

На правах рукописи

Хильков Юрий Сергеевич

СРАВНЕНИЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ, ОТКРЫТОЙ И
ТРАНСАНАЛЬНОЙ МЕЗОРЕКТУМЭКТОМИИ В ХИРУРГИИ РАКА
ПРЯМОЙ КИШКИ

14.01.17 – Хирургия

14.01.12 – Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Чернышов Станислав Викторович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела онкопроктологии, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Тамразов Расим Ильхам оглы, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник хирургического отделения №3 (колопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Коротких Николай Николаевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « » декабря 2020 года в часов на заседании диссертационного совета Д 208.021.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 123423, Москва, ул. Саляма Адиля, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации (123423, Москва, ул. Саляма Адиля, дом 2.) и на сайте <http://www.new.gnck.ru>. Автореферат разослан « » _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

Кандидат медицинских наук

Суровегин Евгений Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. С появлением малоинвазивной хирургии внедрение в практику лапароскопической тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ), продемонстрировало свою эффективность и сопоставимость с открытой ТМЭ, что отражено в большинстве крупных рандомизированных исследований [Fleshman J., Jayne D.G., Kang S.-B, van der Pas M.H., Stevenson A.R.L.]. Однако высокая частота конверсии в открытое оперативное вмешательство может свидетельствовать о технических сложностях лапароскопических операций на прямой кишке [Vennix S.], связанных с крупным размером и местнораспространенным характером опухоли, плохой визуализацией дистальных отделов прямой кишки, выраженным висцеральным ожирением пациентов [Kim S., Makino T.]. Появление методики трансанальной ТМЭ позволило решить проблемы, связанные с висцеральным ожирением пациента, а также наличием узкого или глубокого малого таза благодаря особенности мобилизации прямой кишки «снизу вверх». При сравнении с лапароскопической ТМЭ, трансанальная методика продемонстрировала сопоставимые результаты по качеству удаленного препарата и границам резекции [Perdawood S.K., Persiani R., Rasulov A.O.]. Следует отметить, что на сегодняшний день нет исследований, которые бы сравнивали все три методики тотальной мезоректумэктомии одновременно с целью выявления преимуществ и недостатков каждой из них.

Степень разработанности темы исследования. По данным опубликованных в мире работ в настоящее время использование различных подходов к выполнению мезоректумэктомии: открытых, лапароскопических и трансанальных, в целом, улучшает результаты лечения больных раком прямой кишки. Тем не менее, отсутствуют данные одновременного сравнения всех трех доступов для ТМЭ. Представленные обстоятельства отражают актуальность и злободневность настоящего исследования, позволившего сравнить эти хирургические подходы на основании исследования технических характеристик, непосредственных результатов и патоморфологического исследования операционных препаратов.

Цель исследования

Оценить влияние разных способов выполнения тотальной мезоректумэктомии на непосредственные результаты лечения больных раком прямой кишки.

Задачи исследования

1. Провести метаанализ имеющихся исследований, сравнивающих эффективность открытой, лапароскопической и трансанальной мезоректумэктомии.

2. Сравнить частоту периоперационных осложнений при разных способах ТМЭ.
3. Оценить и сравнить качество операционных препаратов после тотальной мезоректумэктомии.
4. Провести анализ факторов риска, влияющих на качество операционных препаратов в зависимости от вида тотальной мезоректумэктомии.

Научная новизна исследования

Впервые проведен метаанализ, а также сетевой мета-анализ, всех опубликованных исследований, посвященных сравнению результатов лечения больных раком прямой кишки при открытой, лапароскопической и трансанальной мезоректумэктомии.

Впервые проведено одноцентровое проспективное исследование, сравнивающее все три методики ТМЭ одновременно.

В результате диссертационного исследования доказано, что при всех способах тотальной мезоректумэктомии не получено различий, как по частоте периоперационных осложнений, так и по качеству удаленного препарата и границам резекции ($p > 0,017$).

Теоретическая и практическая значимость работы

Частота периоперационных осложнений сопоставима при разных способах выполнения ТМЭ. Качество удаленного препарата и границы резекции не имеют различий при разных способах выполнения ТМЭ.

Установлено, что все три методики выполнения тотальной мезоректумэктомии могут в равной мере использоваться в клинической практике.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в виде одноцентрового проспективного клинического исследования. В рамках работы проведен систематический обзор литературы и сетевой мета-анализ данных, в ходе которого были проанализированы все доступные публикации по данной методике. В ходе исследования использованы объективные методы инструментальной диагностики, современные методики сбора, хранения и обработки информации. В работе применены современные статистические методики обработки и интерпретации информации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При открытом, лапароскопическом и трансанальном способе мезоректумэктомии не выявлено статистически значимых различий по частоте периоперационных осложнений ($p > 0,017$).

2. Выполнение открытой, лапароскопической, трансанальной мезоректумэктомии статистически значимо не ухудшает качество операционного препарата и границы резекции ($p > 0,017$).
3. Локализация опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки является независимым фактором риска получения наихудшего качества операционного препарата, соответствующего Grade 1 ($p = 0,05$).
4. Проведен систематический обзор литературы и сетевой метаанализ данных периоперационных осложнений и морфологических результатов всех методов ТМЭ.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объемом выборки, а также использованием современных методов медицинской статистики. Различия признавали достоверными при $p < 0,017$, при 5% ошибке первого рода.

Предварительные результаты исследования и основные положения диссертационной работы доложены на научных конференциях ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Результаты исследования опубликованы в 2 печатных работах в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов кандидатских и докторских диссертаций.

Апробация работы состоялась 29 июня 2020 года на расширенном заседании ученого совета ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих». Диссертационное исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России) 03.11.2017 г.

Личный вклад автора

Соискателем разработан дизайн исследования. Автор участвовал в большинстве операций, в которых выполнялась исследуемая методика. Вместе с тем, соискатель изучил все анамнестические и демографические данные, клинические проявления болезни, а также её последствий и проанализировал данные лабораторных и инструментальных методов исследования. Автором проведен метаанализ литературных данных по изучаемой теме, выполнен статистический анализ полученных результатов. Кроме того, изложены практические рекомендации по результатам исследования.

Соответствие диссертационной работы паспорту научной специальности «Хирургия» и «Онкология»

Был проведен метаанализ данных, что соответствует п.3 «Обобщение интернационального опыта в отдельных странах, разных хирургических школ и отдельных

хирургов», а также п.4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику» паспорта специальности «14.01.17» – Хирургия. Область диссертационного исследования охватывает оценку эффективности методов хирургического лечения больных раком прямой кишки, что соответствует п.4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии» паспорта специальности «14.01.12» Онкология.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы применяются в практической работе клинических отделений ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, а также в работе отделения колопроктологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №67 им. Л.А. Ворохобова департамента здравоохранения города Москвы».

