

МУРАТОВ ИЛЬГИЗ ИЛЬДУСОВИЧ

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ,
ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ С
ВЫПОЛНЕНИЕМ РАСШИРЕННОЙ ЛИМФОДИССЕКЦИИ

3.1.9 – Хирургия

3.1.6 – Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

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

Научные руководители:

Ачкасов Сергей Иванович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России

Сушков Олег Иванович, доктор медицинских наук, научный руководитель отдела онкологии и хирургии ободочной кишки ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России

Официальные оппоненты:

Мамедли Заман Заур оглы, доктор медицинских наук, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения №3 (колопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России

Ярцев Петр Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий научным отделением неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».

Защита диссертации состоится «01» июня 2023 года в «12:00» часов на заседании диссертационного совета 21.1.030.01 на базе ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России по адресу: 123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, дом 2) и на сайте <http://www.new.gnck.ru>.

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета 21.1.030.01,

кандидат медицинских наук

Суравегин Евгений Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Колоректальный рак (КРР) занимает одну из лидирующих позиций среди злокачественных заболеваний в мире по заболеваемости и остается одной из основных причин смертности в структуре общей онкопатологии [Scholefield J., 2014]. Несмотря на значительный прогресс лекарственных методов лечения онкологических заболеваний, хирургическое вмешательство на сегодняшний день остается методом выбора [Сушков О.И., 2006; Шельгин Ю.А. и соавт., 2012]. В зависимости от стадии заболевания 5-летняя общая выживаемость (ОВ) больных после радикально выполненной резекции ободочной кишки колеблется от 71,4% до 90,4% [Noone A.M. et al., 2018]. В качестве радикального оперативного вмешательства во всем мире подразумевают резекцию пораженного отдела кишки с соблюдением всех онкологических принципов. Если необходимость соблюдения границ резекции «по кишке» и сохранения целостности мезоколической фасции не вызывает сомнений, то в отношении объема лимфодиссекции (ЛД) при операциях по поводу рака ободочной кишки до сих пор ведутся споры [Chow C.F. et al., 2014; Storli K., et al., 2014; Karachun A. et al., 2020]. В зависимости от уровня перевязки магистрального сосуда, питающего пораженный участок кишки, возможно выполнение Д2 или Д3 лимфодиссекции [Watanabe T. et al., 2018].

Метастатическое поражение мезоколических и апикальных лимфоузлов (ЛУ), по данным ретроспективного исследования Kobayashi H. и соавт. (2006), ассоциировано с худшими показателями 5-летней ОВ по сравнению с поражением эпи- и параколических ЛУ [Kobayashi H. et al., 2006]. Учитывая вышесказанное, можно было бы предположить, что рутинное удаление параколических, промежуточных и апикальных ЛУ, что соответствует Д3 ЛД, может улучшить показатели ОВ и безрецидивной выживаемости (БВ).

Однако данное предположение в настоящее время не имеет научных доказательств. Кроме того, выполнение Д3 ЛД может быть сопряжено с

увеличением частоты развития осложнений, которые могут снизить уровень качества жизни (КЖ) оперированных пациентов. Как правило, исследования, изучающие влияние объема ЛД на ОВ, частоту осложнений и уровень КЖ, являются либо ретроспективными, либо проспективными с ретроспективной контрольной группой. Возможно, именно поэтому расширенная лимфодиссекция до сих пор не является рутинной процедурой при хирургическом лечении рака ободочной кишки.

Степень разработанности темы

Безопасности расширенной лимфодиссекции в объеме Д3 при лапароскопических и открытых операциях в настоящее время уделяется значительное внимание. Также ведутся работы по изучению влияния Д3 ЛД на общую и безрецидивную выживаемость больных колоректальным раком. Вопрос качества жизни пациентов после подобного объема вмешательства при раке ободочной кишки затрагивается лишь косвенно. Кроме того, в настоящее время отсутствуют рандомизированные исследования, посвященные сравнению КЖ пациентов, перенесших резекции ободочной кишки с различным объемом лимфодиссекции (Д3 vs. Д2).

Цель исследования

Определить влияние расширенного объема лимфодиссекции на результаты лечения больных раком ободочной кишки.

Задачи исследования:

1. Сравнить непосредственные результаты операций с лимфодиссекцией в объеме Д3 и Д2 у больных раком ободочной кишки.
2. Выполнить систематический обзор литературы и метаанализ данных проспективных рандомизированных исследований, изучающих частоту интра- и послеоперационных осложнений при выполнении Д3 и Д2 ЛД при операциях по поводу рака ободочной кишки с включением в анализ собственных данных.
3. Изучить влияние объема ЛД на КЖ пациентов, оперированных по поводу рака ободочной кишки.

4. Оценить влияние объема ЛД на частоту и вероятность развития неблагоприятных симптомов у больных, оперированных по поводу рака ободочной кишки.

5. Провести анализ факторов, влияющих на КЖ пациентов, после операций по поводу рака ободочной кишки.

6. Оценить отдаленные результаты операций с лимфодиссекцией в объеме Д3 и Д2 у больных раком ободочной кишки.

