишки и 64 (47,1%) больным раком прямой кишки. Адъювантную терапию получили 56 (28,9%) больных раком ободочной кишки (из них 9 (16,1%) получили неoadъювантную терапию) и 56 (41,2%) больных при раке прямой кишки (из них 24 получили неoadъювантную терапию). Стратификация по режимам, способам введения и дозам химио-, лучевой терапии либо их комбинации не проводилась в виду разнородности данных (12 различных сочетаний химио-, лучевой терапии либо их сочетания, до и после операции, а также различных методов проведения лучевой терапии). Следовательно, неoadъювантная терапия представлена в двухуровневой номинальной шкале (наличие или отсутствие терапии), адъювантная терапия представлена в аналогичном виде. Годы операций были разделены на 2 периода – с 1986 по 2001 и с 2002 по 2015, и представлены, соответственно, в двухуровневой номинальной шкале. Для описательной статистики вид операции представлен в виде многоуровневой номинальной шкалы как при раке прямой, так и при раке ободочной кишки, в которые вошли операции: резекция сигмовидной кишки, гемиколонэктомия справа и слева, чрезбрюшная резекция прямой и сигмовидной кишки, брюшно-анальная резекция, наданальная резекция, операция Дюамеля, операции Гартмана, Микулича, Иноятова. Для построения моделей прогнозирования все операции были разделены на первично-восстановительные и обструктивные резекции, что представлено в двухуровневой номинальной шкале. Длительность операции представлена в минутах в количественной шкале. Предоперационные осложнения опухоли представлены в многоуровневой номинальной шкале, которая включает в себя: частичную либо полную кишечную

непроходимость, кишечно-пузырный свищ, параколический/параректальный абсцессы, сочетание частичной кишечной непроходимости с параколическим абсцессом, инфильтратом, при раке прямой кишки также встречался блок почки и перитонит. Для построения моделей прогнозирования данные были представлены в виде номинальной двухуровневой шкалы (наличие или отсутствие осложнений). Проведение эндолимфатической терапии обозначено наличием или её отсутствием, соответственно, двухуровневая номинальная шкала. Интраоперационные осложнения описаны аналогично предоперационным осложнениям и включали в себя для описательной статистики перфорацию опухоли, перфорацию параколического/параректального абсцесса, перфорация тонкой кишки, повреждение правого/левого мочеточников. Для построения моделей прогнозирования применялась двухуровневая номинальная шкала (наличие/отсутствие). Интраоперационная кровопотеря представлена в количественной шкале. Использование биологической сварки мягких тканей (ЕК-300M1) отражено в двухуровневой номинальной шкале (использована / не использована). Для описательной статистики послеоперационные осложнения представлены в многоуровневой номинальной шкале, которая включала следующие осложнения: повышение температуры тела выше нормы, послеоперационная анемия, мерцательная аритмия, орхоэпидидимит, атония мочевого пузыря, пневмония, некроз низведенной кишки либо несостоятельность швов мочевого пузыря, которые не требовали оперативного вмешательства, инсульт, некроз низведенной кишки, который требовал оперативного вмешательства, абсцесс или гематома малого таза, несостоятельность швов толстокишечного анастомоза, раневая инфекция, эвентерация, анастомозит, который требовал либо эндоскопического бужирования либо колостомии, атония мочевого пузыря с последующей эпицистостомией. Все осложнения были стратифицированы согласно классификации Clavien Dindo [119] на 5 стадий: I степень – любые отклонения от нормы в послеоперационном периоде, которые не требуют хирургического, эндоскопического и радиологического вмешательства. Проводится только консервативная терапия – противорвотные средства,

жаропонижающие, анальгезирующие и мочегонные средства, введение электролитов, физиотерапия, а также лечение раневой инфекции, развившейся в стационаре. II степень включает в себя осложнения, требующие расширения объема медикаментозной терапии, помимо средств, указанных при осложнениях I степени, а также переливания крови и парентерального питания. III степень – осложнения, требующие оперативного, эндоскопического или радиологического вмешательства. Они подразделяются на: IIIa – вмешательства, выполняемые без общей анестезии; IIIb – вмешательства, выполняемые под общей анестезией; IV степень – опасные для жизни осложнения, требующие пребывания пациента в отделении интенсивной терапии. Они также подразделяются на: IVa – недостаточность функции одного органа, включая диализ; IVb – полиорганная недостаточность. V степень – летальный исход. Для моделей прогнозирования послеоперационных осложнений их разделили на 2 группы (наличие или отсутствие – двухуровневая номинальная шкала). Для анализа выживаемости стратификация осложнений была представлена в трехуровневой номинальной шкале (отсутствие осложнений, осложнения I-II стадии, осложнения III-IV стадии). Степень дифференцировки опухоли представлена в четырехуровневой номинальной шкале, которая включала в себя высоко-, умеренно-, низкодифференцированную аденокарциному, а также слизистый и перстневидноклеточный раки. Стадия заболевания принимала значения II, III, IV и была обозначена трехуровневой номинальной шкалой, соответственно. Стадия заболевания для каждого больного была приведена в соответствии с классификацией TNM 6 издания. При использовании описательной статистики границы резекции были представлены в трехуровневой номинальной шкале (R0, R1, R2), при построении моделей прогнозирования – двухуровневая номинальная шкала (R0, R+). Вид резекции мочевого пузыря представлен в двухуровневой номинальной шкале (резекция стенки мочевого пузыря без вскрытия просвета/резекция стенки мочевого пузыря со вскрытием его просвета). Резекция дополнительных органов, кроме резекции мочевого пузыря и толстой кишки, обозначена в виде трехуровневой номинальной шкалы (отсутствие резекции

дополнительного органа, резекция одного дополнительного органа, резекция двух и более дополнительных органов) при описательной статистике, а при построении моделей прогнозирования использована двухуровневая номинальная шкала (отсутствие резекции дополнительного органа/резекции дополнительного органа). Истинная инвазия опухоли представлена в двухуровневой номинальной шкале (да/нет). При анализе выживаемости время до события представлено в количественной шкале в месяцах, событие же обозначено 0 – выживший либо центрированный больной, 1 – смерть или местный рецидив или отдаленные метастазы или их сочетание, в зависимости от представления различных видов выживаемости (общая или безрецидивная) и представлено в двухуровневой номинальной шкале.

2.4. Статистические методы анализа и методика построения регрессионных моделей

Статистический анализ был проведен в программе RStudio версия 1.1.383 – © 2009-2017 RStudio, Inc., GPL. Количественные переменные представлены в виде медианы и межквартильного интервала, т.к. все данные были распределены не нормально (тест Шапиро-Уилка). Номинальные и порядковые переменные представлены в виде процентов. При проведении унивариантного анализа для сравнения двух независимых групп с количественными переменными был использован U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения номинальных шкал применялся критерий Пирсона, если не более 20% ожидаемых частот было меньше 5, в противном случае применялся точный критерий Фишера.

При проведении мультивариантного анализа (построение моделей прогнозирования) послеоперационных осложнений для рака прямой и ободочной кишки была использована логистическая регрессия. На первом этапе все номинальные шкалы были проверены с помощью таблиц сопряженности (факторных таблиц) на предмет отсутствия события по каждому признаку. При наличии таковых данные либо исключались из анализа, либо множественная

номинальная шкала сокращалась до двух-, трехуровневой шкалы, где это было возможным и не могло привести к некорректному объединению данных и, соответственно, неправильной интерпретации результатов в будущем. Также соблюдалось правило: на 1 независимый фактор должно было быть минимум 10 наблюдений. Отсюда, некоторые факторы, описанные в разделе 2.3, были представлены для описательной статистики и построения моделей прогнозирования по-разному. После этого вся база данных была разделена случайным образом на учебную и тестовую, которые составили 80% и 20%, соответственно, от численности группы, которая подвергалась анализу. После чего была обозначена зависимая двухуровневая номинальная переменная. Далее производилось построение логистической модели на учебной базе данных, с включением факторов, которые могли на нее повлиять. Затем с помощью методики «backward» производилось выявление факторов, которые оказывали наибольшее влияние на зависимую переменную. После этого была получена наиболее точная модель с наименьшим информационным критерием Акаике (AIC). Затем проводилась проверка модели на корректное предсказывание события, проводилась проверка на ошибку неправильной классификации, строилась матрица ошибок, отсюда рассчитывалась специфичность и чувствительность учебной модели, а также ее точность. Далее проводилась проверка модели на корректное предсказывание события, проводилась проверка на ошибку неправильной классификации, строилась матрица ошибок, рассчитывалась специфичность, чувствительность и точность тестовой модели. После этого оценивался критерий пригодности модели. Производилось построение ROC (рабочая характеристика приемника) – кривой с указанием AUC (площади под кривой). После завершения технической части модели переходили к интерпретации экспоненты коэффициентов с 95% ДИ (доверительным интервалом).

Анализ выживаемости был выполнен при помощи построения кривых выживания по методу Капана–Мейера. На первом этапе была создана функция выживания (наличие или отсутствие исхода в зависимости от времени),

построены кривые для общей и безрецидивной выживаемости. Далее проводился унивариантный анализ сравнения кривых выживания в зависимости от различных факторов, которые сравнивались с помощью log-rank теста. Затем, проводился мультивариантный анализ (построение моделей прогнозирования) с помощью регрессии Кокса (метод Efron). На первом этапе в модель включались факторы, которые могли повлиять на функцию выживания, далее с помощью методики «backward» производилось определение факторов, которые в наибольшей мере влияли на функцию выживания. После этого производилась оценка теста отношения правдоподобия и интерпретация коэффициентов.

ГЛАВА 3

ПОШАГОВАЯ ТЕХНИКА ВЫПОЛНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ РЕЗЕКЦИИ ТОЛСТОЙ КИШКИ С ИНВАЗИЕЙ В МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ

Положение пациента лежа на спине, ноги вместе. Операционная бригада состоит из хирурга, двух ассистентов и операционной сестры. Хирург располагается слева от пациента, сестра находится более дистально с той же стороны. Ассистенты находятся справа от пациента, первый ассистент располагается проксимально, второй несколько дистально. Кратность обработки операционного поля зависит от наличия либо отсутствия коло- либо энтеростомы. Традиционно используется двукратная обработка операционного поля растворами антисептиков. При наличии кишечной стомы обработка операционного поля начинается с интактной части передней брюшной стенки, после чего обрабатывается область колостомы. После двукратной обработки операционного поля, у больных с кишечной стомой, последняя накрывается марлевой салфеткой, которая фиксируется с медиальной стороны к коже бельевой цапкой. Затем производится заключительная обработка передней брюшной стенки без области кишечной стомы. Следующим этапом выполняется обкладывание стерильными пленками операционного поля с фиксацией последних к коже, что обеспечивает неподвижность последних в течение всей операции. Далее производится обработка линии предполагаемого разреза. Длина разреза зависит от анатомических особенностей пациента, а также от локализации опухоли. В большинстве случаев производится нижнесрединная лапаротомия с обходом пупка слева, однако при расширении объема операции возможно выполнение тотальной лапаротомии. По средней линии живота, начиная от лобковой кости, скальпелем рассекается кожа, подкожная клетчатка, производится гемостаз электроинструментами (монополярном либо высокочастотным электрокоагулятором ЕК-300М1 (ВЭК)). Производится отграничение кожи от апоневроза стерильными пленками, которые фиксируются бельевыми цапками в количестве 3-4 с каждой стороны, затем цапки накрывают отвернутым концом

пленки. После чего производится рассечение апоневроза по белой линии живота, брюшины. Брюшная полость отграничивается от подкожной клетчатки стерильной пленкой с каждой стороны, которые фиксируются к брюшине зажимами Микулича, либо Кохера. Производится ревизия органов брюшной полости. Вначале – обеих долей печени, абдоминального отдела пищевода, желудка, петель тонкой и толстой кишок, брюшины малого таза на предмет ее метастатического поражения. Во всех случаях у данной группы пациентов опухоль находилась в области малого таза. Далее устанавливается реечный ранорасширитель, и производится отграничение органов брюшной полости, в основном, петель тонкой кишки, смоченной пленкой. Во время отграничения первый ассистент поднимает переднюю брюшную стенку для легкости перемещения хирургом отграниченных органов брюшной полости в проксимальном направлении, устанавливается и удерживается первым ассистентом широкий печеночный крючок для фиксации отграниченных органов. В подавляющем большинстве случаев опухоль локализовалась либо в сигмовидной, либо в верхней трети прямой кишок. Мобилизация органокомплекса осуществляется латеро-медиальным доступом. Первый ассистент двумя руками осуществляет тракцию сигмовидной кишки медиально и вверх, а хирург пинцетом создает контратракцию. При этом хорошо визуализируется линия Тольдта, которая является ориентиром эмбриональной закладки сигмовидной кишки. Рассекается ножницами либо монополярном брюшина по линии Тольдта, открывается бессосудистый (эмбриональный) слой, который характеризуется белыми сращениями. Далее по краю этого слоя ближе к брыжейке сигмовидной кишки идет ее мобилизация в медиальном направлении, при этом мочеточник и гонадные сосуды находятся под фасцией Тольдта. Дойдя до правой общей подвздошной артерии, сигмовидная кишка переключается на руку хирурга, который рассекает брюшину с медиальной стороны, ниже проекции нижней брыжеечной артерии, которую отодвигает вверх при помощи свободной руки. На данном этапе важно остаться в правильном слое диссекции и предупредить смещение верхнего гипогастриального сплетения в сторону

брыжейки сигмовидной кишки, что чревато его пересечением. Другая ситуация заключается в интимном прилежании опухоли к данной структуре, в этом случае возможно пересечение нервного сплетения. Верхнее гипогастральное сплетение отвечает за эякуляцию, поэтому имеет критическое значение у пациентов с сохраненной половой функцией, в иных случаях не приводит к значимым осложнениям. Происходит соединение двух плоскостей диссекции. В это время первый ассистент осуществляет тракцию печеночного крючка одной рукой, отодвигая ранее отграниченные пленкой органы брюшной полости, а второй рукой создает контратракцию пинцетом. Далее хирург делает окно в брыжейке сигмовидной кишки между нижней брыжеечной веной и краевым сосудом сигмовидной кишки. Хирург заводит указательный палец руки по типу «крючка» под мобилизованную брыжейку сигмовидной кишки, в которой проходит нижняя брыжеечная артерия, выходя в сформированное окно. Данный прием служит для удобства выполнения различных объемов лимфодиссекции. Данной группе пациентов выполнялась лимфодиссекция D2 согласно Японской классификации лимфатических узлов. В подавляющем большинстве случаев выполнялась «низкая» перевязка нижней брыжеечной артерии – за левой ободочной артерией. Дальнейшая перевязка сосудов отличалась от варианта отхождения сигмовидных артерий от нижней брыжеечной артерии и локализации опухоли. При локализации опухоли в сигмовидной кишке и проксимальной части прямой кишки нижняя брыжеечная артерия пересекалась ниже места отхождения левой ободочной артерии. При более дистальном расположении опухоли, где необходимо было выполнить операцию с низведением ободочной кишки на промежность, перевязка сосудов в ряде случаев осуществлялась с сохранением «сосудистых мостиков» [50] между сигмовидными артериями. При операциях с низведением толстой кишки на промежность сразу формировали ее трансплантат, путем пересечения сигмовидных артерий от нижней брыжеечной. Немаловажная часть операции – оценка адекватной длины и кровоснабжения приводящей кишки. Длина трансплантата из ободочной кишки имеет решающее значение при операциях с ее низведением на промежность и в ряде случаев при

формировании коло-ректального анастомоза. При низведении ободочной кишки на промежность адекватность длины трансплантата оценивали перемещением последнего в правый паховый треугольник. При формировании колоректального анастомоза сближали приводящую и отводящую кишки, оценивали степень натяжения. При недостаточной длине приводящей кишки разрез брюшины по линии Тольдта проводили до селезеночного изгиба. Производили рассечение брыжейки в бессосудистой ее части. Применение данных приемов позволяет на 5-7 см удлинить приводящую кишку. В ряде случаев эта методика позволила добиться адекватной длины приводящей кишки для предполагаемого оперативного завершения операции. В противном же случае выполняли мобилизацию селезеночного изгиба ободочной кишки с перевязкой нижней брыжеечной вены у нижнего края поджелудочной железы, что удлиняло трансплантат на 15-20 см от первоначальной длины. Во время низведения ободочной кишки на промежность левая ободочная артерия разворачивается на 180° и находится приблизительно на том же месте, где ранее находилась верхняя прямокишечная артерия. Оценку кровоснабжения проводили несколькими способами. Во время формирования трансплантата либо приводящей петли анастомоза, путем наложения на краевой сосуд Драммонда кровоостанавливающего зажима производили его пересечение проксимальнее. Поступление пульсирующей струи алой крови свидетельствовало об адекватном артериальном кровоснабжении. При отсутствии такового освобождали стенку кишки от оставшейся части брыжейки и жировых подвесков на протяжении 3 - 5 см и перевязывали стенку кишки шелковой лигатурой 5,0. Наблюдали за адекватностью поступления крови и ее цвета, а также прослеживали пульсацию прямых и коротких сосудов на стенке кишки и жировых подвесках, которые располагались непосредственно у места удаления ее брыжейки. При неубедительном кровоснабжении, но при адекватной длине кишки, производили высокую перевязку нижней брыжеечной вены без ее мобилизации и высокого пересечения. Данное перераспределение крови в стенки кишки объясняется ее перераспределением по анастомозам в ближайшие боковые сосуды, которые

расширяются и становятся извитыми, сосудистая стенка их перестраивается за счет изменения мышечной оболочки и эластического каркаса, и они постепенно преобразуются в коллатерали иного строения, чем в норме. Если должного перераспределения не произошло, производим мобилизацию проксимальной части ободочной кишки, как было описано выше.

После «чистого» этапа операции (формирования трансплантата для низведения либо приводящей кишки для толсто-толстокишечного анастомоза) переходили к «грязному этапу», который заключался в мобилизации опухоли. В период с 1986 года по 2002 год мобилизация производилась при помощи ножниц. Начиная с 2002 года, активно стали применять ВЭК, который позволил существенно снизить кровопотерю, а также минимизировать количество инородных тел в виде шовного материала, выполнить мобилизацию органокомплекса в более абластичных условиях, снизить время оперативного вмешательства. Мобилизацию органокомплекса начинали с мобилизации толстой кишки. Идентифицировали мочеточники в области опухоли, при необходимости выполняли их «туннелизацию», в случаях вовлечения в опухолевый процесс мочеточники резецировали. В зависимости от локализации опухоли, в прямой кишке выполняли частичную либо тотальную ТМЕ. В большинстве случаев – частичная мезоректумэктомия, которая включала в себя выделение прямой кишки острым путем с сохранением собственной фасции в местах, где опухолевый рост не выходил за ее пределы. В участках местного распространения опухоли выходили за границы мезоректумэктомии (экстрафасциально). Мобилизацию начинали, следуя ходу гипогастральных нервов в бессосудистом слое сначала по задней, а потом – по боковым стенкам. По возможности, при отсутствии вовлечения в опухолевый процесс гипогастральных нервов и тазового сплетения, выполняли нервосберегающие операции, которые составили бóльшую часть вмешательств на прямой кишке. Нижнее гипогастральное сплетение (тазовое сплетение) имеет, как симпатические, так и парасимпатические нервные волокна и является смешанным. Симпатические волокна представлены продолжением гипогастральных нервов, которые отвечают за эрекцию, путем ингибирования

вазоконстрикции сосудов полового члена, тем самым увеличивая сосудистое застояние и устойчивую эрекцию. Более того, симпатическая активность вызывает сокращение эякуляторных протоков, семенных пузырьков и предстательной железы с последующим выведением спермы в заднюю уретру. Симпатическая стимуляция приводит к сокращению сфинктера и расслаблению детрузора мочевого пузыря – тормозит его опорожнение. Считают, что поражения симпатических волокон не приводят к нарушениям мочеиспускания. Предполагают, что эфферентные волокна мочевого пузыря представлены лишь парасимпатическими волокнами. Парасимпатическая иннервация осуществляется волокнами 2-3 сакральных нервов (nn. erigentes). Нервные импульсы от парасимпатических нервов, которые приводят к эрекции, вызывают артериолярную вазодилатацию и увеличивают кровь в кавернозных пространствах полового члена. Парасимпатические волокна иннервируют гладкие мышцы мочевого пузыря, преимущественно детрузор. Парасимпатическая иннервация обеспечивает сокращение детрузора и расслабление сфинктера – отвечает за опорожнение мочевого пузыря. В зависимости от того, какие нервы были повреждены, могут иметь место некоторые нарушения функции, включая неполную эрекцию, отсутствие эякуляции, ретроградную эякуляцию или полную импотенцию, а также различные варианты расстройства мочеиспускания. Травма нервов может возникать при делении боковых связок. Переднюю стенку мобилизовали в зависимости от объема и локализации поражения мочевого пузыря. При сегментарном поражении выполняли рассечение брюшины мочевого пузыря и в зависимости от глубины инвазии (данные цистоскопии) его резекцию, плоскостную или со вскрытием просвета. При более обширном поражении мочевого пузыря мобилизовали его переднюю стенку с паравезикальной клетчаткой, что придавало подвижность органокomплексу, после чего вскрывали его просвет и резецировали, отступя 1 см от видимого края опухоли или опухолевого инфильтрата. В тех случаях, когда опухоль прорастала в треугольник Льебо, но не вовлекала наружный сфинктер мочевого пузыря, и где возможно было отступить 1 см от видимого края опухоли, выполняли

субтотальную резекцию мочевого пузыря с пересадкой мочеточников. Затем переходили к мобилизации передней стенки прямой кишки, причем при локализации опухоли проксимальнее семенных пузырьков и влагалища фасцию Денонвилье у мужчин либо ректовагинальную перегородку у женщин, отводили к предстательной железе или влагалищу для предотвращения повреждения нейроваскулярного пучка, который локализуется латерально на передней стенке. Проксимальной границей отступа по стенке кишки считали 5 см, а по брыжейке – 10 см, что было связано с дальнейшим восстановительным этапом операции, который будет описан ниже. Дистальной границей резекции считали отступ 5 см по стенке прямой кишки и мезоректума.

При ТМЕ производили более дистальную мобилизацию прямой кишки по задней стенке до леваторов с пересечением анально-копчиковой связки, после чего переходили на боковые и переднюю, методика детально была описана выше. Препарат удаляли через брюшную полость.

В первую очередь восстанавливали целостность мочевого пузыря и мочеточников в случае их резекции. Перед уретерцистанастомозом производили мобилизацию мочеточников тупфером на достаточном протяжении для формирования соустья без натяжения. Если линия резекции мочевого пузыря проходила близко к позадилобковому пространству, накладывали шов для предотвращения разрыва шейки мочевого пузыря. На края вскрытого мочевого пузыря накладывали зажимы Алиса или 4 шва-держалки, либо разводили стенки мочевого пузыря крючками Фарабефа для предотвращения излишней травматизации стенки мочевого пузыря и возникновения ее отека. В мочеточник вводили тонкую хлорвиниловую трубку 3-5 F и фиксировали ее к мочеточнику кетгутом 3-0. Пересадка мочеточников осуществлялась, путем рассечения стенки мочевого пузыря на диссекторном зажиме. Далее производилась фиксация его к наружному (серозно-мышечному) слою и внутреннему (слизистому) слою мочевого пузыря отдельными узловыми швами рассасывающейся нитью 4-0 либо 5-0. При малом диаметре устья мочеточника его срезали в косом направлении, дабы увеличить диаметр уретеронеоцистанастомоза. Ранее наложенный кетгут

для фиксации хлорвиниловой трубки к мочеточнику срезался, трубка извлекалась. Стентирование мочеточников не использовали рутинно и применяли лишь в тех случаях, где выполнялась обширная резекция мочевого пузыря с пересадкой мочеточников. Мочевой пузырь дренировали через уретру катетером Фолея № 22-24. Стенку мочевого пузыря ушивали двухрядным узловым или непрерывным швом, причем слизистая восстанавливалась кетгутом 3,0, а мышечный слой и брюшина шелком 3,0. При возможности применяли викрил 3,0 на колющей игле. Техника наложения шва не отличалась при использовании различного шовного материала. К эпицистостоме прибегали лишь в единичных случаях, где был высокий риск развития несостоятельности швов анастомоза, в виду дряблости стенки мочевого пузыря, сопутствующей патологии и возраста пациента.

У пациентов с ранее сформированной энтеро- или колостомой выполняем ее закрытие. При энтеростоме применяем резекцию тонкой кишки с формированием анастомоза «конец в конец» или «бок в бок» по классической методике. При наличии трансверзостомы закрытие производим внебрюшинно. Двумя полулунными разрезами иссекается кожа вокруг колостомы, которая ушивается с захватом слизистой отдельными узловыми шелковыми швами 4-0, перед завязыванием укладывается марлевая салфетка между концами лигатур, которая предотвращает поступление кишечного содержимого между швами. Иссекается подкожная клетчатка в проекции разреза кожи, идентифицируется апоневроз. Стенка кишки отделяется от апоневроза острым путем. Иссекается участок кишки с ранее ушитым участком кожи над ним. Дефект ушивается одиночными двумя рядами узловых швов. Для внутреннего ряда швов используем кетгут, для наружного – шелк 3-0, либо длительно-рассасывающуюся синтетическую монофиламентную нить 4-0. Поверх линии швов ушиваем апоневроз, подкожную клетчатку, кожу.

При наличии колостомы слева высекаем ее из передней брюшной стенки. Изначально производим максимальную мобилизацию со стороны брюшной полости, рассекая брюшину, мышцы, апоневроз, после чего двумя полулунными разрезами иссекаем кожу, ушиваем ее с захватом слизистой отдельными

узловыми шелковыми швами. Соединяемся с внутриабдоминальным слоем выделения вокруг кишки, погружаем ушитую колостому в брюшную полость.