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы и изложена на 96 страницах текста, набранного на компьютере в редакторе Word MS Office 2011 for Windows шрифтом Times New Roman кеглем №14. Содержит 14 таблиц, 75 рисунков, указатель литературы содержит ссылки на 70 источников.

Содержание работы

Систематический обзор литературы и мета-анализ данных

Лапароскопический способ выполнения ТМЭ приобрел большую популярность, несмотря на сложности у пациентов с выраженным висцеральным ожирением, узким малым тазом. Мультицентровые сравнительные рандомизированные исследования CLASICC, COLOR II, COREAN trials, ACOSOGZ6051, ALaCaRT, продемонстрировали сопоставимые результаты по качеству удаленного препарата, частоте рецидивов, выживаемости в сравнении с открытой ТМЭ. Также лапароскопическая методика продемонстрировала определенные преимущества в снижении интенсивности болевого синдрома, лучшем косметическом эффекте, уменьшении послеоперационного койко – дня. Серьезным недостатком как открытой, так и лапароскопической ТМЭ является плохая визуализация дистальной части мезоректум. С 2010 года был предложен новый метод малоинвазивной хирургии – трансанальная тотальная мезоректумэктомия. Технология мобилизации прямой кишки «снизу вверх», создает лучшую

визуализацию при выделении нижних отделов прямой кишки, что, в свою очередь, обеспечивает лучшие условия при работе в узком малом тазе, особенно по передней полуокружности. Это может позволить снизить частоту конверсии в открытую операцию. При отдельном сравнении как с лапароскопической ТМЭ, так и с открытой ТМЭ, трансанальная ТМЭ продемонстрировала сопоставимые результаты по качеству удаленного препарата, однако одновременного сравнения всех трех методик не проводилось.

Систематический обзор и метаанализ выполнены в соответствии с рекомендациями the preferred reporting items for systematic review sand metaanalyses checklist (PRISMA) [Liberati A.].

Поиск литературы проводился при помощи электронной базы медицинской литературы Medline, за весь период, отраженный в базе данных по 9 ноября 2018 года. Ключевые термины запроса: "total mesorectal excision", "TATME", "rectal cancer", "transanal", "mesorectum", "TME", "surgery", "laparoscopy".

Всего по запросу в PubMed в базе Medline найдено 9721 публикация. После скрининга осталось 221 полнотекстовых исследований. На следующем этапе были исключены обзоры



Рисунок 1. Блок-схема поиска литературы

литературы, клинические случаи. Дополнительно был произведен поиск среди отобранных статей для анализа, в списках литературы, что позволило выявить 10 исследований. В итоге в анализ включено 42 статьи, сравнивающих методики выполнения тотальной мезоректумэктомии между собой, из которых 14 исследований, посвящены сравнению трансанальной ТМЭ с лапароскопической, 26 исследований сравнению лапароскопической ТМЭ с открытой и 1

исследование, сравнивающее открытую методику ТМЭ с трансанальной. Одно исследование было исключено из анализа, так как были представлены дублирующие данные (Рисунок 1).

Из исследований извлекались следующие данные: автор, год публикации, дизайн исследования, число больных в группах. Все исследования были проанализированы по системе оценки качества сравнительных исследований Newcastle - Ottawa Score (NOS) [Реброва О. Ю.]. При прямом сравнении методик статистический анализ проводили при помощи программы Review Manager 5.3. Сетевой метаанализ выполнен при помощи программы WinBugs version 1.6.1 (NetMeta XI: Dichotomous date An Excel Tool for WinBugs).

Таблица 1

Результаты метаанализа, сравнив попарно различные способы ТМЭ

	ЛА ТМЭ vs ТА ТМЭ		ЛА ТМЭ vs Отк. ТМЭ	
	ОШ, ДИ	p	ОШ, ДИ	p
Интраоперационные показатели				
Длительность оперативного вмешательства	13,64 (2.94-30.22)	p=0,11	43,26 (29.65-56.86)	p<0,00001
Частота конверсии	4,05 (2.11-7.76)	p<0,0001		
Кровопотеря	11,73 (13.46-36.92)	p=0,36	116,59 (169.62-63.57)	p<0,0001
Интраоперационные осложнения	0,47 (0.14-1.58)	p=0,22	0,79 (0.33-1.90)	p=0,61
Кровотечение	0,52 (0.13-2.05)	p=0,35	0,84 (0.47-1.48)	p=0,54
Повреждение уретры			1,62 (0.56-4.69)	p=0,37
Послеоперационные показатели				
Послеоперационные осложнения	1,09, (0.67-1.78)	p=0,72	0,75 (0.68-0.82)	p<0,00001
Несостоятельность анастомоза	2,04 (0.97-4.28)	p=0,06	0,99 (0.83-1.18)	p=0,90
Задержка мочеиспускания	2,49 (1.12-5.54)	p=0,03	1,26 (0.79-2.00)	p=0,33
Парез ЖКТ	0,73 (0.35-1.50)	p=0,39	0,98 (0.83-1.16)	p=0,83
Сердечно-легочные осложнения	1,95 (0.20-18.72)	p=0,56	0,62 (0.48-0.81)	p=0,0004
Послеоперационная раневая инфекция	0,62 (0.07-5.14)	p=0,65	0,64 (0.54-0.76)	p<0,00001
Возникновение послеоперационных абсцессов	0,51 (0.15-1.77)	p=0,29	0,95 (0.75-1.20)	p=0,67
Кровотечения	0,34 (0.07-1.80)	p=0,20	1,05 (0.74-1.48)	p=0,79
Послеоперационный койко - день	0,51 (0.71-1.73)	p=0,41	2,35 (3.87-0.83)	p=0,002
Морфологическая характеристика				
Качество ТМЭ Grade 3	0,81 (0.52-1.26)	p=0,36	1,24 (1.09-1.40)	p=0,001
Качество ТМЭ Grade 2	1,01 (0.67-1.54)	p=0,95	1,00 (0.67-1.50)	p=0,98
Качество ТМЭ Grade 1	1,58 (0.93-2.70)	p=0,09	1,04 (0.70-1.55)	p=0,83
Позитивная ЦГР	2,58 (1.34-4.97)	p=0,005	0,73 (0.63-0.85)	p<0,0001
Позитивная ДГР	1,49 (0.42-5.24)	p=0,53	0,71 (0.43-1.19)	p=0,20
ДГР, мм	3,05 (8.00-1.90)	p=0,23	0,07 (0.92-0.78)	p=0,87
ЦГР, мм	0,96 (1.30-0.62)	p<0,00001		

При выборе фиксированной или случайной модели сравнения, оценивали значение параметра DIC (deviance information criterion) в программе WinBugs version 1.6.1. Суммарное значение дихотомических данных описано в виде отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Отношение шансов, рассчитывали по методу Peto, если одно из значений двухпольной таблицы равнялось 0. Статистическую гетерогенность среди исследований оценивали с помощью χ^2 теста. Статистически значимой гетерогенностью считали $I^2 > 50\%$ и $p < 0,1$. Проведенный метаанализ продемонстрировал лучшие непосредственные результаты при ТА ТМЭ в сравнении с ЛА ТМЭ и показал, что выполнение трансанальной ТМЭ может приводить к получению лучшего качества удаленного препарата. Лапароскопическая ТМЭ демонстрирует аналогичные преимущества в сравнении с открытой ТМЭ (Таблица 1).