Научная новизна исследования

Впервые в России проведено проспективное рандомизированное исследование, оценивающее влияние расширенного объема лимфодиссекции на качество жизни пациентов, перенесших резекции ободочной кишки по поводу рака.

При помощи методов статистического анализа выполнена оценка КЖ пациентов после Д3 и Д2 лимфодиссекции.

Впервые проведен систематический обзор литературы и метаанализ проспективных рандомизированных исследований, посвященных изучению влияния расширенного объема ЛД на частоту интра- и послеоперационных осложнений у больных раком ободочной кишки при открытых и лапароскопических операциях.

С помощью логистического регрессионного анализа определены факторы, ассоциированные со снижением КЖ пациентов после операций по поводу рака ободочной кишки.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлено, что выполнение хирургического вмешательства с Д3 ЛД при раке ободочной кишки не снижает КЖ оперированных больных. Проведен метаанализ рандомизированных исследований и собственных данных, изучающих влияние Д3 ЛД на частоту интра- и послеоперационных осложнений. Было показано, что выполнение расширенного объема лимфодиссекции не приводило к статистически значимому увеличению частоты осложнений. Таким образом, расширенный объем ЛД может быть

рекомендован в качестве метода лечения больных раком ободочной кишки с подозрением на метастатическое поражение регионарных лимфоузлов.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в виде одноцентрового проспективного сравнительного рандомизированного клинического исследования с включением достаточного числа клинических наблюдений. В ходе исследования использованы объективные методы инструментальной диагностики, современные методики сбора, хранения и обработки информации. В работе применено значительное количество современных статистических методик для тщательной обработки и интерпретации полученных данных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Выполнение расширенного объема ЛД у больных раком ободочной кишки не увеличивает вероятность развития интраоперационных (ОШ=1,34, 95% ДИ: 0,87–2,07, $p=0,18$) и послеоперационных (ОШ=0,93, 95% ДИ: 0,71–1,22, $p=0,6$) осложнений.
2. Наличие кишечной стомы (ОШ=5,6 95% ДИ: 1,7–18,9, $p=0,005$) является независимым фактором, ассоциированным со снижением уровня КЖ пациентов в раннем послеоперационном периоде.
3. Выполнение Д3 ЛД статистически значимо не снижает уровень КЖ больных, оперированных по поводу рака ободочной кишки, в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с Д2 ЛД.
4. На основании прогностической модели установлено, что у больных после выполнения правосторонней гемиколэктомии с Д3 ЛД вероятность развития диареи составляет 65,8%.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность данных исследования подтверждается достаточным количеством пациентов, включенных в исследование, а также использованием современных методов исследования, соответствующих цели и задачам. Различия считались статистически достоверными при значении $p<0,05$.

Выводы и практические рекомендации подкреплены данными, представленными в таблицах и рисунках, которые закономерно вытекают из результатов проведенного исследования, подтверждают положения, выносимые на защиту.

Апробация работы состоялась 07 декабря 2022 года на совместной научно-практической конференции сотрудников отдела онкопроктологии и отдела онкологии и хирургии ободочной кишки ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Личный вклад автора

Соискателем был выполнен систематический обзор литературы и метаанализ данных по исследуемой теме. На основании имеющихся литературных данных и актуальности изучаемой темы автором был разработан дизайн исследования. Автором лично проводились разъяснительные беседы с пациентами с последующим их анкетированием (изучены анамнестические и демографические данные, клинические проявления заболевания, проанализированы результаты лабораторных и инструментальных методов исследования). Автор участвовал в оперативных вмешательствах по поводу рака ободочной кишки с объемами ЛД Д3 и Д2 в качестве ассистента и оперирующего хирурга. Он также осуществлял разметку патоморфологических препаратов после операций. Автором были оценены непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения пациентов, проведен статистический анализ полученных данных. По результатам исследования были изложены основные положения диссертационной работы, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа Муратова И.И. соответствует п.2 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний» и п.4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в

клиническую практику» паспорта специальности 3.1.9 Хирургия, поскольку включает оценку результатов хирургического лечения больных раком ободочной кишки. Также, в исследовании проводилась оценка эффективности методов хирургического лечения пациентов по поводу рака ободочной кишки и изучалось влияние этих методов на показатели безрецидивной и общей выживаемости, что соответствует п.4. «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии» паспорта специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, а также в ФГБУ ЦКБ с поликлиникой УДП РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, содержащего 130 источников, которые изложены на 153 страницах, набранных в редакторе Microsoft Word 2017 для Windows текста, шрифтом Times New Roman, кеглем 14 с полуторным интервалом. Диссертационная работа содержит 30 таблиц, 26 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

С сентября 2018 по февраль 2021 года в одноцентровое рандомизированное исследование было включено 182 пациента. Работа была проведена в рамках многоцентрового рандомизированного исследования «COLD trial» на базе отделов онкологии и хирургии ободочной кишки и онкопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Для участия в настоящем исследовании были отобраны больные раком ободочной кишки, соответствующие следующим критериям.

