

На правах рукописи

САЙФУТДИНОВА КАРИНА РАФИСОВНА

**ОБОСНОВАНИЕ ВНУТРИБРЮШНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ
ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ СТ4**

3.1.9 – Хирургия

3.1.6 – Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2021

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

Научный руководитель:

Шелыгин Юрий Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, и.о. директора ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России

Официальные оппоненты:

Сажин Александр Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Сидоров Дмитрий Владимирович, доктор медицинских наук, заведующий абдоминальным хирургическим отделением хирургического отдела МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « » декабря 2021 года в « » 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 Адила, дом 2.

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

Автореферат разослан « ____ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета 21.1.030.01,

Кандидат медицинских наук

Суровегин Евгений Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

В настоящее время колоректальный рак (КРР) занимает одно из ведущих мест среди злокачественных новообразований по показателю распространенности и смертности среди больных со злокачественными заболеваниями, состоящих на учете в онкологических диспансерах России. В 2020 году рак ободочной кишки занял 4 место в РФ, составив 6% всех локализаций злокачественных новообразований, а рак прямой кишки – 9 место, составив 4,5% [Каприн А.Д., 2021]. Ожидается, что к 2040 году будет регистрироваться 3,08 млн. новых случаев заболевания КРР [Sung H., 2021]. Несмотря на прогресс медицины, обусловленный развитием технологий и совершенствованием организации здравоохранения, чрезвычайно острой остается проблема ранней диагностики онкологических заболеваний, в том числе, рака толстой кишки. До настоящего времени выявление колоректального рака на ранней стадии отмечается в относительно небольшом проценте случаев, тогда как 26% пациентов обращается за помощью уже при четвертой стадии заболевания, когда имеются отдаленные метастазы [Каприн А.Д., 2020]. Таким образом, наряду с проблемой скрининга колоректального рака и обнаружения начальных форм заболевания, вопросы раннего выявления и лечения метастатического рака толстой кишки имеют большое медицинское и социальное значение.

Степень разработанности темы

Брюшина является третьей по распространённости локализацией отдаленного метастазирования у пациентов с КРР, частота её поражения при этом достигает 25% от всех случаев отдаленных метастазов [Arjona-Sánchez A., 2018, Elferink M.A. G., 2015]. Поиск факторов риска развития перитонеальной диссеминации при КРР, как возможной точки приложения воздействия на метастатический каскад, представлял собой сложный вопрос в течение длительного времени. Рядом авторов было продемонстрировано, что индекс прорастания опухолью кишечной стенки Т4 ассоциирован с развитием ПК [Gestel Y.R., 2014, Lemmens V.E., 2011, Ravn S., 2020, Segelman J., 2012, Sugarbaker P.H., 2010]. В качестве

предиктивной меры перитонеальной диссеминации рассматривается профилактическая интра– или ранняя послеоперационная внутрибрюшная химиотерапия (ВБХТ) [Gelli M., 2017, Li T., 2020]. Исследования, оценивающие эффективность проведения ВБХТ при опухолях ободочной кишки, прорастающих все слои кишечной стенки или соседние органы и структуры, немногочисленны и демонстрируют неоднородные результаты. В связи с вышеизложенным, актуальным представляются результаты проведенного с ноября 2017 по август 2020 гг. в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России проспективного сравнительного исследования.

Цель работы

Обосновать эффективность проведения внутрибрюшной химиотерапии при раке ободочной кишки у пациентов с глубиной инвазии опухолью кишечной стенки сT4.

Задачи исследования

1. Оценить влияние внутрибрюшной химиотерапии на уровни экспрессии маркеров свободных опухолевых клеток в перитонеальных смывах.
2. Изучить взаимосвязь между иммунологическими характеристиками свободных опухолевых клеток и клинико-морфологическими характеристиками колоректального рака.
3. Изучить влияние внутрибрюшной химиотерапии на частоту развития послеоперационных осложнений, сроки послеоперационного пребывания в стационаре.
4. Провести анализ факторов риска развития осложнений.
5. Оценить общую и безрецидивную выживаемость, частоту развития рецидивов заболевания у пациентов анализируемых групп.

Научная новизна работы

Впервые проведено проспективное сравнительное исследование, оценивающее эффективность ВБХТ у больных раком ободочной кишки с глубиной инвазии кишечной стенки сT4 путем оценки жизнеспособности и уровня экспрессии

маркеров интраперитонеальных свободных опухолевых клеток методом проточной цитометрии с иммунофенотипированием.

Принимая во внимание новизну методики определения интраперитонеальных свободных опухолевых клеток (СОК), а также факт, что исследование позволило продемонстрировать механизм и эффект влияния ВБХТ на СОК, его следует считать законченным. Проспективный тип исследования и используемый метод детекции СОК из перитонеального лаважа позволяют утверждать о высокой достоверности и уникальности полученных результатов.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты проведенного исследования позволяют утверждать, что под воздействием ВБХТ происходит подавление функционального потенциала интраперитонеальных свободных опухолевых клеток, заключающееся в снижении экспрессии маркеров CD133, CD24, CD26.