Немаловажным было провести сравнение достоинств и недостатков всех трех методов тотальной мезоректумэктомии при сопоставимой распространенности, в связи с этим мы провели сетевой метаанализ, который позволит нам оценить все три метода одновременно (Рисунок 2).

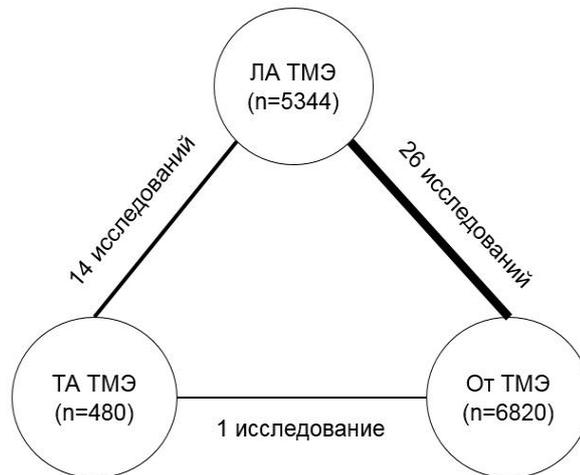


Рисунок 2. Диаграмма выполнения сетевого метаанализа трех методов тотальной мезоректумэктомии

Частота интраоперационных осложнений, при сравнении лапароскопической, трансанальной и открытой ТМЭ, не достигла статистически значимых различий (Рисунок 3).

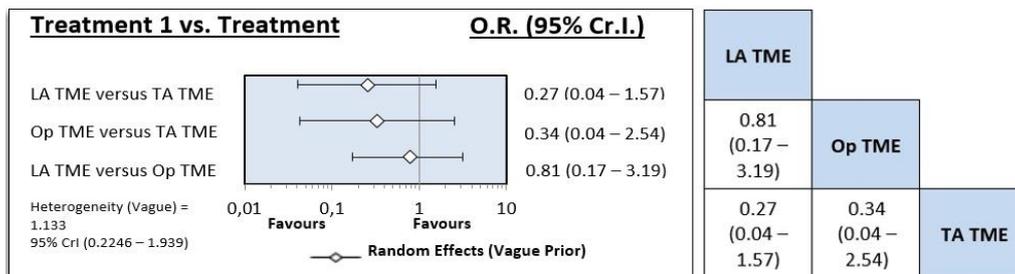


Рисунок 3. Частота интраоперационных осложнений

Частота послеоперационных осложнений статистически значимо была ниже на 25% при ЛА ТМЭ, чем при Открытой ТМЭ (ОШ=0,75, ДИ 0.65-0.84) (Рисунок 4).

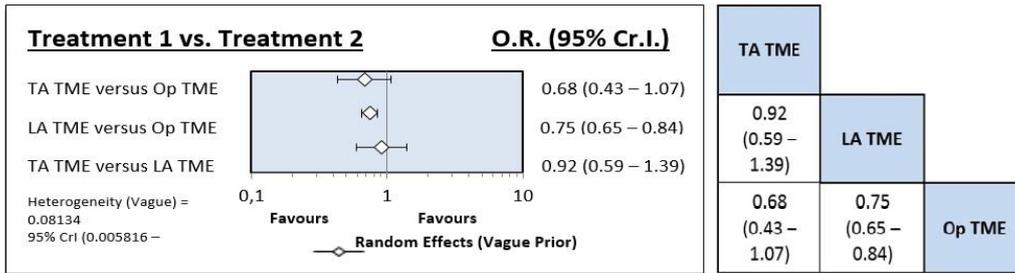


Рисунок 4. Частота послеоперационных осложнений

При сетевом метаанализе не выявлено статистической разницы по частоте несостоятельности анастомоза при сравнении всех трех методик (Рисунок 5).

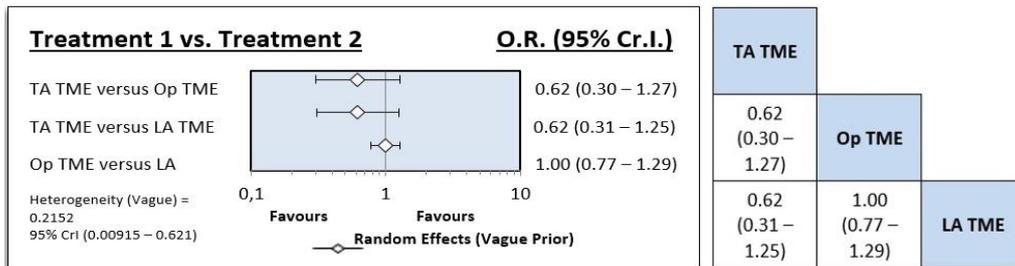


Рисунок 5. Частота несостоятельности анастомоза

Шанс развития послеоперационной задержки мочеиспускания статистически значимо ниже при ТА ТМЭ в сравнении с ЛА ТМЭ (ОШ=0,36, ДИ 0.14-0.91) (Рисунок 6).

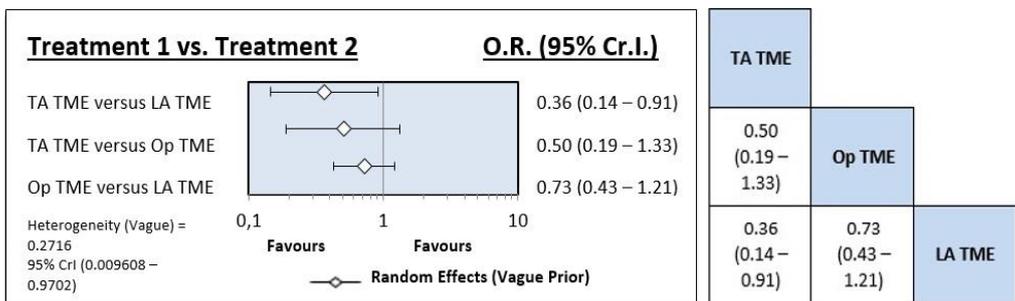


Рисунок 6. Частота послеоперационной задержки мочеиспускания

Частота возникновения послеоперационного пареза ЖКТ, не достигла статистически значимых различий, при опосредованном сравнении всех методик выполнения ТМЭ (Рисунок 7).