Следующим этапом операции идет восстановление непрерывности кишечной трубки. Для этого в клинике используется ряд разработанных способов, в зависимости от локализации опухолевого процесса в толстой кишке. Существующие способы формирования межкишечного соустья сопровождаются высокой частотой несостоятельности швов анастомоза и, как следствие этого, ухудшают непосредственные, отдаленные и функциональные результаты. При локализации опухоли в сигмовидной или проксимальной части прямой кишки разработан способ формирования дубликатурного двухрядного толстокишечного анастомоза [52], который обладает повышенной надежностью и практически исключает вероятность развития несостоятельности швов. Это обеспечивается тремя факторами. Во-первых, большой площадью соприкосновения анастомозируемых поверхностей. Во-вторых, отстоянием сквозного (инфицированного) ряда от серозно-мышечного ряда швов. В-третьих, направлением дубликата по ходу движения кишечного содержимого, вследствие чего во время восстановления перистальтики и повышения внутрикишечного давления плотность соприкосновения анастомозируемых поверхностей не уменьшается, как при формировании обычного анастомоза, а, напротив, увеличивается, что улучшает заживление соустья. Техника формирования разработанного способа дубликатурного двухрядного толстокишечного анастомоза заключается в следующем. Освобождаем от брыжейки и жировых подвесков 4-5 см приводящего отрезка ободочной кишки, что обеспечивает проксимальный хирургический клиренс по брыжейке в 10 см. Освобождаем от жировых подвесков, брыжейки или мезоректума 4-5 см отводящего отрезка толстой кишки. Накладываем задний ряд отдельных серозно-мышечных швов на границе резецированной брыжейки кишок и ее стенками, лишенными брыжейки, завязываем лигатуры швов. На крайние лигатуры накладывают зажимы-держалки, остальные лигатуры отсекаем. Для формирования наружных стенок анастомоза используем либо шелковую нить 3-0, либо длительно-

рассасывающуюся синтетическую монофиламентную нить 4-0. Сформировав таким образом задний ряд серозно-мышечных швов, производим наложение двух сопоставляющих кетгутовых швов на задние стенки анастомозируемых отрезков кишки. Открываем просвет анастомозируемых отрезков, производим туалет анастомозируемых участков, после чего на заднюю губу накладывают ряд сквозных отдельных узловых кетгутовых швов. На середине задней губы рассекаем стенки приводящего и отводящего отрезков кишки вдоль на глубину 1,5-2,0 см, после чего дополнительно сопоставляем слизистую тремя швами. Накладываем ряд сквозных швов на переднюю губу формируемого анастомоза. На переднюю стенку анастомозируемых отрезков кишок накладываются ряд серозно-мышечных швов-держалок, по линии, параллельной задней стенке анастомоза. Инвагинируем приводящий отрезок толстой кишки в отводящий при помощи пинцета, в это время ассистенты подтягивают швы держалки, что облегчает инвагинацию приводящего отдела толстой кишки в отводящий, завязываем лигатуры швов и срезаем нити.

Применение разработанного способа наданальной резекции прямой кишки при раке верхне- и среднеампулярного отделов позволяет минимизировать повреждение сфинктерного аппарата прямой кишки, что приводит к сохранению анальной континенции у подавляющего большинства больных. Разработанную в клинике наданальную резекцию прямой кишки выполняют следующим образом [51]. После мобилизации органокомплекса выше и ниже опухоли прямую кишку прошивают аппаратом УО-60, пересекают, удаляют препарат. Аккуратно эвагинируют на промежность культю прямой кишки, при помощи трех зажимов Алиса, которыми захватывают линию швов со стороны просвета прямой кишки. Хирург берет зажимы и культю прямой кишки на салфетку в свободной руке, осуществляя умеренную тракцию, предупреждая инвагинации кишки в полость малого таза. Другой рукой циркулярно скальпелем рассекает слизистую в области линии механического шва, ассистент в это время осуществляет тракцию слизистой вверх двумя пинцетами, что позволяет выделить хирургу только слизистую оболочку прямой кишки, тем самым достичь полного удаления

мезоректума и наружной части кишечной стенки. Пресакрально дренируем малый таз через контрапертуру в левой ягодице. Низводим ободочную кишку на промежность через эвагинированную слизистую оболочку культи прямой кишки, фиксируем между собой отдельными шелковыми слизисто-серозно-мышечными швами. Концы нитей, по правой и левой полуокружностям завязываем между собой и фиксируем к коже ягодиц для предотвращения инвагинации культи прямой кишки в малый таз. Через 10-12 дней отсекаем избыток низведенной кишки и формируем анастомоз между низведенной ободочной кишкой и эвагинированной слизистой оболочкой культи прямой кишки отдельными узловыми кетгутовыми швами, инвагинируем колоректальный анастомоз в полость малого таза. По сути, при выполнении наданальной резекции прямой кишки на первом этапе формируем промежностную колостому (дубликатурный анастомоз, расположенный вне брюшной полости). Низведение ободочной кишки через эвагинированную культю прямой кишки обеспечивает большую площадь соприкосновения срастаемых поверхностей, что повышает надежность формируемого колоректального анастомоза. Ключевым моментом операции и отличием ее от других хирургических вмешательств, предусматривающих низведение ободочной кишки на промежность через эвагинированную культю прямой кишки, является уменьшение объема тканей, помещаемых в анальном канале. В результате в интервале между первым и вторым этапами операции в анальном канале находятся только низведенная кишка и тонкая слизистая оболочка культи прямой кишки, что позволяет избежать чрезмерного растяжения сфинктера и благоприятно сказывается на функциональных результатах в будущем.

При раке нижнеампулярного отдела применяем брюшно-анальную резекцию прямой кишки с демукозацией анального канала.

ГЛАВА 4

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ И ОБОДОЧНОЙ КИШОК С ИНВАЗИЕЙ В МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННЫХ РЕЗЕКЦИЙ

За период с 1986 по 2015 годы было выполнено 330 резекций толстой кишки с резекцией мочевого пузыря. Рак ободочной кишки с инвазией в мочевой пузырь послужил причиной интервенции у 194 больных, что статистически больше ($p < 0,05$), чем при раке прямой кишки – 136. Клиническая характеристика пациентов представлена в Таблице 4.1. При раке ободочной кишки мужчин было 105 (52,1%), женщин – 89 (47,9%), а при раке прямой кишки – 116 (85,3%) и 20 (14,7%), соответственно, было найдено статистически значимое различие ($p < 0,05$) по гендерному признаку, с преобладанием мужского пола в группе рака прямой кишки. Вероятнее всего это связано с анатомическими особенностями органов малого таза, т.к. у женщин естественным барьером на пути распространения опухолей, которые локализуются в проксимальной части прямой кишки, является матка. Средний возраст больных в группе рака ободочной кишки составил 63 (57-71) года, для рака прямой кишки 62 (56-69) года. Больные раком ободочной и прямой кишок по возрасту не различались ($p = 0,1$). Как следует из приведенных выше данных, основной контингент больных составили люди пожилого и старческого возраста. При сравнении количества операций за периоды с 1986 по 2001 и с 2002 по 2015 годы отмечено увеличение количества операций, как при раке ободочной кишки с 63 (32,5%) до 131 (67,5%), так и при раке прямой кишки с 42 (30,9%) до 94 (69,1%), однако разница между двумя периодами была статистически незначимой ($p = 0,85$).

Таблица 4.1

Клиническая характеристика больных

	Ободочная кишка n=194	Прямая кишка n=136	p-уровень значимости
^a Возраст	63 (57 - 71)	62 (56 - 69)	НЗ
Пол			<0,05
	мужской	105	116
	женский	89	20
^a ССИ	5 (4-6)	5 (4-6)	НЗ
Годы операций			НЗ
	1986 по 2001	63	42
	2002 по 2015	131	94

^a - медиана и межквартильный интервал

НЗ - различия статистически не достоверны

CCI - Charlson Comorbidity Index

При раке ободочной кишки у 192 (99%) больных опухоль локализовалась в сигмовидной кишке и в 2 (1%) случаях в слепой кишке ($p < 0,05$). Редкая инвазия опухоли в мочевого пузыря различных отделов ободочной кишки, отличных от сигмовидной, объяснима их анатомической удаленностью от мочевого пузыря. Схожая ситуация при раке прямой кишки, где доминирующее место занимает проксимальная часть прямой кишки (ректосигмоидный и верхнеампулярный отделы) – 102 (75%), дистальная же часть (средне- и нижнеампулярный отделы) была поражена в 34 (25%) случаях ($p < 0,05$). Казалось бы, средне- и нижнеампулярный отделы отстоят достаточно далеко от мочевого пузыря, однако нужно учитывать, что диагноз о локализации опухоли устанавливается по нижнему ее краю от перианальной кожи, при жесткой ректоскопии. Все опухоли дистальной локализации в прямой кишке имели протяженность до верхнеампулярного отдела и проксимальнее, причем основной компонент

латерального распространения опухоли находился в проксимальной части прямой кишки, что объясняет инвазию в мочевой пузырь.

При анализе сопутствующей патологии был использован CCI, который является предиктором смерти от сопутствующей патологии с учетом возраста на протяжении последующих 10 лет. Медиана CCI при раке прямой и ободочной кишок не отличалась ($p=0,83$) и составила 5 (4-6) баллов в каждой группе. Всего нами было выявлено 227 сопутствующих заболеваний в группе рака ободочной кишки и 201 заболевание при раке прямой кишки. По количеству сопутствующей патологии различий между группами не выявлено ($p=0,13$). У ряда больных было выявлено 2 и более сопутствующих заболеваний. Так, в группе больных раком прямой кишки сопутствующая патология была выявлена у 111 (81,6%) пациентов и не отличалась ($p=0,66$) от таковой при раке ободочной кишки, которая была выявлена у 155 (80%) больных. По наличию двух и более сопутствующих заболеваний доминировала группа больных раком прямой кишки 54 (39,7%) над группой ободочной кишки – 53 (27,3%) ($p<0,05$). Достаточно высокую частоту сопутствующей патологии можно объяснить возрастной категорией больных. Среди сопутствующей патологии в обеих группах преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы – 137 (60,4%) в группе больных раком ободочной кишки и 90 (44,8%) в группе рака прямой кишки, на втором месте шли гастроэнтерологические – 22 (9,7%) и урологические – 22 (10,9%), соответственно, на третьем месте при раке ободочной кишки были урологические – 15 (6,6%), при раке прямой кишки гастроэнтерологические – 15 (7,5%), далее следовали заболевания дыхательной системы, которые были выявлены у 9 (4%) и 10 (4,5%) больных, соответственно, а также прочие сопутствующие заболевания. В целом, две группы больных по сопутствующей патологии не различались друг от друга ($p=0,13$).

Пред- и интраоперационная характеристика больных представлена в Таблице 4.2. На момент поступления в стационар с осложнениями были 97 (50%) пациентов при раке ободочной и 53 (39%) при раке прямой кишки, отличия между группами статистически не значимы ($p=0,06$). Частичная кишечная

непроходимость (ЧКН) доминировала ($p < 0,05$) в группе осложнений при раке прямой кишки – 38 (71,7%) по сравнению с группой осложнений рака ободочной кишки – 31 (32%). Нами была найдена разница между группами ($p < 0,05$) по количеству таких осложнений как кишечно-пузырный свищ и параколический/параректальный абсцессы в пользу рака ободочной кишки. Сочетание частичной кишечной непроходимости с параколическим – 21 (21,7%) абсцессом преобладало ($p < 0,05$) в группе рака ободочной кишки по сравнению с группой рака прямой кишки – 5 (9,7%). Среди осложнений встречалась острая или полная кишечная непроходимость, инфильтраты, при раке прямой кишки также встречался блок почки и перитонит.

Таблица 4.2

Пред- и интраоперационная характеристика больных

	Ободочная кишка n=194	Прямая кишка n=136	p-уровень значимости
Предоперационные осложнения (%)	97 (50)	53 (39)	НЗ
ЧКН	31	38	<0,05
Полная кишечная непроходимость	5	1	НЗ
Кишечно-пузырный свищ	14	1	<0,05
Абсцесс	16	2	<0,05
Инфильтрат	3	1	НЗ
Сочетание ЧКН, абсцесса, инфильтрата, кишечно- пузырного свища	28	8	<0,05
Другие	0	2	НЗ
Предоперационная эндолимфатическая антибиотикотерапия	23	5	<0,05
Неoadьювантная терапия	29	64	<0,05

Продолж. табл. 4.2.

^a Длительность операции, мин	123 (105 - 160)	130 (103-149)	^b НЗ
Интраоперационные осложнения (%)	20 (10,3)	28 (20,6)	<0,05
Перфорации опухоли	8	20	<0,05
Перфорация абсцесса	10	1	<0,05
Повреждение мочеточника	0	3	НЗ
Кровотечение	1	3	НЗ
Перфорация тонкой кишки	1	1	НЗ
^a Кровопотеря, мл	353 (300 - 450)	406 (321 - 453)	НЗ
Использование ЕК-300М1	80	63	НЗ
Первично-восстановительная хирургия	181	129	НЗ
Вид резекции мочевого пузыря			НЗ
Без вскрытия просвета	63	52	
Со вскрытием просвет	131	84	
Дополнительно резецированные органы			<0,05
Один	57	29	
Два и более	16	6	

^a - медиана и межквартильный интервал

^b - U-критерий Манна-Уитни

Неoadьювантную терапию получили 29 (14,9%) больных при раке ободочной кишки и 64 (47,8%) – при раке прямой кишки ($p < 0,05$). Различие в охвате неoadьювантным лечением можно объяснить двумя факторами. Первый – это стандартизованный подход к лечению местно-распространенного рака прямой кишки, который включает в себя химиолучевую терапию, второй – при локализации опухоли в проксимальной части прямой кишки треугольник Лъето

поражается чаще при раке прямой кишки, чем при раке ободочной (анатомические различия), что требует проведения предоперационного лечения для последующего выполнения органосохраняющей операции. Неoadьюваную терапию составили: химио- или лучевая терапия, а также их комбинация. Еще одним компонентом предоперационного лечения была эндолимфатическая антибиотикотерапия, которая проводилась значительно чаще ($p=0,02$) при раке ободочной кишки – 23 (11,9%), чем при раке прямой кишки – 4 (2,9%), что можно объяснить большим количеством гнойных осложнений (абсцессов) у больных раком ободочной кишки. Учитывая разнородность проведенного неoadьювантного лечения (суммарные и разовые очаговые дозы лучевой терапии, различные методы проведения лучевой терапии за периоды с 1986 по 2015 гг., а также различные схемы и пути введения химиопрепаратов) детализация не проводилась, а лишь отмечалось наличие или отсутствие предоперационного лечения.

Средняя продолжительность (медиана) операций составила 130 (105 – 155) минут. В свою очередь, при раке ободочной кишки – 123 (105-160) минуты, при раке прямой кишки – 130 (103-149) минут, соответственно, различий между двумя группами выявлено не было ($p=0,8$). Нами было обнаружено значительно большее количество интраоперационных осложнений при раке прямой кишки – 28 (20,6%), чем при раке ободочной – 20 (10,3%) $p=0,04$. В группе рака прямой кишки преобладала перфорация опухоли, напротив, при раке ободочной кишки преобладала перфорация параколического абсцесса над параректальным. Данные две группы осложнений составили 38 (79,2%) из всех 48 интраоперационных осложнений в обеих группах. При раке ободочной кишки более редко, но встречались такие осложнения как перфорация тонкой кишки и кровотечение, при раке же прямой кишки, помимо вышеупомянутых осложнений были повреждения правого/левого мочеточников. Интраоперационная кровопотеря при раке ободочной и прямой кишок существенно не отличалась ($p = 0,38$) и составила 353 (300-450) мл, и 406 (321-453) мл, соответственно. Однако при сравнении объемов кровопотери за периоды с 1986 по 2003 годы и с 2004 по 2015 выявлено

статистически значимое различие между группами в сторону увеличения кровопотери (450 (380-500) мл, 321 (235-370) мл, соответственно) во время операций, которые были выполнены до 2004 года ($p < 0,05$). Разность в кровопотере можно объяснить началом использования в 2004 году аппарата ЕК-300М1, который позволяет производить пересечение тканей без существенной кровопотери. Удаление части мочевого пузыря условно было подразделено на резекцию без вскрытия просвета мочевого пузыря и резекцию со вскрытием просвета. При раке ободочной кишки было выполнено 63 (32,5%) резекции без вскрытия просвета и 131 (67,5%) резекция мочевого пузыря с его вскрытием, при раке же прямой кишки – 52 (38,23%) и 84 (61,8%), соответственно ($p = 0,33$). Помимо резекции мочевого пузыря и толстой кишки дополнительно был резецирован один орган в 57 (29,4%) случаях при раке ободочной и в 29 (21,3%) случаях при раке прямой кишки, по данному признаку группы не различались ($p = 0,13$). В 16 (8,2%) случаях при раке ободочной кишки было резецировано 2 и более органа, а при раке прямой – 6 (4,4%), различия также статистически были незначимы ($p = 0,24$). В большинстве случаев дополнительными органами были: матка и ее придатки, петля тонкой кишки, большой сальник, мочеточники, семенные пузырьки и предстательная железа.

Первично-восстановительные операции доминировали, как при раке ободочной кишки – 181 (93,3%), так и при раке прямой кишки – 129 (94,9%), статистически значимого различия между группами не выявлено ($p = 0,72$). Под первично-восстановительными операциями мы понимаем одноэтапные хирургические вмешательства, которые заканчиваются восстановлением непрерывности толстой кишки и восстановлением стенки мочевого пузыря без эпицистостомии. В нашем исследовании эпицистостома была сформирована лишь в 1 (0,5%) случае при раке ободочной кишки и в 3 (2,2%) случаях при раке прямой кишки ($p = 0,3$). Первично-восстановительными операциями при раке прямой кишки были: брюшно-анальная резекция – 67 (49,3%), чрезбрюшная резекция прямой и сигмовидной кишок – 47 (34,6%), брюшно-наданальная резекция – 14 (10,3%), операция Дюамеля – 1 (0,7%); при раке ободочной кишки: резекция

сигмовидной кишки – 151 (77,8%), чрезбрюшная резекция прямой и сигмовидной кишки – 17 (8,8%), гемиколонэктомии справа и слева – 10 (5,2%), другие – 3 (1,5%). Не первично-восстановительные операции в обеих группах были: операция Гартмана, Микулича, Иноятова.

Патоморфологические данные представлены в Таблице 4.3. В гистологическом строении опухолей преобладала аденокарцинома, причем высокодифференцированная аденокарцинома доминировала как при раке ободочной – 123 (63,4%), так и при раке прямой кишок – 78 (57,25%). Необходимо отметить, что в порядке убывания после высокодифференцированной аденокарциномы следовали умеренно- и низкодифференцированная, слизистый и перстневидноклеточный рак, различий по гистологической структуре опухолей в обеих группах не выявлено ($p=0,39$). При раке ободочной кишки II стадия составила 132 (68%) случая, при раке прямой кишки – 88 (64,7%), III стадия – 36 (18,6%) и 35 (25,7%), соответственно, IV стадия – 26 (13,4%) и 13 (9,6%), соответственно. Несмотря на предоперационную терапию, при раке прямой кишки, подавляющее большинство составили опухоли pT4 – 128 (94,1%). При раке же ободочной кишки практически все опухоли были pT4 – 188 (96,9%). Несмотря на глубокую инвазию опухоли в стенку кишки, лимфатические узлы были поражены лишь в 42 (30,9%) случаях при раке прямой и в 50 (25,5%) при раке ободочной кишки. Группы больных раком прямой и ободочной кишки в целом по стадиям не отличались ($p=0,055$), однако в обеих группах преобладала II стадия заболевания, что составило 65,8% от общего числа больных, которые были включены в исследование. По частоте истинной инвазии опухоли в стенку мочевого пузыря, которая была у 94 (48,5%) больных при раке ободочной кишки и у 75 (55,1%) при раке прямой кишки, нами также не было выявлено статистически значимой разницы между группами ($p=0,27$). При раке ободочной кишки было выполнено 157 (80,9%) радикальных и 37 (19,1%) паллиативных комбинированных резекций, при раке прямой кишки – 108 (79,4%) и 28 (20,6%), соответственно, различий между двумя группами не обнаружено ($p=0,84$). В группе больных с паллиативными резекциями при раке

ободочной кишки у 26 (13,4%) больных были отдаленные метастазы. В 11 случаях паллиативный характер операции был обусловлен R1 и R2 резекциями у 6 (3,1%) и 5 (2,6%) больных, соответственно. Сочетание отдаленных метастазов и R1 резекции было у 4 (2%) больных, R2 резекции у 1 (0,5%). При раке прямой кишки в 13 (9,6%) случаях была выполнена паллиативная резекция из-за наличия отдаленных метастазов, причем у 2 (1,5%) больных, помимо отдаленных метастазов, была выполнена R1 резекция. У остальных 15 больных паллиативный характер операций был обусловлен R1 резекцией в 9 (6,6%) случаях, в 6 (4,4%) случаях была выполнена R2 резекция. Группы паллиативных операций при раке ободочной и прямой кишок как с отдаленными метастазами, так и с R1,2 резекциями, не отличались друг от друга – $p=0,46$ и $p=0,11$, соответственно.

Данные о послеоперационных осложнениях представлены в Таблице 4.4. Всего нами было выявлено больше осложнений ($p<0,05$) при раке прямой кишки – 87 (64%), чем при раке ободочной кишки – 98 (50%). В большинстве случаев ($p<0,05$) при локализации опухоли в прямой либо ободочной кишке преобладали осложнения I-II стадии по классификации Clavien – Dindo. При раке ободочной кишки у 79 (40,7%) больных были осложнения I-II степени, а при раке прямой кишки – у 66 (48,5%). Более грозные осложнения III-IV степени были отмечены у больных раком ободочной кишки в 19 (9,8%) случаях, а при раке прямой кишки – в 21 (15,4%) случае. Наиболее частые осложнения для I-II стадии по Clavien - Dindo были: повышение температуры тела выше нормы, послеоперационная анемия, мерцательная аритмия, орхоэпидидимит, атония мочевого пузыря, пневмония, некроз низведенной кишки либо несостоятельность швов мочевого пузыря, которые не требовали оперативного вмешательства. При III-IV стадий были: инсульт, некроз низведенной кишки, который требовал оперативного вмешательства, абсцесс или гематома малого таза, несостоятельность швов толстокишечного анастомоза, раневая инфекция, эвентерация, анастомозит, который требовал либо эндоскопического бужирования, либо колостомии, атония мочевого пузыря с последующей эпицистостомией.

Таблица 4.3

Патоморфологическая характеристика больных

	Ободочная кишка n=194	Прямая кишка n=136	p-уровень значимости
Степень дифференцировки			НЗ
G1	123	78	
G2	24	26	
G3	20	15	
G4	27	17	
Стадия pTNM			НЗ
II	132	88	
III	37	34	
IV	25	14	
Края резекции			НЗ
R0	178	119	
R1	10	9	
R2	6	8	
Истинная инвазия опухоли	94	75	НЗ

G1 - высокодифференцированная аденокарцинома

G2 - умереннодифференцированная аденокарцинома

G3 - низкодифференцированная аденокарцинома

G4 - перстневидноклеточный или слизистый рак

Послеоперационная летальность или V стадия послеоперационных осложнений по классификации Clavien – Dindo, не отличалась в обеих группах ($p=0,44$) и составила у больных раком ободочной кишки 3 (1,5%) случая, а раком прямой кишки – 4 (2,9%). Причиной всех летальных исходов, в группе больных раком ободочной кишки, была несостоятельность толсто-толстокишечного либо тонко-тонкокишечного анастомоза с последующим развитием перитонита. При раке прямой кишки только в 1 случае был зафиксирован летальный исход, после некроза низведенной кишки, другие три случая составили тромбоэмболия легочной артерии с инфарктом легкого, острая печечно-почечная

недостаточность, сочетание ДВС-синдрома с острой сердечно-сосудистой и острой печеночно-почечной недостаточностью.

Таблица 4.4

Послеоперационные осложнения и летальность

	Ободочная кишка n=194	Прямая кишка n=136	р-уровень значимости
Послеоперационные осложнения (%)	98 (50,5)	87 (64)	<0,05
повышение температуры тела	36	37	
послеоперационная анемия	32	18	
мерцательная аритмия	1	0	
орхоэпидидимит	1	0	
пневмоторакс	1	0	
пневмония	0	1	
атония мочевого пузыря	1	2	
абсцесс малого таза	0	5	
гематома малого таза	1	1	
раневая инфекция	6	4	
некроз низведенной кишки	0	8	
инсульт	0	1	
несостоятельность швов кишечного анастомоза	5	3	
несостоятельность швов мочевого пузыря	9	4	
эвентерация	1	0	
анастомозит	4	0	
ТЭЛА	0	1	
Острая печеночно-почечная недостаточность	0	1	
Сепсис	0	1	
Clavien-Dindo			<0,05
I-II	79	66	
III-V	19	21	
Послеоперационная летальность, n (%)	3 (1,5)	4 (2,9)	

4.1. Прогнозирование послеоперационных осложнений у больных раком прямой кишки с инвазией в мочевой пузырь после комбинированных резекций

Послеоперационные осложнения и летальность являются одними из наиболее важных характеристик непосредственных результатов лечения больных, которые подверглись комбинированным операциям на прямой кишке с инвазией в мочевой пузырь. При анализе непосредственных результатов лечения больных раком прямой кишки с инвазией в мочевой пузырь нами было принято решение определить факторы и их влияние на шансы развития послеоперационных осложнений, а также построить модель прогнозирования, которая позволит предсказывать шансы развития осложнений у каждого больного. Из 136 больных раком прямой кишки, у 87 (64%) были зафиксированы осложнения I-IV степени по Clavien–Dindo [8], а также 4 (2,9%) летальных исхода или V степень осложнений по вышеупомянутой классификации. Для создания модели прогнозирования шансов развития послеоперационных осложнений I-IV стадии по Clavien - Dindo были исключены все летальные исходы, которые были описаны выше, следовательно, в группу больных без осложнений (группа А) вошли 49 (37,1%) больных, а с наличием таковых (группа Б) – 83 (62,9%), суммарно – 132 больных. Характеристика пациентов представлена в Таблице 4.5. В группе А мужчин было 40 (81,6%), женщин – 9 (28,4%), а в группе Б – 72 (86,7%) и 11 (13,3%), соответственно, по гендерному признаку группы не различались ($p=0,58$). Средний возраст больных в группе А составил 63 ± 10 года, в группе Б – 62 ± 10 года, различия статистически не значимы ($p=0,33$). Если в группе А у 26 (53,1%) больных опухоль локализовалась в проксимальных отделах прямой кишки (ректосигмоидный и верхнеампулярный) и в 23 (46,9%) случаях в дистальных отделах (средне- и нижнеампулярный), то в группе Б преобладала ($p<0,05$) проксимальная локализация опухоли – 72 (86,7%) случая, дистальная же составила лишь 11 (13,3%) случаев. ССИ <3 в группе А составил 37 (75,5%), в группе Б – 64 (77,1%), группы друг от друга не отличалась ($p=0,998$).