Критерии включения: 1) рак ободочной кишки cT1-4aN0-2M0; 2) аденокарцинома по данным патоморфологического исследования; 3) больные,

набравшие 0–2 балла по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group); 4) анестезиологический риск, соответствующий 1–3 классу по шкале ASA (American Society of Anesthesiologists); 5) возраст 18 лет и старше; 6) подписанное информированное согласие.

Критерии невключения: 1) отказ от участия в исследовании; 2) беременность или период лактации; 3) наличие синхронных, метасинхронных или местно-распространенных злокачественных опухолей.

Критерии исключения: 1) наличие отдаленных метастазов по данным интраоперационной ревизии; 2) наличие рака средней трети поперечной ободочной кишки; 3) необходимость проведения внутрибрюшной химиотерапии; 4) отказ от участия в исследовании на любом из этапов.

Пациенты, удовлетворяющие критериям отбора, были рандомизированы в 2 группы. После проведенного хирургического лечения рака ободочной кишки с различным объемом лимфодиссекции осуществлялось наблюдение за пациентами в течение периода стационарного лечения и в последующие 12 месяцев после выписки. Исследователем проводилась регистрация всех осложнений, изучался их характер и частота возникновения. Качество жизни пациентов оценивалось за день до операции и через 1 и 12 месяцев после нее. Для оценки КЖ использовались два валидированных опросника (Опросник QLQ – C30 v. 3.0, Опросник QLQ – CR29 v. 2.1) Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment Cancer, EORTC, <https://www.eortc.org>).

Статистическая обработка результатов

При подтверждении нормального распределения анализ количественных данных проводился с использованием методов параметрической статистики (t-тест с поправкой Стьюдента). В случае выявления распределения отличного от нормального анализ количественных данных проводился с использованием теста Манна–Уитни. Описательный вариант статистики для качественных переменных представлен в виде числа

пациентов (процент наблюдений). Бинарные категориальные переменные в группах оценивались при проведении анализа четырехпольной таблицы сопряженности (2x2) с помощью точного двустороннего теста Фишера или χ^2 Пирсона с поправкой Йетса.

При оценке влияния объема лимфодиссекции на уровень КЖ пациентов при сравнении групп попарно использовался однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с повторными измерениями для нормально распределенных значений, критерий Фридмана для негауссового распределения. С целью учета возможного влияния различных факторов на зависимость качества жизни пациентов от объема ЛД был выполнен двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA с повторными наблюдениями и включением пола и возраста в качестве поправочных ковариат. Для выявления влияния возможных факторов на изменение КЖ использовался линейный и логистический регрессионный метод с представлением результатов в виде отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ. С целью расчета безрецидивной и общей выживаемости использовался метод Каплана–Мейера с построением кривой выживаемости. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Характеристика клинических наблюдений

При проведении сравнительного анализа исследуемые группы были сопоставимы по гендерным, антропометрическим и основным клиническим характеристикам ($p > 0,05$).

Таблица 1 – Характеристика исследуемых групп

Показатели		Группа Д3 ЛД (n=90)	Группа Д2 ЛД (n=88)	p
Пол	Мужской	37 (41,1%)	36 (40,9%)	0,97
	Женский	53 (58,9%)	52 (59,1%)	
Возраст, полных лет		65 (59-72)	63 (58-70)	0,28
Антропометрические данные	Рост, м	1,69 (1,6-1,76)	1,68 (1,62-1,75)	0,94
	Масса тела, кг	76(68-89)	74,5(65-86,5)	0,45
	ИМТ, кг/м ²	27,1 (24,5-29,7)	26,5 (23,2-30,4)	0,33
ASA, класс	I	21 (23,3%)	20 (22,7%)	0,79
	II	66 (73,3%)	63 (71,6%)	
	III	3 (3,3%)	5 (5,7%)	
Шкала ECOG	0	53 (58,9%)	56 (63,6%)	0,7

	1 балл	33 (36,7%)	30 (34,1%)	
	2 балла	4 (4,4%)	2 (2,3%)	
Сопутствующие заболевания		79 (87,8%)	77 (87,5%)	0,9
Локализация опухоли	Правые отделы ободочной кишки	38 (42,2%)	36 (40,9%)	0,8
	Левые отделы ободочной кишки	52 (57,8%)	52 (59,1%)	
Осложнения рака ободочной кишки	Вторичная анемия	15 (16,7%)	8 (9,1%)	0,13
	Нарушение кишечной проходимости	30 (33,3%)	36 (40,9%)	0,29
	Перифокальное воспаление	20 (22,2%)	15 (17,1%)	0,45

Анализ результатов патоморфологического исследования операционных препаратов выявил отсутствие статистически значимых различий между группами по гистологическому типу опухолей, глубине инвазии опухоли кишечной стенки и частоте метастатического поражения регионарных ЛУ. Однако стоит отметить, что объем ЛД статистически значимо влиял на количество исследованных ЛУ. Так, при лимфаденэктомии в объеме Д2 в препарате было обнаружено в среднем $29,9 \pm 12,6$, а при Д3 ЛД – $34,2 \pm 13,2$ лимфоузла ($p=0,03$).