Проведение ВБХТ является безопасным и не увеличивает частоту осложнений и длительность госпитализации.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в виде проспективного сравнительного одноцентрового исследования с включением достаточного числа клинических наблюдений. 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.

Положения выносимые на защиту

1. Проведение ВБХТ у больных раком ободочной кишки с глубиной инвазии опухолью кишечной стенки T4 позволяет уменьшить пролиферативный потенциал и туморогенность интраперитонеальных свободных опухолевых клеток в перитонеальных смывах.
2. Проведение интраоперационной ВБХТ не приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений и длительности госпитализации по

сравнению с больными, которым выполнялось только хирургическое лечение.

3. Мужской пол (ОШ=5,28, 95% ДИ: 3,45–8,08, $p=0,0001$), наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы (ОШ=2,25, 95% ДИ: 1,39–3,65, $p=0,001$), заболеваний органов дыхания (ОШ=3,0, 95% ДИ: 1,19–7,56, $p=0,02$), отдаленных метастазов (ОШ=3,0, 95% ДИ: 1,19–7,56, $p=0,02$), перифокального воспаления (ОШ=3,04, 95% ДИ: 2,14–4,31, $p=0,0001$), локализация опухоли в левой половине ободочной кишки (ОШ=1,53, 95% ДИ: 1,15–2,04, $p=0,003$) ассоциированы с риском развития осложнений при проведении ВБХТ.
4. Показатели двухлетней безрецидивной выживаемости в группе ВБХТ и контрольной группе не различаются, составив 81,6% и 78,8%, соответственно ($p=0,99$)

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов данного исследования подтверждается достаточным объемом выборки, а также использованием современных методов медицинской статистики. Для решения поставленных задач в работе использованы современные методы исследования. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Выводы и практические рекомендации подкреплены данными, представленными в работе, закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Основные результаты проведенной работы доложены на IX Конференции молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» 20 апреля 2018 г., г. Москва.

Результаты исследования представлены в 5 печатных работах, опубликованных в периодических журналах, рекомендуемых ВАК для публикаций материалов кандидатских и докторских диссертаций.

Апробация работы состоялась 29 июля 2021 года на совместной научно-практической конференции сотрудников отдела онкопроктологии и отдела онкологии и хирургии ободочной кишки ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени

А.Н. Рыжих». Протокол исследования № 13 был рассмотрен и утвержден на заседании комитета по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 14 ноября 2017 года.

Личный вклад автора

Соискателем проведён обзор литературы по изучаемому вопросу, на основании чего была обоснована актуальность, разработан дизайн, сформулированы цель и задачи диссертационного исследования. Автор лично осуществлял сбор материала: обследование пациентов, разъяснительную беседу, организацию и проведение процедуры взятия перитонеальных смывов, выполнение ВБХТ в основной группе, анализ лабораторных и инструментальных методов обследования, мониторинг послеоперационного периода. Диссертант участвовал в операциях в составе хирургической бригады, как в качестве ассистента, так и оператора. Далее автором была осуществлена статистическая обработка клинического материала, получены результаты, на основании которых сформулированы и изложены положения диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации.

Соответствие диссертационной работы паспорту научной специальности

Диссертационная работа Сайфутдиновой К.Р. 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 проводился анализ эффективности внутрибрюшной химиотерапии у больных раком ободочной кишки, 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

Полученные в ходе диссертационной работы результаты используются в практической деятельности клинических отделений ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, изложена на 132 страницах машинописного текста в редакторе Microsoft Word 2013 для Windows, шрифтом Times New Roman кеглем 14 с полуторным интервалом. Настоящая работа включает 32 таблицы и 14 рисунков. Список литературы включает 6 отечественных и 178 зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

С ноября 2017 г. по август 2020 г. в исследование было включено 90 больных раком ободочной кишки cT4N0-2M0-1b. В основную группу вошли 50, в контрольную – 40 пациентов. Всем им выполнялось оперативное вмешательство в соответствии с принципами онкологического радикализма.

У всех пациентов исследуемых групп после осуществления операционного доступа и интраоперационной ревизии брюшной полости выполнялось ее орошение одним литром 0,9% водного раствора NaCl. После экспозиции раствора в течение 5 минут перитонеальный смыв аспирировали, далее подвергали анализу с применением методики проточной цитофлуометрии с иммунофенотипированием. У больных основной группы после завершения хирургического вмешательства проводили ВБХТ закрытым способом. С этой целью в ушитую брюшную полость через дренажные трубки вводился диализат Митомицина С из расчета 20 мг/м² поверхности тела, подогретый до 42°C с последующей экспозицией на 2 часа. После эвакуации диализата Митомицина С из брюшной полости осуществлялось ее орошение 1 литром 0,9% раствора NaCl. Промывная жидкость направлялась для второго иммунологического исследования. В контрольной группе ВБХТ после хирургического

вмешательства не проводилась, а второй перитонеальный смыв для иммунологического исследования получали тем же способом, что в основной группе (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Блок схема исследования

Критериями включения в данное исследование являлись рак ободочной кишки cT4N0-2M0-1b на основании данных предоперационного обследования, гистологически верифицированная аденокарцинома, подписанное информированное согласие, возраст старше 18 лет, физический статус по шкале ECOG<2, степень анестезиологического риска по шкале ASA≤3. Критериями невключения были беременность или период лактации, наличие синхронных или метасинхронных злокачественных опухолей, перитонеальный карциноматоз, нерезектабельные отдаленные метастазы, неoadьювантное лечение в анамнезе (химиотерапевтическое, гормональное, биологическое). Критерием исключения являлся перитонеальный карциноматоз, диагностированный интраоперационно.