Таблица 4.5

Клиническая характеристика больных

	Группа А n = 49	Группа Б n = 83	р - уровень значимости
Пол			
мужской	40	72	НЗ
женский	9	11	
^a Возраст	63 ± 10	63 ± 10	^b НЗ
Локализация опухоли			
Прокимальная	26	72	<0,05
Дистальная	23	11	
CCI			
≥3	12	19	НЗ
<3	37	64	

^a - Среднее и стандартное отклонение

^b - Критерий Стьюдента

CCI - Carlson Comorbidity Index

НЗ - различия статистически не достоверны

Пред- и интраоперационная характеристика больных представлена в Таблице 4.6. На момент поступления в стационар кроме инвазии опухоли в мочевой пузырь с дополнительными осложнениями были 25 (51%) больных группы А и 27 (32,5%) группы Б, отличия между группами статистически не значимы ($p=0,055$). Эндолимфатическую антибиотикотерапию получили 5 (6%) больных из группы Б, что можно объяснить наличием гнойных осложнений (абсцессов) у данной группы больных. Неoadьювантную терапию получили 25 (51%) больных из группы А и 36 (43,4%) – из группы Б ($p=0,37$).

Средняя продолжительность (медиана) операций в группе Б составила 130 (109-155) минут, как и в группе А – 130 (103-142) минут, различий между двумя группами выявлено не было ($p=0,44$). По количеству интраоперационных осложнений группы также не различались ($p=0,95$), что составило 9 (18%)

Таблица 4.6

Пред- и интраоперационная характеристика больных

	Группа А n = 49	Группа Б n = 83	р - уровень значимости
Предоперационные осложнения			
Наличие	25	27	НЗ
Отсутствие	24	56	
Эндолимфатическая терапия	0	5	^c НЗ
Неoadьювантная терапия			
Наличие	25	36	НЗ
Отсутствие	24	47	
^a Продолжительность операции	130 (103 - 142)	130 (109 - 155)	^b НЗ
Интраоперационные осложнения	9	17	НЗ
^a Интраоперационная кровопотеря	324 (234 - 432)	432 (324 - 478)	^b НЗ
ЕК-300М1			
Использован	35	28	<0,05
Не использован	14	55	
Вскрытие просвета мочевого пузыря			
Было	20	28	НЗ
Не было	29	55	
Резекция дополнительного органа			
Да	12	23	НЗ
Нет	37	60	
Обструктивные резекции	0	7	<0,05

^a - Медиана и межквартильный интервал

^b - U-критерий Манна-Уитни

^c - Критерий Фишера

НЗ - различия статистически не достоверны

случаев в группе А и 17 (20,5%) – в группе Б. Интраоперационная кровопотеря – 324 (234-432) мл и 432 (324-478) мл в группах А и Б, соответственно. В группе А в преобладающем большинстве была использована биологическая сварка мягких тканей – 35 (71,4%), в отличие от группы Б, где данный инструмент был использован лишь у 28 (33,7%) больных, что статистически значимо отличалось ($p < 0,05$). При резекциях прямой кишки в группе А было выполнено 20 (40,8%) резекций без вскрытия просвета и 29 (59,2%) резекций мочевого пузыря с его вскрытием, в группе Б – 28 (33,7%) и 55 (66,3%), соответственно ($p = 0,53$). Помимо резекции мочевого пузыря и прямой кишки дополнительно был резецирован один или более органов в 12 (24,5%) в группе А и в 23 (27,7%) случаях – в группе Б, по данному признаку группы также не различались ($p = 0,84$). Обструктивные резекции были выполнены лишь в 7 (8,4%) случаях в группе Б.

Патоморфологические данные представлены в Таблице 4.7. В гистологическом строении опухолей высокодифференцированная аденокарцинома доминировала в обеих группах и составила 26 (53,1%) и 50 (60,2%) в группах А и Б, соответственно ($p = 0,42$). Больные II стадией рака также составили большинство в группе А – 27 (55%) и Б – 59 (71,1%) и не отличались друг от друга ($p = 0,11$). По частоте истинной инвазии опухоли в стенку мочевого пузыря, которая была у 28 (57,1%) больных группы А и у 45 (54,2%) группы Б, нами также не было выявлено статистически значимой разницы между группами ($p = 0,88$). Было выполнено 42 (85,7%) радикальных операции в группе А и 65 (78,3%) – в группе Б, различий между двумя группами не обнаружено ($p = 0,41$). R0 границу резекции удалось достичь у 45 (91,8%) и 71 (85,5%) в группе А и Б, соответственно ($p = 0,42$).

Для определения факторов, которые могут потенциально повлиять на шансы развития осложнений, на первом этапе мы провели унивариантный анализ, данные о значимых переменных приведены в Таблице 4.8. Нами было выявлено что, при использовании аппарата биологической сварки мягких тканей (ЕК-300M1) шансы развития осложнений ($p < 0,001$) снижаются в 5 раз, ОШ (отношение шансов) = 0,2 (95% ДИ 0,09–0,44). Проксимальная локализация

опухоли в прямой кишке приводит почти к шестикратному ($p < 0,001$) повышению шансов развития послеоперационных осложнений, ОШ=5,8 (95% ДИ 2,48–13,51). Отсутствие выявленных осложнений опухоли, которые устанавливаются на предоперационном периоде (помимо инвазии опухоли прямой кишки в мочевой пузырь), также увеличивает шансы развития послеоперационных осложнений в 2 раза, ОШ = 2,2 (95% ДИ 1,05–4,46) ($p < 0,001$). Последнее утверждение может быть объяснено недостаточной диагностикой осложнений на предоперационном периоде.

Таблица 4.7

Патоморфологическая характеристика больных

	Группа А n = 49	Группа Б n = 83	p - уровень значимости
Степень дифференцировки			
G1	26	50	НЗ
G2	12	12	
G3	4	11	
G4	7	10	
Стадия заболевания			
II	27	59	^a НЗ
III	18	17	
IV	4	7	
Истинная инвазия опухоли	28	45	НЗ
Тип операции			
Радикальная	42	65	НЗ
Паллиативная	7	18	
Границы резекции			
R0 (отрицательная)	45	71	НЗ
R1,2 (положительная)	4	12	

^a - Критерий Фишера

НЗ - различия статистически не достоверны

G1 - высокодифференцированная аденокарцинома

G2 - умереннодифференцированная аденокарцинома

G3 - низкодифференцированная аденокарцинома

G4 - перстневидноклеточный или слизистый рак

При проведении мультивариантного анализа (биномиальная логистическая регрессия) все 132 больных были разделены случайным образом, причем в учебную модель вошли 110 (83%) больных, а в тестовую – 22 (17%). Изначально была построена нулевая модель с включением в нее 15 факторов. Затем был проведен отбор наиболее значимых факторов с использованием методики backward.

Таблица 4.8

**Унивариантный анализ факторов, влияющих на развитие
послеоперационных осложнений**

	Осложнения		ОШ (95% ДИ)	¹ p
	Группа А	Группа Б		
ЕК-300М1				
Использован	35	28	0,2 (0,09 - 0,44)	<0,001
Не использован	14	55	контрольный уровень - 1,00	
Локализация опухоли				
Проксимальная	26	72	контрольный уровень - 1,00	<0,001
Дистальная	23	11	5,79 (2,48 - 13,51)	
Предоперационные осложнения				
Наличие	25	27	контрольный уровень - 1,00	<0,001
Отсутствие	24	56	2,16 (1,05 - 4,46)	

¹ - p - уровень значимости

В итоге была получена учебная модель с наиболее значимыми факторами, в которую вошли следующие факторы: локализация опухоли, тип операции, предоперационные осложнения по поводу опухоли, использование сварки мягких тканей, а также стадия заболевания (модель адекватна $p < 0,0001$, AIC = 97,736). Далее проводилась проверка на ошибку неправильной классификации на учебной и тестовой моделях, которая составила 19,1% и 13,6%, соответственно, статистически значимо друг от друга не отличались ($p = 0,59$). В Таблице 4.9

представлены данные о результатах прогнозирования развития послеоперационных осложнений с включением наиболее значимых факторов на учебной и тестовой моделях. Чувствительность учебной модели составила 80,5% (95% ДИ 0,66–0,9), специфичность – 81,2 (95% ДИ 0,7–0,89), тестовой – 87,5% (95% ДИ 0,51–0,998) и 85,7% (95% ДИ 0,59–0,97), соответственно (Таблица 4.9). Чувствительность и специфичность на учебной и тестовой моделях не отличались ($p=0,98$). Для проверки адекватности модели был использован метод построения ROC-кривой (График 1), AUC = 88,6% (95% ДИ 0,82–0,95), полученное значение статистически значимо отличается от 0,5 на уровне $p<0,001$.

Таблица 4.9

Результаты прогнозирования развития послеоперационных осложнений с включением наиболее значимых факторов

	Учебная модель		Тестовая модель	
	Отсутствие осложнений	Наличие осложнений	Отсутствие осложнений	Наличие осложнений
Группа А	33	13	7	2
Группа Б	8	56	1	12

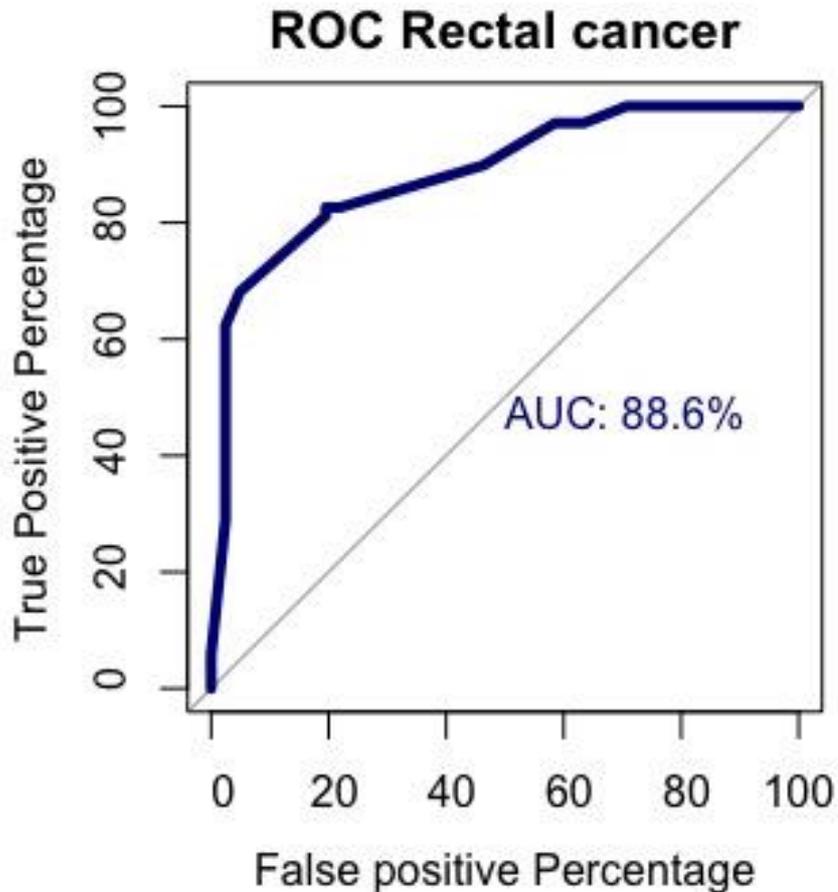


Рисунок 4.1. ROC-кривая для 5-и факторной модели прогнозирования риска развития послеоперационных осложнений у больных раком прямой кишки

В таблице 4.10 представлены данные мультивариантного анализа. Локализация опухоли в проксимальных отделах прямой кишки повышает шансы развития послеоперационных осложнений, ОШ – 141,7 (95% ДИ 27–1616). С одной стороны, это можно объяснить лишь бóльшим количеством случаев инвазии прямой кишки в мочевой пузырь. С другой же стороны, чрезбрюшная резекция прямой и сигмовидной кишки или наданальная резекция прямой кишки включает в себя формирование колоректального анастомоза, что может сопровождаться таким грозным осложнением, как несостоятельность швов анастомоза и, как следствие, перитониту, но в отдельных случаях может сопровождаться только повышением температуры или формированием абсцесса малого таза. При дистальных же локализациях в большинстве случаев

выполнялась брюшно-анальная резекция прямой кишки с демукозацией анального канала, что исключало развитие осложнений связанных с анастомозом, но в нескольких случаях был зафиксирован некроз низведенной кишки, для разрешения которого потребовалось повторное оперативное вмешательство (донизведение трансплантата на промежность), которое понадобилось лишь в 3 случаях. Радикальное оперативное вмешательство снижает шансы развития послеоперационных осложнений по сравнению с паллиативными, ОШ – 0,015 (95% ДИ 0,0008–0,14), однако под паллиативными, в основном, принимались случаи, где R0 граница резекции не была достигнута. Отсутствие предоперационных осложнений повышает шансы развития послеоперационных осложнений, ОШ = 3,1 (95% ДИ 1,1–8,8), что можно объяснить не отсутствием таковых, а недостаточной их диагностикой и, как следствие, отсутствием проведения эндолимфатической антибиотикотерапии. Использование биологической сварки мягких тканей достоверно снижает шансы развития послеоперационных осложнений ОШ = 0,02 (95% ДИ 0,002–0,1), что может быть объяснено снижением интраоперационной кровопотери.

Таблица 4.10

Мультивариантный анализ факторов, влияющих на развитие послеоперационных осложнений

	ОШ (95% ДИ)	¹ p
ЕК-300М1 использован	0,2 (0,09 - 0,44)	<0,001
Проксимальная локализация опухоли	141,7 (27-1616)	<0,001
Радикальная операция	0,015 (0,0008 - 0,14)	<0,001
IV стадия заболевания	0,017 (0,00075 - 0,2)	<0,01
Отсутствие предоперационных осложнений	3,1 (1,1 - 8,8)	<0,05

¹ p - уровень значимости

Больные с IV стадией заболевания имеют меньшие шансы развития послеоперационных осложнений по сравнению с больными II стадии, ОШ = 0,017 (95% ДИ 0,00075–0,2), т.к. обширные резекции мочевого пузыря и других органов при данной стадии не выполнялись, но границы R0 были достигнуты, что свидетельствует о меньшем распространении опухоли на окружающие органы.

4.2. Прогнозирование послеоперационных осложнений у больных раком ободочной кишки с инвазией в мочевой пузырь после комбинированных резекций

По аналогии с прогнозированием шансов развития послеоперационных осложнений у больных раком прямой кишки был проведен анализ для больных раком ободочной кишки. Из 194 больных раком прямой кишки, у 98 (50,5%) были зафиксированы осложнения I-IV степени по Clavien– Dindo [8], а также 3 (1,5%) летальных исхода или V степень осложнений по вышеупомянутой классификации. Для создания модели прогнозирования шансов развития послеоперационных осложнений I-IV стадии по Clavien– Dindo были исключены все летальные исходы, которые были описаны выше, следовательно, в группу больных без осложнений (группа А) вошли 96 (50,3%) больных, а с наличием таковых (группа Б) – 95 (49,7%), суммарно 191 больной. Характеристика пациентов представлена в Таблице 4.11. В группе А женщин было 47 (49%), мужчин – 49 (51%), а в группе Б – 39 (41,1%) и 56 (58,9%), соответственно, по гендерному признаку группы не различались ($p=0,34$). Средний возраст больных в группе А составил 64 (58-70) года, в группе Б – 63 (56-71) года, различия статистически не значимы ($p=0,72$). В подавляющем большинстве случаев опухоль локализовалась в сигмовидной кишке – 95 из 96 и 94 из 95 случаев в группе А и Б, соответственно. ССИ <3 в группе А составил 76 (79,2%), в группе Б – 73 (76,8%), группы друг от друга не отличалась ($p=0,83$).

Пред- и интраоперационная характеристика больных представлена в Таблице 4.12. На момент поступления в стационар кроме инвазии опухоли в

мочевой пузырь с дополнительными осложнениями были 45 (46,9%) больных группы А и 52 (53,7%) – группы Б, отличия между группами статистически не значимы ($p=0,35$), но эндолимфатическую антибиотикотерапию получили больше ($p=0,008$) больных из группы А – 18 (18,8%), чем из группы Б – 5 (5,3%). Неоадьювантную терапию получили 13 (13,5%) больных из группы А и 16 (16,8%) – из группы Б ($p=0,66$).

Таблица 4.11

Клиническая характеристика больных				
		Группа А	Группа Б	р - уровень
		n = 96	n = 95	значимости
Пол				
	мужской	49	56	НЗ
	женский	47	39	
^a Возраст		64 (58 - 70)	63 (56-71)	^b НЗ
Локализация опухоли				
	Сигмовидная кишки	95	94	НЗ
	Слепая кишка	1	1	
CCI				
	≥ 3	20	22	НЗ
	< 3	76	73	

^a – Медиана и межквартильный интервал

^b – U-критерий Манна-Уитни

CCI – Carlson Comorbidity Index

НЗ – различия статистически не достоверны

Средняя продолжительность (медиана) операций в группе Б составила 120 (105-154) минут, а в группе А – 152 (120-208) минуты, различий между двумя группами не выявлено ($p=0,053$). По количеству интраоперационных осложнений группы также не различались ($p=0,95$), что составило 8 (8,3%) случаев в группе А и 10 (10,5%) – в группе Б.

Таблица 4.12

Пред- и интраоперационная характеристика больных

	Группа А n = 96	Группа Б n = 95	р - уровень значимости
Предоперационные осложнения			
Наличие	45	52	НЗ
Отсутствие	51	43	
Эндолимфатическая терапия	18	5	<0,05
Неoadьювантная терапия			
Наличие	13	16	НЗ
Отсутствие	83	79	
^a Продолжительность операции	152 (120 - 208)	120 (105 - 154)	<0,05
Интраоперационные осложнения	8	10	НЗ
^a Интраоперационная кровопотеря	421 (350 - 456)	320 (250 - 352)	^b <0,05
Использован	0	79	<0,05
Не использован	96	16	
Вскрытие просвета мочевого пузыря			
Было	69	59	НЗ
Не было	27	36	
Резекция дополнительного органа			
Да	35	36	НЗ
Нет	61	59	
Обструктивные резекции	8	5	НЗ

^a – Медиана и межквартильный интервал

^b – U-критерий Манна-Уитни

НЗ – различия статистически не достоверны

Интраоперационная кровопотеря была больше в группе А – 421 (350-456) мл, чем в группе Б – 320 (250-352), различия статистически достоверны ($p < 0,001$), однако клинически данная разница не значима. Биологическая сварка мягких тканей была использована у 79 (83,2%) больных в группе Б.

При резекциях прямой кишки в группе А было выполнено 27 (28,1%) резекций без вскрытия просвета и 69 (71,9%) резекций мочевого пузыря с его вскрытием, в группе Б – 36 (37,8%) и 59 (62,1%), соответственно ($p = 0,2$). Помимо резекции мочевого пузыря и прямой кишки дополнительно был резецирован один или более органов у 35 (36,5%) в группе А и в 36 (61%) случаях – в группе Б, по данному признаку группы также не различались ($p = 0,96$). Обструктивные резекции были выполнены лишь у 8 (8,3%) больных в группе А и у 5 (5,3%) в группе Б ($p = 0,62$).

Патоморфологические данные представлены в Таблице 4.13. В гистологическом строении опухолей высокодифференцированная аденокарцинома доминировала в обеих группах и составила 70 (72,9%) и 52 (54,7%) в группах А и Б, соответственно, но в группе Б преобладала умеренно дифференцированная аденокарцинома – 23 (24,2%) по сравнению с группой А – 3 (3,1%), в целом по гистологической структуре было найдено достоверное различие ($p = 0,0001$). Больные II стадией рака также составили большинство в группе А – 62 (64,6%) и Б – 68 (71,6%) и не отличались друг от друга ($p = 0,58$). По частоте истинной инвазии опухоли в стенку мочевого пузыря, которая была у 42 (43,8%) больных группы А и у 52 (54,7%) группы Б, нами также не было выявлено статистически значимой разницы между группами ($p = 0,17$). Было выполнено 76 (79,2%) радикальных операций в группе А и 79 (83,1%) – в группе Б, различий между двумя группами не обнаружено ($p = 0,6$). R0 границу резекции удалось достичь у 85 (88,5%) и 90 (94,7%) в группе А и Б, соответственно ($p = 0,2$). При проведении унивариантного анализа выяснилось, что только эндолимфатическая антибиотикотерапия в 4 раза снижает риск развития послеоперационных осложнений, ОШ=0,24 (95% ДИ 0,09–0,68), а также

увеличение кровопотери приводит к снижению развития послеоперационных осложнений – 113 (95% ДИ 95–140) .

Таблица 4.13

Патоморфологическая характеристика больных

	Группа А n = 96	Группа Б n = 95	р - уровень значимости
Степень дифференцировки			
G1	70	52	
G2	3	23	<0,05
G3	13	10	
G4	10	10	
Стадия заболевания			
II	62	68	
III	20	16	НЗ
IV	14	11	
Истинная инвазия опухоли	42	52	НЗ
Тип операции			
Радикальная	76	79	НЗ
Паллиативная	20	16	
Границы резекции			
R0 (отрицательная)	85	90	НЗ
R1,2 (положительная)	11	5	

G1 - высокодифференцированная аденокарцинома

G2 - умереннодифференцированная аденокарцинома

G3 - низкодифференцированная аденокарцинома

G4 - перстневидноклеточный или слизистый рак

НЗ - различия статистически не достоверны

При проведении мультивариантного анализа (биномиальная логистическая регрессия) все 191 больной были разделены случайным образом, причем в

учебную модель вошли 158 (82,7%) больных, а в тестовую – 33 (17,3%). Изначально была построена нулевая модель с включением в нее одного зависимого фактора и 15 независимых факторов. Затем был проведен отбор наиболее значимых факторов с использованием методики backward. В итоге была получена учебная модель с наиболее значимыми факторами, в которую вошли следующие факторы: ССИ, предоперационные осложнения по поводу опухоли, эндолимфатическая антибиотикотерапия, интраоперационная кровопотеря, гистологическая структура опухоли и резекция дополнительного органа (модель адекватна $p < 0,0001$, AIC = 166,2). Далее проводилась проверка на ошибку неправильной классификации на учебной и тестовой моделях, которая составила 21,5% и 24,2%, соответственно, статистически значимых различий не обнаружено ($p = 0,77$). Чувствительность учебной модели составила 81,5% (95% ДИ 0,72–0,89), специфичность – 75,3 (95% ДИ 0,65–0,84), тестовой – 86,7% (95% ДИ 0,51–0,998) и 66,7% (95% ДИ 0,59–0,97), соответственно. В Таблице 4.14 представлены данные о результатах прогнозирования развития послеоперационных осложнений с включением наиболее значимых факторов на учебной и тестовой моделях. Чувствительность и специфичность на учебной и тестовой моделях не отличались ($p = 0,49$). Для проверки адекватности модели был использован метод построения ROC-кривой (Рисунок 4.2), AUC=85,2% (95% ДИ 0,79–0,92), полученное значение статистически значимо отличается от 0,5 на уровне $p < 0,001$.

Таблица 4.14

Результаты прогнозирования развития послеоперационных осложнений с включением наиболее значимых факторов

	Учебная модель		Тестовая модель	
	Отсутствие осложнений	Наличие осложнений	Отсутствие осложнений	Наличие осложнений
Группа А	66	19	13	6
Группа Б	15	58	2	12

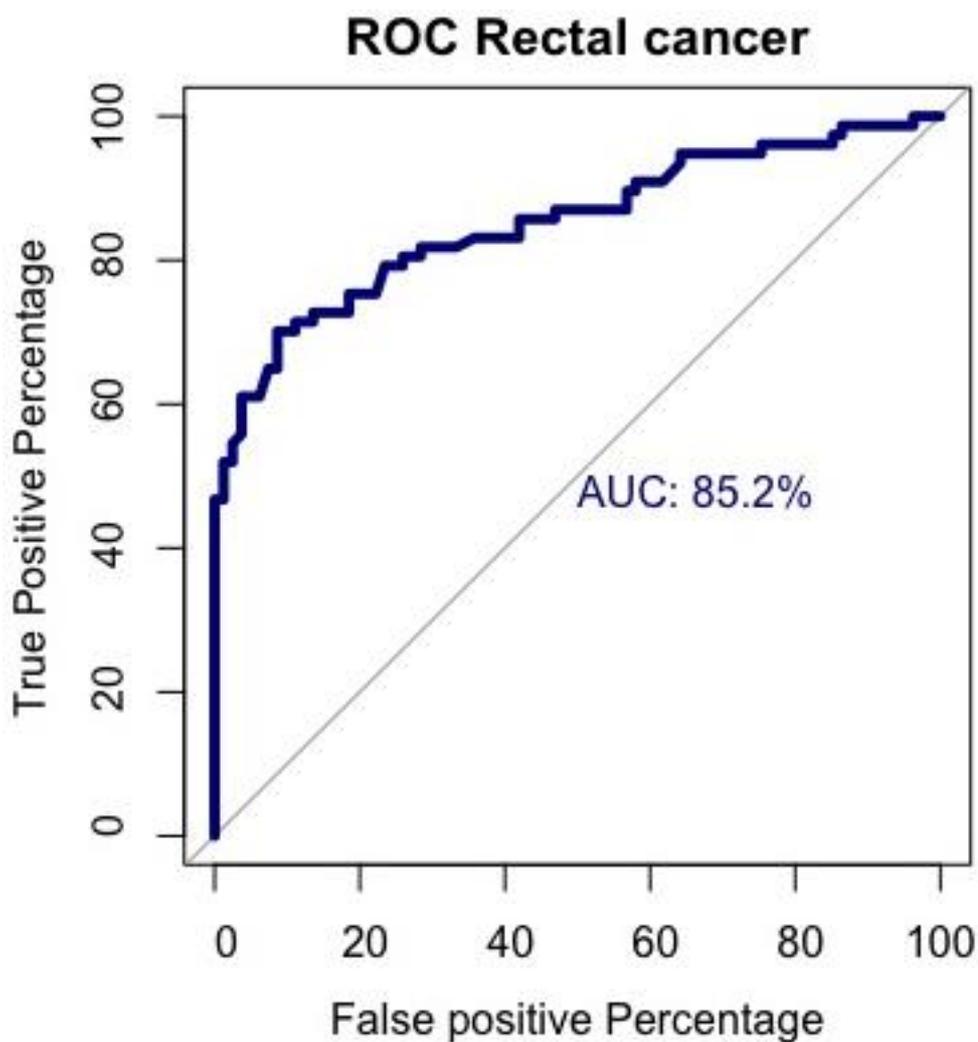


Рисунок 4.2. ROC-кривая для 6-и факторной модели прогнозирования риска развития послеоперационных осложнений у больных раком прямой кишки

Данные мультивариантного анализа представлены в Таблице 4.15. Наличие более трех баллов по ССИ не увеличивает шансы развития послеоперационных осложнений, ОШ – 0,38 (95% ДИ 0,16–0,88). Наличие предоперационных осложнений, которые связаны с опухолью, повышают риск развития послеоперационных осложнений, ОШ=2,1 (95% ДИ 1,03–4,34). Использование эндолимфатической антибиотикотерапии снижает шансы развития послеоперационных осложнений ОШ=0,13 (95% ДИ 0,03–0,47). Интраоперационная кровопотеря, возможно, снижает шансы развития осложнений, ОШ=0,99 (95% ДИ 0,98–0,99), но если брать во внимание, что

разница в кровопотере была лишь значимой статистически, а не клинически, и доверительный интервал стремится к 1, то вероятнее всего данный фактор не влияет на развитие осложнений у данной категории больных. Умеренно дифференцированная аденокарцинома увеличивает шансы развития послеоперационных осложнений в сравнении с высоко- и низкодифференцированной, а также слизистым и перстневидно-клеточным раком, ОШ = 17 (95% ДИ 3,87–113,8). Изолированная резекция ободочной кишки и мочевого пузыря снижает шансы развития послеоперационных осложнений в сравнении с дополнительной резекцией одного или двух органов, ОШ=0,33 (95% ДИ 0,15–0,71)

Таблица 4.15

Мультивариантный анализ факторов, влияющих на развитие послеоперационных осложнений

	ОШ (95% ДИ)	¹ p
CCI 3>	0,38 (0,16 - 0,88)	<0,05
Наличие предоперационных осложнений	2,1 (1,03 - 4,35)	<0,05
Наличие эндолимфатической антибиотикотерапии	0,13 (0,03 - 0,47)	<0,01
Кровопотеря	0,99 (0,98 - 0,99)	<0,0001
Умеренная дифференцировка опухоли в сравнении с высокой	17 (3,87 - 113,8)	<0,001
Изолированная резекция ободочной кишки и мочевого пузыря без дополнительной резекции других органов	0,33 (0,14 - 0,71)	<0,01

¹– p – уровень значимости

Выводы к разделу

Больные раком прямой и ободочной кишки с инвазией в мочевой пузырь имеют как схожие, так и различные послеоперационные осложнения. По наличию двух и более сопутствующих заболеваний доминировала группа больных раком прямой кишки – 54 (39,7%) над группой ободочной кишки – 53 (27,3%) больных ($p < 0,05$). Группы рака прямой и ободочной кишки отличались по наличию предоперационных осложнений, связанных с опухолью, и встречались чаще при раке ободочной кишки у 97 (50%) больных, чем при раке прямой кишки – 53 (39%) больных, соответственно ($p = 0,06$). Частичная кишечная непроходимость преобладала ($p < 0,05$) в группе рака прямой кишки, а сочетание частичной кишечной непроходимости и абсцесса либо коло-везикального свища и абсцесса, доминировали ($p < 0,05$) при раке ободочной кишки. Логично, использование эндолимфатической антибиотикотерапии наиболее часто было использовано при раке ободочной кишки у 23 (11,9%) больных, чем при раке прямой кишки у 4 (2,9%) больных ($p < 0,05$). Неoadьювантная (химио-, лучевая либо их сочетание) терапия применялась чаще ($p < 0,05$) при раке прямой кишки, что связано с мировыми стандартами лечения у данной группы больных, но это факт стоит учитывать лишь для опухолей дистальной локализации (средне- и нижеампулярный отделы), в нашем же исследовании подавляющее большинство составили опухоли проксимальной локализации, что объясняет ее применение лишь у 64 (47,8%) больных данной группы. Интраоперационных осложнений было выявлено статистически больше ($p = 0,04$) при раке прямой кишки которые составили 28 (20,6%) случаев. Перфорация опухоли прямой кишки чаще была выявлена при раке прямой кишки ($p < 0,05$), что можно объяснить техническими трудностями при мобилизации органокомплекса, как правило, в узком мужском тазу. Преобладание ($p < 0,05$) интраоперационного вскрытия параколического абсцесса во время операции при раке ободочной кишки по сравнению с параректальным, вероятнее всего, связано с бóльшим количеством данного в группе больных раком ободочной кишки.