Таблица 2 – Патоморфологическая характеристика опухолей пациентов обеих групп

Характеристика опухоли и ее локализация		Группа Д3 ЛД (n=90)	Группа Д2 ЛД (n=88)	p
Морфологический тип опухоли	Низкодифференцированная аденокарцинома	6 (6,7%)	10 (11,4%)	0,2
	Умеренно-дифференцированная аденокарцинома	69 (76,7%)	63(71,6%)	
	Высоккодифференцированная аденокарцинома	2 (2,2%)	7 (8%)	
	Слизистая аденокарцинома	13 (14,4%)	8 (9%)	
Критерий Т	pT1	11 (12,2%)	14(15,9%)	0,4
	pT2	10 (11,1%)	13(14,8%)	
	pT3	50 (55,6%)	37(42,0%)	
	pT4a	19 (21,1%)	24(27,3%)	
Среднее число ЛУ в удаленном препарате		$34,2 \pm 13,2$	$29,9 \pm 12,6$	0,03
Критерий N	pN0	56 (62,2%)	59 (67,1%)	0,8
	pN1a	12 (13,3%)	9 (10,2%)	
	pN1b	9 (10%)	9 (10,2%)	
	pN2a	9 (10%)	6 (6,8%)	
	pN2b	4 (4,5%)	5 (5,7%)	

Результаты исследования

Оценка результатов проводимого лечения в диссертационном исследовании проводилась по трем основным направлениям:

- 1) безопасность хирургического вмешательства;
- 2) качество жизни пациентов;
- 3) онкологические результаты.

При оценке безопасности проводимого хирургического лечения больных раком ободочной кишки проводился анализ частоты и характера интра- и послеоперационных осложнений. Было выявлено что, интраоперационные осложнения наблюдались у 9 (10%) и 8 (9,1%) оперированных больных в группе Д3 и Д2 лимфодиссекции, соответственно. Группы по этому показателю статистически значимо не различались ($p=1,0$). Конверсия лапароскопической операции в открытую в связи со спаечным процессом, висцеральным ожирением или развитием осложнений отмечена у 6 (6,7%) больных в основной и 8 (8,9%) человек контрольной группы ($p=0,78$). Стоит отметить, что развившиеся в ходе выполнения хирургического вмешательства интраоперационные осложнения не повлияли на выполнение ранее запланированного объема лимфодиссекции. Все развившиеся осложнения были ликвидированы и не привели к летальному исходу.

Несмотря на развитие у части пациентов интраоперационных осложнений, статистически значимых различий между группами по срокам нахождения больных в отделении анестезиологии и реанимации, активизации после операции, первого приема жидкости и твердой пищи, послеоперационному койко-дню не было.

Выполнение полной мезоколонэктомии (ПМЭ) с Д3 ЛД в сравнении с Д2 ЛД может быть сопряжено с более высоким риском развития послеоперационных осложнений, таких как лимфорей и несостоятельность анастомоза, и об этом свидетельствует ряд работ. Однако, проведенные анализ частоты развития послеоперационных осложнений в нашей работе установил отсутствие статистически значимых различий между основной и контрольной

группами по этому показателю – 17/90 (18,9%) и 10/88 (11,4%) случаев, соответственно ($p=0,16$). Чаще всего в обеих группах был зарегистрирован парез желудочно-кишечного тракта – в 6 (6,7%) наблюдениях после Д3 ЛД и в 5 (5,7%) случаях после Д2 ЛД ($p=1,0$).

Несостоятельность межкишечного анастомоза развилась в 2-х наблюдениях – по 1 случаю в каждой из групп после левосторонней гемиколэктомии. В группе Д2 ЛД у больного с несостоятельностью анастомоза было выполнено экстренное оперативное вмешательство в объеме лапаротомии, санации и дренирования брюшной полости с формированием отключающей двуствольной илеостомы. В группе Д3 ЛД ввиду отсутствия выраженных клинических и лабораторных изменений больного было решено вести консервативно. На фоне проводимой терапии было отмечено заживление дефекта в трансверзо-ректальном анастомозе в течение 21 дня.

Нагноение послеоперационной раны развилось после лапароскопических операций в местах экстракции препарата у 4 пациентов основной группы и в 1 наблюдении в группе сравнения ($p=0,37$). Данное осложнение во всех наблюдениях потребовало выполнения перевязок с промыванием ран и назначения антибактериальной и противовоспалительной терапии.

Развитие абсцесса брюшной полости в послеоперационном периоде было зарегистрировано в одном наблюдении в каждой из групп. На фоне проводимого лечения воспалительные явления были купированы у всех пациентов, которые были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии.

Парез ЖКТ в послеоперационном периоде развился у 6 (6,7%) и 5 (5,7%) больных в основной и контрольной группах соответственно ($p=1,0$). Во всех наблюдениях консервативное лечение было эффективно.

Лимфоррея была зарегистрирована после операции у 7 (7,8%) пациентов основной и у 1 (1,1%) больного группы контроля ($p=0,06$). Она характеризовалась выделением по дренажам из брюшной полости до 300

мл/сутки неинфицированной перитонеальной жидкости молочного цвета от 5 до 7 дней при отсутствии лихорадки, симптомов перитонита и повышения уровня воспалительных маркеров в анализах крови. У всех пациентов лимфорея была ликвидирована после консервативной терапии, включающей голодание, высокобелковую диету с низким содержанием жиров и назначение препаратов соматостатина.

