

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

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

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Царьков Петр Владимирович

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	11
1.1 Общее состояние проблемы лечения рака прямой кишки.....	11
1.2 Лимфатический аппарат прямой кишки, пути лимфооттока, частота метастазирования в регионарные лимфатические узлы	12
1.3 Методы диагностики и стадирование рака прямой кишки.....	17
1.4 Факторы риска поражения латеральных тазовых лимфатических узлов	21
1.5 Непосредственные и отдаленные результаты выполнения латеральной тазовой лимфодиссекции у больных раком прямой кишки	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	36
2.1 Дизайн исследования	36
2.2 Техника и объем лимфодиссекции.....	46
2.3 Статистическая обработка материала.....	50
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	52
3.1 Частота поражения лимфатической системы	52
3.2 Расчет прогностической модели.....	55
3.3 Применение прогностической модели в практике	67
ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ нХЛТ НА ЧАСТОТУ ПОРАЖЕНИЯ ЛАТЕРАЛЬНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ	72
ГЛАВА 5. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ.....	78
5.1 Послеоперационные осложнения.....	78
5.2 Отдаленные результаты лечения исследуемой группы и группы сравнения ...	82
5.3 Сравнение результатов лечения пациентов с высоким риском латерального метастазирования после выполненной стандартной ТМЭ и группы пациентов с гистологически пораженными латеральными лимфоузлами	85
ВЫВОДЫ	90
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	91

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	92
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	97
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	98

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Колоректальный рак занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкологической заболеваемости и является одной из основных причин онкологической смертности. Ежегодно в мире регистрируется более 1 000 000 новых больных раком толстой кишки [1–3]. Наиболее актуальна данная проблема для индустриально развитых стран. В 2014 году в России зарегистрировано 13 099 новых случаев рака прямой кишки, умерло по этой причине 16 795 больных [4]. В течение последних десятилетий отмечается стремительный прирост заболеваемости колоректальным раком. С 1997 по 2007 г. в России прирост составил 20,01 % (с 51,8 до 75,4 на 100 000 населения) для рака прямой кишки и 22,49 % (с 55,6 до 92,9) для рака ободочной кишки [5]. Прирост абсолютного числа заболевших с 2007 по 2012 год составил 10,6 % у мужчин и 9,4 % у женщин [4]. В структуре онкологической заболеваемости России в настоящее время рак толстой кишки занимает 3-е место у мужчин (после рака легких и желудка) и 2-е место у женщин (после рака молочной железы) [6, 7]. Рак прямой кишки на 6 месте в структуре онкологической смертности у мужчин (достигая 5,2 %) и на 5 месте у женщин (6,5 %) [5].

Основным методом лечения рака прямой кишки, позволяющим надеяться на радикальность лечения, до настоящего времени остается хирургический. При этом чуть больше половины пациентов проживают дольше пятилетнего срока после стандартных хирургических вмешательств, выполненных по поводу рака прямой кишки в стадии T3-T4, и данный показатель остается стабильным на протяжении более чем полувека [3].

После 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 % [8, 9]. Причиной этого является сложная система лимфооттока из различных отделов прямой кишки [10]. Известно, что отток лимфы от прямой кишки происходит по трем направлениям: восходящему, латеральному и нисходящему. Однако традиционная ТМЭ подразумевает санацию только восходящего пути лимфооттока. Также известно, что чем ниже локализована опухоль в прямой кишке, тем выше вероятность метастазирования по латеральному пути. В то же время, по нашему мнению, латеральный путь условно можно считать восходящим для ниже- и среднеампулярного рака, так как вектор оттока лимфы направлен именно в проксимальном направлении.

Около века назад была разработана и внедрена в хирургическую практику техника санации латерального пути метастазирования, которая получила название аорто-подвздошно-тазовой, а затем латеральной тазовой лимфодиссекции (ЛТЛД). Однако метод в течение длительного времени не приживался в хирургическом мире из-за большого количества интраоперационных и послеоперационных осложнений, заметно снижающих качество жизни пациентов. Другой причиной отказа от ЛТЛД явилось отсутствие однозначной онкологической пользы. В процессе поиска способа лечения ЛЛ западный и восточный мир разделились на два лагеря. Первые в качестве основного и единственного метода лечения предлагали неoadъювантную химиолучевую терапию (нХЛТ) и демонстрировали в своих работах отсутствие онкологической пользы ЛТЛД. Вторые отказались от нХЛТ полностью и в качестве единственного метода лечения предложили расширение стандартного хирургического объема в пользу ЛТЛД [11, 12]. Данное разногласие привело к получению категорически различных выводов относительно онкологической эффективности ЛТЛД. Однако за последние десятилетия, по ходу накопления опыта лечения по первому и второму сценарию, отношение к ЛТЛД изменилось, и представители обеих школ стали принимать позицию оппонентов и сочетать известные методики лечения. Стало очевидным, что необходим поиск узкой группы пациентов, которым ЛТЛД будет не только показана, но и приведет к улучшению показателей выживаемости, что, в свою очередь, является главной целью каждого онкохирурга.