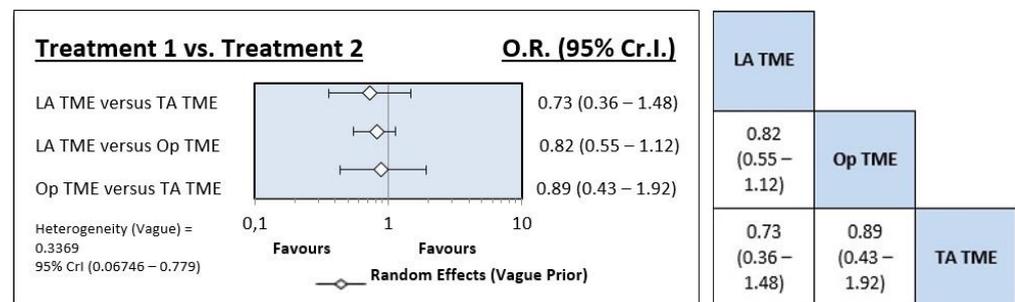


Рисунок 7. Частота послеоперационного пареза ЖКТ

Патоморфологическое исследование операционного препарата показало, что наилучшее качество мезоректумэктомии (Grade 3), наихудшее качество мезоректумэктомии (Grade 1) не

достигло статистически значимых различий при сравнении лапароскопической, трансанальной и открытой методик (Рисунок 8, Рисунок 9). По циркулярной границе резекции не получено статистической разницы, однако смещение в сторону ТА ТМЭ свидетельствует о том, что при большем количестве наблюдений, наилучший результат потенциально может быть при ТА ТМЭ (Рисунок 10). При сравнении всех трех методов ТМЭ по частоте позитивной дистальной границы резекции не получено статистической разницы (Рисунок 11).

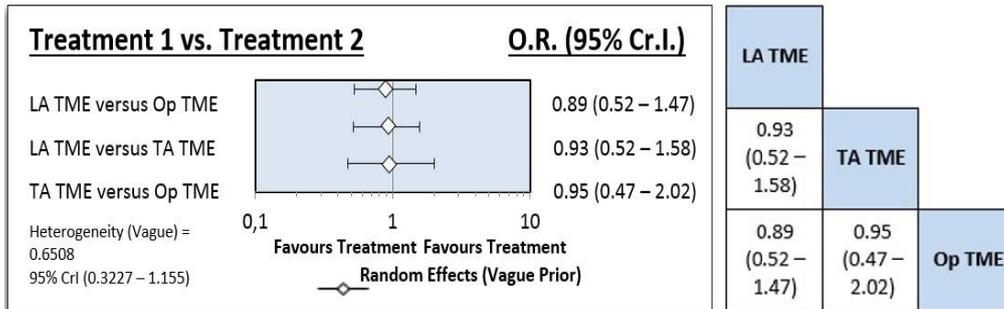


Рисунок 8. Качество ТМЭ Grade 3

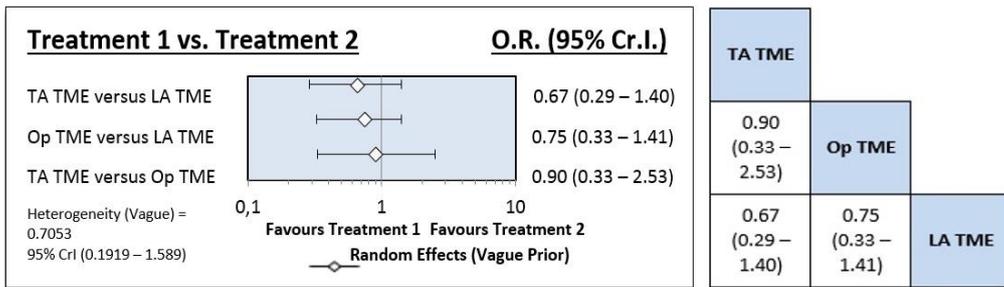


Рисунок 9. Качество ТМЭ Grade 1

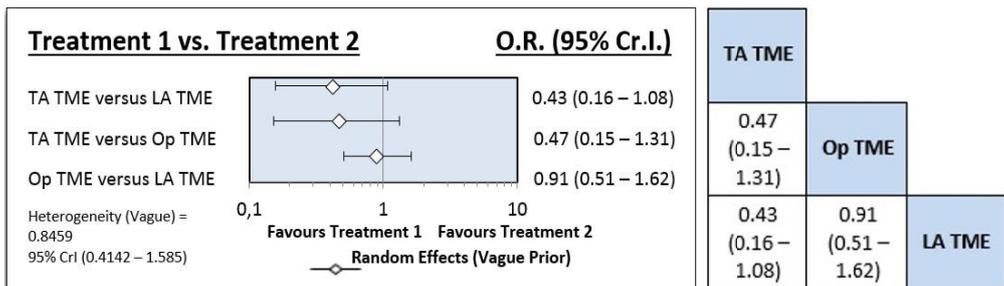


Рисунок 10. Позитивная циркулярная граница резекции

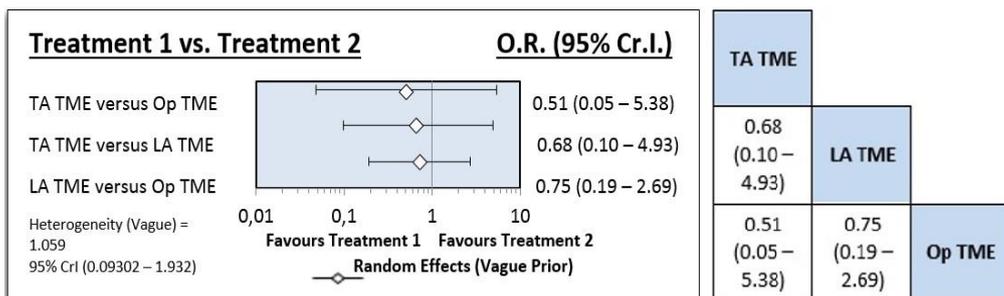


Рисунок 11. Позитивная дистальная граница резекции

Проведенное опосредованное сравнение открытой, лапароскопической и трансанальной методики тотальной мезоректумэктомии показало, что все способы мезоректумэктомии выполнимы, безопасны, что подтверждает отсутствие статистических различий как по периоперационным показателям, так и по патоморфологическому исследованию операционных препаратов.

Материалы и методы

В отдел онкопроктологии с 11 ноября 2017 года по 20 сентября 2019 года, после комплексного обследования были госпитализированы 88 пациентов - потенциальных кандидатов на участие в исследовании, всеми было подписано информированное добровольное согласие на лечение. Всем пациентам выполнялись радикальные оперативные вмешательства, включающие тотальную мезоректумэктомию. В группу Отк. ТМЭ включено 29 человек, которым тотальная мезоректумэктомия выполнялась открытым способом; в группу ЛА ТМЭ включено 29 человек, которым ТМЭ выполнялась лапароскопическим способом и в группу ТА ТМЭ вошло 30 человек, у которых ТМЭ выполнялась трансанальным методом.