При внутригрупповом анализе больных раком прямой кишки с инвазией в мочевой пузырь после комбинированных резекций была построена модель прогнозирования из 5 факторов, которые существенно влияют на развитие осложнений при раке прямой кишки (проверка на ошибку неправильной классификации на учебной и тестовой моделях – 19,1% и 13,6%, соответственно, $p=0,59$), $AUC=88,6\%$ (95% ДИ 0,82–0,95). Локализация опухоли в проксимальных отделах прямой кишки повышает шансы развития послеоперационных осложнений, ОШ – 141,7 (95% ДИ 27–1616). Радикальное оперативное вмешательство снижает шансы развития послеоперационных осложнений, ОШ – 0,015 (95% ДИ 0,0008–0,14). Отсутствие предоперационных осложнений повышает риск развития послеоперационных осложнений, ОШ=3,1 (95% ДИ 1,1–8,8). Использование биологической сварки мягких тканей достоверно снижает шансы развития послеоперационных осложнений ОШ=0,02 (95% ДИ 0,002–0,1). Больные с IV стадией заболевания имеют меньшие шансы развития осложнений по сравнению с больными II стадии, ОШ=0,017 (95% ДИ 0,00075–0,2).

Анализируя факторы влияния на шансы развития осложнений при раке ободочной кишки, была построена модель прогнозирования из 6 факторов, которые существенно влияют на развитие осложнений при раке ободочной кишки (проверка на ошибку неправильной классификации на учебной и тестовой моделях – 21,5% и 24,2%, соответственно, $p=0,77$), $AUC=85,2\%$ (95% ДИ 0,79–0,92). Наличие более трех баллов по индексу коморбидности не увеличивает шансы развития послеоперационных осложнений, ОШ – 0,38 (95% ДИ 0,16–0,88), что оправдывает выполнение комбинированных оперативных вмешательств даже у пациентов с высоким индексом коморбидности. Наличие предоперационных осложнений, которые связаны с опухолью, повышают риск развития послеоперационных осложнений, ОШ=2,1 (95% ДИ 1,03–4,34). Использование эндолимфатической антибиотикотерапии снижает шансы развития послеоперационных осложнений ОШ=0,13 (95% ДИ 0,03–0,47). Интраоперационная кровопотеря, снижает шансы развития послеоперационных осложнений, ОШ = 0,99 (95% ДИ 0,98–0,99). Умереннодифференцированная

аденокарцинома увеличивает шансы развития послеоперационных осложнений в сравнении с высоко- и низко дифференцированной, а также слизистым и перстневидно-клеточным раком, ОШ=17 (95% ДИ 3,8–113,8). Изолированная резекция ободочной кишки и мочевого пузыря снижает шансы развития послеоперационных осложнений в сравнении с дополнительной резекцией одного или двух органов, ОШ=0,33 (95% ДИ 0,15– 0,71).

ГЛАВА 5

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ С ИНВАЗИЕЙ В МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННЫХ РЕЗЕКЦИЙ. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФУНКЦИИ ВЫЖИВАНИЯ

Изучение выживаемости онкологических больных является основным методом оценки эффективности проведенного лечения. Учитывая длительный временной промежуток, в течение которого производилось изучение выживаемости, нами была оценена не только 5-летняя выживаемость, но и 10-, 15-, 20-летняя выживаемость. Анализируя 5-летнюю выживаемость, нами было обнаружено, что 106 больных из 330 выбыли из-под наблюдения в течение первых пяти лет, соответственно, пятилетняя выживаемость была оценена на 224 (67,9%) больных, в последующие 5 лет (10-летняя выживаемость) выбыли еще 29 больных, анализ проводился на 195 (59,1%) больных, 15-летняя выживаемость 17 и 178 (53,9%), соответственно, и 20-летняя выживаемость – 14 и 164 (49,7%), соответственно. Минимальный срок, который был прослежен за больными, составил 1 месяц, максимальный – 341 месяц, медиана – 38,5 месяца.

За все время наблюдения было зафиксировано 163 (49,4%) летальных исхода. Общая выживаемость представлена в Таблице 5.1, рисунке 5.1. Медиана выживаемости составила 69 (95% ДИ 52-90) месяцев.

Местный рецидив развился у 22 (6,7%) больных в сроки от 4 до 72 месяцев. Отдаленные метастазы развились у 21 (6,4%) больного, причем сочетание местного и метастатического продолжения болезни было зафиксировано в 4 (1,2%) случаях. Медиана безрецидивной выживаемости составила 58 (95% ДИ 44-78) месяцев. Данные о безрецидивной выживаемости представлены в Таблице 5.2 и на Рисунке 5.2.

Общая выживаемость больных раком толстой кишки

Выживаемость	Процент выживших (95% ДИ)
1-годичная	89,6 (86,2 - 93,2)
3-летняя	67,3 (62 - 73,1)
5-летняя	52,7 (46,9 - 59,2)
10-летняя	38,2 (32,1 - 45,3)
15-летняя	29,3 (23 - 37,3)
20-летняя	25,1 (18,1 - 34,8)

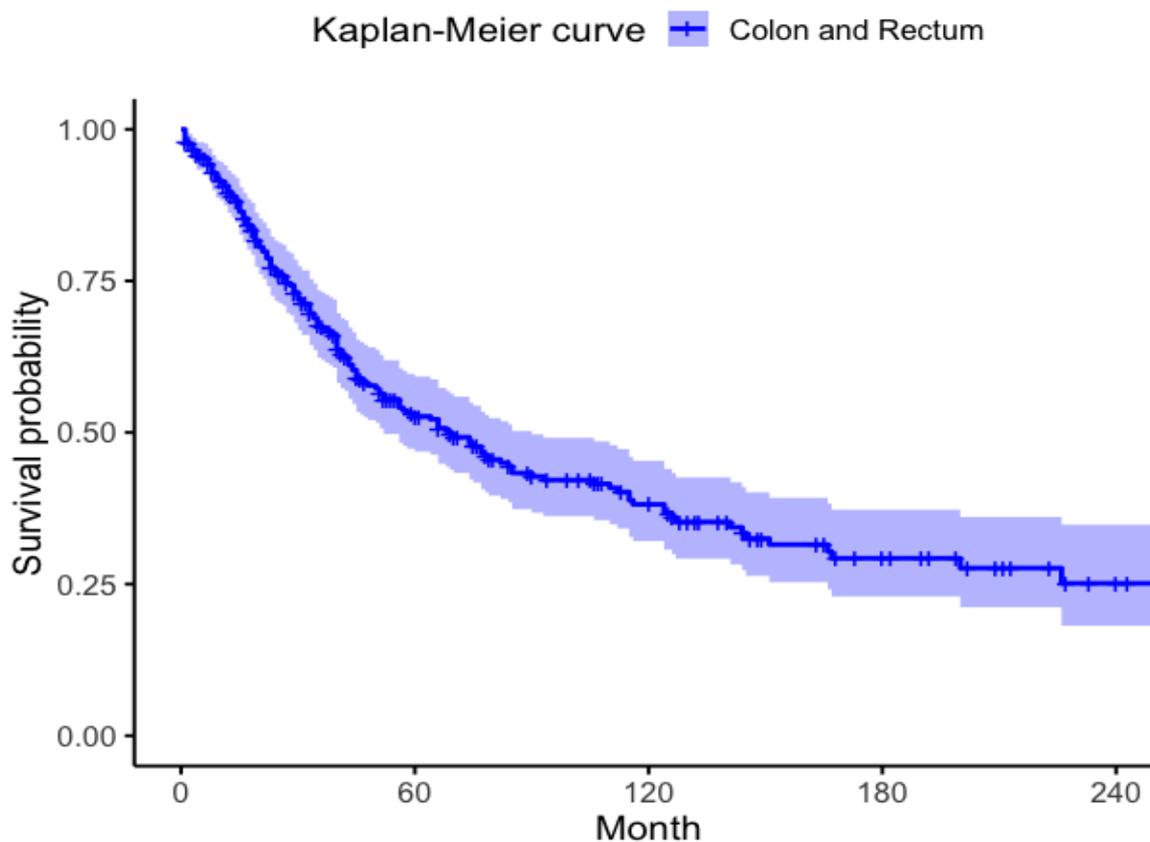


Рисунок 5.1. Общая кривая выживаемости для толстой кишки

Безрецидивная выживаемость больных раком толстой кишки

Выживаемость	Процент выживших (95% ДИ)
1-годичная	84,2 (80 - 88)
3- летняя	61,4 (55,9 - 67,4)
5 - летняя	49,5 (43,8 - 56)
10 - летняя	36,2 (30 - 43,2)
15- летняя	28,5 (22,4 - 36,2)
20 - летняя	24,1 (17,2 - 33,8)

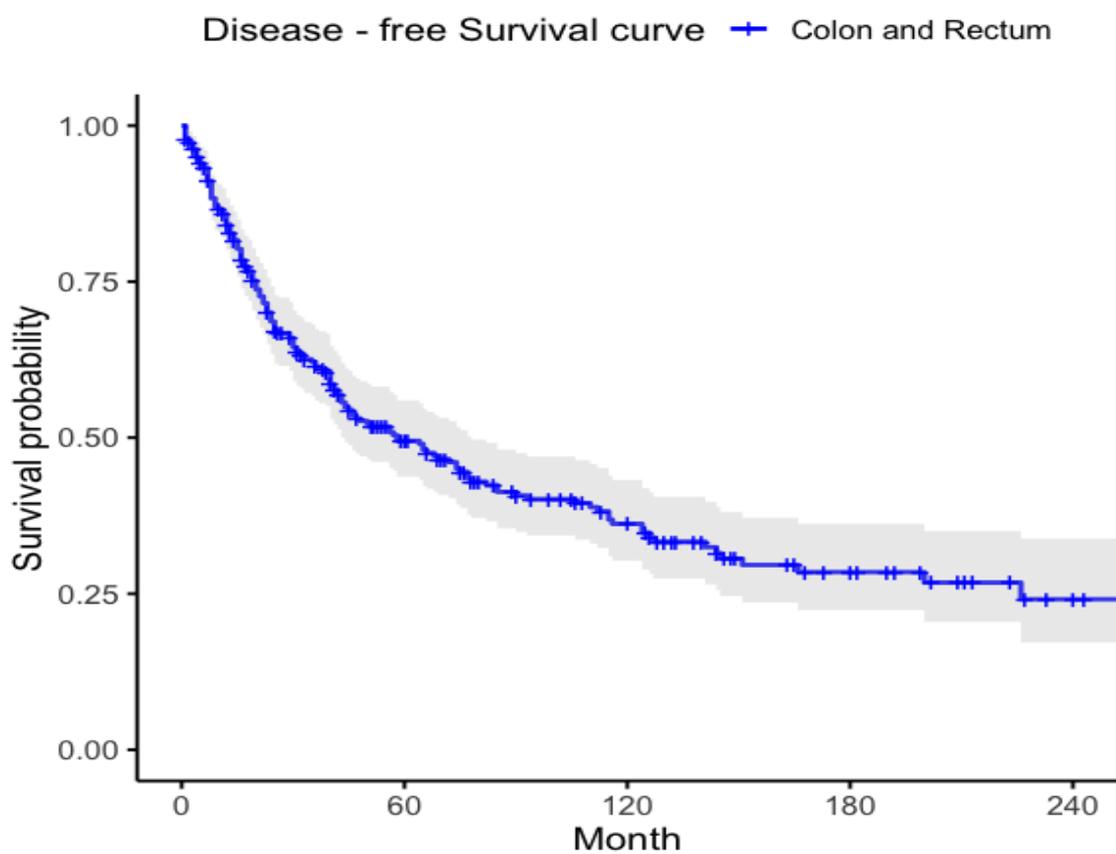


Рисунок 5.2. Безрецидивная выживаемость больных раком прямой кишки с инвазией в мочевого пузырь

При дальнейшем анализе было проведено сравнение выживаемости в зависимости от различных факторов. Достоверных различий в выживаемости не было найдено при ее сравнении по следующим факторам: пол, возраст (больше либо меньше медианы), ССИ (≤ 3 либо ≥ 3), локализация опухоли (прямая либо ободочная кишка), неадьювантная терапия (наличие или отсутствие), адьювантная терапия (наличие или отсутствие), годы операции (с 1986 по 2001 по сравнению с 2002 по 2015), степень дифференцировки опухоли, вид резекции мочевого пузыря (резекция стенки пузыря без вскрытия просвета по сравнению с его вскрытием), истинная инвазия в стенку мочевого пузыря. Учитывая вышесказанное, выполнение комбинированных резекций толстой кишки с инвазией в мочевой пузырь оправдано у данной категории больных, не смотря на то, что основной контингент составили люди пожилого и старческого возраста, с высоким индекс коморбидности.

Нами также были обнаружены факторы, по которым выживаемость отличалась. Унивариантный анализ факторов представлен в Таблице 5.3. Медиана продолжительности жизни у больных с первично-восстановительными операциями составила 74 (95% ДИ 56–112) месяца, что на 30 месяцев больше (log-rank $p=0,045$) по сравнению с обструктивными резекциями – 44 (95% ДИ 23–115). Радикальное оперативное лечение значительно увеличивает выживаемость больных, медиана продолжительности жизни – 115 (95% ДИ 82–145) месяцев, а при паллиативных – 25 (95% ДИ 20–35) месяцев (log-rank $p<0,0001$). Отсутствие осложнений либо развитие клинически незначимых осложнений I-II степени по Clavien–Dindo являются предикторами лучшей выживаемости по сравнению с осложнениями III-IV степени (log-rank $p=0,0014$), медианы выживаемости составили 82 (95% ДИ 66–144), 66 (95% ДИ 48–124), 36 (95% ДИ 15–116) месяцев, соответственно. Положительные границы резекции значительно снижают выживаемость больных раком толстой кишки с инвазией в мочевой пузырь (log-rank $p<0,0001$), медиана при R0 резекции составила 84 (95% ДИ 68–124), а при R+ резекции – 29 (95% ДИ 21–39) месяцев. Выживаемость у больных

IV стадией значимо меньше по сравнению со II и III стадиями (log-rank $p < 0,0001$).

Выживаемость по стадиям представлена на Рисунке 5.3.

Таблица 5.3

Унивариантный анализ факторов, которые влияют на выживаемость больных раком прямой кишки с инвазией в мочевой пузырь

	5- летняя	10- летняя	15- летняя	20- летняя	p-value*
Вид операции					
Первично-восстановительная	54,5	40,4	31,1	25,9	0,045
Обструктивная	31,6	15,8	0	0	
Тип операции					
Радикальная	64,3	47,8	37,8	32,5	<0,0001
Паллиативная	8,12	0	0	0	
Осложнения по Clavien - Dindo					
Отсутствие	58,3	41,9	37,4	30,2	0,0014
I-II	51,9	39,1	20,3	0	
III-IV	31,8	18,2	0	0	
Границы резекции					
R0	58,8	42,8	33,9	29,1	<0,0001
R+	6,7	3,3	0	0	
Стадия заболевания					
II	58,4	43,9	33,5	26,5	<0,0001
III	60,2	42,4	31,4	0	
IV	7,7	0	0	0	
Резекция дополнительного органа					
мочевой пузырь	56	43,4	33,2	25,5	0,012
мочевой пузырь и дополнительный орган	45,9	28,2	21,7	0	

* – log-rank test

Все данные указаны в процентах

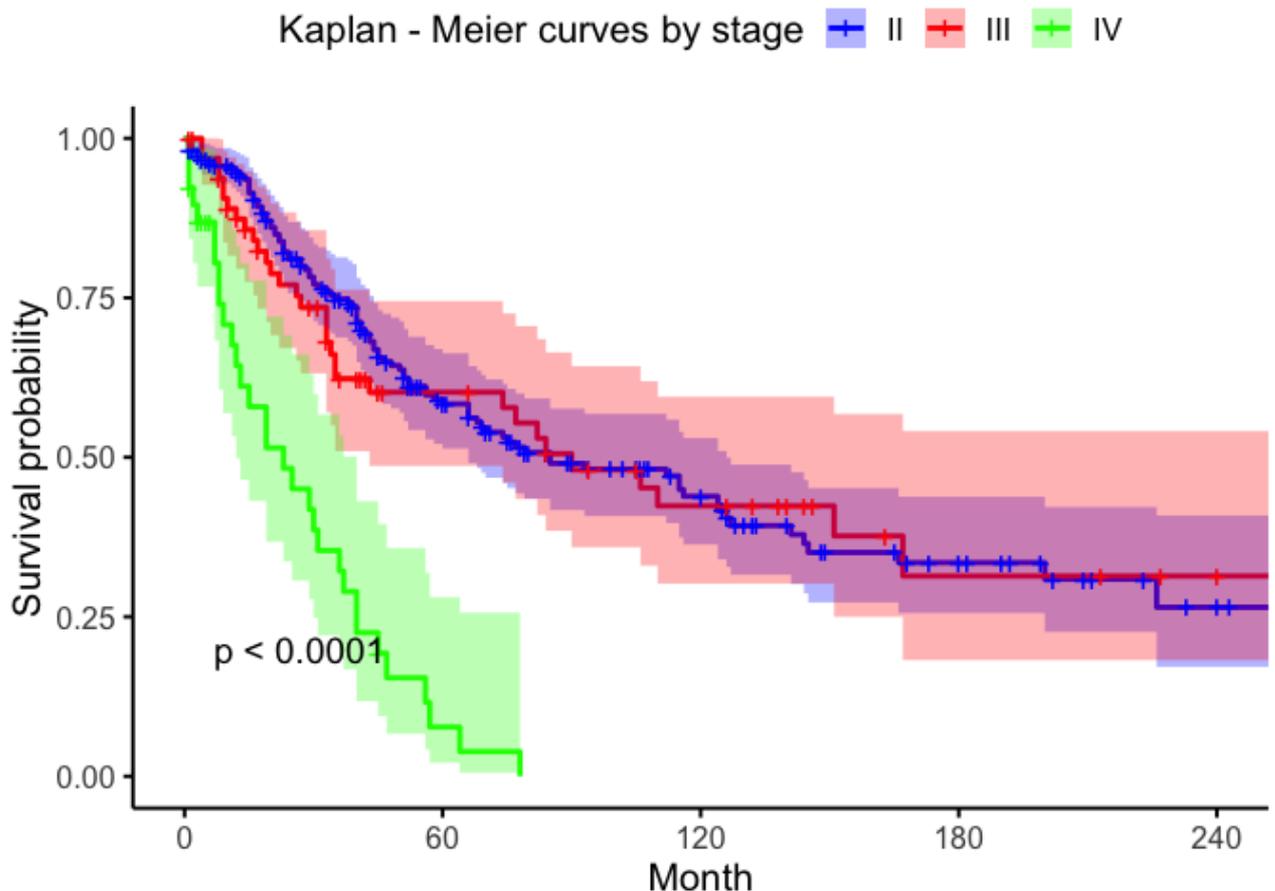


Рисунок 5.3. Выживаемость больных раком толстой кишки с инвазией в мочевой пузырь по стадиям

Резекция дополнительного органа, за исключением мочевого пузыря, также снижает выживаемость больных (log-rank $p=0,012$), медианы выживаемости составили 90 (95% ДИ 57–141) месяцев для комбинированной резекции только толстой кишки и мочевого пузыря и 46 (95% ДИ 36–70) месяцев для комбинированной резекции толстой кишки и мочевого пузыря с дополнительной резекцией других органов.

Для определения влияния различных факторов на функцию выживания был выполнен многофакторный регрессионный анализ Кокса. В качестве предикторов, которые влияют на функцию выживания, были включены: пол, возраст, ССИ, локализация опухоли, неoadъювантная терапия, адъювантная терапия, годы операции, степень дифференцировки опухоли, вид резекции

мочевого пузыря, истинная инвазия в стенку мочевого пузыря, вид операции, тип операции, осложнения по Clavien-Dindo, границы резекции, стадия заболевания и резекция дополнительного органа. Затем был проведен отбор наиболее значимых 8 факторов с использованием методики backward. В итоге была получена модель с наиболее значимыми факторами, в которую вошли: возраст, пол, ССИ, тип операции, послеоперационные осложнения, степень дифференцировки опухоли, резекция дополнительного органа, истинная инвазия опухоли (тест отношения правдоподобия = 96,72, $p=8e-16$). Данные мультивариантного анализа представлены в Таблице 5.4.

С увеличением возраста шансы развития смерти увеличиваются, ОШ = 1,04 (95% ДИ 1,02-1,07), $p=0,0003$. Мужской пол, возможно, подвержен бóльшим шансам развития смерти, ОШ=1,37 (0,96–1,97), но разница статистически не значима ($p=0,085$). ССИ>3 возможно не приводит к ухудшению выживаемости, ОШ=0,63 (95% ДИ 0,37–1,07), $p=0,085$. Радикальное оперативное вмешательство снижает шансы развития смерти в 5 раз, ОШ=0,21 (0,15–0,31), $p<0,0001$. Развитие послеоперационных осложнений III-IV стадии по Clavien–Dindo приводят к двукратному увеличению шансов развития смерти, ОШ=2,05 (95% ДИ 1,27–3,29), $p=0,003$. Перстневидноклеточная или муцинозная карцинома в 2 раза реже приводила к развитию смерти по сравнению с высокодифференцированной аденокарциномой, ОШ=0,46 (0,25–0,81), $p=0,0081$. Комбинированная резекция толстой кишки и мочевого пузыря без резекции дополнительных органов снижает шансы развития смерти, ОШ=0,67 (0,47–0,95), $p=0,02$. Истинная инвазия опухоли может повышать шансы развития смерти, ОШ = 1,03 (95% ДИ 0,94–1,79), $p=0,1$.

Таблица 5.4

Мультивариантный анализ выживаемости больных раком прямой кишки с инвазией в мочевой пузырь

		ОШ (95% ДИ)	¹ p
Возраст		1,04 (1,02 - 1,07)	0,0003
Пол	Женский	1 (Контрольный уровень)	0,085
	Мужской	1,37 (0,96 - 1,97)	
CCI	CCI 3≤	1 (Контрольный уровень)	0,085
	CCI 3>	0,63 (0,37 - 1,07)	
Тип операции	Радикальная	0,21 (0,15 – 0,31)	<0,0001
	Паллиативная	1 (Контрольный уровень)	
Осложнения по Clavien-Dindo	Отсутствие	1 (Контрольный уровень)	0,4
	I-II	1,16 (0,82 - 1,64)	
	III-IV	2,05 (1,27 - 3,29)	
Степень дифференцировки опухоли	Высоко	1 (Контрольный уровень)	0,08
	Умеренно	0,62 (0,37 - 1,06)	
	Низко	0,99 (0,6 - 1,64)	
	Перстневидноклеточный или муцинозный рак	0,46 (0,25 - 0,81)	0,0081
Резекция дополнительного органа	Да	1 (Контрольный уровень)	0,02
	Нет	0,67 (0,47 - 0,95)	
Истинная инвазия опухоли	Да	1,03 (0,94 - 1,79)	0,1
	Нет	1 (Контрольный уровень)	
¹ p-уровень значимости			

5.1. Отдаленные результаты лечения больных раком прямой кишки с инвазией в мочевого пузыря после комбинированных резекций.