Степень ее разработанности

Флагманами изучения эффективности латеральной тазовой лимфодиссекции являются восточные авторы, переданные ими фундаментальные знания способствовали постепенному увеличению интереса к латеральным лимфоузлам и в конце 20-го века интерес к ним стал особенно стремительно нарастать. Более того, были предложены методы неоадьювантного лечения, направленные на элиминацию пораженных латеральных лимфоузлов. Значительный вклад в изучении латеральных лимфоузлов в отечественной медицине внесли Царьков П.В., Троицкий А.А. В литературе многими авторами отмечается необходимость лечения пораженных латеральных лимфоузлов, однако вопросы касающиеся их диагностики и онкологическая целесообразность хирургических и комбинированных методик остаются открытыми. В диссертационной работе продемонстрирована частота поражения латеральных лимфоузлов, выявлены факторы риска латерального метастазирования, и на основании полученных результатов предложена математическая модель, позволяющая эффективнее выявлять метастатические лимфатические узлы боковой стенки таза. Также продемонстрирована онкологическая эффективность латеральной тазовой лимфодиссекции селективной группе пациентов с высоким риском латерального метастазирования.

Цели и задачи

Целью настоящего исследования явилось повышение частоты выявления пораженных латеральных тазовых лимфоузлов 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 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

В исследовании выполнен анализ результатов хирургического лечения больных раком прямой кишки в условиях специализированного стационара. Впервые разработана модель прогнозирования риска поражения ЛЛ на основе многофакторного анализа факторов риска поражения ЛЛ. Показано, что применение этой модели вдвое повышает частоту дооперационного выявления поражения латеральной группы лимфоузлов, превышая 60 % от общего числа оперированных в этой анатомической области. Впервые на большой группе пациентов «западной» популяции проведен анализ эффективности ЛТЛД и доказана 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 его 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, оперированных по поводу рака нижнеампулярного отдела прямой кишки, а также увеличению показателей выживаемости.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа носила ретроспективный характер с проспективной группой пациентов, на которых были апробированы и проверены полученные результаты в ходе ретроспективной части исследования.

Положение, 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, наличии экстрамуральной венозной инвазии даже при отсутствии увеличенных ЛЛ по данным МРТ.
2. Разработанная модель определения высокого риска поражения латеральных лимфоузлов позволяет значительно снизить число больных, которым латеральная тазовая лимфодиссекция выполнена необоснованно, и повышает частоту выявления пораженных латеральных лимфоузлов.
3. Проведение нХЛТ не гарантирует полной регрессии метастазов в латеральных пространствах, и для полноценной санации этой области должно быть дополнено ЛТЛД.
4. Применение ЛТЛД позволяет снизить число местных возвратов заболевания у больных с низкими опухолями прямой кишки и улучшить показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Исследование включает изучение хирургических аспектов лечения больных раком прямой кишки. Диссертационная работа соответствует двум научным специальностям: 14.01.17 – Хирургия и 14.01.12 – Онкология.

Степень достоверности и апробация результатов

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 форуме молодых ученых по онкологии.

Апробация работы проведена на кафедре хирургии института клинической медицины им. С.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова 17.02.2022 г.

Внедрение результатов исследования в практику

Селективный подход выполнения ЛТЛД применяется в клинической практике клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова.

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 3 работы, в том числе научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; статей в изданиях, индексируемых в

международной базе данных Scopus – 1, иные публикации по результатам исследования – 1 (в Scopus), Патент – 1.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на русском языке, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 109 страницах машинописного текста. Иллюстрирована 18 рисунками, 29 таблицами, 1 схемой. Список литературы содержит 123 источников, среди которых 28 отечественных авторов и 95 иностранных.

ГЛАВА 1. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Общее состояние проблемы лечения рака прямой кишки

Колоректальный рак занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкологической заболеваемости и является одной из основных причин онкологической смертности. Ежегодно в мире регистрируется более 1 000 000 новых больных раком толстой кишки [1–3]. Понятие «колоректальный рак» включает в себя рак ободочной и прямой кишки, однако часто эти заболевания разделены на две самостоятельные болезни, о чем свидетельствует существование клинических рекомендаций по лечению рака отдельно ободочной и отдельно прямой кишки [13–15].