По антропометрическим показателям полу, возрасту, ИМТ между исследуемыми группами не получено статистически значимых различий, $p > 0,017$ (Таблица 2). Наряду с антропометрическими характеристиками, группы были оценены по степени анестезиологического риска и предшествующим оперативным вмешательствам на брюшной полости в анамнезе, статистических различий получено не было, $p = 0,23$ и $p = 0,14$, соответственно. Распределение больных в группах по расстоянию опухоли от анального края, локализации в ниже- или в среднеампулярном отделе прямой кишки, полуокружности, на которой располагалась опухоль, её размеру, наличию синхронных злокачественных новообразований было однородным, $p > 0,017$. Группы пациентов проанализированы по предшествующему неoadьювантному химио-лучевому лечению, размеру опухоли и возможному вовлечению латеральной границы резекции, по данным КТ или МРТ органов малого таза, и были сопоставимы, $p > 0,017$ (Таблица 2).

Таблица 2

Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от выбора ТМЭ

	Отк. ТМЭ n=29	ЛА ТМЭ n=29	ТА ТМЭ n=30	P
Пол				
Женщины	9 (31%)	17 (59%)	13 (43%)	0,11
Мужчины	20 (69%)	12 (41%)	17 (57%)	
Возраст Me (квартили)	63 (59-70)	62 (56-65)	63 (56-66)	0,57
ИМТ кг/м ² Me (квартили)	25 (24-26)	25 (22-27)	25 (24-26)	0,97
Степень ASA				
ASA 1	9 (31%)	8 (28%)	11 (37%)	0,23
ASA 2	5 (17%)	11 (38%)	8 (27%)	
ASA 3	11 (38%)	10 (34%)	10 (33%)	
ASA 4	4 (14%)	-	3 (3%)	
Операции на брюшной полости в анамнезе	11 (38%)	6 (21%)	5 (17%)	0,14
Локализация опухоли в прямой кишке				
среднеампулярный отдел	23 (79%)	20 (69%)	26 (87%)	0,25
нижнеампулярный отдел	6 (21%)	9 (31%)	4 (13%)	
Синхронный рак	-	-	2 (7%)	0,14
Расстояние опухоли от края ануса, см Me (квартили)	7 (7-8)	7 (6-9)	8 (7-9)	0,69
Локализация опухоли по полуокружности				
передняя	9 (30%)	5 (17%)	10 (33%)	0,08
задняя	6 (21%)	8 (28%)	8 (27%)	
левая	6 (21%)	5 (17%)	4 (13%)	
правая	-	8 (28%)	3 (10%)	
циркулярно	8 (28%)	3 (10%)	5 (17%)	
Размер опухоли, см Me (квартили)	4 (4-5)	4 (3-5)	4 (3-5)	0,06
Вовлечение латеральной границы резекции по данным КТ/МРТ	4 (14%)	2 (7%)	1 (3%)	0,29
Размер опухоли по данным КТ/МРТ, см Me (квартили)	4 (3-4)	4 (4-5)	5 (3-5)	0,33
Неoadьювантная ХЛТ	9 (31%)	10 (34%)	4 (13%)	0,14

Результаты исследования

По типу выполненного оперативного вмешательства, формированию анастомоза группы не имели статистически значимых различий, $p > 0,017$ (с учетом эффекта множественного сравнения). К мобилизации левого изгиба статистически значимо прибегали чаще в группе ТА ТМЭ у 22/30 (73%), против 10/29 (34%) в группе ЛА ТМЭ и 10/29 (34%) в группе От ТМЭ, $p = 0,00025$ (ЛА ТМЭ против ТА ТМЭ, $p = 0,004$, От ТМЭ против ТА ТМЭ $p = 0,004$; От ТМЭ против ЛА ТМЭ $p = 1,0$). Длительность оперативного вмешательства была меньше в группе Отк. ТМЭ 150 (130-180) мин, чем в группах ЛА ТМЭ 190 (175-235) мин и ТА ТМЭ 240 (220-290) мин, $p = 0,000001$ (От ТМЭ против ЛА ТМЭ, $p = 0,006$; От ТМЭ против ТА ТМЭ, $p = 0,00001$; ЛА ТМЭ против ТА ТМЭ, $p = 0,0001$). Интраоперационная кровопотеря была сопоставима во всех группах (Таблица 3).

Непосредственные результаты оперативных вмешательств

	Отк. ТМЭ n=29	ЛА ТМЭ n=29	ТА ТМЭ n=30	P
Тип оперативного вмешательства				
НПР	22 (76%)	20 (69%)	28 (93%)	0,06
БАР	7 (24%)	9 (31%)	2 (7%)	
Мобилизация левого изгиба	10 (34%)	10 (34%)	22 (73%)	0,0025
Формирование анастомоза	26 (90%)	29 (100%)	30 (100%)	0,04
Длительность оперативного вмешательства, мин Ме (квартили)	150 (130-180)	190 (175-235)	240 (220-290)	0,000001
Интраоперационная кровопотеря, мл Ме (квартили)	100 (80-100)	90 (90-100)	100 (90-100)	0,38
Частота интраоперационных осложнений	-	-	1 (3%)	0,38
Вскрытие просвета кишки	-	-	1 (3%)	0,38
Частота послеоперационных осложнений (в течение 30 д)	10 (34%)	6 (21%)	7 (23%)	0,45
Кровотечение	1 (3%)	-	-	0,36
Задержка мочеиспускания	1 (3%)	1 (3%)	3 (10%)	0,45
Парез ЖКТ	8 (28%)	4 (14%)	3 (10%)	0,17
Гематома в обл. малого таза	-	1 (3%)	-	0,36
Несостоятельность анастомоза	-	1 (3%)	1 (3%)	0,6
Послеоперационный койко-день Ме (квартили)	9 (7-12)	7 (7-9)	7 (7-10)	0,04

Единственным интраоперационным осложнением было вскрытие просвета кишки в группе ТА ТМЭ у 1/30 (3%). Частота послеоперационных осложнений была сопоставима в группах ($p=0,45$). Послеоперационный койко-день не достиг статистически значимых различий. Летальности не было ни в одной группе (Таблица 3).

При патоморфологическом исследовании операционных препаратов было отмечено, что по типу опухоли, глубине инвазии, поражению регионарных лимфатических узлов, лимфоваскулярной инвазии, периневральному росту, перивазальному росту, а также числу удаленных и количеству пораженных лимфоузлов статистически значимых различий в группах не получено, $p>0,017$ (с учетом эффекта множественного сравнения) (Таблица 4).