Статистически значимых различий между группами по полу, возрасту, росту, весу, индексу массы тела выявлено не было. Медиана возраста была 64,0 (57–71,8) и 68,5 (60–79,2) лет в основной и контрольных группах, соответственно (p=0,08). По размеру, локализации и дифференцировке опухоли группы были однородны. Первичная опухоль локализовалась в большинстве случаев в левой половине ободочной кишки, как в основной (72%), так и в контрольной группе

(65%). Патоморфологический анализ операционных препаратов показал, что в основной и контрольной группах опухоль в 100% была представлена аденокарциномой. При сопоставлении больных исследуемых групп по наличию венозной, лимфоваскулярной, периневральной инвазии, наличию прорастания в соседние органы, объему произведенных операций различия не достигли статистической значимости.

Результаты исследования

Уровни экспрессии маркеров свободных опухолевых клеток.

Было выявлено, что жизнеспособные СОК присутствуют у пациентов обеих групп, как в первом, так и во втором перитонеальном смыве. На основании проведенного исследования было установлено, что наблюдается снижение количества жизнеспособных свободных опухолевых клеток во втором перитонеальном смыве у пациентов, как контрольной, так и основной группы ($p < 0,0001$) (Таблица 1).

Таблица 1 – Содержание СОК в перитонеальных смывах пациентов исследуемых групп

Группа	Перитонеальные смывы				p
	1 смыв		2 смыв		
	Маргинальное среднее, СОК	95% ДИ	Маргинальное среднее, СОК	95% ДИ	
Основная	1373,3	(1068,2-1872,4)	1135,5,1	(952,5-1669,5)	<0,0001
Контрольная	1224,2	(836,8-1571,5)	596	(439,1-824,9)	<0,0001

Для оценки туморогенности и пролиферативного потенциала интраперитонеальных СОК, а также воздействия ВБХТ на интраперитонеальные СОК был осуществлен анализ уровней динамики экспрессии их маркеров: CD133, CD184, CD24, CD26, CD44. В отношении уровней экспрессии маркеров CD133, CD44 и CD184 в динамике статистически значимых различий в обеих группах получено не было (Таблица 2).

Таблица 2 – Динамика экспрессии маркеров опухолевых клеток в перитонеальных смывах у пациентов исследуемых групп

Маркеры	Группы	Перитонеальные смывы				p
		1 смыв		2 смыв		
		Маргинальн е средние, ед.фл.*	95% ДИ	Маргинальн е средние, ед.фл.	95% ДИ	
CD133	Основная	6,2	5,2–7,3	5,5	4,7–6,5	0,1
	Контрольная	8,4	7,0–10,3	8,5	7,1–10,4	0,9
		p=0,02		p=0,007		-
CD184	Основная	4,7	4,3–5,0	4,4	4,1–4,7	0,2
	Контрольная	4,5	4,1–4,9	4,2	3,9–4,6	0,3
		p=0,5		p=0,5		-
CD24	Основная	5,0	4,6–5,6	5,0	4,5–5,5	0,9
	Контрольная	5,6	5,0–6,3	6,5	5,8–7,3	0,03
		p=0,2		p=0,0009		-
CD26	Основная	6,3	5,7–7,1	5,2	4,7–5,8	0,004
	Контрольная	7,6	6,7–8,7	6,4	5,7–7,3	0,03
		p=0,03		p=0,01		-
CD44	Основная	8,8	6,9–11,4	7,6	6,0–9,9	0,3
	Контрольная	10,7	8,0–14,4	10,8	8,1–14,6	0,9
		p=0,3		p=0,08		-

*Ед.фл. – единицы флуоресценции

Выявлено, что в основной группе уровень экспрессии CD24 оставался неизменным как в первом, так и втором смыве, тогда как в контрольной группе наблюдалось увеличение его экспрессии с 5,6 ед.фл. до 6,5 ед.фл. (p=0,03). При этом уровень CD26 статистически значимо снижался в основной группе, составив 6,3 ед.фл. (95% ДИ: 5,7–7,1) и 5,2 ед.фл. (95% ДИ: 4,7–5,8) (p=0,004), в первом и втором смывах, соответственно. Схожая динамика прослеживалась и у пациентов контрольной группы: уровень флуоресценции CD26 составил 7,6 ед.фл. (95% ДИ: 6,7–8,7) и 6,4 ед.фл. (95% ДИ: 5,7–7,3) (p=0,03), в первом и втором смывах, соответственно. При сравнении уровней экспрессии маркеров СОК во втором смыве было установлено, что независимо от инициального значения уровень экспрессии CD133 в основной группе после проведения ВБХТ

был статистически значимо ниже, в среднем в 0,72 раза, по сравнению с контрольной ($p=0,007$).

