

На правах рукописи



Бабаджаниян Арутюн Радионович

**Селективный подход к выполнению латеральных тазовых лимфодиссекций при лечении
рака прямой кишки**

14.01.17 – Хирургия

14.01.12 – Онкология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Царьков Петр Владимирович

Официальные оппоненты:

Расулов Арсен Османович - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, кафедра эндоскопической хирургии, профессор кафедры

Карачун Алексей Михайлович - доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, научное отделение опухолей желудочно-кишечного тракта, заведующий отделением

Ведущая организация: Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «05» сентября 2022 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета 208.001.03 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, улица Трубецкая, дом 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации (www.sechenov.ru)

Автореферат разослан «__» _____ 2022

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Семиков Василий Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Колоректальный рак занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкологической заболеваемости и смертности. Ежегодно в мире регистрируется более 1 000 000 новых случаев заболевания раком толстой кишки (Каприн А. Д. и др., 2017, Александров В. Б., 2010). В 2014 году в России летальных исходов от прогрессирующего рака прямой кишки было больше, чем впервые зарегистрированных заболеваний (Давыдов М. И. и др., 2014). Рак прямой кишки занимает 6 место в структуре онкологической смертности у мужчин и пятое место у женщин (Avksentyeva M., 2010).

С помощью внедрения тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ) в качестве стандарта хирургического лечения рака прямой кишки удалось улучшить показатели пятилетней выживаемости и снизить частоту местных рецидивов до 5 %. Однако для пациентов с низкой локализацией опухоли частота местных рецидивов достигает 36 % (Heald R. J. et al, 1982, 1997). Более века назад описана модель метастазирования рака прямой кишки, включающая восходящее, боковое и паховое направления (Miles W. E. 1908). Однако традиционная ТМЭ подразумевает санацию только восходящего пути лимфооттока.

Операция, направленная на удаление клетчатки боковой стенки таза, была разработана около века назад и в настоящее время называется латеральная тазовая лимфодиссекция (ЛТЛД). Метод не приживался в хирургическом мире в связи с большим количеством интра- и послеоперационных осложнений и отсутствием однозначной онкологической пользы. Западные хирурги в качестве основного метода лечения предлагали неоадьювантную химиолучевую терапию (нХЛТ). Восточные отказались от нХЛТ полностью и в качестве единственного метода лечения предложили расширение стандартного хирургического объема в пользу ЛТЛД (Glynne-Jones R. et al., 2017, Watanabe T. et al., 2018). Данное разногласие привело к получению диаметрально противоположных выводов относительно онкологической эффективности ЛТЛД.

В отношении лечения рака прямой кишки до сих пор остаются открытыми целый ряд вопросов. Нужна ли ЛТЛД вообще? Кому именно показано расширение хирургического объема сложной операции, заведомо скомпрометированное высоким риском осложнений? Какова онкологическая целесообразность ЛТЛД?

Цель и задачи исследования

Целью настоящего исследования явилось повышение частоты выявления пораженных латеральных тазовых лимфоузлов кишки и улучшение результатов лечения больных раком прямой кишки.

Для достижения поставленных целей были определены следующие задачи:

1. Оценить частоту поражения латеральных лимфатических узлов при их увеличенном размере (более 6 мм по данным МРТ) и прорастании опухоли в боковую стенку таза.
2. Изучить факторы риска поражения ЛЛ.
3. Разработать программу прогнозирования риска латерального метастазирования и оценить эффективность прогностической модели на проспективной группе пациентов.
4. Оценить влияние нХЛТ на пораженные лимфатические узлы при раке прямой кишки.
5. Изучить онкологическую эффективность латеральной тазовой лимфодиссекции у больных раком прямой кишки группы высокого риска поражения тазовых лимфоузлов.

Научная новизна

Впервые в России выполнен анализ результатов хирургического лечения значительного числа больных раком прямой кишки в условиях специализированного стационара. Впервые разработана оригинальная модель прогнозирования риска поражения ЛЛ на основе многофакторного анализа факторов риска поражения ЛЛ. Показано, что применение этой модели увеличивает вдвое частоту дооперационного выявления поражения латеральной группы лимфоузлов, превышая 60 % от числа оперированных в этой анатомической области. Впервые на большой группе пациентов «западной» популяции проведен анализ эффективности ЛТЛД и продемонстрирована ее онкологическая эффективность.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработана и апробирована в реальной клинической практике прогностическая модель предоперационной диагностики поражения латеральной группы тазовых лимфатических узлов, что позволило выявлять их более чем у 60 % оперированных.

Определена группа пациентов, которым ЛТЛД показана вне зависимости от наличия увеличенных латеральных лимфоузлов (ЛЛ), согласно предоперационным данным МРТ.

Внедрение выполнения расширенной ЛТЛД в клиническую практику способствовало уменьшению частоты развития местного возврата заболевания у пациентов, оперируемых по поводу рака нижеампулярного отдела прямой кишки, а также росту показателей выживаемости.

Положения, выносимые на защиту

1. Выполнение ЛТЛД обоснованно при аденокарциноме прямой кишки со слизеобразованием, глубиной поражения стенки кишки Т3/Т4, локализацией опухоли до 6 см от края ануса, при наличии экстрамуральной венозной инвазии, даже при отсутствии увеличенных ЛЛ по данным МРТ.

2. Разработанная модель определения высокого риска поражения латеральных лимфоузлов позволяет значительно (в два раза) уменьшить число больных, которым латеральная тазовая лимфодиссекция выполнена необоснованно, и повышает частоту выявления пораженных латеральных лимфоузлов.
3. Использование нХЛТ не приводит к полной регрессии метастазов в латеральных пространствах и должно быть дополнено ЛТЛД для полноценной санации этой области.
4. Применение ЛТЛД позволяет снизить число местных возвратов заболевания у больных с низкими раками прямой кишки и улучшить показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Апробация диссертации

Основные положения и результаты проведенного исследования доложены на 7-м вебинаре Российской школы колоректальной хирургии, онлайн-конференции «Латеральная лимфодиссекция при раке прямой кишки. Между Востоком и Западом», на Российско-китайском международном форуме студентов и молодых ученых «Фундаментальная медицина и заболевания» (направление «онкология»).

Апробация работы проведена на кафедре хирургии Института клинической медицины им. С.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова 17.02.2022 г. (протокол №2).

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль на всех этапах исследования: определение направления исследования, его целей и задач, научно-информационный поиск, разработка дизайна, сбор материала, его анализ и статистическая обработка, формулировка выводов и практических рекомендаций, написание статей и всех глав диссертации, оформление заявок и получение свидетельств и патента на интеллектуальную собственность. Автор лично участвовал в оперативном и консервативном лечении больных, интерпретировал результаты их обследования и лечения.

Внедрение результатов в практику

Основные положения диссертации используются в практической деятельности Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры хирургии института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

По результатам исследования опубликовано 4 работы. Из них 2 статьи в журналах включённых в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (из них 1 в отечественном издании, индексируемом Scopus, Ulrich's International Periodicals Directory). Опубликовано 1 статья в зарубежном журнале индексируемом Scopus, Ulrich's International Periodicals Directory, WoS. Получен один патент на изобретение.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на русском языке, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа изложена на 109 страницах машинописного текста. Иллюстрирована 18 рисунками, 29 таблицами, 1 схемой. Список литературы содержит 123 источников, 28 из которых написаны отечественными авторами и 95 — иностранными.