Качество удаленного препарата по P.Quirke в группах Отк. ТМЭ, ЛА ТМЭ и ТА ТМЭ соответственно Grade 3 у 15/29 (52%), у 17/29 (59%) и у 14/30 (47%); Grade 2 - у 9/29 (31%), 7/29 (24%) и 11/30 (37%); Grade 1 - у 5/29 (17%), 5/29 (17%) и 5/30 (17%), статистически значимых различий не достигнуто, $p=0,67$ (Таблица 5).

Патоморфологическое исследование операционных препаратов после ТМЭ

Патоморфологические показатели	Отк. ТМЭ n=29	ЛА ТМЭ n=29	ТА ТМЭ n=30	P
Тип опухоли				
Аденокарцинома	29 (100%)	27 (93%)	28 (93%)	0,36
Слизистая аденокарцинома	-	2 (7%)	2 (7%)	
pT				
T0	-	3 (10%)	-	0,21
T1	1 (3%)	2 (7%)	1 (3%)	
T2	7 (24%)	9 (31%)	11 (37%)	
T3	20 (69%)	13 (45%)	18 (60%)	
T4	1 (3%)	2 (7%)	-	
pN				
N0	18 (62%)	15 (52%)	17 (57%)	0,55
N1a	3 (10%)	3 (10%)	6 (20%)	
N1b	3 (10%)	2 (7%)	3 (10%)	
N1c	-	-	1 (3%)	
N2a	1 (3%)	2 (7%)	2 (7%)	
N2b	4 (14%)	7 (24%)	1 (3%)	
M1	2 (7%)	2 (7%)	2 (7%)	0,99
L1	18 (62%)	19 (66%)	17 (57%)	0,78
V1	9 (31%)	8 (28%)	10 (33%)	0,89
pn1	3 (10%)	3 (10%)	2 (7%)	0,85
R1	3 (10%)	4 (14%)	3 (10%)	0,88
Количество удаленных лимфоузлов (M ± δ)	28±13	26±13	29±10	0,48
Количество пораженных лимфоузлов Me (квартили)	3 (1-8)	5 (3-8)	2 (1-4)	0,41

Позитивная дистальная граница резекции отмечена у 1/29 (3%) в группе Отк. ТМЭ, $p=0,36$, позитивная циркулярная граница резекции в группах Отк. ТМЭ, ЛА ТМЭ и ТА ТМЭ отмечена у 1/29 (3%), 4/29 (14%), 3/30 (10%) пациентов соответственно, и статистически значимых различий не выявлено, $p=0,38$ (Таблица 5). Критерий R1, циркулярная и дистальная границы резекции, не достигли статистической разницы, $p>0,017$ (с учетом эффекта множественного сравнения) (Таблица 5).

Таблица 5

Распределение пациентов в зависимости от качества операционных препаратов, данных о границах резекции

	Отк. ТМЭ n=29	ЛА ТМЭ n=29	ТА ТМЭ n=30	P
Качество ТМЕ по P. Quirke				
Grade 3	15 (52%)	17 (59%)	14 (47%)	0,88
Grade 2	9 (31%)	7 (24%)	11 (37%)	
Grade 1	5 (17%)	5 (17%)	5 (17%)	
Дистальная граница резекции, мм Me (квартили)	20 (10-30)	15 (10-25)	20 (15-30)	0,098
Позитивная ДГР	1 (3%)	-	-	0,36
Циркулярная граница резекции, мм Me (квартили)	3 (3-6)	6 (4-10)	5 (3-8)	0,17
Позитивная ЦГР	1 (3%)	4 (14%)	3 (10%)	0,38

Из 88 человек, включенных в исследование, качество мезоректумэктомии Grade 1 было у 15 (17%) пациентов. При проведении однофакторного анализа установлено, что локализация опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки (ОШ 6,4 ДИ (1,9-21,4), $p=0,002$), а также выполнение оперативного вмешательства в объеме брюшно-анальной резекции прямой кишки (ОШ 0,2 ДИ (0,06-0,67) $p=0,009$), являются факторами риска получения наихудшего качества препарата. При проведении многофакторного анализа, независимым фактором, ассоциированным с риском получения наихудшего качества препарата, являлась локализация опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки (ОШ 4,2 ДИ (1-18), $p=0,05$) (Таблица 6).

Таблица 6

Анализ факторов риска получения наихудшего качества ТМЭ (Grade 1)

Фактор	Анализ			
	Однофакторный		Многофакторный	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Пол ж/м	1,12 (0,4 – 3,4)	0,8		
ИМТ	0,97 (0,81-1,15)	0,72		
Возраст	1 (0,95-1,05)	0,9		
Расстояние опухоли от края ануса	0,68 (0,45-1,04)	0,07		
Полукружность				
Левая	3,8 (0,3-41)	0,3		
Правая	5,6 (0,5-63)	0,2		
Передняя	3 (0,3-30)	0,3		
Задняя	3 (0,3-33)	0,3		
циркулярно	1			
Операции на брюшной полости в анамнезе да/нет	1,6 (0,5-5,5)	0,4		
Локализация опухоли н/а/ с/а	6,4 (1,9-21,4)	0,002	4,2 (1-18)	0,05
Размер опухоли, см	0,8 (0,5 – 1,2)	0,3		
Неoadьювантная ХЛТ нет/да	0,7 (0,2-2,2)	0,5		
Тип оперативного вмешательства НПР/БАР	0,2 (0,06-0,67)	0,009	0,5 (0,1-2)	0,3
pT				
T1/T2	2,9 (0,9-9)	0,07		
T3/T4	1			
pN				
N0	1,4 (0,3-5,7)	0,6		
N2	1,5 (0,3-8,4)	0,7		
N1	1			

Реконструктивная операция по ликвидации превентивной стомы за период наблюдения была выполнена в группе Отк. ТМЭ у 17/29 (59%) пациентов, в группе ЛА ТМЭ у 17/29 (59%), в группе ТА ТМЭ у 26/30 (87%), статистически значимых различий не получено, $p=0,028$. В группе Отк. ТМЭ из 12 пациентов, которым не выполнялось реконструктивное оперативное вмешательство, у 3/12 пациентов сформирована концевая колостома, так же 2/12 отказались от реконструктивной операции, а у 7/12 проводилась адъювантная химиотерапия. В группах ЛА ТМЭ и ТА ТМЭ отказались от реконструктивного оперативного вмешательства 1/12 и 1/26 соответственно, остальным пациентам проводилась адъювантная химиотерапия. Медиана времени до закрытия стомы составила в группе Отк. ТМЭ 11 (7-н/д) месяцев, в группе ЛА ТМЭ 9 (5-11) месяцев, в группе ТА ТМЭ 10 (8-22) месяцев и не достигла статистически значимых различий, $p=0,3$ (Рисунок 12).