Учитывая отсутствие в настоящий момент общепринятых референсных значений уровней флуоресценции маркеров опухолевых клеток и наличие статистически значимых различий между исследуемыми группами в начальном уровне флуоресценции изучаемых маркеров, сравнение уровней экспрессии во вторых смывах производилось с использованием ковариационного анализа ANCOVA с включением экспрессии соответствующих маркеров в первом смыве в качестве поправочных ковариат. При сравнении уровней экспрессии маркеров СОК во втором смыве было установлено, что независимо от инициального значения уровень экспрессии CD26 в основной группе после проведения ВБХТ был статистически значимо ниже в 0,81 раза по сравнению с контрольной ($p=0,04$) (Таблица 3).

Таблица 3 – Уровни экспрессии маркеров опухолевых клеток во втором перитонеальном смыве у пациентов исследуемых групп

Маркеры	Группы				Отношение маргинальных средних (95% ДИ)	P
	Основная		Контрольная			
	Маргинальное среднее, ед.фл.	95% ДИ	Маргинальное среднее, ед.фл.	95% ДИ		
CD133	5,9	5,1–6,8	8,0	6,8–9,5	0,72 (0,54–0,9)	0,007
CD184	4,4	4,0–4,8	4,2	3,8–4,6	1,05 (0,9–1,23)	0,5
CD24	5,1	4,6–5,7	6,3	5,5–7,1	0,78 (0,64–0,96)	0,02
CD26	5,3	4,8–5,9	6,3	5,6–7,2	0,81 (0,67–0,99)	0,04
CD44	7,8	6,1–10,1	10,5	7,9–14,1	0,72 (0,47–1,11)	0,3

При сравнении уровней экспрессии маркеров СОК во втором смыве было установлено, что независимо от инициального значения уровень экспрессии CD24 в основной группе после проведения ВБХТ был статистически значимо

ниже в среднем в 0,78 раза у больных основной группы по сравнению с контрольной ($p=0,02$).

Принимая во внимание тот факт, что в настоящее исследование были включены пациенты с раком ободочной кишки, глубина инвазии опухолью кишечной стенки которых на этапе предоперационного обследования соответствовала индексу сT4, дополнительно был осуществлен анализ экспрессии маркеров СОК во втором перитонеальном смыве в зависимости от критерия T по данным патоморфологического исследования операционного препарата. Было установлено, что уровни экспрессии маркеров CD133, CD184, CD24, CD26, CD184 во втором перитонеальном смыве у больных с глубиной инвазии опухолью кишечной стенки pT3 статистически значимо не различались между группами. При оценке уровней экспрессии маркеров СОК во втором перитонеальном смыве у больных с глубиной инвазии опухолью кишечной стенки pT4 было выявлено статистически значимое снижение уровней экспрессии маркеров CD133, CD44 в 0,6 раз после проведения ВБХТ ($p=0,003$, $p=0,05$, соответственно). В отношении маркеров CD24, CD26 была отмечена тенденция к снижению уровней их экспрессии после проведения ВБХТ в 0,78 и 0,8 раз, соответственно ($p=0,06$, $p=0,09$, соответственно). Полученные данные свидетельствуют о достоверном уменьшении туморогенной и пролиферативной способности интраперитонеальных СОК после проведения ВБХТ у больных раком ободочной кишки с глубиной инвазии опухолью кишечной стенки pT4.

**Взаимосвязь экспрессии маркеров свободных опухолевых клеток у
больных раком ободочной кишки с клинико-морфологическими
характеристиками колоректального рака.**

Проведенный в настоящем исследовании корреляционный анализ не выявил статистически значимой связи между возрастом, полом, индексом массы тела, максимальным размером опухоли, наличием пораженных лимфатических узлов, отдаленных метастазов, стадией заболевания, степенью дифференцировки опухоли, локализацией опухоли, наличием венозной, лимфоваскулярной, перинеуральной инвазии, наличием заболеваний органов дыхания, заболеваний

эндокринной, мочеполовой, сердечно-сосудистой систем и экспрессией маркеров СОК: CD133, CD184, CD24, CD26, CD44.

Частота и структура послеоперационных осложнений у пациентов исследуемых групп.

В послеоперационном периоде осложнения развились у 15/50 (30%) пациентов основной и у 10/40 (25%) контрольной группы ($p = 0,4$) (Таблица 4).