Методология и методы исследования

Материалом для исследования послужил анализ результатов лечения 273 пациентов, прошедших лечение в клинике колопроктологии и малоинвазивной хирургии Первого Московского Государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова в период с 2009 по 2020 гг. включительно. Исследование носило двухэтапный характер. На первом этапе был проведен ретроспективный анализ результатов лечения 223 пациентов старше 18 лет за период с 2009 по 2018 год. В результате анализа была разработана прогностическая модель определения риска поражения латеральной группы лимфоузлов. Проверка эффективности прогностической модели проведена в ходе проспективной части исследования.

В ретроспективную часть исследования были включены пациенты с первичным раком прямой кишки, соответствующие следующим критериям:

- по данным МРТ или интраоперационной ревизии были выявлены увеличенные ЛЛ,
- наличие опухолей прямой кишки, врастающих в тазовую жировую клетчатку.

Критериями исключения из исследования служили: первично-множественный рак, признаки прогрессирования заболевания на фоне проводимого неoadьювантного лечения, ранее выполненные операции на прямой кишке, регистрация полного ответа опухоли по данным МРТ, рецидивные раки, беременность и кормление грудью, неоперабельные раки.

Пациенты, входящие в ретроспективную часть исследования (223 наблюдения), были разделены на исследуемую группу (n=120), которым была выполнена ТМЭ в сочетании с уни- или билатеральной тазовой лимфодиссекцией, и группу сравнения (n=103), куда вошли больные, которым в качестве основного метода хирургического лечения выполнялась классическая тотальная мезоректумэктомия. Количество пациентов в группах различается, так как для

формирования прогностической модели риска латерального метастазирования в исследуемую группу были включены пациенты с 4 стадией заболевания (17 наблюдений), которым также выполнялась ЛТЛД. Они были учтены только при расчете прогностической модели, так как в исследовании мы опирались на гипотезу, что ЛЛ являются регионарным проявлением болезни. При дальнейшем сравнении результатов эта группа была исключена из расчетов. Группу сравнения формировали подбором пары каждому наблюдению исследуемой группы по принципу «случай-контроль» (case match-выборка). Критериями подбора пар были пол, возраст, ИМТ, высота опухоли от края ануса, стадия заболевания, N-статус, глубина поражения стенки кишки опухолью, уровень радикальности операции, прохождение нХЛТ. Статистически достоверной разницы в сравниваемых группах не было ни по одному показателю.

Все пациенты при первичном обращении в клинику проходили стандартное предоперационное лабораторное обследование, колоноскопию с гистологическим исследованием опухоли, КТ органов грудной клетки и брюшной полости с контрастированием, МРТ малого таза с контрастированием, при необходимости получали консультации смежных специалистов. Для пациентов старше 75 лет проводилась комплексная гериатрическая оценка состояния. В случае выявления признаков старческой астении проводилась предоперационная подготовка.

На КТ оценивалось наличие отдаленных метастазов и вовлечение восходящего коллектора лимфатической системы. На МРТ — локализация опухоли, расстояние от края ануса, наличие/отсутствие экстрамуральной венозной инвазии (EMVI), вовлечение циркулярной границы резекции (CRM), размер опухоли, размер латеральных и мезоректальных лимфоузлов и их характер, муцинозный характер опухоли, глубина прорастания опухолью стенки кишки, отношение к соседним органам. Пораженными лимфоузлами считались те, в которых имелась неоднородность сигнала, повышенное накопление контрастного препарата, нечеткие контуры, а также лимфоузлы, размер которых по короткой оси превышал 6 мм. Увеличенные лимфатические узлы до 6 мм, не имеющие вышеуказанных признаков, расценивались как реактивно измененные.

По результатам предоперационного обследования проводилось стадирование опухоли, и пациент обсуждался на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме. Консилиум определял тактику лечения и необходимость выполнения ЛТЛД. В случае направления пациента первым этапом на нХЛТ, последняя проводилась по схеме РОД 1,8-2 Гр до СОД 50,4-54 Гр на фоне приема капецитабина из расчета дозы 1250 мг/м^2 2 раза в день. В случае токсических реакций 2-3 степени лучевая терапия прерывалась. В случае позитивного ответа на нХЛТ оценка эффективности проводилась на 6, 10, 12 неделе после ее завершения. При получении полного ответа пациент исключался из исследования.

Окончательное стадирование проводилось после гистологического исследования удаленной опухоли. Нарезку лимфоузлов выполнял врач-хирург, прошедший обучение по их поиску. Лимфоузлы разделялись на группы: параколические (1 уровень), промежуточные (по ходу верхней прямокишечной артерии, 2 уровень), парааортальные (апикальные) (у основания нижней брыжеечной артерии, 3 уровень), лимфоузлы запирающего пространства, лимфоузлы по ходу внутренних подвздошных сосудов. Гистологическое исследование проводил патологоанатом, имеющий в течение года опыт осмотров не менее 50 препаратов рака прямой кишки в соответствии с протоколом, принятым Российским обществом патологоанатомов. Соблюдение данных правил позволило максимально стандартизировать методику исследования и уменьшить субъективность оценки результатов.

Оценивались ранние и поздние послеоперационные осложнения, объем интраоперационной кровопотери, время операции, длительность лимфорреи, число исследованных, пораженных лимфоузлов, частота поражения каждой группы лимфоузлов. Ранними считались осложнения, возникшие в течение 30 дней послеоперационного периода. Осложнения, наступившие на более поздних сроках, трактовались как поздние. Мониторинг пациентов проводился при каждом последующем обращении в клинику или по телефонному звонку каждые 6 месяцев после оперативного лечения.

На основании полученных данных был проведен многофакторный анализ факторов риска методом логистической регрессии, и впервые в мире была разработана математическая модель риска поражения ЛЛ, на которую получен патент на изобретение «Способ оценки риска метастатического поражения латеральных тазовых лимфатических узлов у больных раком прямой кишки» № 2753116.

Перспективная часть исследования включала 50 пациентов, которым на дооперационном этапе проводилась оценка риска поражения ЛЛ согласно предложенной модели. У 30 пациентов риск поражения ЛЛ оказался высоким, и им выполнялась двухсторонняя ЛТЛД независимо от наличия увеличенных ЛЛ по данным МРТ. В 20 наблюдениях, согласно предложенной модели, риск поражения ЛЛ оказался низким, однако и этой группе выполнялась ЛТЛД, так как при проведении МРТ малого таза были выявлены увеличенные (более 7 мм по короткой оси) ЛЛ. Мы не могли отказаться от расширения объема хирургического пособия из этических соображений, так как в настоящее время большинством международных исследователей принято, что показанием к ЛТЛД является увеличение ЛЛ. Это позволило нам провести оценку эффективности предложенной модели выявления риска поражения ЛЛ в сравнении с существующими критериями, не нарушая этических принципов.