Помимо собственного анализа частоты интраоперационных и послеоперационных осложнений при операциях по поводу рака ободочной кишки с Д3 ЛД, нами также был проведен метаанализ проспективных рандомизированных клинических исследований, с целью изучения влияние расширенного объема лимфодиссекции на непосредственные результаты хирургического лечения. В анализ были включены также результаты настоящего исследования. При Д3 ЛД наблюдалось статистически значимое увеличение вероятности возникновения абсцессов брюшной полости (ОШ=0,46, 95% ДИ: 0,21–0,98, $p=0,04$) и лимфореи (ОШ=2,09, 95% ДИ: 1,14–3,84, $p=0,02$), чем при выполнении ЛД в объеме Д2. Однако, несмотря на описанные выше результаты, выполненный метаанализ продемонстрировал отсутствие статистически значимого увеличения вероятности развития интра- (ОШ=1,34, 95% ДИ: 0,87–2,07, $p=0,18$) и послеоперационных (ОШ=0,93, 95% ДИ: 0,71–1,22, $p=0,6$) осложнений при выполнении Д3 ЛД по сравнению с лимфаденэктомией в объеме Д2.

Субъективное восприятие пациентами собственного благополучия – это важнейший показатель оценки результатов проведенного хирургического лечения. В результате выполненного анализа уровня качества жизни больных, оперированных по поводу рака ободочной кишки, при помощи валидированного опросника EORTC QLQ-C30 было выявлено статистически значимое изменение по всем шкалам анкет независимо от объема выполненной ЛД до и после лечения. Так, было установлено, что через 1 и 12 месяцев после операции у больных двух групп отмечалось статистически значимое улучшение КЖ ($pQoLD2 < 0,001$, $pQoLD3 < 0,001$). Медиана

показателя КЖ в основной и контрольной группах через 12 месяцев после операции составила 100 (83,3–100) баллов по сравнению с исходными результатами – 50 (41,6–66,7) баллов. При оценке других параметров функциональных шкал имела место аналогичная картина: через 12 месяцев после перенесенного оперативного лечения независимо от выполненного объема ЛД статистически значимо улучшались медианы показателей балльной оценки физического, ролевого, эмоционального, когнитивного и социального функционирования. В результате оценки симптоматических шкал было выявлено статистически значимое снижение выраженности тошноты и рвоты, болевого синдрома, запоров и бессонницы в каждой из групп. Также больные, как в группе Д3 ЛД, так и в группе Д2 ЛД, статистически значимо реже предъявляли жалобы на усталость ($p < 0,001$), одышку ($p < 0,001$) и потерю аппетита ($p < 0,001$). Диарея статистически значимо меньше беспокоила пациентов после Д2 ЛД ($p < 0,001$). Тогда как в группе Д3 ЛД, несмотря на тенденцию к снижению степени выраженности диареи в баллах, не было получено статистически значимых различий в показателях по сравнению с исходными ($p = 0,09$). В результате последующего межгруппового сравнения уровня КЖ пациентов были установлены статистически значимые различия в степени выраженности диареи как на 30 суток ($p = 0,008$), так и через 12 месяцев после операции ($p = 0,03$) по сравнению с состоянием до операции. При анализе других шкал опросника статистически значимых различий в качестве жизни больных в зависимости от объема лимфодиссекции выявлено не было.

Последующий анализ ответов на опросник дополнительного модуля EORTC QLQ-CR29 разработанный для больных колоректальным раком выявил статистические значимые различия в уровне КЖ на 30 день после операции и через 12 месяцев по сравнению с дооперационными показателями в независимости от объема ЛД по следующим функциональным и симптоматическим шкалам: «тревожность пациентов», «образ тела», «смущение», «боль в животе», «боль в ягодицах», «учащенное

мочеиспускание», «вздутие живота», «метеоризм», «кровь и слизь в стуле», «сухость во рту», «раздражение кожи». По таким шкалам опросника КЖ, как «недержание мочи или кала», «выпадение волос», «изменение вкуса» статистически значимых различий получено не было. В отношении оценки сексуальной функции оперированных больных не было выявлено изменений в половом влечении, как у мужчин, так и у женщин. Тем не менее у мужчин основной группы через 30 дней после операции с ЛД в объеме ДЗ проблемы с эректильной функцией были более выражены, чем у пациентов, перенесших Д2 ЛД ($p=0,005$). Однако, через 12 месяцев после хирургического вмешательства статистически значимых различий в эректильной дисфункцией с исходными показателями выявлено не было ($p=0,08$). Последующий межгрупповой анализ с использованием метода Манна–Уитни установил, что через 12 месяцев после лечения у пациентов основной группы степень выраженности диареи была статистически значимо больше ($p=0,004$), чем в группе сравнения.