Таблица 4 – Виды послеоперационных осложнений в группах

Характер осложнения	Основная (n=50)	Контрольная (n=40)	p
Парез ЖКТ	3 (6%)	6 (15%)	0,5
Гематологическая токсичность	3 (6%)	0	0,3
Некроз престомального отдела кишки	2 (4%)	0	0,5
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	1 (2%)	0	1,0
Тромботическая окклюзия магистральных сосудов нижней конечности	1 (2%)	0	1,0
Нейрогенная задержка мочеиспускания	1 (2%)	0	1,0
Эвентрация передней брюшной стенки	1 (2%)	0	1,0
Абсцесс брюшной полости	0	1 (2,5%)	0,4
Флегмона боковой стенки живота	0	1 (2,5%)	0,4
Пароксизм мерцательной аритмии	3 (6%)	1 (2,5%)	0,6
Перфорация тонкой кишки	0	1 (2,5%)	0,4
Пневмония	1 (2%)	0	1,0
Всего	16 (32%)	10 (25%)	0,5

У 1 пациента основной группы развилось 2 осложнения. Ни одного случая несостоятельности кишечного анастомоза, интра- и послеоперационной летальности выявлено не было. Как в основной, так и в контрольной группе, в послеоперационном периоде чаще других осложнений развивался парез ЖКТ – 3/50 (6%) и 6/40 (15%) наблюдений, соответственно, однако различия были статистически незначимыми ($p=0,1$), что может свидетельствовать об отсутствии негативного воздействия ВБХТ на моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ. Гематологическая токсичность II–III степени по шкале токсичности СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) была отмечена в 3/50 (6%)

наблюдениях в основной группе и не потребовала назначения стимулирующих гемопоэз препаратов. Полученные данные коррелируют с мировыми, где частота этого показателя не превышает 10% [Canda A.E., 2013, Elias D., 2011].

Факторы, ассоциированные с развитием осложнений.

При унивариантном анализе было установлено, что наличие отдаленных метастазов (ОШ=5,6, 95% ДИ: 1,03–42,74, $p=0,05$), длительность операции (ОШ=1,77, 95% ДИ: 1,24–2,63, $p=0,003$), открытая операция (ОШ=4,29, 95% ДИ: 1,59–13,03, $p=0,006$), резекция соседних органов (ОШ=4,09, 95% ДИ: 1,59–11,0, $p=0,004$), объем кровопотери (на каждые 100 мл) (ОШ=3,3, 95% ДИ: 1,57–8,46, $p=0,006$), наличие заболеваний эндокринной системы (ОШ=2,72, 95% ДИ: 0,9–8,18, $p=0,07$), наличие заболеваний органов дыхания (ОШ=5,64, 95% ДИ: 1,03–42,74, $p=0,05$) увеличивали риск развития осложнений. При этом проведение ВБХТ не оказывало влияния на риск развития осложнений ($p=0,8$) (Таблица 5).

Таблица 5 – Логистический регрессионный анализ факторов риска развития осложнений у пациентов обеих групп ($n=90$)

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ 95%ДИ	p	ОШ 95%ДИ	P
Мужской пол	0,63 (0,25–1,56)	0,3		
Возраст	1,03 (0,99–1,07)	0,2		
ИМТ	1,03 (0,94–1,13)	0,5		
ASA III	1,89 (0,68–5,14)	0,2		
ECOG	0,91 (0,19–3,48)	0,9		
Проведение ВБХТ	1,13 (0,45–2,89)	0,8		
T4	0,59 (0,23–1,47)	0,3		
M1	5,64 (1,03–42,74)	0,05	1,35 (0,15–13,93)	0,8
Длительность операции	1,77 (1,24–2,63)	0,003	1,74 (1,07–3,08)	0,04
Открытая операция	4,29 (1,59–13,03)	0,006	0,27 (0,06–1,06)	0,07
Комбинированная операция	4,09 (1,59–11,0)	0,004	1,02 (0,24–4,05)	0,9
Объем кровопотери (на каждые 100 мл)	3,30 (1,57–8,46)	0,006	1,51 (0,65–4,14)	0,4

Локализация опухоли в левой половине ободочной кишки	1,75 (0,64–5,34)	0,3		
Перифокальное воспаление	1,21 (0,48–3,03)	0,7		
Заболевания сердечно-сосудистой системы	1,15 (0,42–3,34)	0,8		
Заболевания эндокринной системы	2,72 (0,90–8,18)	0,07		
Заболевания органов дыхания	5,64 (1,03–42,74)	0,05	7,55 (0,81–94,27)	0,1
Заболевания мочеполовой системы	8,22 (1,0–170,76)	0,07		

Далее был проведен многофакторный регрессионный анализ с включением факторов, влияние которых на развитие осложнений было подтверждено при однофакторном анализе. Так, было выявлено, что независимым фактором, влияющим на частоту развития осложнений, оказалась лишь длительность операции (ОШ=1,74, 95% ДИ: 1,07–3,08, $p=0,04$). Данный показатель косвенно может свидетельствовать о большем, по сравнению со стандартным, объеме оперативного вмешательства, что, в свою очередь, может реализоваться в большую частоту послеоперационных осложнений. При этом факт проведения ВБХТ также не увеличивал вероятность развития осложнений ($p=0,8$).