Статистическая обработка собственного материала

Статистический анализ проводился в программе SPSS Statistic (26 версия, США). Количественные переменные были проверены на нормальность при помощи теста Шапиро-Уилка и в случае нормального распределения были представлены в виде средних величин и стандартного отклонения. В случае ненормального распределения переменные были представлены в виде медианы, минимума и максимума. Сравнение количественных переменных было выполнено при помощи t-test или Mann-Whitney U test в зависимости теста Шапиро-Уилка. Категориальные и порядковые переменные представлены в виде абсолютных цифр и процентов. Сравнение категориальных и порядковых переменных производилось при помощи Chi-Square test, если в таблице ожидаемых частот более 20 % было меньше 5, применяли Fisher's exact test. При формировании математической модели применяли логистическую регрессию с предварительной оценкой ROC-кривых. Анализ выживаемости проводился с помощью таблицы выживания или теста Каплана-Майера. Статистически достоверной разницей принято значение $p < 0,05$.

Техника выполнения латеральной тазовой лимфодиссекции

Стандартным объемом лимфодиссекции по восходящему пути в нашем исследовании была D3. После удаления парааортальных лимфоузлов диссекцию продолжали в каудальном направлении с сохранением фасциального футляра прямой кишки (ТМЭ). В дистальном направлении отступали на 2 см, в проксимальном — на 10 см от краев опухоли. При сфинктеросохраняющих операциях накладывали аппаратный циркулярный анастомоз конец-в-конец или бок-в-конец. Малый таз дренировали трубчатым дренажом. В группе сравнения при этом объеме операция заканчивалась.

В исследуемой группе вышеописанный объем хирургического вмешательства был дополнен ЛТЛД. При сфинктеросохраняющих операциях она выполнялась после удаления препарата. Это позволяет легче проводить тракцию тазового нервного сплетения вместе с гипогастральным нервом, что улучшает визуализацию и минимизирует вероятность их повреждения.

Первым выделяли мочеточник с сохранением покрывающей его брюшины. Данный прием исключает вероятность ятрогенного повреждения мочеточника. ЛТЛД начинали на 1 см проксимальнее от уровня бифуркации общих подвздошных сосудов, которая является верхней границей диссекции. Далее диссекцию продолжали по верхнему краю наружной подвздошной артерии и продолжали в каудальном направлении по внутренней поверхности сначала поясничной мышцы, а после сухожильного кольца таза запирающей мышцы. Запирающая мышца является латеральной границей диссекции. Выделение жировой клетчатки продолжали

до лобковой кости и пупартовой связки, которая является передней границей диссекции. Далее в толще жировой клетчатки проводился поиск запирающего нерва, клетчатку вокруг нерва удаляли. Глубже визуализировали нервные пучки, формирующие седалищный нерв. Диссекцию продолжали в дистальном направлении до канала Алькока, через который проходят срамные сосуды и нерв. На этом этапе завершалась лимфодиссекция запирающего пространства.

Затем мы отводили внутренние подвздошные сосуды латерально, а гипогастральный нерв вместе с тазовым сплетением — медиально, и в бессосудистой зоне продолжали диссекцию вдоль висцеральных ветвей внутренней подвздошной артерии, чаще всего пересекая их. Пересечение сосудов проводится с целью обеспечения лучшей визуализации и минимизации риска травмирования внутренней подвздошной вены. Диссекцию завершали на уровне боковой стенки мочевого пузыря. При завершении выделения жировой клетчатки от мочевого пузыря формировалось «окно» в полость малого таза. Это является индикатором завершения лимфодиссекции. Ключевыми моментами в выполнении ЛТЛД является сохранение мочеточника, верхней и нижней пузырной артерии, гипогастрального нерва и тазового нервного сплетения. Жировые ткани вместе с лимфоузлами каждого клетчаточного пространства отправлялись на гистологическое исследование по отдельности.

Частота поражения лимфатической системы

В исследуемой группе частота поражения ЛЛ составила 29,2% (35/120).

Медианы исследованных и пораженных лимфоузлов в исследуемой группе составили 33 (min — 10, max — 98) и 2 (min — 0, max — 50) соответственно. Медианы исследованных и пораженных ЛЛ составили 7 (min — 0, max — 57) и 1 (min — 0, max — 33). В группе сравнения медианы исследованных и пораженных лимфоузлов составили 24 (min — 3, max — 61) и 2 (min — 0, max — 44).

В нашем исследовании skip-метастазы в латеральные лимфоузлы встречались в 4,2% наблюдений (5/120). Было обнаружено, что у 15 (42,8%) из 35 больных с гистологически позитивными ЛЛ поражение последних сочеталось с параколическими лимфоузлами, без метастазирования в промежуточные лимфоузлы.

Достоверно чаще регистрировалось поражение параколических (мезоректальных) лимфоузлов по сравнению с парааортальными ($p < 0,0001$). Аналогичная картина наблюдалась при сравнении ЛЛ с парааортальными ($p < 0,0001$). При сравнении остальных групп лимфоузлов достоверной разницы не наблюдалось. Это значит, что для рака средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки санация латерального пути имеет большее значение, чем удаление парааортальных лимфатических узлов.

Наиболее частой локализацией латерального метастазирования является запирающее пространство (68,6%). Поражение ЛЛ при клинических T1 и T2 опухолях, установленных на основании данных МРТ, не встречалось, при T3 и T4 — в 27,7% (13/47) и 34,9% (22/63) наблюдений соответственно. Однако после получения морфологического ответа удаленного препарата по T стадии и частоты поражения ЛЛ оказалось, что пораженные ЛЛ встречались в 11,4 % наблюдений при T2 опухолях (4/35). У одного больного при полном гистологическом патоморфозе после проведенной нХЛТ со стороны первичной опухоли был выявлен метастаз в ЛЛ. У одного пациента метастаз был обнаружен в виде опухолевого депозита в жировой клетчатке латерального пространства и не визуализировался на дооперационном МРТ.

Из 25 пациентов, у которых на МРТ не были обнаружены увеличенные ЛЛ, в 4-х наблюдениях (16%) при гистологическом исследовании выявлены латеральные метастазы. Это означает, что выполненное радикальное хирургическое вмешательство, в такой ситуации являлось по сути циторедуктивным.

В группе сравнения среднее число исследованных и пораженных лимфоузлов составило 25,5+/-12,8 (min — 0, max — 61) и 4,4+/-6,8 (min — 0, max — 44) соответственно. При анализе частоты поражения лимфоузлов по восходящему пути в группе сравнения была обнаружена достоверная разница по параколическим и парааортальным лимфоузлам. Как и в исследуемой группе, skip-метастазы в промежуточных лимфоузлах встретились в 1 наблюдении (0,97 %).

При сравнении частоты поражения лимфоузлов в ретроспективных группах, нами не было получено достоверной разницы по восходящему пути, что еще раз подтверждает, что в сравниваемых группах не было разницы не только по исходному cN статусу, но и по pN статусу. В исследуемой группе поражение более 1 зоны метастазирования встречалось достоверно чаще, чем в группе сравнения ($p=0,013$).