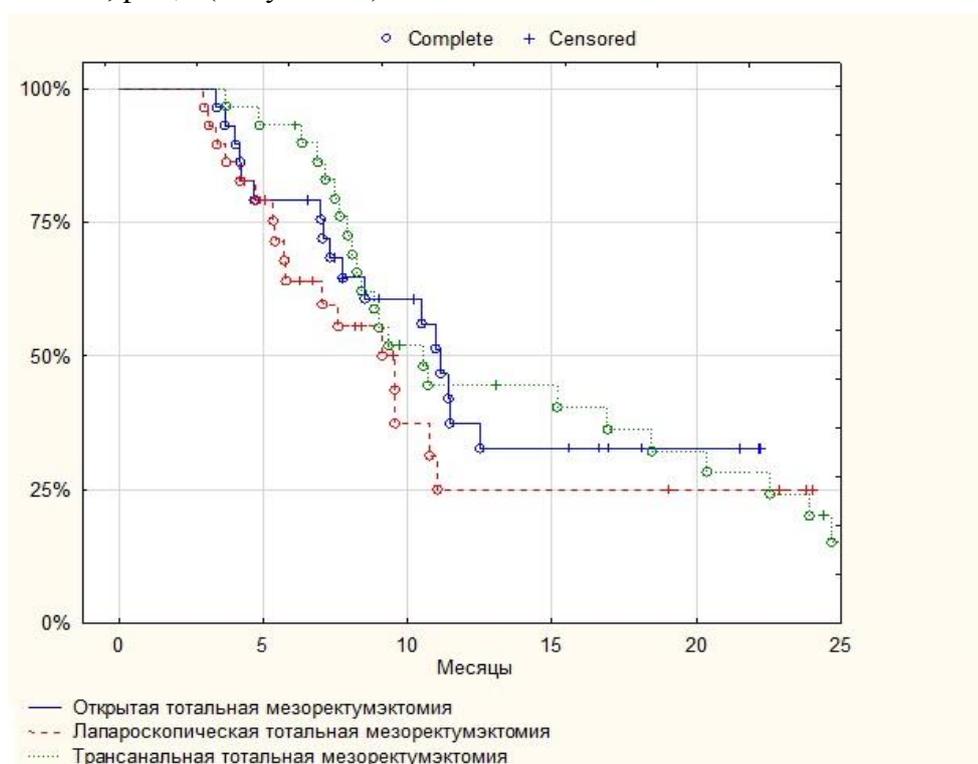


Рисунок 12. Период времени между первичной и реконструктивной операцией (ликвидация стомы)

Медиана прослеженности пациентов составила Ме (квартили) 9 (6-14) месяцев. Среди всех 88 пациентов, включенных в исследование, 1-летняя безрецидивная выживаемость составила $96\% \pm 3$, 2-летняя $76\% \pm 10$. Под рецидивом заболевания мы понимаем любое проявление болезни: локорегионарный рецидив, отдаленные mts в легкие, печени. У 8/88 больных за период наблюдения возник рецидив заболевания, среди которых у 2/29 (7%) в группе Отк. ТМЭ из них в обоих случаях возникли метастазы в печень; у 2/29 (7%) в группе ЛА ТМЭ, из них в обоих случаях рецидив возник в малом тазу; у 4/30 (13%) в группе ТА ТМЭ, у одного пациента рецидив в малом тазу, у двух пациентов метастазы в печень и у одного метастазы в

легкие, статистически значимых различий по частоте рецидивов получено не было, $p=0,6$ (Рисунок 13).

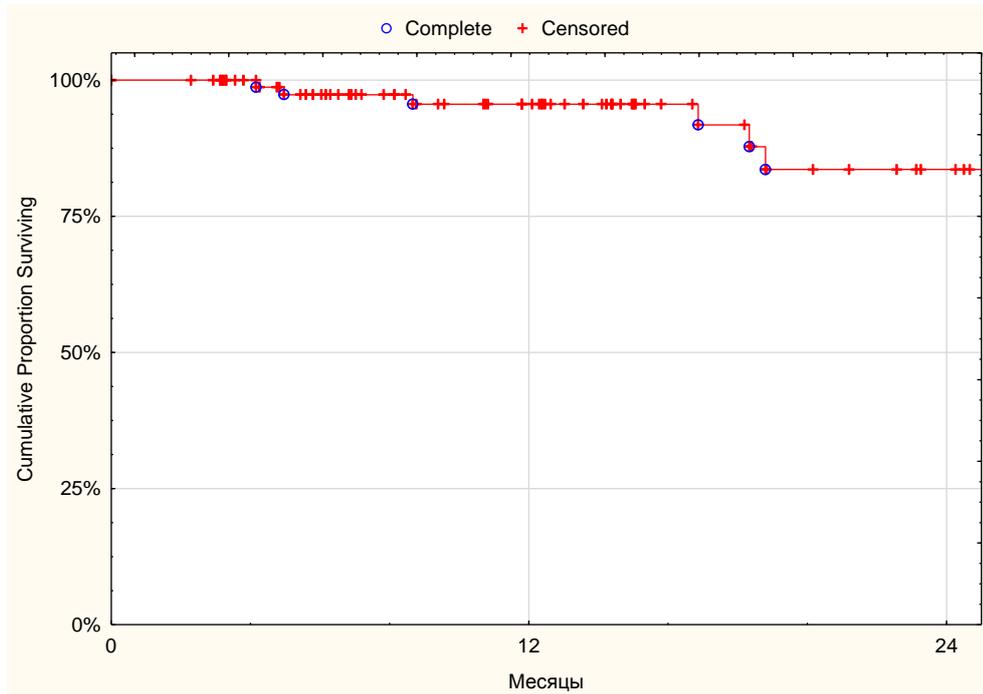


Рисунок 13. Безрецидивная выживаемость среди всех пациентов, включенных в исследование.