Анализ факторов риска развития осложнений в зависимости от проведения ВБХТ с учетом эффекта взаимодействия между факторами и проведением ВБХТ в основной группе позволил установить, что такие факторы как: формирование кишечной стомы, резекция соседних органов, тип операции, наличие заболеваний эндокринной системы, степень анестезиологического риска по

ASA, физический статус пациента по шкале ECOG, критерий T, оценивающий глубину инвазии опухолью кишечной стенки, не оказывали влияние на развитие осложнений вне зависимости от проведения ВБХТ (Таблица 6).

Таблица 6 – Логистический регрессионный анализ факторов риска развития осложнений в сравниваемых группах

Фактор		Группы	ОШ (95% ДИ)	p
Формирование кишечной стомы	Да	Основная / Контрольная	1,09 (0,81–1,47)	0,6
	Нет	Основная / Контрольная	3,0 (1,78–5,06)	0,1
Комбинированная операция	Да	Основная / Контрольная	1,03 (0,72–1,46)	0,9
	Нет	Основная / Контрольная	1,26 (0,88–1,8)	0,2
Тип операции	Открытая	Основная / Контрольная	0,83 (0,61–1,13)	0,2
	Лапароскопическая	Основная / Контрольная	1,12 (0,72–1,75)	0,6
Пол	м	Основная / Контрольная	5,28 (3,45–8,08)	0,0001
	ж	Основная / Контрольная	0,33 (0,23–0,46)	0,1
Заболевания сердечно-сосудистой системы	да	Основная / Контрольная	2,25 (1,39–3,65)	0,001
	нет	Основная / Контрольная	0,89 (0,67–1,17)	0,4
Заболевания эндокринной системы	да	Основная / Контрольная	1,21 (0,91–1,59)	0,2
	нет	Основная / Контрольная	0,48 (0,28–0,82)	0,08
Заболевания органов дыхания	да	Основная / Контрольная	3,0 (1,19–7,56)	0,02
	нет	Основная / Контрольная	0,99 (0,77–1,27)	0,9
Заболевания мочеполовой системы	0	Основная / Контрольная	0,87 (0,68–1,12)	0,3
	1	Основная / Контрольная	–	–
Степень анестезиологического риска ASA	II	Основная / Контрольная	0,76 (0,55–1,06)	0,1

	III	Основная Контрольная	/	1,44 (0,93–2,24)	0,1
ECOG	0	Основная Контрольная	/	1,25 (0,97–1,62)	0,08
	1	Основная Контрольная	/	0,5 (0,24–1,02)	0,06
T	3	Основная Контрольная	/	1,33 (0,95–1,87)	0,09
	4	Основная Контрольная	/	1,02 (0,72–1,43)	0,9
M	0	Основная Контрольная	/	0,99 (0,77–1,27)	0,9
	1a	Основная Контрольная	/	3,00 (1,19–7,56)	0,02
Перифокальное воспаление	есть	Основная Контрольная	/	3,04 (2,14–4,31)	0,0001
	нет	Основная Контрольная	/	0,47 (0,33–0,66)	0,1
Локализация первичной опухоли в левой половине ободочной кишки		Основная Контрольная	/	1,53 (1,15–2,04)	0,003

Было выявлено, что мужской пол повышал шанс развития осложнений при проведении ВБХТ (ОШ=5,28, 95% ДИ: 3,45–8,08, $p=0,0001$). Наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы и органов дыхания также увеличивало вероятность развития осложнений при проведении ВБХТ: ОШ=2,25, 95% ДИ: 1,39–3,65, $p=0,001$ и ОШ=3,0, 95% ДИ: 1,19–7,56, $p=0,02$, соответственно. Установлено, что наличие отдаленных метастазов и перифокального воспаления повышали шанс развития осложнений при проведении ВБХТ (ОШ=3,00, 95% ДИ: 1,19–7,56, $p=0,02$, ОШ=3,04, 95% ДИ: 2,14–4,31, $p=0,0001$). Выявлено, что локализация опухоли в левой половине ободочной кишки увеличивала вероятность развития осложнений при проведении ВБХТ в 1,53 раза (ОШ=1,53, 95% ДИ: 1,15–2,04, $p=0,003$).

Анализ общей и безрецидивной выживаемости, частоты и структуры рецидивов.

Анализ показателей двухлетней общей выживаемости пациентов не выявил статистически значимых различий между группами – 89,2% и 87,0% в основной и контрольной группе, соответственно ($p=0,99$). Анализ показателей двухлетней безрецидивной выживаемости пациентов по методу Kaplan–Meier не

выявил статистически значимых различий между группами – 81,6% и 78,8% в основной и контрольной группе, соответственно ($p=0,99$) (Рисунок 2).