Объединенные данные по частоте поражения лимфатических узлов в исследуемой и группе сравнения представлены в таблице 1.

Таблица 1. Частота поражения лимфоузлов по группам

	без ЛТЛД (n=103)		с ЛТЛД (n=103)		p
	изолированно (всего)	%	абс	%	
Параколические	50 (66)*	48,5 (64,1)	20 (53)*	19,4 (51,5)	0,067
Промежуточные	1 (17)	0,97 (16,5)	1 (17)	0,97 (16,5)	1
Парааортальные	0 (1)*	0 (0,97)	0 (3)	0 (2,9)	0,313
Латеральные	-	-	1 (28)*	0,97 (27,2)	<0,0001*
не поражены	35	34	42	40,8%	0,313
поражены более 1 группы	16	15,5	31	30,1%	0,013

* $p<0,05$ в указанных группах

Расчет прогностической модели

В исследуемой группе были изучены факторы риска поражения ЛЛ, и на основании полученных данных сформирована прогностическая модель и разработана формула математического расчета риска.

С целью формирования модели были изучены следующие факторы риска: пол, возраст, индекс массы тела, глубина прорастания стенки кишки опухолью, наличие EMVI, вовлечение циркулярной границы резекции, размер ЛЛ по короткой оси, расстояние опухоли от края ануса, дифференцировка и муцинозный характер опухоли, проведение нХЛТ. Нами не было получено статистически достоверной разницы по частоте поражения ЛЛ в зависимости от пола, возраста, индекса массы тела. Эти показатели были исключены из дальнейшей статистической обработки и формирования модели. Также при проведении многофакторного анализа нами были исключены взаимосвязанные факторы (например, T4 и CRM+).

Последовательно методом редукции множества признаков в программе «SPSS» (26 версия, США), были выделены комбинации наиболее значимых показателей, отличающие группы друг от друга. Для оценки прогностического влияния каждого из признаков, а также их возможной комбинации были использованы Receiver Operating Characteristic (ROC) Analysis и логистический регрессионный анализ. Построенная прогностическая модель позволяет судить, с какой вероятностью будет встречаться поражение ЛЛ, учитывая полученные значимые параметры.

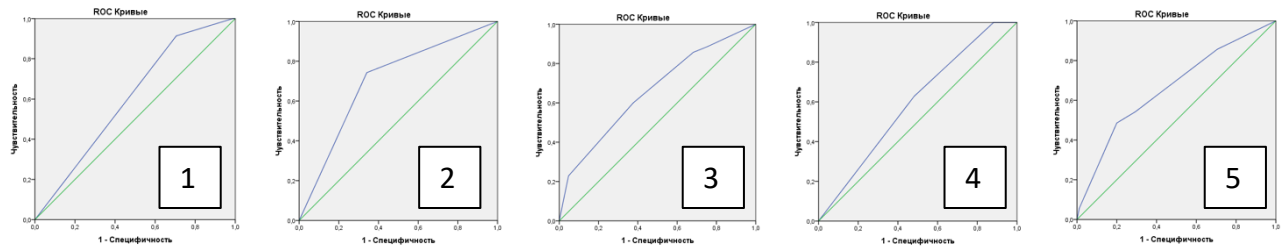
Методами многомерной статистики выделены достоверно значимые показатели, влияющие как друг на друга, так и на эффективность прогнозирования метастатического поражения ЛЛ с высокой степенью прогностической мощности. Объединение всех переменных усиливает прогностическую модель.

Путем подбора наиболее оптимальных комбинаций каждой величине присвоены математические значения следующим образом:

- при расстоянии опухоли от края ануса от 0,1 до 6,0 см она обозначалась цифрой 1, при расстоянии от 6,1 до 12,0 см — 2, при расстоянии от 12,1 до 18,0 см — 3;
- в случае отсутствия экстрамуральной сосудистой инвазии она обозначалась цифрой 0, при наличии инвазии — 1;
- если ЛЛ не определялся, это условно обозначалось цифрой 0, при размере узла от 0,1 до 6,0 мм — 1, при размере от 6,1 до 10,0 мм — 2, при размере от 10,1 до 20,0 мм — 3, при размере более 20 мм — 4;
- при глубине прорастания, соответствующей стадии T1, обозначали цифрой 1, стадии T2 — 2, стадии T3 — 3, стадии T4 — 4;

- случаи высокодифференцированной аденокарциномы обозначали цифрой 0, умереннодифференцированной аденокарциномы — 1, низкодифференцированной аденокарциномы — 2, муцинопродуцирующей аденокарциномы — 3, перстневидноклеточный рак — 4.

На рисунках 1-5 представлены данные ROC-анализа каждого отдельно взятого фактора.



— уровень 50 % вероятности возникновения события

— вероятность возникновения события в зависимости от наличия фактора риска.

Рисунки 1-5. Обозначение факторов риска: 1 — высота опухоли; 2 — EMVI-фактор; 3 — размер ЛЛ; 4 — глубина прорастания стенки кишки (сТ); 5 — гистологическая структура.

В таблице 2 представлены показатели ROC-анализа каждого фактора и их достоверность.

Таблица 2. Показатели ROC-анализа факторов риска

Переменная	Площадь под ROC-кривой	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал
Высота опухоли	0,605	0,054	0,5-0,710
EMVI	0,701	0,052	0,598-0,804
Размер латерального лимфоузла	0,659	0,056	0,550-0,768
Глубина поражения	0,595	0,103	0,488-0,702
Гистологическая структура	0,661	0,056	0,551-0,771

Каждый из перечисленных факторов риска имеет прямое влияние на частоту латерального метастазирования, и с целью получения более «сильной» модели далее был выполнен многофакторный анализ с помощью логистической регрессии (таблица 3).

Таблица 3. Показатели логистической регрессии

	Константа	Среднеквадратичная ошибка	p
Высота опухоли	-1,088	0,689	0,114
EMVI-фактор	1,490	0,492	0,002
Размер ЛЛ	0,422	0,2	0,035
Глубина поражения	0,358	0,422	0,396
Гистология	0,420	0,201	0,037
Константа	-3,297	1,820	0,070

Как видно из комплексной оценки, высота опухоли и глубина поражения не имели статистически достоверного влияния на частоту латерального метастазирования при многофакторном анализе. Однако в ходе расчета модели нами были изучены все возможные комбинации факторов и было выявлено, что влияние высоты опухоли и глубины поражения хоть

и не являются достоверными при многофакторной оценке, однако усиливают прогностическую значимость модели.

Следующим шагом построено регрессионное уравнение, на основании которого выверена одиночная аналитическая шкала прогностических значений с оптимальной комбинацией между чувствительностью и специфичностью, определенных по процедуре ROC-анализа.

$$D=1/1+e^{-z}$$

z — показатель степени в логистической регрессии,

e — число Эйлера.

Расчет степени логистической регрессии (z) производится по формуле

$$Z=a_1xk_1+a_2xk_2+a_3xk_3+a_4xk_4+a_5xk_5+a_0$$

$a_1, a_2 \dots a_n$ — это константы, полученные в результате расчета логистической регрессии,

a_0 — константа, которая в нашем исследовании равна (-3,297).