Для исключения влияния на балльную оценку КЖ пациентов таких немодифицируемых факторов, как пол и возраст был произведен статистический расчет выраженности симптомов и уровня качества жизни при помощи дисперсионного анализа ANOVA с оценкой маргинальных средних и включением данных факторов в качестве поправочных ковариат. В результате анализа функциональных шкал анкет EORTC QLQ-C30 пациентов с учетом влияния немодифицируемых факторов было установлено улучшение показателей, характеризующих качество жизни в физическом, ролевом, эмоциональном, когнитивном и социальном функционировании в каждой из исследуемых групп, однако статистической значимости достигнуто не было. В то же время использование дополнительного модуля оценки уровня КЖ больных колоректальным раком EORTC QLQ-CR29 позволило выявить статистически значимое уменьшение показателей балльной оценки тревожности пациентов в обеих группах по сравнению с исходными значениями независимо от объема ЛД ($p_{Д2,Д3}<0,001$). Также больные

оставались в большей степени удовлетворены своим внешним видом ($p_{Д2,Д3} < 0,001$).

В отношении выраженности проявления симптомов выявлено динамическое улучшение в степени выраженности состояния больных в обеих группах, однако без достижения статистической значимости, кроме показателя «диарея», «кровь и слизь в стуле», «боль в животе», «изменение вкуса» через 30 дней и 12 месяцев после операции. Также отмечалось статистически значимое увеличение степени выраженности эректильной дисфункции с 23,4 до 33,3 баллов после проведенного лечения только у пациентов основной группы ($p_{Д3} = 0,01$). В группе сравнения было зарегистрировано статистически значимое снижение балльной оценки степени вздутия живота с 31,4 до 15,9 баллов после проведенного лечения ($p_{Д2} = 0,02$). Последующий межгрупповой анализ зависимости степени выраженности симптомов и функционального состояния пациентов от объема ЛД определил то, что балльная оценка шкалы «частая дефекация» (более 4 раз в сутки) через 12 месяцев в группе Д3 ЛД была статистически значимо больше, чем в группе Д2 ЛД – 10,2 vs. 5,5 балла соответственно ($p = 0,01$). Также были отмечены статистически значимые различия между группами в степени выраженности тошноты и рвоты через 30 дней после операции – 5,9 балла в основной группе против 2,3 балла в группе сравнения ($p = 0,04$). При межгрупповом анализе других шкал опросников EORTC QLQ-C30 и QLQ-CR29 статистически значимых различий в балльной оценке выявлено не было.

Принимая во внимание тот факт, что риск развития неблагоприятных симптомов коррелирует не только со степенью ЛД, но и с объемом выполненного оперативного вмешательства, сравнение частоты их проявления у больных после резекции правых и левых отделов ободочной кишки с разным объемом ЛД было осуществлено в отдельности. Анализ результатов показал, что у пациентов исследуемых групп независимо от объема лимфодиссекции по всем симптоматическим шкалам (усталость, тошнота и рвота, боль, одышка, бессонница, потеря аппетита, запоры, диарея,

поллакиурия, боль в животе, боль в ягодицах, вздутие живота, выделение крови и слизи при дефекации, метеоризм) наблюдалось статистически значимое снижение частоты выявления неблагоприятных симптомов через 30 дней и через 12 месяцев после резекции левых отделов ОК по сравнению с исходными данными. Вместе с тем у пациентов после правосторонней гемиколэктомии статистически значимого снижения выраженности тошноты и рвоты, потери аппетита в группе Д2 ЛД и диареи в группе Д2 и Д3 ЛД не отмечалось. Обратная тенденция наблюдалась в отношении частоты дефекации. Через 30 дней и 12 месяцев после ПГКЭ с Д3 ЛД дефекация 4 раза в сутки и чаще отмечалась у 25 (65,8%) и 27 (71,1%) больных соответственно, в то время как до операции подобные нарушения отмечались лишь у 14 (36,8%) пациентов ($p=0,004$). В контрольной группе увеличения доли больных с учащенной дефекацией не произошло ($p=0,39$). Тогда как после резекции левых отделов ОК доля больных с учащенной дефекацией через 12 месяцев уменьшалась как в основной (с 48,1% до 25%, $p<0,05$), так и в контрольной группе (с 59,6% до 17,3%, $p<0,001$) по сравнению с исходными показателями. Также при Д3 ЛД отмечено увеличение частоты развития эректильной дисфункции у больных, перенесших хирургическое вмешательство на левых отделах ободочной кишки, на 30-й день по сравнению с исходными значениями – с 12 (50%) до 20 (83,3%) наблюдений соответственно ($p=0,007$). В группе сравнения в эти сроки статистически значимых различий получено не было ($p=0,1$).