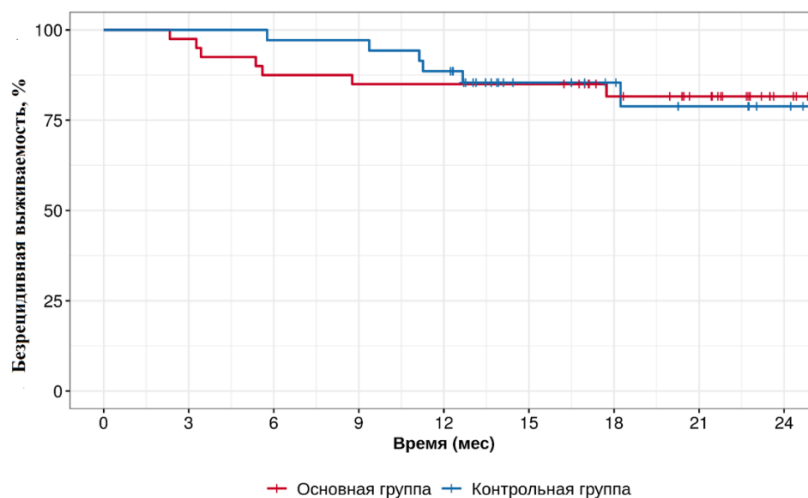


Рисунок 2 – Безрецидивная выживаемость пациентов в исследуемых группах

Принимая во внимание наличие пациентов с отдаленными метастазами в изучаемых группах, дополнительно была осуществлена оценка безрецидивной выживаемости для больных без отдаленных метастазов. Анализ показателей двухлетней безрецидивной выживаемости для этой категории пациентов, выполненный по методу Kaplan–Meier, также не выявил статистически значимых различий между группами – 89,2% и 80,2% в основной и контрольной группе, соответственно ($p=0,6$) (Рисунок 3).

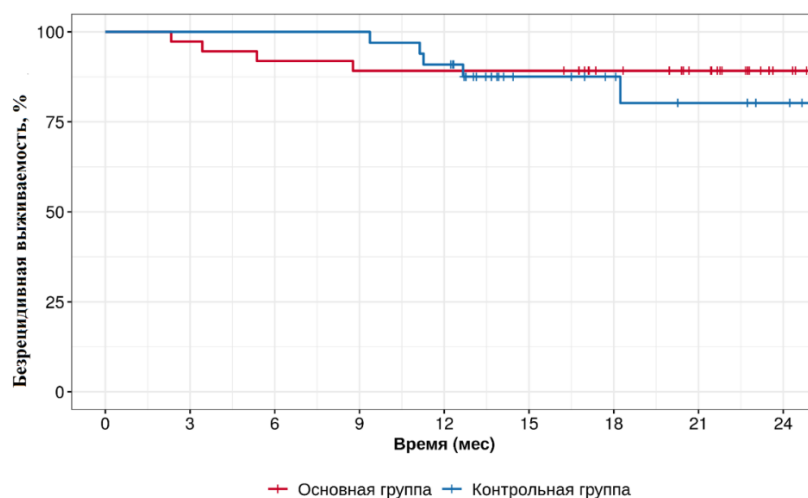


Рисунок 3 – Безрецидивная выживаемость пациентов без отдаленных метастазов в исследуемых группах

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, необходимо отметить тенденцию к улучшению показателей безрецидивной выживаемости при проведении ВБХТ у больных раком ободочной кишки сТ4.

Суммарно у 10/90 (11,1%) больных за период наблюдения возникло прогрессирование заболевания. Рецидив заболевания отмечен у 5/50 (10%) пациентов основной и у 5/40 (12,5%) – контрольной группы. Статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,7$). Метастазы в печень возникли у 2 пациентов в каждой из анализируемых групп, в легкие – по одному наблюдению в каждой из групп. Рецидив заболевания сразу в печени и легких был диагностирован у 1 пациента основной группы. Прогрессирование в виде метастаза в яичник отмечено в 1 случае в основной группе, в виде метастатического поражения парааортальных лимфоузлов – у 1 пациента контрольной группы. Перитонеальный карциноматоз развился у одного больного контрольной группы.

Проведенное исследование позволило восполнить ранее существующие пробелы в понимании механизма действия ВБХТ на клеточном уровне. Было продемонстрировано снижение функциональной активности интраперитонеальных свободных опухолевых клеток под воздействием ВБХТ Митомицином С у больных с глубиной инвазии опухолью кишечной стенки Т4 тем самым потенциально минимизируя риск развития ПК у этой категории пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Проведение внутривнутрибрюшной химиотерапии у больных раком ободочной кишки с глубиной инвазии опухолью кишечной стенки сТ4 позволяет уменьшить пролиферативный потенциал и туморогенность интраперитонеальных свободных опухолевых клеток, о чем свидетельствует снижение уровня экспрессии маркеров во втором перитонеальном смыве в основной группе по сравнению с аналогичным показателем в контрольной: CD133 – в 0,72 ($p=0,007$), CD26 – в 0,81 ($p=0,04$), а CD24 – в 0,78 раза ($p=0,02$).

2. Осуществленный корреляционный анализ не установил наличия статистически значимой связи между иммунологическими характеристиками свободных опухолевых клеток и клинико-морфологическими параметрами заболевания.