В результате получаем уравнение расчета логистической регрессии

$$D=1/1+e^{-(-1,088xk_1+1,49xk_2+0,422xk_3+0,358xk_4+0,42xk_5-3,297)}$$

Ниже представлены данные ROC-анализа логистической регрессии.

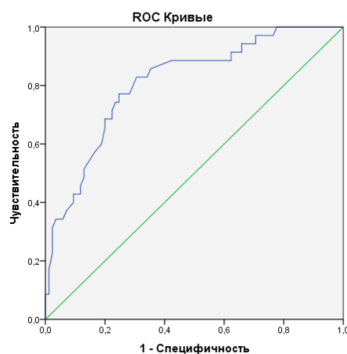


Рисунок 6. ROC-кривая логистической регрессии

— уровень 50 % вероятности возникновения события

— вероятность возникновения события в зависимости от наличия фактора риска.

Полученная нами модель была статистически значимой ($p < 0,0001$). Площадь под ROC-кривой составила 0,811 (ДИ 0,727-0,894), что соответствует хорошей модели.

С целью выявления уровня точки отсечения (cut off — показатель регрессионного уравнения) с наиболее высокой чувствительностью и специфичностью нами был произведен анализ координат кривой и определена величина равная 0,23, при которой чувствительность составила 82,9 %, а специфичность — 69,4 %.

Применение прогностической модели на практике

На основании данных, полученных в результате проведения ретроспективной части исследования, была выполнена проспективная часть, включающая 50 пациентов. Были сформированы группы с высоким риском латерального метастазирования ($n=30$) и с низким риском ($n=20$). Всем выполнялась ТМЭ+ЛТЛД.

Поражение ЛЛ выявлено в 63,3% наблюдений (19/30). При этом стоит отметить, что в 4 наблюдениях (13,3 %), ЛЛ не определялись на снимках МРТ. Это значит, что в случае

применения традиционных принципов лечения этим пациентам ЛТЛД не была бы показана и выполнялась бы нерадикальная операция в объеме ТМЭ. В группе с низким риском латерального метастазирования, несмотря на увеличенные размеры ЛЛ, ни в одном случае не было гистологически пораженных лимфоузлов.

Также мы провели перекрестный анализ внутри проспективных групп. В случае, если бы нами был применен стандартный подход к лечению указанных 50 пациентов, то есть мы выполнили бы ЛТЛД только тем пациентам, у кого были увеличенные ЛЛ, то ЛТЛД была бы исполнена в 46 наблюдениях (у 4 пациентов ЛЛ по МРТ не определялись). Нами были бы получены пораженные ЛЛ в 16 наблюдениях, что составило бы 34,8% (в основной группе в 3 наблюдениях без увеличения ЛЛ в них были обнаружены метастазы). Данный показатель сопоставим с частотой выявления пораженных ЛЛ (29,2%) в ретроспективной группе пациентов (35/120).

Становится очевидным, что прогностическая модель дает возможность более точного прогнозирования риска поражения ЛЛ, а также помогает провести селекцию тех пациентов, кому ЛТЛД будет выполнена «по показаниям».

Влияние нХЛТ на частоту поражения латеральных лимфоузлов

Учитывая накопленный опыт выполнения ЛТЛД как пациентам после нХЛТ, так и без нее, нами был проведен анализ влияния нХЛТ на частоту латерального метастазирования.

В нашем исследовании 35 пациентам перед хирургическим лечением была проведена нХЛТ, а 85 сразу было выполнено хирургическое лечение. Формирование двух групп пациентов стало возможным из-за того, что в начале выполнения нами латеральной тазовой лимфодиссекции нХЛТ как первый этап лечения не была предусмотрена в стратегии нашей клиники. В дальнейшем появились многочисленные публикации, подтверждающие позитивное влияние нХЛТ, и она была включена в стратегию лечения.

При анализе двух групп пациентов с предварительным проведением нХЛТ и без него была выявлена статистически достоверная разница по высоте опухоли и количеству выявляемых лимфоузлов ($p < 0,001$). С целью получения однородных сравниваемых групп проведена выборка в соответствии с принципом «случай-контроль» (case match) по следующим критериям: пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), высота опухоли, гистологическая дифференцировка опухоли, клиническая стадия T (сT), увеличенные лимфоузлы по данным МРТ, вид оперативного вмешательства, доступ при операции, уровень радикальности операции (критерий R). В результате образовались две группы по 32 больных. В контрольную группу вошли пациенты, которым в сочетании с классической ТМЭ выполняли уни- или билатеральную ЛТЛД без

предшествующей нХЛТ. В группу сравнения вошло такое же число пациентов, которым перед хирургическим лечением был проведен полный курс нХЛТ.

Статистически достоверной разницы между сравниваемыми группами не было ни по одному показателю. В группе с нХЛТ частота метастазирования в ЛЛ составила 25% (8/32), а в группе сравнения — 28,1% (9/32). Достоверной разницы в показателях не наблюдалось ($p=0,08$)

Общее число исследованных лимфоузлов составило $39,8\pm 3,3$ в группе без нХЛТ и $33\pm 2,9$ после нХЛТ ($p=0,336$). Общее число пораженных лимфоузлов в группах после и без нХЛТ составило $7\pm 2,5$ и $3,5\pm 0,9$ соответственно ($p=0,012$). Количество исследованных лимфоузлов из латеральных пространств составило $8,2\pm 1,1$ в группе без нХЛТ и $9,1\pm 1,9$ в группе, где проводили нХЛТ ($p=0,086$). Достоверной разницы не наблюдалось также по количеству пораженных ЛЛ, которое составило $0,5\pm 0,23$ и $0,65\pm 0,25$ соответственно в группах после проведения и без нХЛТ ($p=0,465$).

Максимальное число исследованных ЛЛ в группе с нХЛТ составило 57 из латеральных пространств с обеих сторон, при этом у двух пациентов лимфоузлы не были выявлены вовсе. В группе без нХЛТ максимум и минимум составили 25 и 2 лимфоузла соответственно. Максимальный размер ЛЛ на МРТ до нХЛТ составил 30 мм, после проведения нХЛТ — 24 мм. В группе без проведения нХЛТ максимальный размер ЛЛ по данным предоперационного МРТ составил 24 мм.

Уменьшение размеров ЛЛ отмечено в 30 наблюдениях (93,4 %) после проведенной нХЛТ. У 9 больных размер ЛЛ после неoadьювантного лечения составил ≤ 5 мм, при этом у 3 из них (33,3 %) были выявлены латеральные метастазы. Стоит отметить, что в 1 из трех наблюдений ЛЛ после нХЛТ на МРТ не определялись вовсе, однако при исследовании удаленного препарата выявлен метастаз в виде опухолевого депозита в запирательном пространстве. Средний размер ЛЛ до нХЛТ, выявленных с помощью МРТ, до начала лечения составил $9,9\pm 6,6$ мм, а после — $6,8\pm 5,3$ мм ($p=0,54$).