Прогнозирование функции выживания

Несмотря на тот факт, что выживаемость при раке прямой и ободочной кишки не отличалась, нами был проведен отдельно внутригрупповой анализ выживаемости при раке прямой кишки и при раке ободочной кишки. При анализе 5-летней выживаемость из-под наблюдения выбыли 37 больных, соответственно, выживаемость была оценена на 99 (72,8%) больных, 10-летняя выживаемость была оценена на 87 (64%). Минимальный срок наблюдения составил 1 месяц, максимальный – 329 месяцев, медиана – 40 месяцев.

За все время наблюдения было зафиксировано 68 (50%) летальных исходов. Общая выживаемость представлена в Таблице 5.5, Рисунке 5.4. Медиана выживаемости составила 70 (95% ДИ 45–124) месяцев.

Таблица 5.5

Общая выживаемость больных раком прямой кишки

Выживаемость	Процент выживших (95% ДИ)
1-годичная	91,4 (86,6 - 96,4)
3- летняя	67,6 (59,6 - 76,7)
5 - летняя	51,5 (42,8 - 61,9)
10 - летняя	40 (30,9 - 51,8)

Местный рецидив развился у 9 (6,6%) больных в сроки от 9 до 58 месяцев. Отдаленные метастазы развились у 12 (8,8%) больных в сроки от 5 до 52 месяцев, причем сочетание местного и метастатического продолжения болезни было зафиксировано в 3 (2,2%) случаях. Медиана безрецидивной выживаемости составила 58 (95% ДИ 42–124) месяцев. Данные о безрецидивной выживаемости представлены в Таблице 5.6 и на Рисунке 5.5.

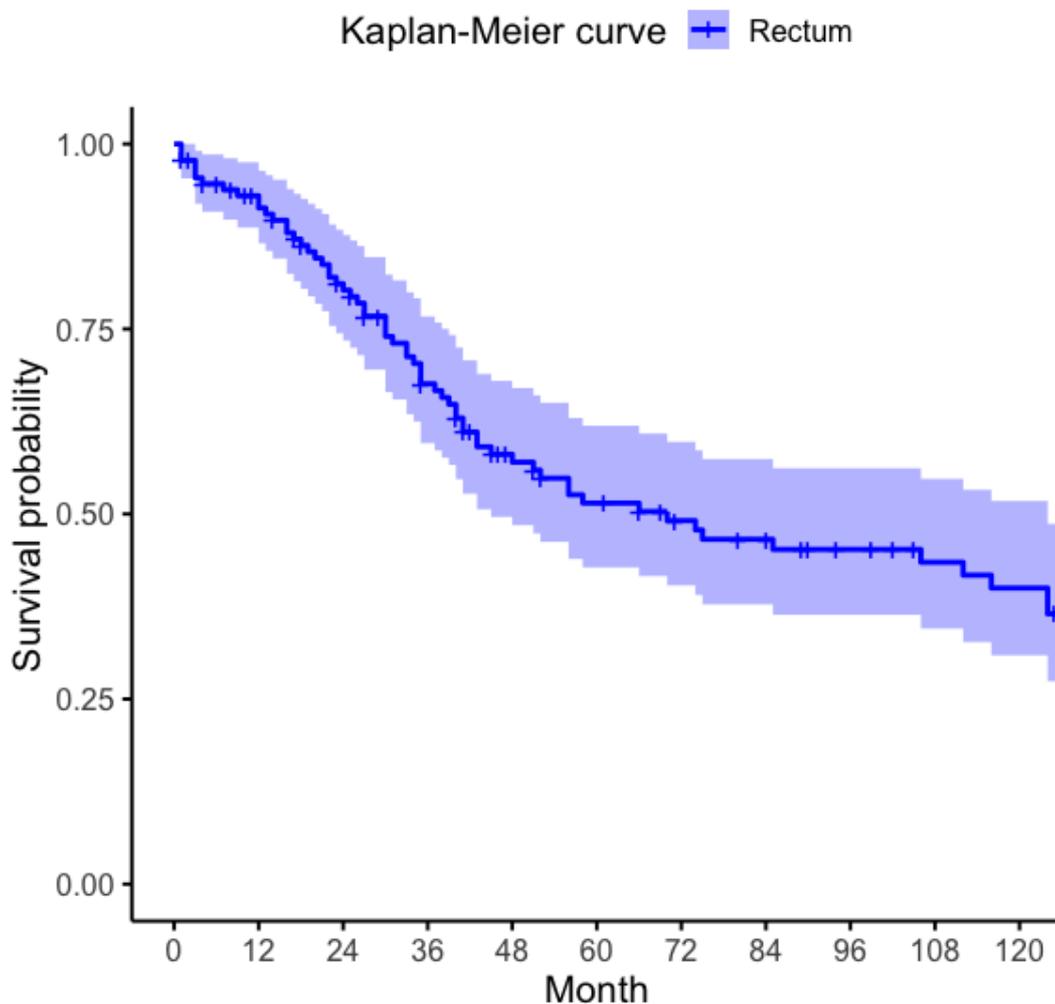


Рисунок 5.4. Общая выживаемость больных раком прямой кишки с инвазией в мочевого пузыря

Таблица 5.6

Безрецидивная выживаемость больных раком прямой кишки с инвазией в мочевого пузыря

Выживаемость	Процент выживших (95% ДИ)
1-годичная	90,5 (85,6 - 95,8)
3-летняя	65,7 (57,6 - 75)
5-летняя	49,5 (40,8 - 60)
10-летняя	39,1 (30 - 50,9)

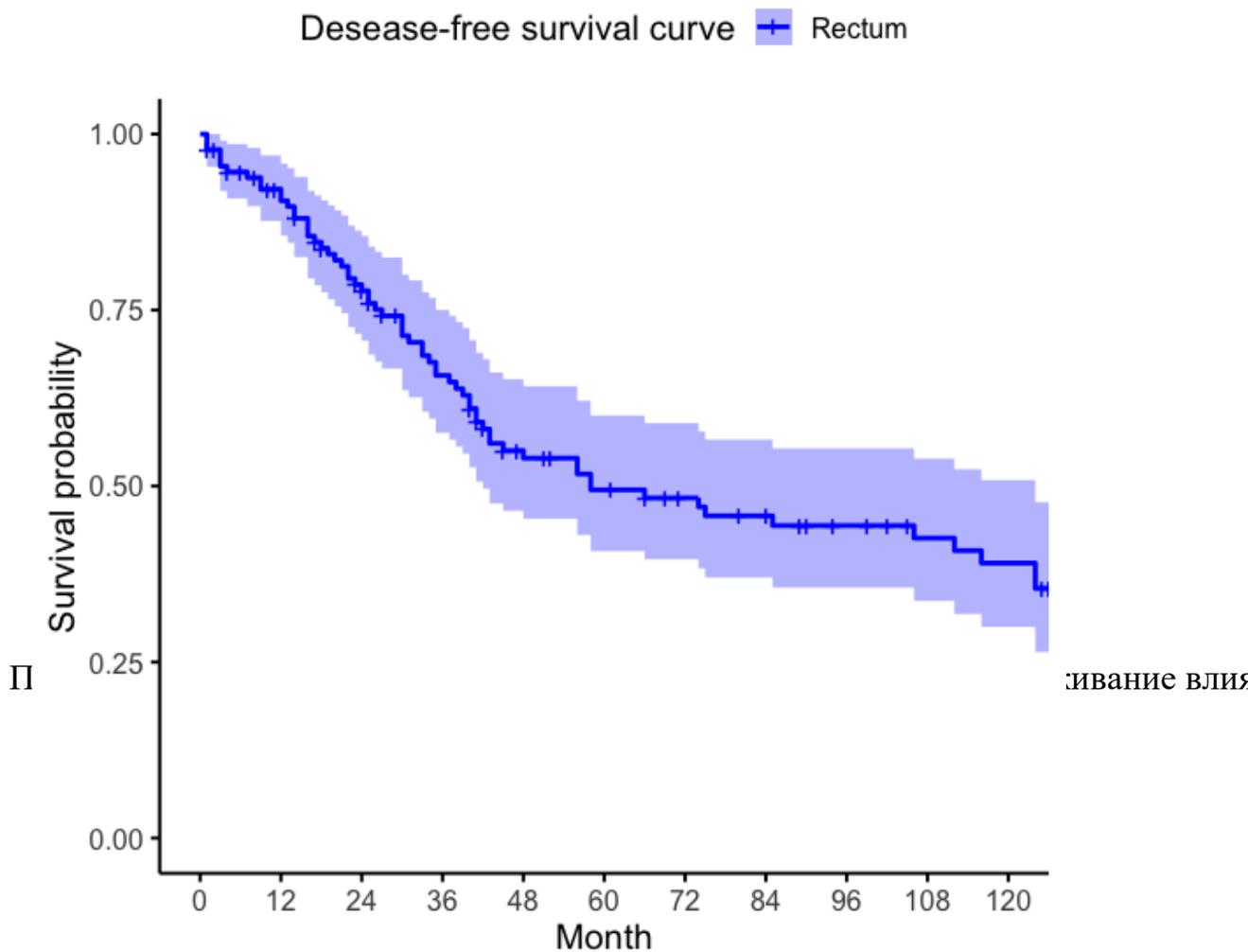


Рисунок 5.5. Кривая безрецидивной выживаемость больных раком прямой кишки с инвазией в мочевого пузыря

При унивариантном анализе факторов статистически значимо на выживание влияли: первично-восстановительные операции, тип операции, границы резекции опухоли и стадия заболевания (Таблица 5.7). 5-летняя выживаемость у больных с первично-восстановительными операциями оказалась значительно ($\log\text{-rank } p = 0,04$) выше – 53,8% (95% ДИ 44,9–64,4), по сравнению с обструктивными резекциями – 16,7% (95% ДИ 2,8–99,7). Радикальное оперативное лечение значительно увеличивает ($\log\text{-rank } p < 0,0001$) выживаемость больных после комбинированных резекций прямой кишки с инвазией в мочевого пузыря, 5-летняя выживаемость при радикальных операциях составила 61,5%

(95% ДИ 52–72,8, при паллиативных – 11,2 (95% ДИ 3,2–38,8). Положительные границы резекции значительно снижают выживаемость больных раком толстой кишки с инвазией в мочевой пузырь (log-rank $p < 0,0002$), 5-летняя выживаемость при R0 резекциях составила 57,1% (95% ДИ 47,9–68,1), а при R+ резекции – 14,4% (95% ДИ 4–52). Выживаемость у больных IV стадией рака достигла лишь 3 лет у 19% (95% ДИ 5,5–65,8), 5-летняя же и вовсе не достигнута, что значимо меньше по сравнению со II и III стадиями (log-rank $p < 0,0001$), которые составили 75,6% (95% ДИ 66,6–85,8) и 65,2% (95% ДИ 48,5–84,9) для трех лет, 54,7% (95% ДИ 44,2–67,7) и 59,9 (95% ДИ 43,9–81,7). Выживаемость по стадиям представлена на Рисунке 5.6.

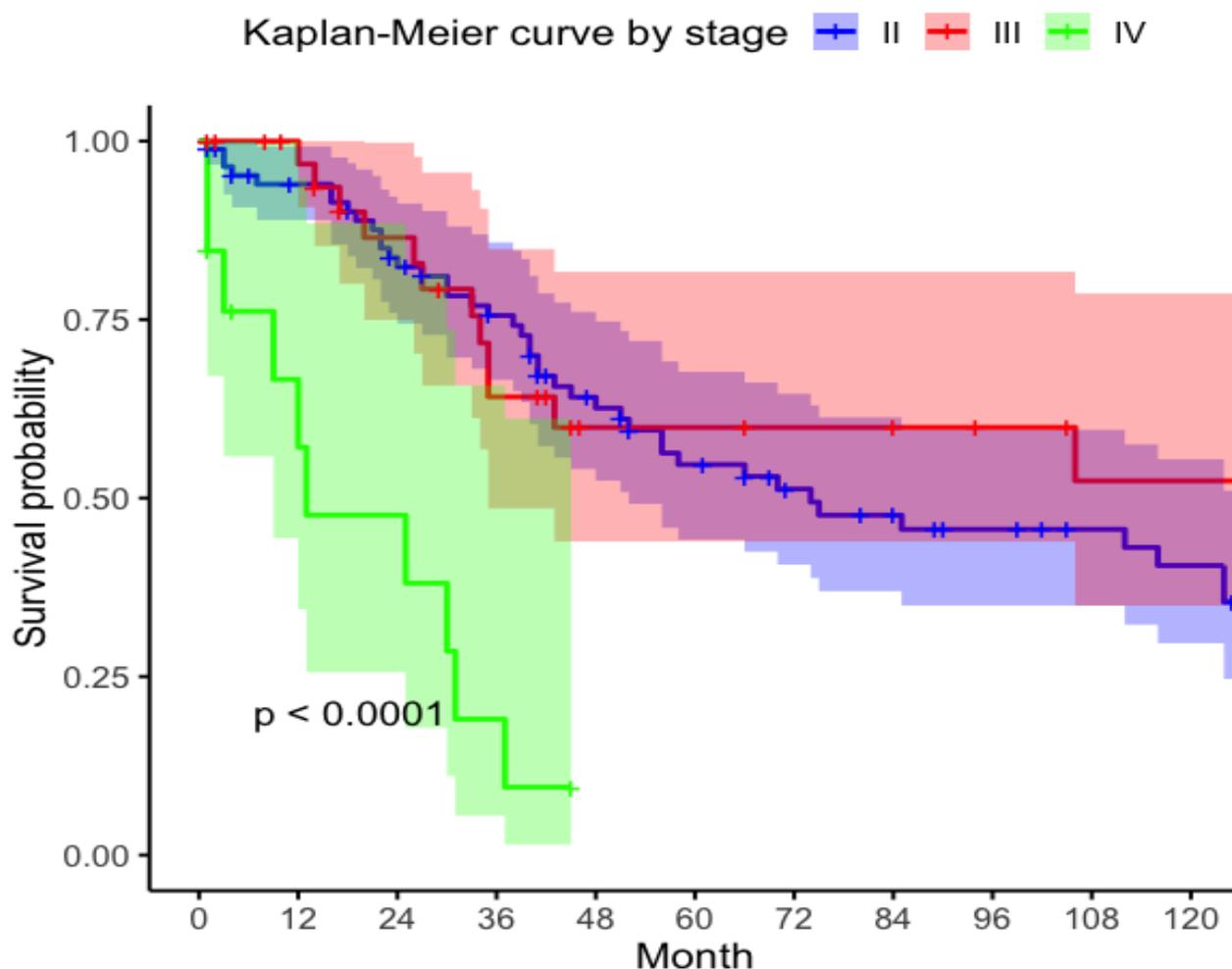


Рисунок 5.6. Выживаемость больных раком прямой кишки с инвазией в мочевой пузырь по стадиям

Таблица 5.7

**Унивариантный анализ факторов, которые влияют на выживаемость
больных раком прямой кишки с инвазией в мочевой пузырь**

	1 - годовичная	3 - летняя	5 - летняя	10 - летняя	p*
Вид операции					
Первично-восстановительная	91,7	68,5	53,8	41,4	0,04
Обструктивная	83,3	50	16,7	0	
Тип операции					
Радикальная	95,1	75,4	61,5	48,6	<0,0001
Паллиативная	75,9	35,7	11,2	5,6	
Границы резекции					
R0	92,9	70,9	57,1	45,1	<0,0002
R+	79,4	42,3	14,4	7,2	
Стадия заболевания					
II	93,9	75,6	54,7	40,5	<0,0001
III	96,8	64,2	59,9	52,4	
IV	57,1	19,04	0	0	

* - log-rank test

Все данные указаны в процентах

Для определения влияния различных факторов на функцию выживания был выполнен многофакторный регрессионный анализ Кокса. В качестве предикторов, которые влияют на функцию выживания, были включены: пол, возраст, ССИ, локализация опухоли, неoadъювантная терапия, адъювантная терапия, годы операции, степень дифференцировки опухоли, вид резекции мочевого пузыря, истинная инвазия в стенку мочевого пузыря, вид операции, тип операции, осложнения по Clavien-Dindo, границы резекции, стадия заболевания и резекция дополнительного органа. Затем был проведен отбор наиболее значимых факторов с использованием методики backward. В итоге была получена модель с наиболее значимыми 7 факторами, в которую вошли: возраст, пол, ССИ, локализация опухоли, границы резекции, стадия заболевания, инвазия опухоли (тест отношения правдоподобия = 44,65, $p=4,295e-7$). Данные мультивариантного анализа представлены в Таблице 5.8.

С увеличением возраста шансы развития смерти увеличиваются, ОШ = 1,04 (95% ДИ 1,01-1,08), $p=0,02$. Мужской пол, возможно, подвержен бóльшим шансам развития смерти, ОШ=1,73 (95% ДИ 0,84–3,53), но разница статистически не значима ($p=0,14$). ССИ>3 не приводит к ухудшению выживаемости, ОШ=0,35 (95% ДИ 0,15–0,82), $p=0,015$. Локализация опухоли в проксимальной части прямой кишки может повышать ($p=0,12$) шансы развития смерти, ОШ = 1,62 (95% ДИ 0,87–3). Шансы выживаемости при R0 резекции в 5 раз выше ($<0,0001$), чем при положительной границе резекции, ОШ=0,2 (95% ДИ 0,1–0,39). При IV стадии заболевания шансы развития смерти в 8 раз больше ($<0,0001$), по сравнению со II стадией, ОШ = 8,23 (95% ДИ 3,77–17,95). Истинная инвазия опухоли может повышать шансы развития смерти, ОШ=1,86 (95% ДИ 1,09–3,16), $p=0,02$.

Таблица 5.8

Мультивариантный анализ выживаемости больных раком прямой кишки с инвазией в мочевой пузырь

		ОШ (95% ДИ)	¹ p
Возраст		1,04 (1,01-1,08)	0,02
Пол	Женский	1 (Контрольный уровень)	0,14
	Мужской	1,73 (84 - 3,53)	
CCI	CCI ≤3	1 (Контрольный уровень)	0,015
	CCI >3	0,35 (0,15 - 0,82)	
Локализация опухоли	Проксимальная	1,62 (0,87 - 3)	0,12
	Дистальная	1 (Контрольный уровень)	
Границы резекции	R0	1 (Контрольный уровень)	<0,0001
	R+	0,2 (0,1 - 0,39)	
Стадия заболевания	II	1 (Контрольный уровень)	0,15
	III	0,62 (0,32 - 1,19)	
	IV	8,23 (3,77 - 17,95)	
Истинная инвазия опухоли	Да	1,86 (1,09 - 3,16)	0,02
	Нет	1 (Контрольный уровень)	

¹p-уровень значимости

5.2 Отдаленные результаты лечения больных раком ободочной кишки с инвазией в мочевого пузыря после комбинированных резекций.

Прогнозирование функции выживания

Во время анализа 5-летней выживаемость при раке ободочной кишки из-под наблюдения выбыл 71 больной из 194, соответственно, выживаемость была оценена на 123 (63,4%) больных, 10-летняя выживаемость была оценена на 105 (54,1%). Минимальный срок наблюдения составил 1 месяц, максимальный – 341 месяц, медиана – 36 месяцев.

За все время наблюдения было зафиксировано 95 (49%) летальных исходов. Общая выживаемость представлена в Таблице 5.9, Рисунке 5.7. Медиана выживаемости составила 69 (95% ДИ 51-93) месяцев.

Таблица 5.9

Общая выживаемость больных раком ободочной кишки

Выживаемость	Процент выживших (95% ДИ)
1-годовая	88,3 (83,6 - 93,3)
3-летняя	67 (60,1 - 74,8)
5-летняя	53,6 (46,1 - 62,3)
10-летняя	36,7 (29 - 46,3)

Местный рецидив развился у 13 (6,7%) больных в сроки от 4 до 72 месяцев. Отдаленные метастазы развились у 9 (4,6%) больных в сроки от 2 до 65 месяцев, причем сочетание местного и метастатического продолжения болезни было зафиксировано лишь у 1 (0,5%) больного. Медиана безрецидивной выживаемости составила 65 (95% ДИ 45–93) месяцев. Данные о безрецидивной выживаемости представлены в Таблице 5.10 и на Рисунке 5.8.

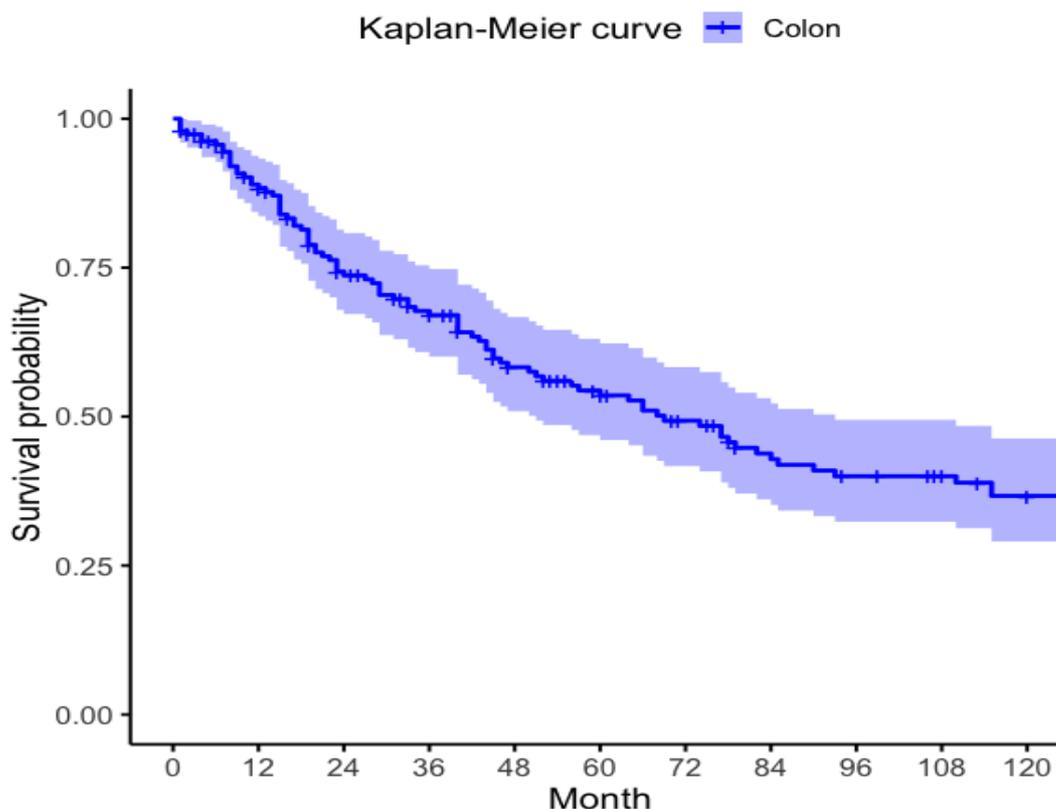


Рисунок 5.7. Общая выживаемость больных раком ободочной кишки с инвазией в мочевой пузырь

Таблица 5.10

Безрецидивная выживаемость больных раком ободочной кишки с инвазией в мочевой пузырь

Выживаемость	Процент выживших (95% ДИ)
1-годичная	88,3 (77,8 - 89,2)
3-летняя	62,4 (55,3 - 70,5)
5-летняя	52,4 (44,9 - 61,2)
10-летняя	36,8 (29,1 - 46,5)

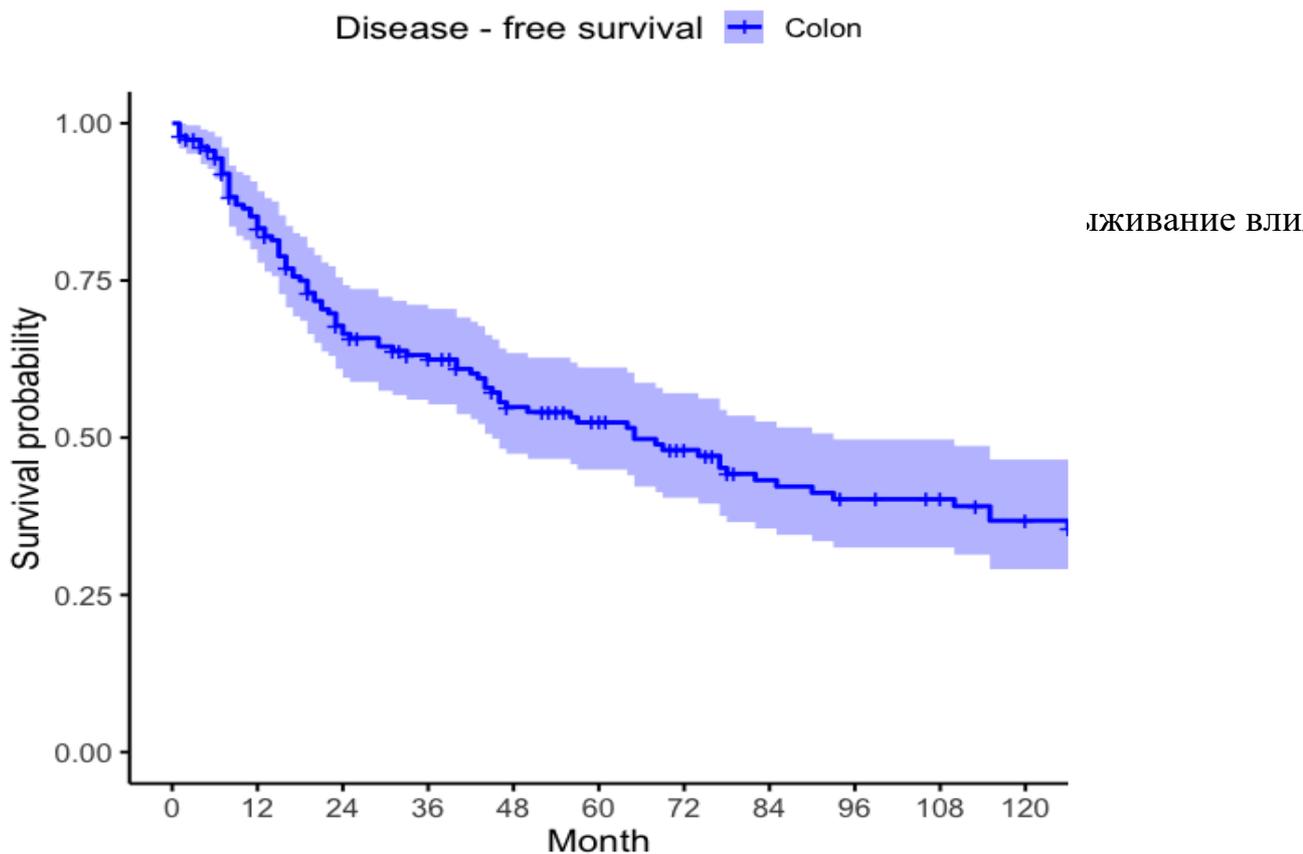


Рисунок 5.8. Кривая безрецидивной выживаемости больных раком ободочной кишки с инвазией в мочевой пузырь

Радикальное оперативное лечение значительно увеличивает ($\log\text{-rank } p < 0,0001$) выживаемость больных после комбинированных резекций прямой кишки с инвазией в мочевой пузырь, 5-летняя выживаемость при радикальных операциях составила 66,5% (95% ДИ 58,5–75,6, при паллиативных – 6,3 (95% ДИ 1,7–24,1). Послеоперационные осложнения III-IV стадии по Clavien–Dindo значительно снижают ($\log\text{-rank } p < 0,0034$) выживаемость по сравнению с их отсутствием либо наличием I - II стадии. 5-летняя выживаемость при отсутствии осложнений составила 59,5% (95% ДИ 50–70,7), при I-II стадиях – 52,9% (95% ДИ 39,4–71), при III-IV стадиях – 19,8% (95% ДИ 7,2–54). Положительные границы резекции значительно снижают выживаемость больных раком толстой кишки с инвазией в мочевой пузырь ($\log\text{-rank } p < 0,0001$), 3-летняя выживаемость при R0 резекциях составила 72,7% (95% ДИ 65,7 - 80,3), 5-летняя выживаемость – 60%

(95% ДИ 52,2–69), при R+ резекциях была достигнута только 3-летняя выживаемость, которая составила 18,8% (95% ДИ 6,8–52). Выживаемость у больных IV стадией рака достигла 5 лет у 9,7% (95% ДИ 2,6–36,2), что значительно меньше по сравнению со II и III стадиями (log-rank $p < 0,0001$), которые составили 61,1% (95% ДИ 52,2–71,5) и 60,2% (95% ДИ 45–80,6). Выживаемость по стадиям представлена на Рисунке 5.9. Резекция дополнительного органа, кроме ободочной кишки и мочевого пузыря, значительно снижает (log-rank $p < 0,0024$) 5-летнюю выживаемость, по сравнению с изолированной резекцией вышеупомянутых органов, что составило 46,2% (95% ДИ 34,9–61,2) и 58,2% (95% ДИ 48,8–69,4), соответственно.