3. Проведение ВБХТ не приводит к увеличению частоты развития послеоперационных осложнений, которая составила 30% в основной и 25% в контрольной группе ($p=0,4$), и не увеличивает продолжительность послеоперационного койко-дня, медиана которого составила 11,5 и 12,5 дней в основной и контрольной группе, соответственно ($p=0,7$). Гематологическая токсичность, связанная с проведением ВБХТ, была зарегистрирована в 6% случаев.

4. Логистический регрессионный анализ факторов риска развития осложнений со взаимодействием между потенциальными факторами и проведением ВБХТ в основной группе позволил установить, что мужской пол (ОШ=5,28, 95% ДИ: 3,45–8,08, $p=0,0001$), наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы (ОШ=2,25, 95% ДИ: 1,39–3,65, $p=0,001$), заболеваний органов дыхания (ОШ=3,0, 95% ДИ: 1,19–7,56, $p=0,02$), отдаленных метастазов (ОШ=3,0, 95% ДИ: 1,19–7,56, $p=0,02$), перифокального воспаления (ОШ=3,04, 95% ДИ: 2,14–4,31, $p=0,0001$), локализация опухоли в левой половине ободочной кишки (ОШ=1,53, 95% ДИ: 1,15–2,04, $p=0,003$) увеличивают вероятность развития осложнений при проведении ВБХТ.

5. Рецидив заболевания развился у 5/50 (10%) пациентов основной и у 5/40 (12,5%) контрольной группы, статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,7$). Показатели двухлетней безрецидивной выживаемости в группе ВБХТ и контрольной группе так же не различались, составив 81,6% и 78,8%, соответственно ($p=0,99$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведение ВБХТ у больных раком ободочной кишки, с инвазией опухолью серозной оболочки или распространением на соседние органы или

структуры после выполнения резекции кишки патогенетически обоснованно, поскольку позволяет снизить туморогенность и пролиферативный потенциал СОК.

2. При отсутствии возможности проведения ВБХТ у больных, глубина инвазии опухолью кишечной стенки которых на этапе обследования была определена как сТ4, в качестве альтернативного метода противоопухолевого воздействия на интраперитонеальные СОК можно рекомендовать проведение перитонеального лаважа физиологическим раствором, поскольку в настоящем исследовании было зафиксировано статистически значимое снижение уровня экспрессии маркера CD26 у пациентов контрольной группы.

3. Проведение ВБХТ у больных раком ободочной кишки препаратом Митомицин С в дозировке 20 мг/м² площади поверхности тела целесообразно, так как это не увеличивает частоту развития осложнений, частота зафиксированной гематологической токсичности в настоящем исследовании коррелирует с аналогичным показателем в иных исследованиях.

4. С целью профилактики развития осложнений в послеоперационном периоде необходимо проводить тщательный мониторинг состояния больных после проведения внутрибрюшной химиотерапии при наличии факторов, повышающих риск развития осложнений: мужской пол, наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, отдаленных метастазов, перифокального воспаления, а также при локализации опухоли в левой половине ободочной кишки.

Список сокращений и условных обозначений

ВБХТ – внутрибрюшная химиотерапия

ДИ – доверительный интервал

КРР – колоректальный рак

КТ – компьютерная томография

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

ПК – перитонеальный карциноматоз

СОК – свободные опухолевые клетки

Классификация ASA (American Society of Anesthesiologists) – классификация физического статуса пациентов Американского общества анестезиологов

Шкала ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – физический статус пациентов по шкале Восточной кооперативной группы исследования рака

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шельгин Ю.А. Эффективность внутрибрюшной химиотерапии при раке ободочной кишки Т4 / Шельгин Ю.А., Сушков О.И., Сухина М.А., Сайфутдинова К.Р., Муратов И.И., Шахматов Д.Г., Ачкасов С.И. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2020 – №10. – С. 36-43. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202010136>
2. Сайфутдинова К.Р. Профилактика карциноматоза при раке ободочной кишки/ Сайфутдинова К.Р., Сушков О.И., Ачкасов С.И. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2019 – №11. – С. 88-92. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201911188>
3. Сушков О.И. Факторы прогноза выживаемости больных, оперированных по поводу перитонеального карциноматоза при раке толстой кишки / Сушков О.И., Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., Пономаренко А.А., Шубин В.П., Сайфутдинова К.Р. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2019 – №08 вып. 2. – С.16-23. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201908216>
4. Шельгин Ю.А. Иммунофенотипирование свободных опухолевых клеток для ранней диагностики перитонеального карциноматоза при колоректальном раке / Шельгин Ю.А., Образцов И.В., Сухина М.А., Ачкасов С.И., Кашников В.Н., Сушков О.И., Сайфутдинова К.Р. // Колопроктология, 2019 – №18(1(67)). – С. 39-45. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-1-39-45>
5. Сушков О.И. Возможно ли имплантационное метастатическое поражение почки при колоректальном раке? / О.И. Сушков, М.С. Лихтер, О.А. Майновская, К.Р. Сайфутдинова, Д.Г. Шахматов // Урология, 2018 – №6. – С.118-121. <https://doi.org/10.18565/urology.2018.6.118-121>