В группе, где проведена нХЛТ, средний объем кровопотери составил $432,8\pm 60,1$ мл, в группе без нХЛТ — $507,8\pm 88,2$ мл ($p=0,453$).

Продолжительность операции в группах после нХЛТ и без нее составила $378,1\pm 17,9$ мин и $327,2\pm 15,6$ минуты соответственно ($p=0,891$). Длительность лимфорреи в группах после и без нХЛТ составила $12,9\pm 1,2$ и $11,1\pm 0,8$ дней соответственно ($p=0,179$).

Нами не было обнаружено статистически достоверной разницы в показателях пятилетней общей (89% против 93%, $p=0,076$) и безрецидивной выживаемости (90% против 85%, $p=0,783$) в группах после проведения нХЛТ и без него.

Анализ пятилетней выживаемости не проводился в связи с тем, что в контрольной группе, где хирургическому лечению предшествовала нХЛТ, число пациентов, перешедших срок

наблюдения в 5 лет, было критически низким (7 пациентов), что не дает возможности объективной оценки показателей выживаемости.

Среди полученных результатов обращает на себя внимание факт обнаружения статистически достоверной разницы по общему числу пораженных лимфоузлов (восходящий+латеральный пути) в группе пациентов, которым проводили нХЛТ. На наш взгляд, это связано с тем, что изначально на неoadьювантное лечение направляются пациенты с более «агрессивными» опухолями, и риск поражения лимфатической системы у этой категории больных изначально выше.

Из вышеизложенного становится очевидным, что нХЛТ не уменьшает частоту поражения ЛЛ даже в тех случаях, когда сам ЛЛ уменьшается или вовсе исчезает, и классический объем хирургического лечения должен быть дополнен ЛТЛД. Выявленная тенденция улучшения безрецидивной выживаемости в группе пациентов после проведения нХЛТ, при небольших сроках наблюдения, свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения совместного воздействия лучевого и хирургического компонентов лечения на латеральные метастазы.

Послеоперационные осложнения

В нашем исследовании ранней послеоперационной летальности (в течение 30 дней) в обеих группах не наблюдалось. В группе сравнения 1 пациент (0,8 %) умер через 45 дней после операции по причине мезентериального тромбоза.

В настоящее время одной из наиболее частых причин отказа от выполнения ЛТЛД является ожидаемо высокая частота интра- и послеоперационных осложнений. Латеральное пространство имеет более сложную анатомию, ограниченное пространство для работы, хуже визуализируется. Следствием этого является увеличение объема интраоперационной кровопотери, увеличение частоты послеоперационных осложнений, более длительное пребывание в стационаре, увеличение стоимости лечения. К числу наиболее ожидаемых неблагоприятных последствий выполнения ЛТЛД относятся осложнения со стороны мочеполовой системы.

Наиболее частым зарегистрированным нами осложнением стало развитие нейрогенного мочевого пузыря. В исследуемой группе оно возникло у 18 % (19/103), в группе сравнения — у 7,8% (8/103). Разница была статистически значимой ($p=0,023$). Не было достоверной разницы по гнойно-септическим осложнениям, по частоте расхождения краев раны, осложнениям со стороны других органов и систем.

В 8 (33,3%) из 19 наблюдений в группе с ЛТЛД симптомы нейрогенного мочевого пузыря были купированы на фоне консервативной терапии, в 11 случаях пациентам была необходима самокатетеризация. У большинства из них (7/11) во время операции были резецированы тазовые

сплетения или гипогастральный нерв в связи с прорастанием опухоли в указанные структуры. В группе пациентов, у которых самостоятельное мочеиспускание было восстановлено, средний срок самокатетеризации составил $13,1\pm 8$ дней. В одном случае мочеиспускание было восстановлено спустя 3 месяца после операции. У 3 пациентов была сформирована нефростома. В дальнейшем у более чем половины (7/11) пациентов была сформирована эпицистостома в связи с отказом от самокатетеризации.

В группе сравнения в 6 случаях самостоятельное мочеиспускание было восстановлено. Срок восстановления составил $7,25\pm 3,5$ дня. Трое пациентов были переведены на пожизненную самокатетеризацию, у одного была сформирована эпицистостома.

В исследуемой группе максимальный объем кровопотери составил 3500 мл, средний — $470\pm 132,4$ мл крови. В группе сравнения — 1500 мл и $210,6\pm 112,5$ мл соответственно. Разница была статистически значимой ($p<0,001$). Большие объемы кровопотери мы связываем с прохождением кривой обучения. В исследуемой группе в 17 наблюдениях интраоперационная кровопотеря превышала 1000 мл, при этом 10 (58,8%) операций были выполнены в рамках первых 50 ЛТЛД.

Нами было получено статистически значимое увеличение продолжительности операции ($274,1\pm 70,5$ против $353,4\pm 98,4$), что является логичным, учитывая, что ЛТЛД с одной стороны занимает не менее 20 минут. Также была выявлена достоверная разница по времени пребывания в стационаре ($16,9\pm 9,6$ против $18,9\pm 6,6$), но не было разницы по продолжительности нахождения в реанимации ($2,1\pm 0,6$ против $2,3\pm 0,8$).

В проспективной контрольной группе нарушение мочеиспускания встречалось в 4 наблюдениях (13,3 %). В группе сравнения НМП зарегистрировано у 2 пациентов (10 %). Тут следует отметить два факта. Как мы видим, после прохождения кривой обучения и освоения техники безопасного и анатомичного выполнения ЛТЛД, в проспективной группе пациентов уже наблюдается снижение частоты послеоперационных мочеполовых осложнений. При этом показатель сопоставим с группой пациентов без ЛТЛД.

Отдаленные результаты лечения исследуемой группы и группы сравнения

Нами была проведена оценка общей и безрецидивной выживаемости, частоты возникновения местного, латерального рецидива и прогрессии заболевания между исследуемой и сравниваемой группами (таблица 4).

Таблица 4. Показатели выживаемости.

	Исследуемая группа (n=103), %	Группа сравнения (n=103), %	Log rank (Mantel-Cox)
Трехлетняя выживаемость	92,5	85,2	-
Пятилетняя выживаемость	85	75,3	0,874
Трехлетняя безрецидивная выживаемость	89,3	81,5	-
Пятилетняя безрецидивная выживаемость	82,9	76,1	0,9

На рисунке 7 представлены кривые общей и безрецидивной выживаемости исследуемой группы и группы сравнения.

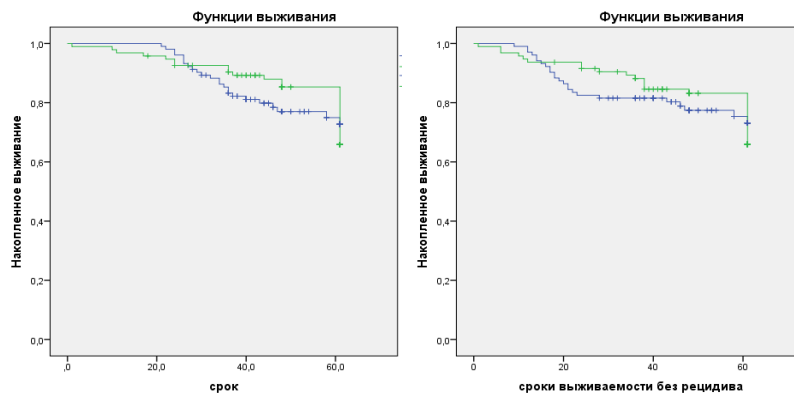


Рисунок 7. Общая и безрецидивная выживаемость
 — кривая исследуемой группы (ТМЭ+ЛТЛД).
 — кривая группы сравнения (ТМЭ).