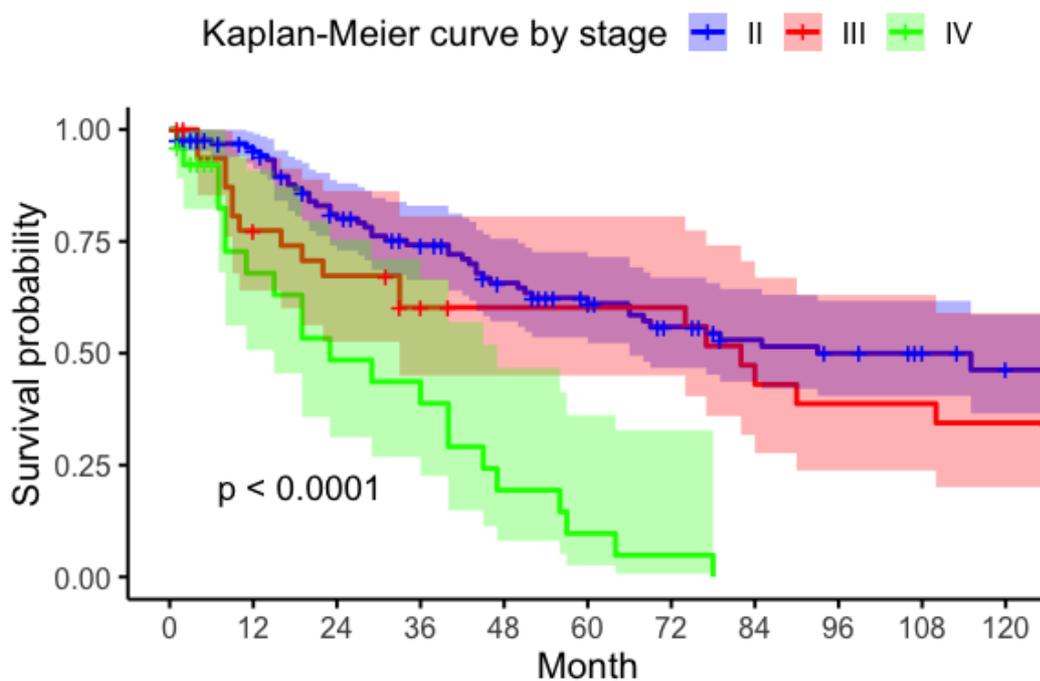


Рисунок 5.9. Выживаемость больных раком ободочной кишки с инвазией в мочевой пузырь по стадиям

Таблица 5.11

**Унивариантный анализ факторов, которые влияют на выживаемость
больных раком ободочной кишки с инвазией в мочевой пузырь**

	1-годовая	3-летняя	5-летняя	10-летняя	p*
Тип операции					
Радикальная	92,1	76,9	66,5	47,1	<0,0001
Паллиативная	74,5	28,4	6,3	0	
Послеоперационные осложнения					
Отсутствуют	90,3	71,3	59,5	39,9	0,0034
I-II	89,9	68,1	57	42,1	
III-IV	72,6	39,6	19,8	13,2	
Границы резекции					
R0	89,8	72,7	60	41,1	<0,0001
R+	75	18,8	0	0	
Стадия заболевания					
II	95,1	74,2	61,1	46,3	<0,0001
III	77,4	60,2	60,2	34,4	
IV	67,9	38,8	9,7	0	
Резекция дополнительного органа					
мочевой пузырь	85,9	72,9	58,2	44	0,024
мочевой пузырь и дополнительный орган	86,4	57,6	46,2	25,5	

* - log-rank test

Все данные указаны в процентах

Для определения влияния различных факторов на функцию выживания был выполнен многофакторный регрессионный анализ Кокса. В качестве

предикторов, которые влияют на функцию выживания, были включены: пол, возраст, год операции, неоадьювантная терапия, адьювантная терапия, годы операции, степень дифференцировки опухоли, вид резекции мочевого пузыря, истинная инвазия в стенку мочевого пузыря, вид операции, тип операции, осложнения по Clavien–Dindo, границы резекции, стадия заболевания и резекция дополнительного органа. Затем был проведен отбор наиболее значимых факторов с использованием методики backward. В итоге была получена модель с наиболее значимыми 7 факторами, в которую вошли: возраст, пол, ССІ, тип операции, послеоперационные осложнения по Clavien–Dindo, степень дифференцировки опухоли и резекция дополнительного органа (тест отношения правдоподобия = 76,84, $p=2,083e-12$). Данные мультивариантного анализа представлены в Таблице 5.12.

С увеличением возраста шансы развития смерти увеличиваются, ОШ = 1,04 (95% ДИ 1,01–1,06), $p=0,003$. Мужской пол, возможно, подвержен бóльшим шансам развития смерти, ОШ=1,56 (95% ДИ 0,64–0,995), т.к. разница статистически не значима ($p=0,053$). Больные, которым были выполнены операции за период с 1986 по 2001 годы, возможно, имели лучшую выживаемость, чем за период с 2002 по 2015 годы, ОШ=0,62 (95% ДИ 0,37–1,03), однако разница статистически не достоверна ($p=0,07$). При выполнении радикальных операций риск развития смерти снижается более чем в 5 раз, ОШ=0,19 (95% ДИ 0,11–0,31) по сравнению с паллиативными операциями ($p<0,0001$). Послеоперационные осложнения III–IV стадии по Clavien–Dindo приводят более чем к трехкратному увеличению шансов развития смерти ($p=0,0004$), по сравнению с больными, у которых осложнения в послеоперационном периоде не развились, ОШ=3,39 (95% ДИ 1,73–6,63). Шансы выживаемости возрастают в 4 раза ($p=0,001$) при слизистом или перстневидноклеточном раке при сравнении с высокодифференцированной аденокарциномой, ОШ=0,24 (95% ДИ 0,1–0,57). Выживаемость без резекции дополнительного органа, кроме мочевого пузыря и ободочной кишки, снижается в 2 раза, ОШ=0,53 (95% ДИ 0,33– 0,85), $p=0,008$.

Таблица 5.12

**Мультивариантный анализ выживаемости больных раком ободочной кишки
с инвазией в мочевой пузырь**

		ОШ (95% ДИ)	¹ p
Возраст		1,04 (1,01-1,06)	0,003
Пол	Женский	1 (Контрольный уровень)	0,053
	Мужской	1,56 (0,64 - 0,995)	
Годы операции	1986-2001	1 (Контрольный уровень)	0,07
	2002-2015	0,62 (0,37 - 1,03)	
Тип операции	Радикальная	0,19 (0,11 - 0,31)	<0,0001
	Паллиативная	1 (Контрольный уровень)	
Послеоперационные осложнения	Отсутствуют	1 (Контрольный уровень)	<0,0001
	I-II	0,95 (0,53 - 1,69)	
	III-IV	3,39 (1,74 - 6,63)	
Степень дифференцировки опухоли	Высоко	1 (Контрольный уровень)	0,15
	Умеренно	0,57 (0,26 - 1,22)	
	Низко	1,17 (0,64 - 2,14)	
	Слизистый или перстневидноклеточный рак	0,23 (0,1 - 0,57)	0,001
Резекция дополнительного органа	мочевой пузырь	0,53 (0,34 - 0,85)	0,008
	мочевой пузырь и дополнительный орган	1 (Контрольный уровень)	

¹p-уровень значимости

Выводы к разделу

Выживаемость при раке толстой кишки в исследовании достигла 20 лет у четверти больных, что еще раз подчеркивает необходимость и целесообразность выполнения хирургических вмешательств даже у группы больных пожилого и старческого возраста с высоким индексом коморбидности. Общая 5-летняя выживаемость составила 52,7%, причем при II стадии – 58,4% при III стадии – 60,2%, при IV стадии – 7,7%. 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 49,5%. Проведено прогнозирование факторов, которые влияют на функцию выживания с помощью регрессии Кокса при раке толстой кишки. Была построена модель из 8 факторов (тест отношение правдоподобия = 96,72, $p=8e-16$), которая показала, что достоверно на функцию выживания влияют: возраст, тип операции, послеоперационные осложнения III-IV стадии, гистологическая структура опухоли и резекция дополнительного органа. В модель были также включены факторы, которые влияют на функцию выживания незначимо, но при включении в модель повышают тест отношения правдоподобия, ими стали: пол, ССИ и истинная инвазия опухоли. Данная модель с 8 факторами позволяет предсказать шансы развития смерти у больных раком толстой кишки с инвазией в мочевой пузырь

Внутригрупповой анализ при раке прямой кишки с инвазией в мочевой пузырь показал, что 5-летняя выживаемость составила 51,5 %, при II стадии – 54,7% при III стадии – 59,9%, а для IV стадии 5-летняя выживаемость и вовсе не была достигнута. Безрецидивная 5-летняя выживаемость составила 49,5%. При проведении прогнозирования влияния факторов на функцию выживания с помощью регрессии Кокса было установлено, что возраст, ССИ, границы резекции, стадия заболевания и истинная инвазия опухоли значимо влияют на функцию выживания. Пол и локализация опухоли незначимо влияют на функцию выживания, но косвенно на факторы, перечисленные выше, и улучшают тест отношения правдоподобия, который составил 44,65 ($p=4,295e-7$). Таким образом, для прогнозирования факторов, которые влияют на функцию выживания при раке

прямой кишки, была получена отличная 7 факторная модель от группы рака толстой кишки.

Общая 5-летняя выживаемость при раке ободочной кишки составила 53,6%, при II стадии – 61,1% при III стадии – 60,2%, а для IV стадии – 9,7%. Безрецидивная 5-летняя выживаемость – 52,4 %. В модель Кокса вошли 7 факторов: возраст, пол, годы операции, тип операции, послеоперационные осложнения, гистологическая структура опухоли и резекция дополнительного органа, из которых пол и годы операции незначимо влияют на функцию выживания, но косвенно – на факторы, перечисленные выше, и улучшают тест отношения правдоподобия, который составил 76,84, ($p=2,083e-12$).

Таким образом, на основании проведенного анализа выживаемости были созданы 3 модели прогнозирования, которые отличны друг от друга, что в дальнейшем позволит выбрать оптимальную тактику лечения больных раком прямой или ободочной кишки с инвазией в мочевой пузырь.

АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Заболеваемость раком толстой кишки продолжает расти с каждым годом. Международное агентство по изучению рака (IARC) и Всемирный фонд исследования рака / Американский институт исследования рака (WCRF/AICR) разработали классификацию факторов риска развития колоректального рака. Все факторы риска были условно разделены на 4 группы: факторы «повышающие», «возможно повышающие», «снижающие», «возможно снижающие» риск развития колоректального рака. Рентгеновское либо гамма-излучение является одной из причин колоректального рака, однако риск его развития снижается у пожилых людей, которые были подвержены радиации на протяжении жизни [133, 183]. Табакокурение, является другой причиной развития колоректального рака, риск развития у курильщиков на 20% больше, чем у некурящих [133]. Ожирение также является причиной развития рака толстой кишки, увеличивая на 33% риски заболеть [219]. У больных с семейным аденоматозным полипозом, практически у всех разовьется рак в возрасте 40 лет. Наличие синдрома Линча является другим грозным генетическим заболеванием при котором рак толстой кишки разовьется у 9 из 10 мужчин и 7 из 10 женщин к 70 годам. Около 20% случаев рака толстой кишки связаны с другими наследственными заболеваниями, отличными от семейного полипоза и синдрома Линча. Алкоголь, красное мясо, препараты железа, употребление яиц в большом количестве, пременопауза, желчнокаменная болезнь, сахарный диабет 2 типа, пролонгированное воздействие асбеста – факторы, которые повышают риски развития рака толстой кишки [101, 168, 209, 213, 219]. Риск развития распространенного рака толстой кишки на 80% выше у пациентов, у которых при первой колоноскопии был выявлен полип толстой кишки низкой степени риска, в сравнении со случаями, в которых не обнаружено полипов при колоноскопии [204]. Другими фактором риска являются воспалительные заболевания толстой кишки, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит или осложненное течение дивертикулеза, которые приводят к 70% его увеличению [77, 114]. Вирус папилломы человека в 10 раз увеличивает

риски развития колоректального рака, а *Helicobacter pylori* повышает риск развития рака толстой кишки на 39%. Мутация гена BRCA1 может вызывать развитие колоректального рака, особенно, у молодых женщин. Профилактикой риска развития рака ободочной кишки может быть повышенная физическая активность, которая снижает риски развития заболевания на 17-24%, что в большей степени касается рака ободочной кишки. Пищевые волокна, чеснок, цельнозерновые, молоко и кальций, витамин С, Е, употребление аспирина, являются факторами, «снижающими» риск развития колоректального рака [81, 117].

Доля местно-распространенных форм рака толстой кишки продолжает расти и достигает 40% [16, 23, 225]. Местно-распространенный рак толстой кишки с инвазией в мочевой пузырь встречается в 5-10% [122, 129, 142]. Частота истинной инвазии опухоли варьирует от 10% до 80% [18, 83, 160, 174]. Выполнение тазовой экзентерации при раке толстой кишки с инвазией в мочевой пузырь сопровождается бóльшим уровнем послеоперационных осложнений и летальности, низким качеством жизни и относительно невысокой 5-летней выживаемостью больных, что в большей степени связано с урологическими осложнениями [60, 90, 184]. Результаты выполненных резекций мочевого пузыря по поводу колоректального рака выглядят куда более привлекательными по сравнению с экзентерациями таза, что отражено лучшими непосредственными, отдаленными и функциональными результатами [25, 43, 71, 87, 143, 144, 161, 163, 171, 173, 180, 185]. Данные, которые имеются на сегодняшний день в мировой литературе о мультивисцеральных резекциях толстой кишки с инвазией в мочевой пузырь, встречаются не часто, а количество наблюдений в исследованиях крайне редко превышает 100 больных, что затрудняет выработать оптимальную тактику лечения данной группы больных [34, 122, 143, 171].

В данном исследовании была произведена попытка стандартизации хирургического вмешательства при местно-распространенном раке толстой кишки с инвазией в мочевой пузырь. Основными принципами техники операции стали:

1. Бережное отношение к тканям.
2. Работа в эмбриональных слоях острым путем, а при выходе экстрафасциально необходимо придерживаться эмбриональных слоев смежной анатомической области.
3. «Сухое операционное поле» (тщательный гемостаз) на протяжении всего оперативного вмешательства.
4. Выполнение нервосберегающих операций, где это не противоречит принципам радикальности.
5. Органосохранение (мочевого пузыря, мочеточников и прямой кишки), но при условии достижением R0 границы резекции.
6. Избегание перфорации опухоли и диссеминации опухолевыми клетками малого таза.
7. Моноблочное удаление органокомплекса.
8. Функционально выгодное одноэтапное восстановление толстой кишки без формирования различных видов кишечных стом.
9. Восстановление целостности мочевого пузыря с осуществлением пассажа мочи естественным путем, избегание формирования эпицистостомы.

На сегодняшний день данное исследование является наиболее крупным наблюдательным исследованием в мире, что позволяет рассмотреть более детально факторы, которые влияют на непосредственные и отдаленные результаты и спрогнозировать вероятность наступления исхода.

При анализе непосредственных результатов при раке прямой кишки были выделены 5 факторов, которые могут существенно повлиять на риски развития осложнений при помощи построения логистической модели: локализация опухоли, радикальность оперативного лечения, отсутствие предоперационных осложнений, применение ВЭК, IV стадия заболевания. Из 5 факторов лишь на один невозможно оказать влияния – локализация опухоли. Все остальные факторы подвержены корректировке на пред-, интра- и послеоперационном периоде. Радикальное оперативное вмешательство снижает шансы развития послеоперационных осложнений, ОШ – 0,015 (95% ДИ 0,0008–0,14). Данный

аргумент касается отрицательной границы резекции, а не отдаленных метастазов, что описано в принципах хирургической техники в пункте 5 основных принципов техники операции. Отсутствие предоперационных осложнений повышает риск развития послеоперационных осложнений, ОШ=3,1 (95% ДИ 1,1 - 8,8). С одной стороны, в предоперационном периоде стоит приложить максимальные усилия в их диагностике, с другой стороны, идя на комбинированную резекцию толстой кишки и мочевого пузыря, необходимо максимально нивелировать данные осложнения путем воздействия медикаментозной (в том числе эндолимфатической антибиотикотерапией) и химиолучевой терапии. Последняя не показала отрицательного влияния на шансы развития послеоперационных осложнений, а, следовательно, ее применение целесообразно во всех случаях, при отсутствии противопоказаний. Использование биологической сварки мягких тканей достоверно снижает шансы развития послеоперационных осложнений ОШ=0,02 (95% ДИ 0,002–0,1). Влияние ВЭК во время операции на «чистоту операционного поля» описано в принципах техники операции в пункте 3, что с одной стороны позволит снизить кровопотерю, но не менее важным фактором является выполнение всех манипуляций под контролем зрения, что позволяет избегать случайных повреждений окружающих структур и продолжать работу в эмбриональных слоях (пункт 2 принципов техники операции). Больные с IV стадией заболевания имеют меньшие шансы развития осложнений по сравнению с больными II стадии, ОШ=0,017 (95% ДИ 0,00075–0,2). Данный фактор оказывал негативное влияние, т.к. у данной группы больных не выполнялись обширные реакции мочевого пузыря с реконструкцией мочеточников либо треугольника Льюто, поэтому при сегментарном поражении дна мочевого пузыря подобного рода операции оказывают даже положительное влияние на отсутствие развития послеоперационных осложнений при сравнении со II стадией, следовательно, оправданы с точки зрения непосредственных результатов. С другой же стороны, кандидатами для подобного рода операций должны быть больные, которые имеют частичную или полную регрессию отдаленных метастазов, либо которые возможно удалить одномоментной операцией на толстой кишке и мочевом

пузыре. Единственным оправданным вариантом операции при отсутствии условий, описанных выше, является угроза либо наличие кровотечения, перфорации опухоли.

При анализе непосредственных результатов при раке ободочной кишки были выделены 6 факторов, которые могут существенно повлиять на риски развития осложнений при помощи построения логистической модели: $CCI > 3$, наличие предоперационных осложнений, использование эндолимфатической антибиотикотерапии, интраоперационная кровопотеря, степень дифференцировки опухоли, резекция дополнительного органа. Из приведенных выше факторов, на который невозможно оказать влияния, является степень дифференцирования опухоли. Наличие более трех баллов по индексу коморбидности не увеличивает шансы развития послеоперационных осложнений, ОШ 0,38 – (95% ДИ 0,16–0,88), что оправдывает выполнение комбинированных оперативных вмешательств даже у пациентов с высоким индексом коморбидности, соответственно, у пожилых больных. Использование эндолимфатической антибиотикотерапии снижает шансы развития послеоперационных осложнений ОШ=0,13 (95% ДИ 0,03–0,47). Наличие предоперационных осложнений, которые связаны с опухолью, повышают риск развития послеоперационных осложнений, ОШ=2,1 (95% ДИ 1,03–4,34). По аналогии, с группой рака прямой кишки необходимо сводить к минимум наличие предоперационных осложнений с применением медикаментозной (эндолимфатической антибиотикотерапии) и неоадьювантной химиолучевой терапии. Изолированная резекция ободочной кишки и мочевого пузыря снижает шансы развития послеоперационных осложнений в сравнении с дополнительной резекцией одного или двух органов, ОШ=0,33 (95% ДИ 0,15–0,71). По возможности стоит избегать резекций дополнительных органов при местно-распространенном раке ободочной кишки с инвазией в мочевой пузырь, однако R0 граница резекции должна быть достигнута.

Несмотря на тот факт, что основной контингент больных в нашем исследовании составляли люди пожилого и старческого возраста, нам удалось добиться результатов 20 летней выживаемости у четверти больных раком толстой

кишки. Общая 5-летняя выживаемость составила 52,7%, причем при II стадии – 58,4%, при III стадии – 60,2%, при IV стадии – 7,7%. 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 49,5%. Местный рецидив развился у 22 (6,7%) больных, отдаленные метастазы – у 21 (6,4%) больного, сочетание местного и метастатического продолжения болезни было зафиксировано в 4 (1,2%) случаях. При построении 8 фактурной модели прогнозирования было установлено, что возраст, тип операции, послеоперационные осложнения III-IV стадии, гистологическая структура опухоли и резекция дополнительного органа, пол, ССИ и истинная инвазия опухоли влияют на 5-летнюю выживаемость.

При раке прямой кишки с инвазией в мочевой пузырь 5-летняя выживаемость составила 51,5%, при II стадии – 54,7%, при III стадии – 59,9%, а для IV стадии 5-летняя выживаемость и вовсе не была достигнута. Безрецидивная 5-летняя выживаемость составила 49,5%. Местный рецидив развился у 9 (6,6%) больных, отдаленные метастазы – у 12 (8,8%) больных, сочетание местного и метастатического продолжения болезни было зафиксировано в 3 (2,2%) случаях. При проведении мультивариантного анализа такие факторы как пол, возраст, ССИ, границы резекции, стадия заболевания и истинная инвазия опухоли и локализация опухоли – значимо влияют на функцию выживания. Следовательно, из всех факторов только границы резекции зависят напрямую от наших возможностей. Значит, при выполнении комбинированной резекции при раке прямой кишки с инвазией в мочевой пузырь всегда необходимо стараться добиться R0 границы резекции, что изложено в принципах хирургической техники в пункте 5, а также необходимо проводить тщательный отбор пациентов с отдаленными метастазами. Неoadьювантная химиолучевая и медикаментозная терапия могут существенно улучшить достижение данных целей.

Общая 5-летняя выживаемость при раке ободочной кишки составила 53,6%, при II стадии – 61,1% при III стадии – 60,2%, а для IV стадии – 9,7%. Безрецидивная 5-летняя выживаемость – 52,4 %. Местный рецидив развился у 13 (6,7%) больных, отдаленные метастазы развились у 9 (4,6%) больных, причем сочетание местного и метастатического продолжения болезни было

зафиксировано лишь у 1 (0,5%) больного. В модель Кокса вошли 7 факторов: возраст, пол, годы операции, тип операции, послеоперационные осложнения, гистологическая структура опухоли и резекция дополнительного органа. Для улучшения функции выживания необходимо выполнять радикальные оперативные вмешательства (всегда необходимо стараться добиться R0 границы резекции и проводить тщательный отбор пациентов для операции после проведения неoadьювантной терапии). Проведение профилактики послеоперационных осложнений является другим немаловажным фактором, который может существенно продлить жизнь больного. О путях снижения послеоперационных осложнений изложено выше при анализе логистической регрессии в группе рака ободочной кишки. Резекция дополнительного органа прямо пропорциональна худшей выживаемости, а значит, сохранение окружающих органов, истинно не вовлеченных в опухолевый процесс, может существенно улучшить выживаемость больных

ВЫВОДЫ

В диссертации представлено научное решение актуальной проблемы лечения рака толстой кишки с инвазией в мочевой пузырь – оптимизация тактики лечения больных на основании анализа непосредственных и отдаленных результатов, построения моделей прогнозирования и внедрения в клиническую практику новых оперативных приемов.

1. Гамма-излучение, табакокурение, ожирение – причины развития колоректального рака. Алкоголь, красное мясо, препараты железа, употребление яиц в большом количестве, пременопауза, желчнокаменная болезнь, сахарный диабет 2 типа, пролонгированное воздействие асбеста – факторы, которые повышают риски развития рака толстой кишки.

2. Причинами неудовлетворительных результатов лечения рака толстой кишки с инвазией в мочевой пузырь является выполнение тазовой экзентерации, что приводит к высокой частоте послеоперационных осложнений и летальности, низкому качеству жизни больных, а также высокому уровню урологических осложнений и местного рецидива, что в большинстве случаев приводит к летальному исходу. С другой стороны, при выполнении резекции мочевого пузыря частота местного рецидива достигает 30%, причиной чего является положительная граница резекции.