В структуре онкологической заболеваемости России рак прямой кишки занимает пятое место у мужчин и восьмое место у женщин [5–7]. В структуре онкологической смертности рак прямой кишки занимает 6 место у мужчин (достигая 5,2 %) и 5 место у женщин (6,5 %) [5]. В Российской Федерации заболеваемость раком прямой кишки на 2015 год у мужчин составляла 14,9 на 100 000 населения, у женщин – 9,3 на 100 000 населения. При этом наблюдался стойкий прирост заболеваемости в течение 10 лет. Тенденция прироста заболеваемости сохраняется по сей день.

Одновременно наблюдается незначительное снижение показателей смертности для обоих полов за тот же период времени (с 6,9 до 6,2 на 100 000 населения) [3]. Прирост заболеваемости и снижение смертности, вероятно, связаны со значительным развитием диагностики и методов лечения.

Одной из основных причин высоких показателей смертности является позднее выявление заболевания. Большая часть пациентов, поступающих в стационар, имеют местнораспространенную или запущенную форму рака прямой кишки, а хирургическому лечению подвергаются около половины пациентов [16].

Общие принципы лечения рака прямой кишки в течение последнего века претерпели значительные изменения, однако по сей день основным методом повсеместно остается хирургический. Хирургия рака прямой кишки также существенно изменилась. В настоящее время основной принцип оперативного пособия подразумевает выделение прямой кишки с окружающей жировой клетчаткой и лимфоузлами в межфасциальном слое. Эта техника завоевала широкую популярность после работ Heald R. J. et al. [8, 9, 17] и получила название тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ). В результате ТМЭ стала «золотым стандартом» хирургического лечения рака прямой кишки. Благодаря ей показатели пятилетней выживаемости значительно улучшились, достигнув 72 %, а показатели местного возврата заболевания снизились до 5 % [8, 9]. Одновременно частота местного рецидивирования у пациентов с низкими опухолями, перенесших брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки, может достигать 36 % [9].

Другой веской причиной высоких показателей смертности является распространение опухолевого процесса по лимфатическим узлам. Частота поражения лимфатических узлов, по данным различных авторов, колеблется от 24,6 до 59 % [18-20]. Кныш В. И. с соавторами показали значительную разницу в пятилетней выживаемости среди пациентов с пораженными и не пораженными регионарными лимфоузлами (42,7 против 70,8 %) [21].

По нашему мнению, причиной частого местного рецидивирования и высокой смертности является то, что стандартная ТМЭ не обеспечивает санацию всех путей лимфооттока прямой кишки.

1.2 Лимфатический аппарат прямой кишки, пути лимфооттока, частота метастазирования в регионарные лимфатические узлы

Впервые анатомическое строение лимфатической системы прямой кишки описал Quenu еще в 1883 году [22]. Зоны метастазирования рака прямой кишки первым определил W. E. Miles в 1908 году [23]. Отток лимфы из прямой кишки

происходит по трем основным направлениям: восходящему, латеральному и нисходящему.

Восходящий путь проходит вдоль верхней прямокишечной артерии до устья нижней брыжеечной артерии. Данный путь собирает лимфу из всех отделов прямой кишки и ректосигмоидного соединения.

Средние лимфатические сосуды, которые определяют латеральный путь, собирают преимущественно лимфу из средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки благодаря широкой сети анастомозов между конечными ветвями средней и нижней прямокишечных артерий. Для нижеампулярного рака данный путь условно можно считать восходящим, так как отток лимфы происходит в проксимальном направлении.

Нижние лимфатические сосуды формируют нисходящий путь лимфооттока. Сюда лимфа поступает преимущественно из нижеампулярного отдела прямой кишки и оттекает в паховые лимфатические узлы.

Трехпутевая модель метастазирования легла в основу японской классификации поражения лимфатического аппарата. Согласно ей, имеются три порядка лимфоузлов, обозначаемых N1, N2 и N3 [24] (таблица № 1).