В группе сравнения местный рецидив встречался в 15 наблюдениях (14,5 %), в трех случаях из них также были выявлены отдаленные метастазы. Изолированно прогрессия заболевания в виде реализации отдаленных метастазов обнаружена у 7 пациентов (6,8%). Медиана сроков реализации местного рецидива составила 17 месяцев (min — 6 мес., max — 36). Суммарно отрицательный онкологический результат наблюдался в 22 случаях (21,4%).

В исследуемой группе рецидив в малом тазу был зарегистрирован в 7 наблюдениях (6,8%), в двух случаях из них он сочетался с отдаленными метастазами. Медиана возникновения местного возврата составила 33 месяца (min — 16 мес., max — 38 мес.). В одном наблюдении при сроке 22 месяца был обнаружен метастаз в ЛЛ с контралатеральной стороны, после выполненной униЛТЛД. Стоит отметить, что при первичной операции в латеральном пространстве гистологически не был обнаружен метастаз в ЛЛ, а вот при рецидиве с контралатеральной стороны он был подтвержден гистологически. В 8 наблюдениях (7,8%) возврат онкологического процесса был реализован в виде отдаленных метастазов, без местного рецидива. Суммируя данные, получаем отрицательный онкологический результат в 14,5 % наблюдений (15/103).

Проведен анализ структуры возврата заболевания в группе пациентов (n=28), у которых гистологически были подтверждены пораженные ЛЛ. В 4 наблюдениях был обнаружен рецидив

в малом тазу, в двух из них он сочетался с отдаленными метастазами. В трех случаях местный возврат заболевания был реализован в крестце, в одном наблюдении — в пресакральных лимфоузлах. Все рецидивы были обнаружены не ранее чем через 30 месяцев после хирургического вмешательства. В 3 наблюдениях были выявлены отдаленные метастазы в печени без признаков местного возврата.

Сравнение результатов лечения пациентов с высоким риском латерального метастазирования после выполненной стандартной ТМЭ и группы пациентов с гистологически пораженными латеральными лимфоузлами

В ретроспективной группе пациентов (n=103), где был выполнен стандартный объем хирургического вмешательства (группа сравнения) была ретроспективно применена предложенная нами модель прогнозирования латерального метастазирования. В результате оказалось, что 28 пациентов (27,2 %) имели высокий риск латерального метастазирования, и им была «показана» ЛТЛД, несмотря на то, что на МРТ увеличенный ЛЛ был определен только в одном наблюдении — до 7 мм, без признаков метастатического поражения.

Нами был проведен сравнительный анализ показателей общей и безрецидивной выживаемости между пациентами ретроспективной группы сравнения, у кого, согласно предложенной модели, риск латерального метастазирования был высоким, но им была выполнена стандартная ТМЭ, и пациентами исследуемой группы, у которых были гистологически пораженные ЛЛ. Пятилетняя выживаемость составила 53,6 % и 74,1 % соответственно (p=0,013), пятилетняя безрецидивная выживаемость была на уровне 40,9 % и 71,1 % соответственно (p=0,021).

На рисунке 8 представлены кривые общей и безрецидивной выживаемости вышеупомянутых групп.

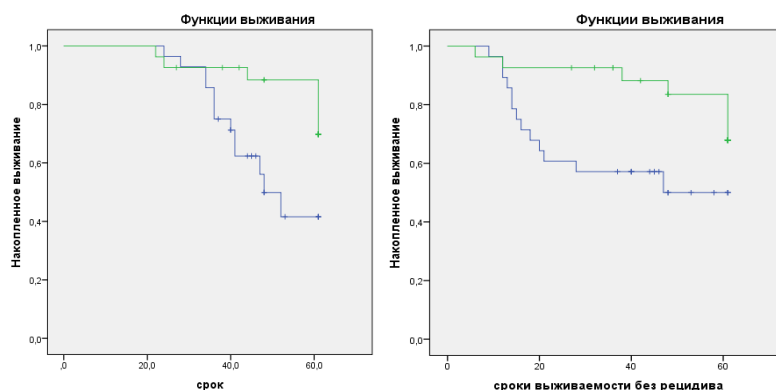


Рисунок 8. Общая и безрецидивная выживаемость пациентов с высоким риском латерального метастазирования и с гистологически пораженными ЛЛ

— кривая пациентов ретроспективной группы сравнения с высоким риском латерального метастазирования, которым была выполнена только ТМЭ;

— кривая группы пациентов с гистологически пораженными ЛЛ.

Нами был проведен анализ частоты поражения лимфоузлов в зависимости от наличия факторов риска в ретроспективной группе сравнения. В группе с низким риском латерального метастазирования среднее число исследованных лимфоузлов составило $24,5 \pm 1,3$ против $28,6 \pm 2,4$ ($p=0,63$) в группе с высоким риском. При анализе частоты поражения мезоректальных лимфоузлов нами была получена статистически достоверная разница по этому показателю ($3,3 \pm 0,63$ — с низким риском, $7,6 \pm 1,6$ — с высоким риском латерального метастазирования; $p=0,02$). Это еще раз подтверждает, что опухоли, имеющие определенные нами факторы риска, являются более «агрессивными» как минимум по вероятности лимфогенного распространения, и наличие факторов риска у пациента имеет негативное предиктивное значение для выживаемости.

При анализе причин смертности и резкого ухудшения показателей выживаемости выяснилось, что у 9 пациентов (32,1 %) из ретроспективной группы сравнения с высоким риском ЛМ, которым выполнялся стандартный хирургический объем, возник рецидив опухолевого процесса в малом тазу. Медиана возникновения рецидива составила 14 мес. (min — 9, max — 28). У двоих из них (2/9, 22,2 %) вместе с местным рецидивом были обнаружены метастазы в легких. У двоих (2/28, 7,1 %) была обнаружена прогрессия заболевания в виде реализации отдаленных метастазов в сроки 16 и 21 месяц после операции, без местного рецидива. Суммируя данные, отрицательный онкологический результат был зарегистрирован у 11 пациентов (39,3 %).

4 пациентам во время операции по поводу рецидива была выполнена ЛТЛД, и на гистологическом исследовании были обнаружены латеральные метастазы. У одного пациента на МРТ описывали все признаки опухолевого поражения ЛЛ, однако рецидив был неоперабельным. Таким образом не менее 17,8 % пациентов (5/28) в послеоперационном периоде реализовали ЛМ. О наличии латерального рецидива у остальных пациентов однозначно нельзя судить, так как им ЛТЛД не выполнялась.