3. При раке прямой кишки было выявлено 87 (64%) осложнений, по Clavien–Dindo, I-II стадия составила 66 (48,5%), III-IV – 21 (15,4%). Послеоперационная летальность или V стадия по Clavien-Dindo – 4 (2,9%). Частота послеоперационных осложнений при раке ободочной кишки составила 98 (50,5%), по Clavien–Dindo I-II стадия составила 79 (40,7%), III-IV – 19 (9,8%). Послеоперационная летальность или V стадия по Clavien-Dindo – 3 (1,5%). При раке прямой кишки на развитие послеоперационных осложнений влияют: локализация опухоли в проксимальной части прямой кишки, паллиативные операции, обусловленные положительной границей резекции, наличие

предоперационных осложнений опухоли, не использование биологической сварки мягких тканей, II и III стадии рака по сравнению с IV.

4. При раке ободочной кишки на развитие послеоперационных осложнений влияют: CCI, наличие предоперационных осложнений опухоли, не использование эндолимфатической антибиотикотерапии, умереннодифференцированная аденокарцинома, а также резекция дополнительного органа за исключением ободочной кишки и мочевого пузыря.

5. Общая 5-летняя выживаемость при раке ободочной кишки составила 53,6%, при II стадии – 61,1% при III стадии – 60,2%, а для IV стадии – 9,7%. Безрецидивная 5-летняя выживаемость – 52,4 %. Местный рецидив развился у 13 (6,7%) больных, отдаленные метастазы развились у 9 (4,6%) больных, причем сочетание местного и метастатического продолжения болезни было зафиксировано лишь у 1 (0,5%) больного. На 5-летнюю выживаемость при раке толстой кишки влияют: возраст, пол, тип операции, послеоперационные осложнения, гистологическая структура опухоли и резекция дополнительного органа.

6. В оптимальную органосохраняющую тактику лечения больных колоректальным раком с инвазией в мочевой пузырь входит применение неоадьювантной химиолучевой терапии, а также эндолимфатической антибиотикотерапии. Бережное отношение к тканям, работа в эмбриональных слоях острым путем, «сухое операционное поле», выполнение нервосберегающих операций, органосохранение (мочевого пузыря, мочеточников и прямой кишки), избегание перфорации опухоли, моноблочное удаление органокомплекса, функционально выгодное одноэтапное восстановление толстой кишки без формирования различных видов кишечных стом и восстановление целостности мочевого пузыря с осуществлением пассажа мочи естественным путем. Достижение R0 границы резекции. Избежание дополнительной резекции других органов, которые истинно не вовлечены в опухолевый процесс. Операции при IV стадии заболевания необходимо выполнять, только тем больным после неоадьювантной химиолучевой терапии, у которых получена частичная или

полная регрессия опухоли, либо если существует угроза перфорации или кровотечения из опухоли.

7. Разработанные практические рекомендации включают в себя профилактику развития рака толстой кишки, развития послеоперационных осложнений, а также устранение факторов негативного влияния на 5-летнюю выживаемость.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью профилактики рака толстой кишки необходимо повысить физическую активность населения, употреблять больше пищевых волокон, чеснока, цельнозерновых, молока, кальция и витаминов С и Е, отказываться от табакокурения. Также необходимо регулярное обследование больных, у которых были найдены воспалительные заболевания толстой кишки либо полипы. Необходим более тщательный сбор анамнеза с последующим выполнением специфических обследований для более активного выявления наследственных заболеваний и синдромов, которые вызывают рак толстой кишки.

2. Для профилактики послеоперационных осложнений при комбинированной резекции толстой кишки и мочевого пузыря целесообразно применять неоадьювантную химиолучевую терапию в тех случаях, где планируется обширная его резекция с реконструкцией треугольника Лъето, что может позволить ее избежать. При раке прямой кишки достижение R0 границы резекции позволяет существенно снизить риски развития послеоперационных осложнений. Необходимо прикладывать максимум диагностических возможностей для определения предоперационных осложнений, а также проводить эффективные методы по их устранению на дооперационном этапе при раке толстой кишки. При раке ободочной кишки эндолимфатическая антибактериальная терапия позволит существенно снизить шансы развития послеоперационных осложнений. Работа в «сухом операционном поле» позволит существенно снизить риски развития осложнений с помощью ВЭК при раке прямой кишки. По возможности стоит избегать дополнительной резекции других органов при раке ободочной кишки, исключительно при возможности R0 границы резекции. Операции при IV стадии заболевания необходимо выполнять у строго отобранной группы больных и не применять в рутинной практике.

3. Для улучшения выживаемости больных толстой кишки с инвазией в мочевой пузырь всегда необходимо стараться добиться R0 границы резекции и проводить тщательный отбор пациентов для операции, после проведения

неoadьювантной терапии. Проводить профилактику послеоперационных осложнений в соответствии с пунктом 2 данных рекомендаций. По возможности следует избегать дополнительной резекции смежных органов, истинно не вовлеченных в опухолевый процесс.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Необходимо разработать общепринятую классификацию поражений мочевого пузыря при раке толстой кишки, оценить достоверность и ее надежность. После этого возможно будет стандартизовать подход к лечению в зависимости от объема поражения мочевого пузыря, что позволит структурировать данные о достаточно редком сочетании этой патологии и разработать общую тактику лечения.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

- в/а – верхнеампулярный отдел прямой кишки
- ВЭК – высокочастотный электрокоагулятор ЕК-300М1
- ДИ – доверительный интервал
- н/а – нижеампулярный отдел прямой кишки
- ОШ – отношение шансов
- р/с – ректосигмоидный отдел прямой кишки
- РОЦ – Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря
- с/а – среднеампулярный отдел прямой кишки
- CCI – Carlson Comorbidity Index
- TME – тотальная мезоректумэктомия
- ЧКН – частичная кишечная непроходимость
- AIC – информационный критерий Акаике
- AUC – площадь под кривой
- CRM – циркулярная граница резекции
- R0 – нет резидуальной опухоли
- R1 – резидуальная опухоль выявлена микроскопически
- R2 – резидуальная опухоль выявлена макроскопически
- ROC – рабочая характеристика приемника

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Анализ динамики объема опухоли при колоректальном раке [Текст] / А. А. Филин [и др.] // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 81–87.
2. Ахметжанов, О. Т. Колоректальный рак (обзор литературы) [Текст] / О. Т. Ахметжанов // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2017. – Т. 17, № 10. – С. 16–20.
3. Бойко, В. В. Возможности выполнения комбинированных вмешательств при местнораспространенном раке прямой кишки [Текст] / В. В. Бойко, И. В. Криворотько // Kharkiv surgical school. – 2013. – № 1(58). – с. 7–11.
4. Бойко, В. В. Комбинированные операции при осложненных местнораспространенных опухолях малого таза [Текст] / В. В. Бойко, И. В. Криворотько, А. В. Чикин // Международный медицинский журнал. – 2016. – № 2. – С. 18–25.
5. Бондарь, Г. В. Органосохраняющие резекции прямой кишки при раке [Текст] / Г. В. Бондарь, Ю. А. Барсуков, В. Х. Башеев // Хирургия. – 1988. – № 11. – С. 12–15.
6. Бондарь, Г. В. Тактика хирургического лечения рака ректосигмоидного и верхнеампулярного отделов прямой кишки / Г. В. Бондарь, Н. В. Бондаренко // Новообразования. – 2012. – № 1-2. – С. 193–200.
7. Брайцев, В. Р. Рак прямой кишки, оперативное его лечение [Текст] : Дис... доктора мед.наук / В. Р. Брайцев. – М., 1910. – 191 с.
8. Бюллетень канцер реестра Украины № 17 [Текст]. – Киев, 2016. – с. 28–31.
9. Бюллетень канцер реестра Украины № 7 [Текст]. – Киев, 2006. – с. 21–24.
10. Власов, О. А. Колоректальный рак и особенности его метастазирования [Текст] / О. А. Власов, С. И. Ткачев, В. В. Пророков // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 3. – С. 450–455.

11. Влияние несостоятельности швов анастомозов на отдаленные результаты лечения больных колоректальным раком [Текст] / А. М. Карачун [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 8–2. – С. 42–46.

12. Внедрение лапароскопических технологий в хирургию колоректального рака на примере регионального онкологического центра [Текст] / В. М. Унгурян [и др.] // Онкологическая колопроктология. – 2018. – Т. 8. – № 4. – С. 60–64.

13. Возможности реконструкции мочевыделительной системы после тотальных экзентераций малого таза у пациентов с местно–распространенными первичными и рецидивными опухолями прямой кишки [Текст] / Л. О. Петров [и др.] // Онкоурология. – 2011. – № 1. – С. 95–100.

14. Волков, С. В. Критерии клинической агрессивности колоректального рака [Текст] / С. В. Волков, С. Л. Лобанов // Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – № 2. – С. 69–76.

15. Выбор метода лечения больных раком прямой кишки [Текст] / Ю. А. Барсуков [и др.] // Актуальные вопросы колопроктологии. Тезисы докладов I съезда колопроктологов России с международным участием. – Самара: ГП «Перспектива», 2003. – С. 175–176.

16. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х./ Онкология: учебник. 2010. – 920с.

17. Диагностические критерии послеоперационных внутрибрюшных осложнений колоректального рака [Текст] / Е. А. Ерохина [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2016.– № 3(55). – С. 36–39.

18. Кан, Д. В. Урологические осложнения при лечении онкологических заболеваний органов таза [Текст] / Д. В. Кан, В. И. Пронин. – М.: Медицина, 1988. – 250 с.

19. Клинические особенности колоректального рака, осложненного инвазией в мочевую систему [Текст] / М. А. Франк [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2016. – № 1(63). – С. 46-48.

20. Колоректальный рак: значимость генетических факторов и клинических характеристик, классификация, диагностика, лечение,

количественная оценка степени нарушений функций при медико-социальной экспертизе [Текст] / М. А. Дымочка [и др.] // Медико-социальные проблемы инвалидности. – 2017. – № 3. – С. 28–38.

21. Комбинированные резекции при местно-распространенном раке ободочной кишки [Текст] / П. А. Королев [и др.] // Исследования и практика в медицине. – 2018. – Т. 5, №2. – С. 63.

22. Комплексное лечение больных раком прямой кишки с синхронными отдаленными метастазами [Текст] / В. А. Алиев [и др.] // Онкологическая колопроктология. – 2018. – Т. 8, № 4. – С. 47–59.

23. Кутуков, Л. В. Местнораспространенный рак толстого кишечника – аспекты хирургической тактики / Л. В. Кутуков, В. В. Служко, В. В. Севостьянов // Тюменский медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 79–80.

24. Лапароскопические мультивисцеральные резекции при колоректальном раке [Текст] / И. Л. Черниковский [и др.] // Евразийский онкологический журнал. – 2016. – Т 4, № 2. – С. 220.

25. Лихтер, М. С. Мультидисциплинарный подход к лечению больных колоректальным раком с вовлечением органов мочевыделительной системы [Текст] / М. С. Лихтер, Ю. А. Шельгин, С. И. Ачкасов // Хирургия. – 2012. – № 12. – С. 34–39.

26. Майновская. О. А. Морфологическая оценка качества выполнения мезоректумэктомии в хирургии рака прямой кишки [Текст] / О. А. Майновская, Д. В. Сидоров, Г. А. Франк // Российский онкологический журнал. – 2011. – № 5. – С. 17–20.

27. Мойсейчик, Л. Е. Сочетанное, комбинированное и комплексное лечения больных со злокачественными опухолями челюстно-лицевой области : Учеб.-метод. пособие [Текст] / Л. Е. Мойсейчик, Т. Б. Людчик. – Минск: БГМУ, 2008. – 38 с.

28. Мурашко, Р. А. Колоректальный рак: совершенствование диагностики и лечения [Текст] / Р. А. Мурашко, Л. Г. Тесленко, Л. Л. Степанова // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 150.

29. Непосредственные и отдаленные результаты различных вариантов экзентераций малого таза по поводу первичного и рецидивного рака прямой кишки [Текст] / Д. В. Сидоров [и др.] // Медицина в Кузбассе. – 2015. – Спецвыпуск № 1. – С. 17.

30. Непосредственные результаты лечения больных колоректальным раком, осложненным прорастанием в мочевой пузырь [Текст] / Г. В. Бондарь [и др.] // Новоутворення. – 2010. – № 2 (6). – С. 85–89.

31. Непосредственные результаты расширенных и мультивисцеральных резекций при раке прямой кишки [Текст] / С. Г. Афанасьев [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 41–48.

32. Обоснование циторедуктивного лечения при метастатическом колоректальном раке [Текст] / Г. М. Шаппо [и др.] // Евразийский онкологический журнал. – 2018. – № 2. – С. 600–607.

33. Оптимальные подходы к хирургическому лечению распространенных форм рака толстой кишки [Текст] / В. М. Хомяков [и др.] // 1-й Российский онкологический научно-образовательный форум с международным участием «Белые Ночи – 2015»: Сборник тезисов. – М., 2015. – С. 76.

34. Оптимальные подходы к хирургическому лечению распространенных форм рака толстой кишки [Текст] / С. Р. Хасанов [и др.] // Петербургский онкологический форум «Белые Ночи –2015»: Сборник тезисов. – СПб., 2015. – С. 76–77.

35. Опыт лечения пациентов с колоректальными опухолями [Текст] / К. В. Стегний [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2018. – № 1(71). – С. 38–40.

36. Первично-множественный колоректальный рак: возможности миниинвазивных оперативных вмешательств [Текст] / Кит О. И. [и др.] // Колопроктология. – 2017. – № 1(59). – С. 38–42.

37. Первично-множественный колоректальный рак: клинические аспекты [Текст] / Н. В. Солдаткина [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 8. – С. 53–58.

38. Петров, Б. А. Абдоминальная резекция прямой кишки [Текст] / Б. А. Петров // Труды Института скорой помощи им. Склифосовского. – М.: Медгиз, 1943. – С. 256–264.

39. Порівняльна оцінка віддалених результатів хірургічного та комбінованого методів лікування хворих на рак прямої кишки II-III стадії [Текст] / Г. І. Максимяк [та ін.] // Онкологія. – 2001. – № 1. – С. 64–65.

40. Послеоперационные осложнения хирургических вмешательств по поводу рака проксимальных отделов прямой кишки [Текст] / Г. В. Бондарь [и др.] // Клінічна хірургія. – 2010. – № 1 – С. 9–12.

41. Предиктор послеоперационных осложнений при хирургическом лечении колоректального рака [Текст] / И. Г. Гатауллин [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2018. – Т. 11, № 1. – С. 33–37.

42. Пути расширения показаний к органосохраняющим операциям при раке прямой кишки [Текст] / Г. В. Бондарь [и др.] // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2000. – № 4. – С. 464–468.

43. Пути улучшения непосредственных результатов лечения колоректального рака, осложненного прорастанием в мочевого пузырь [Текст] / Г. В. Бондарь [и др.] // Архив клінічної та експериментальної медицини. – 2013. – Т. 22, № 1. – С. 78–81.

44. Рабец, А. С. Анализ результатов хирургического лечения осложненного колоректального рака [Текст] / А. С. Рабец, С. С. Мовчанский // Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2017 : Сборник материалов LXXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных. Белорусский государственный медицинский университет. – Минск, 2017. – С. 1527–1532.

45. Результаты комбинированного лечения рака прямой кишки дистальных локализаций [Текст] / Г. В. Бондарь, В. Х. Башеев, С. Э. Золотухин, И. В. Совпель // Архив клінічної та експериментальної медицини. – 2012. – Т. 21, № 1. – С. 89–91.

46. Результаты комбинированного лечения рака прямой кишки с применением пролонгированной предоперационной химиолучевой терапии [Текст] / С. Г. Афанасьев [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – № 6 (54). – С. 5–12.

47. Селезнев, М. А. Опыт внедрения лапароскопических технологий в лечении колоректального рака [Текст] / М. А. Селезнев // Український радіологічний журнал. – 2018. – Т. 26, № 2. – С. 80–82.

48. Сизов, А. А. Колоректальный рак. Морфология и прогноз [Текст] / А. А. Сизов, А. А. Филин / Молодежный инновационный вестник. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 175.

49. Симультантные оперативные вмешательства при колоректальном раке [Текст] / Борота А. В. [и др.] // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2018. – Т. 27, № 2. – С. 41–46.

50. Спосіб формування трансплантата для низведення при черевно-анальній резекції прямої кишки [Текст] / пат. 23160 Україна : МКИ А61В 17/00 / Бондар Г. В., Башеев В. Х., Єфімочкін О. Є., Золотухін С. Е., Псарас Г. Г., Борота О. В. ; заявник та патентовласник Донецький обласний протипухлинний центр. – № 96093624 ; заявл. 19.09.96 ; опубл. 31.08.98, Бюл. № 4. – 3 с.

51. Способ колоректостомии [Текст] : а. с. 698612 СССР : МКИ А 61 В 17/00, А 61 В 17/11 / Бондарь Г. В., Смирнов В. Н. заявитель и патентообладатель Донецкий медицинский институт им. М. Горького. – № 2592799/28–13 ; заявл. 20.03.78 ; опубл. 25.11.79, Бюл. № 43. – 3 с.

52. Способ формирования толсто-толстокишечного анастомоза [Текст] пат. 1034718 СССР : МКИ А 61 В 17/00 / Бондарь Г. В., Кравцова В. Н. ; заявитель и патентообладатель Донецкий медицинский институт им. М. Горького. – № 3288232/28–13 ; заявл. 18. 05. 81 ; опубл. 15. 08. 83 ; Бюл. № 30. – 3 с.

53. Сравнительная оценка лапароскопических и традиционных мультивисцеральных резекций при местнораспространенном колоректальном раке [Текст] / И. Л. Черниковский [и др.] // Практическая онкология. – 2017. – Т. 18. – №1. – С. 19–26.

54. Технические аспекты эквисцераций органов малого таза [Текст] / И. Р. Аглуллин [и др.] // Поволжский онкологический вестник – 2015 – № 4 – с. 63–69.
55. Тотальные экцентрации малого таза у пациентов с местно-распространенными первичными и рецидивными опухолями прямой кишки: возможности реконструкции мочевыделительной системы [Текст] / Б. Я. Алексеев [и др.] // Онкологическая колопроктология. – 2012. – № 2. – С. 46–52.
56. Федоров, В. Д. Клиническая оперативная колопроктология [Текст] / В. Д. Федоров, Г. И. Воробьев, В. Л. Ривкин. – М., 1994. – 432 с.
57. Хожаев, А. А. Реконструктивная хирургическая реабилитация больных колоректальным раком [Текст] / А. А. Хожаев // Вестник хирургии Казахстана. – 2017. – № 2(51). – С. 50–60.
58. Чернядьев, А. С. Осложненный колоректальный рак: анализ современного состояния проблемы [Текст] / А. С. Чернядьев, А. А. Засорин, К. И. Максимова / Уральский медицинский журнал. – 2016. – № 7 (140). – С. 156–160.
59. Чикін, А. В. Хірургічне лікування пухлин малого таза з інвазією в судинні утворення / А. В. Чикін // Международный медицинский журнал. – 2016. – № 1. – С. 35–37.
60. Шадерин, И. А. Малоинвазивная окноурология: аблативные технологии [Текст] / И. А. Шадерин // Урология сегодня. – 2010. – № 6. – С. 153.
61. Шалимов, А. А. Хирургия кишечника [Текст] / А. А. Шалимов, В. Ф. Саенко. – Киев: Здоров'я, 1977. – 248 с.
62. Щаева, С. Н. Колоректальный рак, осложненный кровотечением [Текст] / С. Н. Щаева, Д. В. Нарезкин // Колопроктология. – 2016. – № 2 (56). – С. 37–41.
63. Щаева, С. Н. Тактические аспекты хирургического лечения осложненного колоректального рака (обзор литературы) [Текст] / С. Н. Щаева // Онкологическая колопроктология. – 2017. – Т. 7, № 1. – С. 57–68.
64. Эквисцерация малого таза по поводу запущенного рака прямой кишки [Текст] / И. П. Дедков [и др.] // Вопросы онкологии – 1977. – Т. 23, № 1. – С. 90–95.

65. Эволюция хирургического лечения колоректального рака [Текст] / У. С. Станоевич [и др.] // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2017. – Т. 17, № 3. – С. 4.
66. Экзентерация таза в лечении первичных и рецидивных злокачественных опухолей [Текст] / А. И. Дронов [и др.] // Шпитальна хірургія. – 2013. – № 1. – С. 111–113.
67. A 10-year experience of total pelvic exenteration for primary advanced and locally recurrent rectal cancer based on a prospective database [Text] / M. Nielsen [et al.] // *Colorectal Dis.* – 2012. – V. 14(9). – P.1076–1083.
68. A Linear Dose-Response Relationship between Fasting Plasma Glucose and Colorectal Cancer Risk: Systematic Review and Meta-analysis [Electronic resource] / J. Shi [et al.] // *Scientific Reports.* – 2015. – V. 5(1). – Режим доступа: from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep17591>. – Дата обращения: 07.03.2019.
69. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation [Text] / M. E. Charlson[et al.] // *J. Chronic Dis.* – 1987. – V. 40(5). – 373–383.
70. A systematic review examining quality of life following pelvic exenteration for locally advanced and recurrent rectal cancer [Text] / E. Rausa [et al.] // *Colorectal Disease.* – 2017. – V. 19(5). – P. 430–436.
71. Adhesion pattern and prognosis studies of T4N0M0 colorectal cancer following en bloc multivisceral resection: evaluation of T4 subclassification [Text] / Y. G. Chen[et al.] // *Cell Biochem. Biophys.* – 2011. – V. 59. – P. 1–6.
72. Alcohol drinking and the risk of colorectal adenoma [Text] / Q. Ben [et al.] // *European Journal of Cancer Prevention.* – 2015. – V. 24(4). – P. 286–295.
73. Ali, A. T. Complex venous and arterial reconstruction with deep vein after pelvic exenterative surgery: a case report [Text] / A. T. Ali, G. P. Clagett, M. J. Edwards // *Am. Surg.* – 2006. – V. 72(1). – P. 22–24.
74. Anatomical basis of autonomic nerve – preserving total mesorectal excision for rectal cancer [Text] / K. Havenga [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1996. – V. 83, № 3. – P. 384–388.

75. Appleby, L. H. Proctocystectomy: the management of colostomy with urethral transplants [Text] / L. H. Appleby // *Amer. Surg.* – 1950. – Vol. 79. – P. 57–60.
76. Association between adult weight gain and colorectal cancer: A dose-response meta-analysis of observational studies [Text] / Q. Chen[et al.] // *International Journal of Cancer.* – 2014. – V. 136(12). – P. 2880–2889.
77. Association Between Colonic Diverticular Disease and Colorectal Cancer: A Nationwide Population-Based Study [Text] / W. Huang [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* – 2014. – V. 12(8). – P. 1288–1294.
78. Association between investigator-measured body-mass index and colorectal adenoma: a systematic review and meta-analysis of 168,201 subjects [Text] / M. C. Wong [et al.] // *European Journal of Epidemiology.* – 2017. – V. 33(1). – P. 15–26.
79. Association between nonalcoholic fatty liver disease and colorectal tumours in asymptomatic adults undergoing screening colonoscopy: a systematic review and meta-analysis [Text] / A. Mantovani [et al.] // *Metabolism.* – 2018. – V. 87. – 1–12.
80. Association Between Reduced Plasma 25-hydroxy Vitamin D and Increased Risk of Cancer in Patients with Inflammatory Bowel Diseases [Text] / A. N. Ananthakrishnan [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – V. 12 (5). – P. 821–827.
81. Association between zinc intake and risk of digestive tract cancers: A systematic review and meta-analysis [Text] / P. Li [et al.] // *Clinical Nutrition.* – 2014. – V. 33(3). – P. 415–420.
82. Babcock, W. W. Experiences with resection of the colon and the elimination of colostomy [Text] / W. W. Babcock // *Am. J. Surg.* – 1939. – V. 46. – P. 186–203.
83. Bacalbasa, N. Pelvic exenteration – reconsidering the procedure [Text] / N. Bacalbasa, I. Balescu // *J. Med. Life.* – 2015. – V. 8(2). – P. 146–149.
84. Bacon, H. E. Evolution of sphincter muscle preservation and re-establishment of continuity in the operative treatment of rectal and sigmoidal cancer [Text] / H. E. Bacon // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1945. – V. 81. – P. 113–127.

85. Black, B. M. Combined abdomino-endorectal resection [Text] / B. M. Black // Mayo Clin. Proc. – 1948. – V. 23. – P. 545.

86. Black, W. A. The intramural extension of carcinoma of the descending colon, sigmoid, and rectosigmoid; a pathologic study [Text] / W. A. Black, J. M. Waugh // Surg. Gynecol. Obstet. – 1948. – V. 4(87). – P. 457–464.

87. Bladder-sparing extended resection of locally advanced rectal cancer involving the prostate and seminal vesicles [Text] / N. Saito [et al.] // Surg. Today. – 2007. – V. 37. – P. 845–852.

88. Blood loss and transfusion after total mesorectal excision and conventional rectal cancer surgery / T. Mynster, H. J. Nielsen, H. Harling [et al.] // Colorectal Dis. – 2004. – V. 6, № 6. – P. 452–457.

89. Body image and bladder cancer specific quality of life in patients with ileal conduit and neobladder urinary diversions [Text] / R. C. Hedgepeth [et al.] // Urology. – 2010. – V. 76. – P. 671–676.

90. Bricker, E. M. Bladder substitution after pelvic evisceration [Text] / E. M. Bricker // Surg. Clin. North Am. – 1950. – V. 1. – P. 177–183.

91. Brown, K. G. M. Progress and future direction in the management of advanced colorectal cancer [Text] / K. G. M. Brown, M. J. Solomon // British Journal of Surgery. – 2018. – V. 105(6). – P. 615–617.

92. Brunschwig, A. Complete excision of pelvic viscera for advanced carcinoma [Text] / A. Brunschwig // Cancer. – 1948. – Vol. 1. – P. 177–183.

93. Brunschwig, A. Complete excision of pelvic viscera in the male for advanced carcinoma of the sigmoid invading the urinary bladder [Text] / A. Brunschwig // Ann. Surg. – 1949. – V. 129(4). – P. 499–504.

94. Brunschwig, A. Pelvic exenteration operations: With summary of 66 cases surviving more than 5 years [Text] / A. Brunschwig, W. Daniel // Ann. Surg. – 1960. – V. 151. – P. 571–576.

95. Brunschwig, A. Second chance for patients with carcinoma of the cervix [Text] / A. Brunschwig // A Cancer Journal for Clinicians. – 1968. – V. 18, N 4. – P. 208–211.

96. Brunschwig, A. Total and anterior pelvic exenteration. Report of results based upon 315 operations [Text] / A. Brunschwig, W. Daniel // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1954. – V. 99(3). – P. 324–330.