Последующий межгрупповой анализ анкет, оценивающий влияние объема лимфодиссекции на частоту развития неблагоприятных послеоперационных симптомов, не выявил статистически значимых различий на 30-й день и через 12 месяцев после операции по всем показателям симптоматических шкал, кроме параметра «диареи» и «частота дефекации» у пациентов после ПГКЭ. Так, на 30-й день больные в основной группе статистически значимо чаще предъявляли жалобы на диарею различной степени выраженности, чем в группе сравнения – 24 (63,2%) и 12 (13,3%)

наблюдений соответственно ($p=0,01$). Было установлено, что расширение объема лимфодиссекции до Д3 через 30 дней после операции увеличивало риск развития диареи в 1,8 раза ($OR=1,8$, 95% ДИ: 1,12–2,92). Через 12 месяцев после хирургического вмешательства наблюдалась аналогичная картина – диарея различной степени выраженности имела место у 25 (65,8%) пациентов основной и у 12 (33,3%) больных группы сравнения ($OR=1,9$ 95% ДИ: 1,18–3,15, $p=0,005$). Проведенный анализ также выявил большую долю больных с частой дефекацией (более 4 раз в сутки) через 30 дней после ПГКЭ с Д3 ЛД, чем при ПГКЭ с Д2 – 25 (65,8%) и 14 (38,9%) наблюдений соответственно ($OR=1,7$, 95% ДИ: 1,06–2,82, $p=0,02$). Через 12 месяцев после операции сохранялась та же тенденция – число больных с учащенной дефекацией после ПГКЭ с Д3 ЛД было статистически значимо больше, чем после ПГКЭ с ЛД Д2 – 27 (71,1%) и 12 (33,3%) случаев соответственно ($OR=2,2$, 95% ДИ: 1,29–3,75, $p=0,001$). Частота развития других неблагоприятных симптомов статистически значимо не зависела от объема резекции ободочной кишки и объема ЛД.

В связи с тем, что у больных раком ободочной кишки влияние различных факторов на качество жизни мало изучено, а существующие данные авторов разнятся, нами был проведен логистический регрессионный анализ факторов риска (пол, возраст, локализация опухоли в ободочной кишке, вид оперативного доступа, конверсия оперативного доступа, наличие кишечной стомы, объем ЛД, метод извлечения операционного препарата, дренирование брюшной полости в конце операции, послеоперационные осложнения), которые потенциально могли оказать влияние на качество их жизни. В результате однофакторного анализа было установлено, что ухудшение КЖ пациентов в ближайшем послеоперационном периоде ассоциировано с наличием такого фактора, как кишечная стома ($OШ=5,1$, 95% ДИ: 1,4–19,4, $p=0,02$). При мультивариантном регрессионном анализе было установлено, что независимым фактором, ухудшающим КЖ больных, оперированных по поводу рака ободочной кишки в раннем

послеоперационном периоде, было наличие кишечной стомы (ОШ=5,6, 95% ДИ: 1,7–18,9, $p=0,005$). Аналогичным образом был проведен регрессионный анализ тех же факторов, которые потенциально могли бы оказывать влияние на КЖ пациентов через 12 месяцев после хирургического лечения рака ободочной кишки. При проведении однофакторного регрессионного анализа было выявлено, что ни один из оцениваемых факторов не оказывал статистически значимого влияния на качество жизни оперированных пациентов.

Анализ онкологических результатов – безрецидивной выживаемости пациентов при помощи метода Каплана–Мейера, построение кривых выживаемости для каждой из исследуемых групп при помощи лог-ранк критерия Мантеля–Кокса позволил определить, что показатели 1, 2-х и 3-х летней БВ составили 98,9%, 94,9%, 77,1% после резекции ободочной кишки с Д3 ЛД и 100%, 98,3%, 67,4% после выполнения операции с Д2 ЛД соответственно. При этом было выявлено отсутствие статистически значимых различий по этим показателям между группами ($p=0,8$). В результате анализа 1, 2-х и 3-х летней ОВ пациентов после операции по поводу рака ободочной кишки статистически значимых различий между основной и контрольной группами получено не было – 100%, 97,3%, 73,7% и 100%, 100%, 82,4% соответственно ($p=0,3$).

Таким образом, в исследовании было доказано, что выполнение Д3 ЛД у больных, оперируемых по поводу рака ободочной кишки, может быть безопасным, поскольку не приводит к увеличению частоты развития интра- и послеоперационных осложнений. Расширение объема ЛД не снижает уровень КЖ пациентов. Анализ отдаленных результатов лечения больных раком ободочной кишки продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий в показателях БВ и ОВ между исследуемыми группами при медиане наблюдения 29,5 месяцев.

ВЫВОДЫ

1. Анализ непосредственных результатов операций у больных раком ободочной кишки показал, что выполнение Д3 ЛД безопасно и не приводит к увеличению частоты интра- (10% при Д3 vs 9,1% при Д2 ЛД, $p=1,0$) и послеоперационных (18,9% при Д3 vs 11,4% при Д2 ЛД, $p=0,16$) осложнений, но увеличивает продолжительность оперативного вмешательства с 204,3 до 216,6 минут по сравнению с Д2 ЛД ($p=0,04$).

2. Проведенный метаанализ литературы продемонстрировал отсутствие статистически значимого увеличения вероятности развития интра- (ОШ=1,34, 95% ДИ: 0,87–2,07, $p=0,18$) и послеоперационных (ОШ=0,93, 95% ДИ: 0,71–1,22, $p=0,6$) осложнений при выполнении Д3 ЛД по сравнению с лимфаденэктомией в объеме Д2. Однако при Д3 ЛД наблюдалось статистически значимое увеличение вероятности возникновения абсцессов брюшной полости (ОШ=0,46, 95% ДИ: 0,21–0,98, $p=0,04$), лимфорей (ОШ=2,09, 95% ДИ: 1,14–3,84, $p=0,02$), чем при выполнении ЛД в объеме Д2.