Заключение

Основной причиной плохих онкологических результатов лечения рака прямой кишки является лимфогенное распространение опухолевого процесса. Установлено, что в зависимости от локализации опухоли пути лимфооттока могут различаться. Латеральный путь метастазирования наиболее актуален для средне- и нижеампулярного отдела прямой кишки. Одновременно, традиционные методы лечения рака прямой кишки saniруют только восходящий путь метастазирования. При этом частота поражения латеральных лимфоузлов достигает 30 %.

В процессе поиска оптимальной стратегии лечения латеральных лимфоузлов западные хирурги предложили нХЛТ в качестве основного и зачастую единственного метода, восточные — латеральную тазовую лимфодиссекцию без нХЛТ. Сторонники обеих стратегий демонстрируют

примерно одинаковые результаты по выживаемости и местным рецидивам. Выводы неоднозначные, так как зачастую сравниваются различные по составу группы пациентов.

Нами был накоплен уникальный в своем роде опыт лечения больных раком прямой кишки. При сравнении однородных групп пациентов, перенесших ЛТЛД после проведения нХЛТ и в ее отсутствие, не было обнаружено разницы по частоте латерального метастазирования в ЛЛ, несмотря на уменьшение их размеров. Более того, даже полное исчезновение ЛЛ на МРТ после первого этапа лечения не гарантировало отсутствие метастазов в них.

И остается открытым важный вопрос — кому же показана ЛТЛД? В качестве показаний различные авторы предлагают разные факторы риска или сочетания двух факторов. Все предложенные модели основываются на лучевых методах диагностики, но они обеспечивают точное «попадание» только у 1/3 пациентов. В вопросе диагностики опухолевых депозитов и кластеров клеток лучевые методы вообще бессильны. Это значит, что в практике будут встречаться пациенты, которым ЛТЛД будет выполнена необоснованно, и пациенты, для которых хирургическое лечение априори будет не радикальным. Становится очевидной необходимость поиска новых подходов в диагностике пораженных ЛЛ.

С этой целью нами был проведен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов, перенесших ЛТЛД. После многофакторного анализа и формирования на его основе математической модели прогнозирования риска латерального метастазирования, ее чувствительность составила 82,6 %, а специфичность — 69,4 %. Данная модель была опробована на проспективной группе пациентов.

В нашем исследовании при применении традиционных подходов диагностики ЛЛ частота поражения последних была на уровне 29,7 %. Применяя предложенную модель на проспективной группе пациентов, удалось увеличить частоту выявления латеральных метастазов до 63,3 %. Одновременно мы выяснили, что при опухолях низкого риска латерального поражения расширение хирургического объема является нецелесообразным, так как оно достоверно чаще сопровождается послеоперационными осложнениями.

При сравнении выживаемости пациентов исследуемой группы и группы сравнения не было выявлено статистически достоверной разницы по показателям общей пятилетней и безрецидивной выживаемости. При сравнении показателей выживаемости между пациентами группы с высоким риском латерального метастазирования, которым ЛТЛД не выполнялась, и группы, где были гистологически подтверждены латеральные метастазы, была получена статистически достоверная разница. Это означает, что при выполнении ЛТЛД селективной группе пациентов, имеющих высокий риск латерального метастазирования, мы получаем достоверное улучшение показателей выживаемости. На наш взгляд, с уменьшением количества

«необоснованно» выполненными ЛТЛД и прохождением кривой обучения, мы можем значительно уменьшить и частоту послеоперационных осложнений.

Очевидно, что несмотря на двукратное увеличение частоты выявляемости пораженных ЛЛ, специфичность метода находится в районе 70 %. Это значит, что мы еще будем упускать пациентов с высоким риском латерального метастазирования. Требуется дальнейший поиск решения проблемы, разработка более совершенных методов диагностики, поиск новых значимых факторов риска поражения ЛЛ, которые в сочетании с предложенной нами прогностической моделью минимизируют количество упущенных пораженных лимфоузлов.

ВЫВОДЫ

1. У трети пациентов при раке прямой кишки встречается поражение латеральных лимфатических узлов при их размере более 6 мм и/или прорастании опухоли в боковую стенку таза.
2. Факторами риска поражения латеральных лимфоузлов являются расположение опухоли ниже 6 см от края ануса, ее муцинозный характер, позитивная экстрамуральная венозная инвазия, глубина поражения кишечной стенки Т3/Т4, увеличение латеральных тазовых лимфоузлов.
3. При применении прогностической математической модели и значении риска латерального метастазирования больше 0,23 частота поражения латеральных лимфоузлов составляет 63,3 %, что в два раза превышает показатели традиционных методов диагностики.
4. нХЛТ достоверно снижает общее число пораженных лимфатических узлов и уменьшает размеры латеральных лимфоузлов, однако является недостаточной для полной их элиминации, и необходимо дополнять тотальную мезоректумэктомию латеральной тазовой лимфодиссекцией.
5. Пациенты с гистологически верифицированными пораженными латеральными лимфоузлами, перенесшие латеральную тазовую лимфодиссекцию, имеют достоверно лучшие показатели общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с пациентами с высоким риском латерального метастазирования, но без расширенного объема операции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. ЛТЛД показана при сочетании следующих факторов: локализация в нижеампулярном отделе, положительная экстрамуральная венозная инвазия, инвазия стенки кишки Т3/Т4, муцинозный характер опухоли. Показание не зависит от наличия увеличенных ЛЛ по данным МРТ.

2. Прогностическая модель может быть использована для выставления показаний к выполнению ЛТЛД, в том числе при отсутствии увеличенных ЛЛ по данным МРТ.
3. Решение о выполнении ЛТЛД должно быть принято по результатам первичной оценки опухоли независимо от проведения неoadьювантного лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Царьков П. В., Бабаджанян А. Р., Тулина И. А., Хусаинов А. Р., Сидорова Л. В., Лукьянов А. М. **Факторы риска поражения латеральных тазовых лимфоузлов при раке прямой кишки.** *Вестник НМХЦ им. Н. И. Пирогова.* 2021;1(16):57-61 [ВАК]
2. Tsarkov P., Babajanyan H., Shershneva A., Barskaya K., Kitsenko Y., Efetov S. **Step-by-step robotic lateral lymph node dissection for rectal cancer - a video vignette.** *Colorectal Dis.* 2021 Nov;23(11):3051-3052. doi: 10.1111/codi.15909. Epub 2021 Sep 26. PMID: 34523230. [Scopus]
3. Царьков П. В., Бабаджанян А. Р., Балабан В. В., Хусаинов А. Р., Сидорова Л. В., Шломина А. М. **Влияние неoadьювантной химиолучевой терапии на латеральные тазовые лимфатические узлы у больных раком прямой кишки.** *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2021; 16(4):387-391. [ВАК, Scopus]
4. Патент на изобретение «Способ оценки риска метастатического поражения латеральных тазовых лимфатических узлов у больных раком прямой кишки» № 2753116.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ТМЭ – тотальная мезоректумэктомия

ЛЛ – латеральный(е) лимфоузел (узлы)

ЛТЛД – латеральная тазовая лимфодиссекция

МРТ – магнитно-резонансная томография

нХЛТ – неoadьювантная химиолучевая терапия