97. Butterworth, A. S. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis [Text] / A. S. Butterworth, J. P. Higgins, P. Pharoah // *Eur. J. Cancer.* – 2006. – V. 42(2). – P. 216–227.

98. Calcium intake and colorectal cancer risk: Dose-response meta-analysis of prospective observational studies [Text] / N. Keum [et al.] // *International Journal of Cancer.* – 2014. – V. 135(8). – P. 1940–1948.

99. Cancer of the colon: the influence of the no-touch isolation technic on survival rates [Text] / R. B. Turnbull [et al.] // *Ann. Surg.* – 1967. – V. 3(166). – C. 420–427.

100. Castaño-Milla, C. Systematic review with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis [Text] / C. Castaño-Milla, M. Chaparro, J. Gisbert // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* – 2014. – V. 39(7). – P. 645–659.

101. Chiong, C. Gallstone disease is associated with rectal cancer: a meta-analysis [Text] / C. Chiong, M. Cox, G. Eslick // *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* – 2012. – V. 47(5). – P. 553–564.

102. Chiong, C. Gallstones Are Associated with Colonic Adenoma: A Meta-analysis [Text] / C. Chiong, M. Cox, G. Eslick // *World Journal of Surgery.* – 2012. – V. 36(9). – P. 2202–2209.

103. Choi, Y.-J. Light Alcohol Drinking and Risk of Cancer: A Meta-Analysis of Cohort Studies [Text] / Y.-J. Choi, S.-K. Myung, J.-H. Lee // *Cancer Research and Treatment.* – 2018. – V. 50 (2). – P. 474–487.

104. Clinical Practice Guideline on Screening for Colorectal Cancer in Individuals With a Family History of Nonhereditary Colorectal Cancer or Adenoma: The Canadian Association of Gastroenterology Banff Consensus [Text] / D, Leddin [et al.] // *Gastroenterology.* – 2018. – V. 155(5). – P. 1325–1347.

105. Colorectal Cancer and Nonfermented Milk, Solid Cheese, and Fermented Milk Consumption: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies

[Text] / R. Ralston [et al.] // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. – 2014. – V. 54 (9). – P. 1167–1179.

106. Combined oxaliplatin and capecitabine radiochemotherapy more effective than solely fluoropyrimidine based radiochemotherapy [Text] / H. Rutten [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2010. – V. 36(9). – P. 811–812.

107. Comparison of general obesity and measures of body fat distribution in older adults in relation to cancer risk: meta-analysis of individual participant data of seven prospective cohorts in Europe [Text] / H. Freisling [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2017. – V. 116 (11). – P. 1486–1497.

108. Comparison of short and long-time outcomes between laparoscopic and conventional open multivisceral resection for primary T4b colorectal cancer [Text] / X. Zhang [et al.] // *Asian Journal of Surgery*. – 2019. – V. 42 (1). – P. 401–408.

109. Consensus statement on the multidisciplinary management of patients with recurrent and primary rectal cancer beyond total mesorectal excision planes [Text] / A. Bhangu [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2013. – V. 100(8). – P. 1009–1014.

110. Contribution of behavioral risk factors and obesity to socioeconomic differences in colorectal cancer incidence [Text] / C. A. Doubeni [et al.] // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2012. – V. 104. – P. 1353–1362.

111. Cope, V. Z. Extra-abdominal Resection of the Colon: (Section of Surgery) [Text] / V. Z. Cope // *Proc. R. Soc. Med.* – 1940. – V. 5(33). – P. 249–260.

112. Cutait, D. E. A new method of colorectal anastomosis in abdominoperineal resection [Text] / D. E. Cutait, F. S. Figliolini // *Disio Colon Rectum*. – 1961. – V. 4. – P. 335–342.

113. CYP24A1 variant modifies the association between use of oestrogen plus progestogen therapy and colorectal cancer risk [Text] / X. Garcia-Albeniz [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 2016. – V. 114(2). – P. 221–229.

114. Declining Risk of Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease [Text] / M. Lutgens[et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2013. – V. 19(4). – P. 789–799.

115. Diabetes Mellitus as a Risk-factor for Colorectal Cancer Literature Review – Current Situation and Future Perspectives [Text] / A. Agache [et al.] // *Chirurgia*. – 2018. – V. 113(5). – P. 603.

116. Diagnostic accuracy and value of magnetic resonance imaging (MRI) in planning exenterative pelvic surgery for advanced colorectal cancer [Text] / P. A. Georgiou [et al.] // *Eur. J. Cancer*. – 2013. – 49(1). – P. 72–81.

117. Dietary Fiber Intake Reduces Risk for Colorectal Adenoma: A Meta-analysis [Text] / Q. [et al.] // *Gastroenterology*. – 2014. – V. 146(3). – P. 689–699.

118. Dietary Intakes of Calcium, Iron, Magnesium, and Potassium Elements and the Risk of Colorectal Cancer: a Meta-Analysis [Electronic resource] / Y. Meng [et al.] // *Biological Trace Element Research*. – 2018. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1007/s12011-018-1474-z>. – Дата обращения: 07.03.2019.

119. Dindo, D. Classification of Surgical Complications. *Annals of Surgery* [Electronic resource] / D. Dindo, N. Demartines, P–A. Clavien // Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). – 2004. – 240(2). – P. 205–213. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>. – Дата обращения: 07.03.2019.

120. Dixon, C. F. Anterior resection for malignant lesions of the upper part of the rectum and lower part of the sigmoid [Text] / C. F. Dixon. – *Ann. Surg.* – 1948. – V. 128. – P. 425.

121. Effects of physical activity on colorectal cancer risk among family history and body mass index subgroups: a systematic review and meta-analysis [Text] / E. Shaw [et al.] // *BMC Cancer*. – 2018. – V. 18. – P. 71–85.

122. En bloc urinary bladder resection for locally advanced colorectal cancer: a 17– year experience [Text] / J. C. Li [et al.] // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2011. – V. 26(9). – P. 1169–1176.

123. Food groups and risk of colorectal cancer [Text] / L. Schwingshackl [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 2017. – V. 142(9). – P. 1748–1758.

124. Foods and beverages and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR

Continuous Update Project [Text] / A. R. Vieira [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2017. – V. 28(8). – P. 1788–1802.

125. Global cancer statistics, 2012 [Text] / L. Torre [et al.] // *A Cancer Journal for Clinicians* – 2015. – V. 65(2). – P. 87–108.

126. Graney M. J. Colorectal surgery from antiquity to the modern era [Text] / M. J. Graney, C. M. Graney // *Dis. Colon Rectum*. – 1980. – V. 6(23). – P. 432–441.

127. Heald, R. J. The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? / R. J. Heald, E. M. Husband, R. D. Ryall // *Br. J. Surg.* – 1982. – V. 69, № 10. – P. 613–616.

128. Height and body fatness and colorectal cancer risk: an update of the WCRF–AICR systematic review of published prospective studies [Text] / L. Abar [et al.] // *European Journal of Nutrition*. – 2017. – V. 57(5). – P. 1701–1720.

129. High incidence of urinary bladder involvement in carcinomas of the sigmoid and rectum: a retrospective review of 580 patients with colorectal carcinoma [Text] / T. Kobayashi [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 2003. – V. 84. – P. 209–214.

130. Hochenegg, J. Die sacrale Methode der Extirpation von Mastdarmkrebsen nach Professor Kraske [Text] / J. Hochenegg // *Wien Klin. Wschr.* – 1888. – V. 1. – P. 254.

131. Impact of metabolic syndrome on the short– term outcomes of colorectal cancer surgery [Text] / V. Lohsiriwat [et al.] // *Dis. Colon Rectum*. – 2010. – V. 53. – P. 186–191.

132. Influence of the level of sacrectomy on survival in patients with locally advanced and recurrent rectal cancer [Text] / Y. C. Lau [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 2019. – V. 106(4). – P. 484–490.

133. International Agency for Research on Cancer. List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans [Text] / V. J. Cogliano [et al.] // *Journal of the National Cancer Institute*. — 2011. – V. 103 (24). – P. 1827–1839.

134. Jafarov, S. Colon and rectal cancer are different tumor entities according to epidemiology, carcinogenesis, molecular and tumor biology, primary and secondary

prevention: preclinical evidence [Text] / S. Jafarov, K. H. Link // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 88–98.

135. Jamieson J. K. The Lymphatics of the Colon [Text] / J. K. Jamieson, J. F. Dobson // Proc. R. Soc. Med. : Surg Sect. 2. – 1909. – P. 149–174.

136. Junginger, T. Influence of identification and preservation of pelvic autonomic nerves in rectal cancer surgery on bladder dysfunction after total mesorectal excision [Text] / T. Junginger, W. Kneist, A. Heintz // Dis. Colon Rectum. – 2003. – V. 46, № 5. – P. 621–628.

137. Kim, M. Dietary Fat Intake and Risk of Colorectal Cancer. A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies [Electronic resource] / M. Kim, K. Park // Nutrients. – 2018. – V. 10(12). – P. 1963. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.3390/nu10121963>. – Дата обращения: 07.03.2019.

138. Kraske, P. Zur Extirpation hochsitzender Mastdarmkrebses [Text] / P. Kraske // Verh. Dtsch. Ges. Chir. – 1885. – V. 14. – P. 464–474.

139. Lack of relationships between FGF19 staining pattern, lymph node metastasis and locally invasive characteristics of the tumor in colorectal cancers [Text] / H. U. Unal [et al.] // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2013. – V. 14. – P. 3151–3154.

140. Laparoscopic vs open resection of pT4 colon cancer: a propensity score analysis of 94 patients [Text] / X. Yang [et al.] // Colorectal Disease. – 2018. – V. 20(11). – P. 316–325.

141. Larsson, S. C. Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies [Text] / S. C. Larsson, A. Wolk // Int. J. Cancer. – 2006 – V. 119(11). – P. 2657–2664.

142. Layer-oriented total pelvic exenteration for locally advanced primary colorectal cancer [Text] / K. Koda [et al.] // Int. J. Colorectal Dis. – 2016. – V. 31(1). – P. 59–66.

143. Local invasion of the bladder with colorectal cancers: surgical management and patterns of local recurrence [Text] / P. W. Carne [et al.] // Dis. Colon Rectum. – 2004. – V. 47(1). – P. 44–47.

144. Local involvement of the urinary bladder in primary colorectal cancer: outcome with en bloc resection [Text] / D. C. Winter [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2007. – V. 14(2). – P. 441–446.

145. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision [Text] / P. Quirke [et al.] // *Lancet.* – 1986. – V. 1, № 2. – P. 996–999.

146. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5×5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study [Text] / K. Bujko [et al.] // *Annals of Oncology.* – 2016. – V. 27(5). – P. 834–842.

147. Long-Term Outcomes Following Partial Versus Complete Cystectomy in Advanced Colorectal Cancer with Regarding to the Extent of Bladder Invasion [Text] / T. Yoshida [et al.] // *Annals of Surgical Oncology.* – 2019. – V. 26(316). – P. 1–8.

148. Long-term use of metformin and colorectal cancer risk in type II diabetics: a population– based case-control study [Text] / M. Cardel [et al.] // *Cancer Medicin.* – 2014. – V. 3(5). – P. 1458–1466.

149. Martos–Benítez, F. Postoperative complications and clinical outcomes among patients undergoing thoracic and gastrointestinal cancer surgery: A prospective cohort study [Text] / F. Martos–Benítez, A. Gutiérrez-Noyola, A. Echevarría-Víctores // *Revista Brasileira de Terapia Intensiva.* – 2016. – V. 28(1). – P. 40–48.

150. Maunsell, H. W. A new method of excising the two upper portion of the rectum and the lower segment of the sigmoid flexure of the colon [Text] / H. W. Maunsell // *Lancet.* – 1892. – V. 2. – P. 473–476.

151. MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observation study [Text] / MERCURY Study Group // *BMJ.* – 2006. – V. 333. – P. 779-784.

152. Meta-analysis of prospective cohort studies of cigarette smoking and the incidence of colon and rectal cancers [Text] / J. Cheng[et al.] // *European Journal of Cancer Prevention.* – 2015. – V. 24(1). – P. 6–15.

153. Meta-analysis of the association between APC promoter methylation and colorectal cancer [Text] / X. Xie [et al.] // *OncoTargets and Therapy*. – 2015. – V. 8. – P. 211-222.

154. Metachronous colorectal cancer following segmental or extended colectomy in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis [Text] / S. S. Malik [et al.] // *Familial Cancer*. – 2017. – V. 17(4). – P. 557–564.

155. Metformin and Cancer Risk and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis Taking into Account Biases and Confounders [Text] / S. Gandini, [et al.] // *Cancer Prevention Research*. – 2014. – V. 7(9). – P. 867–885.

156. Metformin therapy and the risk of colorectal adenoma in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis [Electronic resource] / Y.-C. Hou [et al.] // *Oncotarget*. – 2016. – V. 8(5). – Режимдоступа: <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.13633>. Дата обращения: 07.03.2019.

157. Miles, W. E. A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and of terminal portion of the pelvic colon [Text] / W. E. Miles // *Lancet* – 1908. – V. 175. – P. 1812.

158. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectalcancer (EXPERT-C) [Text] / A. Dewdney [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2012. – V. 30(14). – P. 1620–1627.

159. Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer: an analysis of prognostic factors in 201 patients [Text] / T. Lehnert [et al.] // *Ann. Surg.* – 2002. – 235(2). – P. 217–225.

160. Multivisceral resection for locally advanced rectalcancer: Prognostic Factors influencing outcome [Text] / M. J. Mañas [et al.] // *Armengol-Carrasco Scandinavian Journal of Surgery*. – 2014. – V. 104. – P. 154–160.

161. Multivisceral resection for primary locally advanced rectal carcinoma [Text] / D. A. Harris [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2011. – V. 98. – P. 582–588.

162. Multivisceral resection in colorectal cancer: a systematic review [Text] / H. M. Mohan[et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2013. – V. 20. – P. 2929–2936.

163. Multivisceral resections for locally advanced rectal cancer [Text] / H. Derici [et al.] // *Colorectal Dis.* – 2008. – V. 10. – P. 453–459.

164. Namazi, N. Association between the dietary inflammatory index and the incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies [Text] / N. Namazi, B. Larijani, L. Azadbakht // *Public Health.* – 2018. – V. 164. – P. 148-156.

165. Nonlinear reduction in risk for colorectal cancer by oral contraceptive use: a meta-analysis of epidemiological studies [Text] / N.-N. Luan [et al.] // *Cancer Causes & Control.* – 2014. – V. 26(1). – P. 65–78.

166. No-touch isolation technique in colon cancer: a controlled prospective trial [Text] / T. Wiggers [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1988. – V. 5(75). – P. 409–415.

167. No-touch isolation technique reduces intraoperative shedding of tumor cells into the portal vein during resection of colorectal cancer [Text] / N. Hayashi, [et al.] // *Surgery.* – 1999. – V. 4(125). – P. 369–374.

168. Occupational asbestos exposure and risk of esophageal, gastric and colorectal cancer in the prospective Netherlands Cohort Study [Text] / N. S. Offermans [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2014. – V. 135(8). – P. 6153–6159.

169. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial [Text] / J. Erlandsson [et al.] // *The Lancet Oncology.* – 2017. – V. 18(3). – P. 336–46.

170. Oral Contraceptive Use and Risk of Breast, Cervical, Colorectal, and Endometrial Cancers: A Systematic Review [Text] / J. Gierisch [et al.] // *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention.* – 2013. – V. 22(11). – P. 1931–1943.

171. Outcome of urinary bladder recurrence after partial cystectomy for en bloc urinary bladder adherent colorectal cancer resection [Text] / H. L. Luo [et al.] // *International Journal of Colorectal Disease.* – 2013. – V 28(5). – P. 631– 635.

172. Outcomes of pelvic exenteration for recurrent or primary locally advanced colorectal cancer [Text] / H. Y. Yang [et al.] // *Ann. Surg. Treat. Res.* – 2015. – V. 89(3). – P. 131–137.

173. Partial cystectomy during radical surgery for nonurological malignancy [Text] / R. P. Weinstein [et al.] // The Journal of Urology. – 2001. – V. 166 (1). – P. 79–81.

174. Pelvic exenteration for clinical T4 rectal cancer: oncologic outcome in 93 patients at a single institution over a 30-year period [Text] / S. Ishiguro [et al.] // Surgery. – 2009. – V. 145(2). – P. 189–195.

175. Pelvic exenteration for men with locally advanced rectal cancer: A morbidity analysis of complicated cases [Text] / H. Ta-Wen [et al.] // Asian Journal of Surgery. – 2011. – V. 34. – P. 115–120.

176. Pelvic exenteration for recurrent cervical cancer: ten-year experience at National Cancer Center in Korea [Text] / H. J. Yoo [et al.] // J. Gynecol. Oncol. – 2012. – V. 23, N. 4. – P. 242–250.

177. Pelvic Exenteration With Rectal Resection for Different Types of Malignancies at Two Tertiary Referral Centers [Text] / A. Garcia-Granero [et al.] // Cirugía Española (English Edition). – 2018. – V. 96(3). – P. 138–148.

178. Pelvic exenterations for primary rectal cancer: Analysis from a 10-year national prospective database [Text] / G. Pellino [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2018. – V. 24(45). – P. 5144–5153.

179. Plasma and dietary carotenoids and vitamins A, C and E and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition [Text] / M. Leenders [et al.] // International Journal of Cancer. – 2014. – 135(12). – P. 2930–2939.

180. Population-based assessment of the surgical management of locally advanced colorectal cancer [Text] / A. Govindarajan [et al.] // J. Natl. Cancer. Inst. – 2006. – V. 98. – P. 1474–1481.

181. Preoperative short-course radiotherapy versus combined radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a multi-centre prospectively randomised study of the Berlin Cancer Society [Text] / R. Siegel [et al.] // BMC Cancer. – 2009. – V. 9. – P. 50–55.

182. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO- 94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years [Text] / R. Sauer [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2012. – V. 30(16). – P. 1926–1933.

183. Rad RAT: a radiation risk assessment tool for lifetime cancer risk projection [Text] / A. de Gonzalez [et al.] // Journal of Radiological Protection. – 2012. – V. 32(3). – P. 205–222.

184. Ramamurthy, R. Morbidity and Outcome of Pelvic Exenteration in Locally Advanced Pelvic Malignancies [Text] / R. Ramamurthy, A. Duraipandian // Indian J. Surg. Oncol. – 2012. – V. 3(3). – P. 231–235

185. Rationale for Bladder-Sparing Surgery in Patients with Locally Advanced Colorectal Carcinoma [Text] / M. D. Balbay [et al.] // Cancer. – 1999. – V. 86 (11). – P. 2212–2216.

186. RE: BRCA1 and BRCA2 Gene Mutations and Colorectal Cancer Risk: Systematic Review and Meta-analysis [Electronic resource] / B. W. Katona [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. – 2019. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djz012>. Дата обращения: 07.03.2019.

187. Red and processed meat consumption and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis [Text] / Z. Zhao [et al.] // Oncotarget. – 2017. – V. 8(47). – P. 306-314.

188. Relationship between anthropometric factors, radiation exposure, and colon cancer incidence in the Life Span Study cohort of atomic bomb survivors [Text] / E. Semmens [et al.] // Cancer Causes & Control. – 2012. – V. 24(1). – P. 27–37.

189. Reporting and grading of complications after urologic surgical procedures: an ad hoc EAU Guidelines Panel Assessment and Recommendations [Text] / D. Mitropoulos [et al.] // Eur. Urol. – 2012. – Vol. 61, N 2. – P. 341–349.

190. Results after multivisceral resections of locally advanced colorectal cancers: an analysis on clinical and pathological t4 tumors [Текст] / C. Gezen [et al.] // World Journal of Surgical Oncology. – 2012. – V. 10 (1). – P. 39-47.

191. Retrospective review of pelvic malignancies undergoing total pelvic exenteration [Text] / M. P. Kuhrt [et al.] // World J. Surg. Oncol. – 2012. – V. 10. – P. 110-117.

192. Risk of Colon Cancer and Coffee, Tea, and Sugar– Sweetened Soft Drink Intake: Pooled Analysis of Prospective Cohort Studies [Text] / X. Zhang [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. – 2010. – V. 102(11). – P. 771–783.

193. Risks of colorectal neoplasms and cardiovascular thromboembolic events after the combined use of selective COX-2 inhibitors and aspirin with 5-year follow-up: a meta-analysis [Electronic resource] / P. He [et al.] // Colorectal Disease. – 2019. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1111/codi.14556>. – Дата обращения: 07.03.2019.

194. Rodriguez, A. Risk of colorectal cancer among long-term cervical cancer survivors [Text] / A. Rodriguez, Y. Kuo, J. Goodwin // Medical Oncology. – 2014. – V. 31(5). – P. 943–950.

195. Schwingshackl, L. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies [Text] / L. Schwingshackl, G. Hoffmann // International Journal of Cancer. – 2014. – V. 135(8). – P. 1884–1897.

196. Scott, E. Bladder Reconstruction and Diversion during Colorectal Surgery [Text] / E. Scott, Jr. Delacroix, J. C. Winters // Clin. Colon Rectal. Surg. – 2010. – V. 23(2). – P. 113–118.

197. Sejin, P. Analysis of the Prognostic Effectiveness of a Multivisceral Resection for Locally Advanced Colorectal Cancer [Text] / P. Sejin, S. L. Yun // J. Korean Soc. Coloproctol. – 2011. – V. 27(1). – P. 21–26.

198. Short- and Long-term Outcomes of Minimally Invasive Versus Open Multivisceral Resection for Locally Advanced Colorectal Cancer [Text] / T. Nishikawa [et al.] // Diseases of the Colon & Rectum. – 2019. – V. 62 (1). – P. 40–46.

199. Short-course radiotherapy followed by neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer – the RAPIDO trial [Text] / P. J. Nilsson [et al.] // BMC Cancer – 2013. – V. 13. – P. 279-288.

200. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: an analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health – AARP Diet and Health Study [Text] / C. A. Doubeni [et al.] // *Cancer*. – 2012. – V. 118. – P. 3636–3644.

201. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation – technical notes and outcome [Text] / W. Hohenberger [et al.] // *Colorectal Dis.* – 2009. – V. 4(11). – P. 354–364.

202. Strategies for Detecting Colorectal Cancer in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis[Text] / W. A. Bye [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2018. – V. 113(12). – P. 1801–1809.

203. Systematic Review and Meta-analysis of the Role of Routine Colonic Evaluation After Radiologically Confirmed Acute Diverticulitis [Text] / P. Sharma [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2014. – V. 259(2). – P. 263–272.

204. Systematic review with meta-analysis: the incidence of advanced neoplasia after polypectomy in patients with and without low-risk adenomas [Text] / C. Hassan [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2014. – V. 39(9). – P. 905–912.

205. T4 Colon Cancer – Current Management [Text] / M. Diaconescu [et al.] // *Current health sciences journal*. – 2018. – V. 44(1). – P. 5–13.

206. The diagnosis and management of rectal cancer: expert discussion and recommendations derived from the 9th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2007 [Text] / E. Van Cutsem [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2008. – Vol. 19(6). – P. 1-8.

207. The effect of patient characteristics on second primary cancer risk in France [Text] / J. Jégu [et al.] // *BMC Cancer*. – 2014. – V. 14(1). – P. 94–108.

208. The Evolution of Pelvic Exenteration Practice at a Single Center [Text] / C. . Koh [et al.] // *Diseases of the Colon & Rectum*. – 2017. – V. 60(6). – P. 627–635.

209. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010 [Text] / D. Parkin [et al.] // *British Journal of Cancer*. – V. 105. – P. 77–81.

210. The prevalence of human papillomavirus in colorectal adenomas and adenocarcinomas: A systematic review and meta-analysis [Text] / L. Baandrup [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2014. – V. 50(8). – P. 1446–1461.

211. Total pelvic exenteration for locally advanced and locally recurrent rectal cancer in the elderly [Text] / J. A. W. Hagemans [et al.] // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2018. – V. 44(10). – P. 1548–1554.

212. Toupet, A. Techniques de resection du rectum abdomino–transanale par retournement sans anus prealable avec abaissement systematique du colon trasverse [Text] / A. Toupet // *Mèm. Acad. Chir.* – 1949. – V. 75. – P. 407.

213. Tse, G. Egg consumption and risk of GI neoplasms: dose-response meta-analysis and systematic review [Text] / G. Tse, G. Eslick // *European Journal of Nutrition*. – 2014. – V. 53(7). – P. 1581–1590.

214. Turnbull, R. B. Jr. Abdominorectal pull-through resection for cancer and for Hirschsprung's disease [Text] / R. B. Jr. Turnbull, A. Cuthbertson // *Cleve Clin. Q.* – 1961. – V. 28. – P. 109–115.

215. Visceral adipose tissue and the risk of colorectal adenomas [Text] / H. Hu [et al.] // *European Journal of Cancer Prevention*. – 2015. – V. 24(6). – P. 462–469.

216. Vitamin D status and ill health: a systematic review [Text] / P. Autier [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2014. – V. 2(1). – P. 76–89.

217. Volkmann, R. Über den Mastdarmkrebs und die Exstirpatio recti [On rectal cancer and the exstirpatio recti]. [Text] / R. Volkmann // *Volkmanns Sammlung klinischer Vorträge III Serie*. – 1878. – V. 131. – P. 1113–1128.

218. Wang, Y. Helicobacter pylori infection and colorectal carcinoma risk: A meta-analysis [Text] / Y. Wang, Y. Zhao, X. Wang // *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. – 2016. – V. 12(5). – P. 15-25.

219. Wiseman, M. Food, Nutrition, Physical Activity, and Cancer Prevention – World Cancer Research Fund (WCRF) [Text] / *European Journal of Cancer*. – 2012. – V. 48. – P. S14.

220. Work stress and the risk of cancer: A meta-analysis of observational studies [Electronic resource] / T. Yang [et al.] // International Journal of Cancer. – 2018. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.31955>. – Дата обращения: 07.03.2019.

221. World Cancer Research Fund. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective [Text] / American Institute for Cancer Research. – Washington, DC: AICR, 2007. – P. 464–469.

222. Wu, H. W. hMSH2 and nm23 expression in sporadic colorectal cancer and its clinical significance [Text] / H. W. Wu, L. D. Gao, G. H. Wei // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2013. – V. 14. – P. 1995–1998.

223. Yu, X. F. Fish consumption and risk of gastrointestinal cancers: a meta-analysis of cohort studies [Text] / X. F. Yu, J. Zou, J. Dong // World J. Gastroenterol. – 2014. – V. 20(41). – P. 15398–15412.