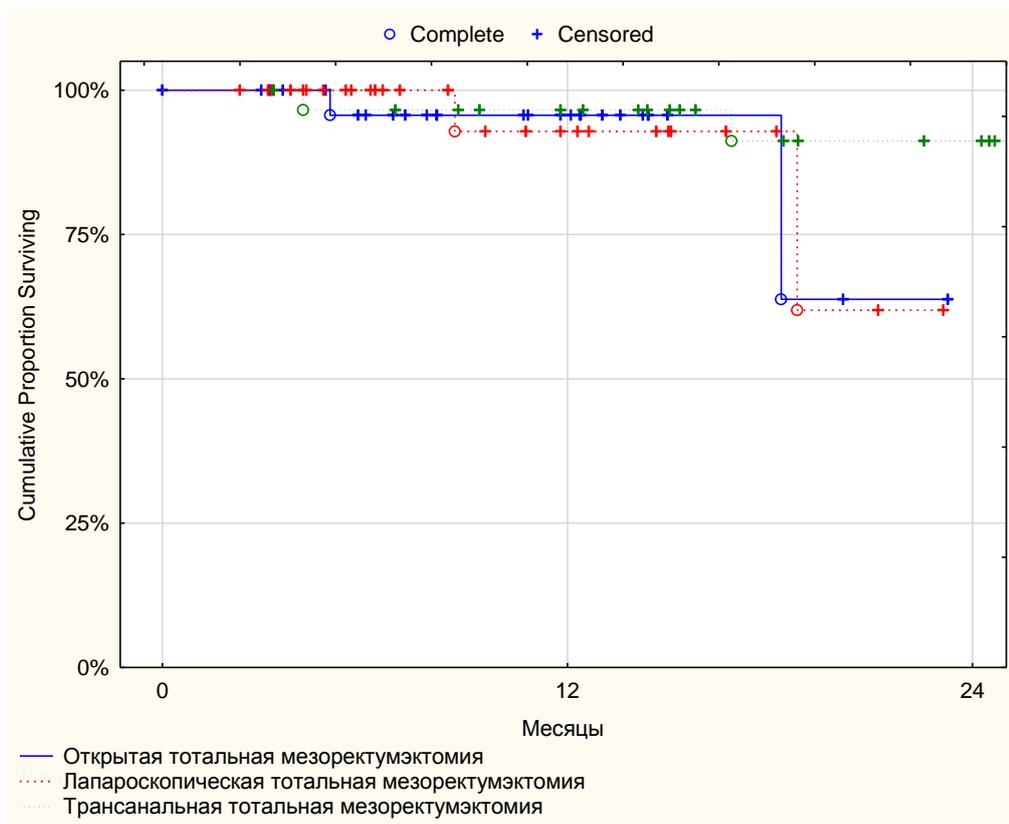


Рисунок 14. Безрецидивная выживаемость в исследуемых группах

Таким образом, анализ результатов проведенного клинического проспективного исследования демонстрирует сопоставимость периоперационных показателей, а также отсутствие статистической разницы по качеству удаленного препарата и границам резекции при сравнении лапароскопической, открытой и трансанальной мезоректумэктомии. Анализ отдаленных результатов показал отсутствие статистически значимых различий в сроках выполнения реконструктивной операции по ликвидации стомы, показателях 1- и 2-летней безрецидивной выживаемости пациентов, при сравнении всех трех методик ТМЭ. Результаты исследования демонстрируют, что в равной мере все три метода тотальной мезоректумэктомии имеют право на существование, не уступая друг другу ни в непосредственных результатах, ни при сравнении данных патоморфологического исследования операционного препарата.

Выводы

1. Проведенный метаанализ и систематический обзор литературы показал, что трансанальный способ мезоректумэктомии позволяет обеспечить хорошее качество операционного препарата: меньшую частоту позитивной циркулярной границы резекции (ОШ=2,58, ДИ 1.34-4.97, $p=0,005$). Имеется тенденция к уменьшению доли операционных препаратов низкого (Grade 1) качества (ОШ=1,58 ДИ 0.93-2.70, $p=0,09$) в сравнении с лапароскопической ТМЭ.
2. На основании метаанализа и систематического обзора литературы выявлено, что способ трансанальной мезоректумэктомии является безопасным и демонстрирует сопоставимые с лапароскопическим результаты по частоте интра- (ОШ 0,47 ДИ 0.14-1.58, $p=0,22$) и послеоперационных осложнений (ОШ 1,09, ДИ 0.67-1.78, $p=0,72$), а также определенные преимущества в отношении снижения частоты конверсии в открытое оперативное вмешательство (ОШ=4.05, ДИ 2.11-7.76, $p<0,0001$), снижению случаев послеоперационной задержки мочеиспускания (ОШ=2,49, ДИ 1.12-5.54, $p=0,03$), потенциальной возможности снижения частоты несостоятельности анастомоза (ОШ=2,04, ДИ 0.97-4.28, $p=0,06$).
3. Проведенное проспективное исследование демонстрирует, что при выполнении тотальной мезоректумэктомии открытым, лапароскопическим и трансанальным способом не выявлено статистических различий, как по частоте интраоперационных ($p=0,38$), так и по частоте послеоперационных осложнений ($p=0,45$).
4. Сравнение качества операционных препаратов по Quirke P. при выполнении ТМЭ открытым, лапароскопическим и трансанальным способом показало: что Grade 3 было отмечено у 15/29 (52%), у 17/29 (59%) и у 14/30 (47%) соответственно; Grade 2 - у 9/29 (31%), у 7/29 (24%) и у 11/30 (37%) соответственно; Grade 1- у 5/29 (17%), у 5/29 (17%) и у 5/30 (17%) соответственно, статистически значимых различий не выявлено, $p=0,67$. Частота позитивной циркулярной границы резекции в группах не имела статистически значимой разницы, $p=0,38$.
5. Независимым фактором риска получения наихудшего качества операционного препарата, соответствующего Grade 1, является локализация опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки, ($p=0,05$).

Практические рекомендации

1. При наличии возможности выполнения в клинике малоинвазивных хирургических вмешательств, предпочтение целесообразно отдавать лапароскопическому способу выполнения мезоректумэктомии, вследствие схожих результатов лечения с открытым способом.
2. Открытый, лапароскопический и трансанальный способы выполнения мезоректумэктомии имеет право на существование ввиду отсутствия статистически значимых различий в результатах лечения больных.
3. К трансанальному способу выполнения мезоректумэктомии как к рутинному следует относиться крайне осторожно и сдержанно вследствие технических особенностей метода, который возможен в условиях национальных исследовательских центров.

Список сокращений

БАР – брюшно-анальная резекция прямой кишки

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

ЛА ТМЭ – лапароскопическая тотальная мезоректумэктомия

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПР - низкая передняя резекция прямой кишки

РЭА – раковоэмбриональный антиген

СОД – суммарная очаговая доза

СА 19-9 – карбоангидратный антиген

ТМЭ – тотальная мезоректумэктомия

ТА ТМЭ – трансанальная тотальная мезоректумэктомия

ОШ – отношение шансов

Отк. ТМЭ – открытая тотальная мезоректумэктомия

ХЛТ – химиолучевая терапия

ДГР – дистальная граница резекции

ЦГР – циркулярная граница резекции

ASA – степень анестезиологического риска по классификации Американского общества анестезиологов

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Хильков Ю.С. Открытая, лапароскопическая и трансанальная мезоректумэктомия: систематический обзор литературы и сетевой метаанализ эффективности / Хильков Ю.С., Пономаренко А.А., Рыбаков Е.Г., Шелыгин Ю.А. // Колопроктология. – 2019. - №70 (4). – С. 37 - 55
2. Хильков Ю.С. Сравнительная оценка лапароскопической, открытой и трансанальной мезоректумэктомии в хирургии рака прямой кишки / Хильков Ю.С., Чернышов С.В., Майновская О.А., Казиева Л.Ю., Пономаренко А.А., Рыбаков Е.Г. // Колопроктология. – 2020. - №71 (1). – С. 21 - 36