3. Анализ уровня качества жизни больных, оперированных по поводу рака ободочной кишки, не выявил статистически значимых различий между основной и контрольной группами через 30 дней ($p=0,07$) и 12 месяцев после операции ($p=0,1$): 66,7 vs. 66,7 и 100 vs. 100 баллов соответственно.

4. Выполнение правосторонней гемиколэктомии в сочетании с Д3 ЛД по поводу рака ободочной кишки увеличивает вероятность развития диареи через 30 дней после вмешательства в 1,8 раза (ОР=1,8, 95 % ДИ: 1,12–2,92, $p=0,01$), а через 12 месяцев в 1,9 раза (ОР=1,9, 95% ДИ: 1,18–3,15, $p=0,005$) по сравнению с правосторонней гемиколэктомией с Д2 ЛД.

При выполнении резекции левых отделов ободочной кишки в группе Д3 ЛД наблюдалось статистически значимое увеличение частоты эректильной дисфункции с 50% до 83,3% наблюдений на 30 день после вмешательства по сравнению с дооперационными значениями ($p=0,007$).

5. В результате проведенного регрессионного анализа было установлено, что наличие кишечной стомы (ОШ=5,6, 95% ДИ: 1,7–18,9,

$p=0,005$) является независимым фактором, ассоциированным со снижением уровня КЖ пациентов в ближайшем послеоперационном периоде.

6. Показатели 1, 2-х и 3-х летней безрецидивной и общей выживаемости после ДЗ и Д2 ЛД статистически значимо не различались – 99,4%, 96,5%, 71,9% vs 100%, 98,3%, 67,4% ($p=0,8$) и 100%, 97,3%, 73,7% vs 100%, 100%, 82,4% ($p=0,3$) соответственно. Рецидив заболевания в группе ДЗ ЛД развился у 7,8%, а в группе Д2 ЛД – у 9,1% пациентов ($p = 0,7$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выполнение ДЗ ЛД безопасно и может быть рекомендовано в качестве метода лечения больных раком ободочной кишки с подозрением на метастатическое поражение регионарных лимфоузлов.

2. При планировании хирургического вмешательства в объеме правосторонней гемиколэктомии с расширенной лимфодиссекцией больной должен быть информирован о возрастании вероятности развития диареи после операции более чем в 2 раза по сравнению с ситуацией, когда в ходе ПГКЭ ЛД осуществляется в объеме Д2.

3. При выполнении левосторонней гемиколэктомии или резекции сигмовидной кишки с ДЗ ЛД необходимо проинформировать пациента о возможном риске развития эректильной дисфункции в раннем послеоперационном периоде.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1) Туктагулов, Н.В. Выбор объема лимфодиссекции при раке правой половины ободочной кишки / Н.В. Туктагулов, О.И. Сушков, И.И. Муратов, Д.Г. Шахматов, И.В. Назаров // Колопроктология. – 2018. – № 3 (65). – С. 84-94.

2) Шахматов, Д.Г. Гемиколэктомия с расширенной лимфодиссекцией при обратном расположении внутренних органов / Д.Г. Шахматов, К.Р. Сайфутдинова, Р.Р. Елигулашвили, И.И. Муратов // Колопроктология. – 2020. – № 4 (74). – С. 107-114.

3) Karachun, A. Short-term outcomes of a multicentre randomized clinical trial comparing d2 versus d3 lymph node dissection for colonic cancer (cold trial) / A. Karachun, L. Panaiotti, A. Olkina, T. Lankov, A. Petrov, T. Ovchinnikova, I. Chernikovskiy, N. Savanovich, G. Sharygin, L. Markushin, S. Achkasov, O. Sushkov, D. Shakhmatov, I. Nazarov, I. Muratov, D. Aleshin, O. Maynovskaya, Y. Gevorkyan, D. Kharagezov, D. Kaymakchi, A. Milakin // British Journal of Surgery. – 2020. – № 5 (107). – P. 499-508.

4) Шельгин, Ю.А. Качество жизни пациентов после расширенной лимфодиссекции при операциях по поводу рака ободочной кишки / Ю.А. Шельгин, И.И. Муратов, О.И. Сушков, Д.Г. Шахматов, К.Р. Сайфутдинова, Е.М. Шунин, Е.М. Романова, С.И. Ачкасов // Колопроктология. – 2021. – № 2 (20). – С. 17-28.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БВ – безрецидивная выживаемость
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИМТ – индекс массы тела
КЖ – качество жизни
КРР – колоректальный рак
ЛГКЭ – левосторонняя гемиколэктомия
ЛД – лимфодиссекция
ЛУ – лимфатический узел
ОШ – отношение шансов
ОР – отношение рисков
ОВ – общая выживаемость
ПГКЭ – правосторонняя гемиколэктомия
ПМЭ – полная мезоколонэктомия
ТМЭ – тотальная мезоректумэктомия