Таблица 1 – Классификация поражения лимфатического аппарата прямой кишки

Путь N	восходящий	латеральный	нисходящий
N1	параректальные (узлы Герота)		
N2 (промежуточные)	по ходу a. rectalis superior	подвздошные	-
N3 (апикальные)	устье a. mesenterica inferior	запирательные	паховые

Известно, что поражение регионарных лимфатических узлов является негативным прогностическим признаком как в отношении возврата заболевания, так и в отношении показателей выживаемости [25]. Несмотря на более чем столетнюю историю изучения путей лимфооттока, до сих пор нет однозначных данных по частоте метастазирования рака прямой кишки в различных направлениях. Яицкий Н. А. с соавт. продемонстрировали поражение

регионарных лимфоузлов у трети пациентов [26]. Воробьев Г. И. и соавторы обнаружили метастатические лимфоузлы больше чем у половины прооперированных пациентов (57,3 %) [27]. Ueno H. et al. (1999) на основании собственного опыта указали, что частота метастазирования в параректальные лимфоузлы происходит в 54 % наблюдений, при этом поражение промежуточных лимфоузлов встречается в 7 % случаев, апикальных — в 6 %, и только у 30 % пациентов поражения лимфатического аппарата не наблюдалось [28].

Наиболее значимым фактором для вовлечения одного или нескольких путей лимфооттока является анатомическая локализация опухоли. Согласно данным Fujita S. et al., при раковом поражении средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки лимфоотток происходит по двум направлениям — верхний лимфатический путь вдоль нижней брыжеечной артерии и латеральный лимфатический путь вдоль внутренней подвздошной артерии [29]. Также на вовлечение путей лимфооттока влияет наличие интрамуральных и экстрамуральных коллатеральных сетей между питающими сосудами. Еще в конце прошлого века методом лимфосцинтиграфии было доказано, что связь между нижней брыжеечной группой лимфоузлов и внутренней подвздошной группой отсутствует. Это значит, что пути метастазирования должны рассматриваться как независимые друг от друга [30].

Ведущая роль в метастазировании отдается тому или иному пути лимфооттока в зависимости от высоты опухоли. Так, если для верхнеампулярного отдела прямой кишки главенствующим является восходящий путь, то при продвижении в дистальном направлении все больший приоритет получают латеральный и нисходящий пути. Клиническое значение латерального пути впервые было указано Sauer I. et al. (1951) [31]. Латеральный путь метастазирования является основным при средне- и нижеампулярном раке прямой кишки и вовлечен в 16,7 % случаев [32]. Аналогичные результаты демонстрировали Hida J. et al. Авторы установили, что при локализации опухоли в среднеампулярном отделе прямой кишки частота поражения промежуточных лимфатических узлов по восходящему пути составляет 19,4 %, апикальных — 6,9

%, а по латеральному пути – 8,3 и 2,8 % соответственно. При локализации опухоли в нижеампулярном отделе частота поражения латеральных лимфоузлов возрастает для промежуточных узлов до 12,9 %, для апикальных до 5,7 % [10]. Yagi R. et al. обнаружили метастазы в ЛЛ в 16,7 % случаев при локализации опухоли в средне- и нижеампулярном отделах [32]. Kobayashi H. et al. описали латеральные метастазы у 117 пациентов из 784 перенесших ЛТЛД (14,9 %) [33].

Мета-анализ Ris et al. объединил 31 исследование, суммарно включавшие 7 599 пациентов. Во всех исследованиях пациенты перенесли ЛТЛД. Анализ результатов продемонстрировал частоту латерального метастазирования, достигающую 17,3 % среди пациентов азиатских стран. [34]. В мета-анализе T. Kinugasa описаны результаты лечения 944 больных раком прямой кишки, которым проводилось радикальное хирургическое лечение. В исследование были включены пациенты и с высокими, и с низкими опухолями прямой кишки. Поражение ЛЛ встречалось в 17,3 % случаев, вместе с этим у 13 пациентов (5,9 %) метастазы были выявлены без поражения мезоректальных лимфоузлов [35].

В отечественной литературе мало исследований, изучающих поражение латеральных лимфоузлов. Дедков И. П. и соавт. при гистологическом исследовании удаленных препаратов после брюшно-промежностной экстирпации по поводу рака средне- и нижеампулярного отдела прямой кишки в 46,6 % выявили метастазы в лимфоузлах вдоль верхней прямокишечной артерии и в 20 % — в подвздошных и подчревных лимфоузлах [36]. С применением бинарных красителей и особой выборки лимфоузлов Капуллер Л. Л. с соавт. обнаружили пораженные лимфоузлы третьего порядка по восходящему пути в 25 % случаев и в 36,4 % наблюдений — в запирающих лимфоузлах [37]. Царьков П. В. с соавт. описали пораженные ЛЛ при локализации опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки у четверти пациентов [38]. Луцевич с соавт., проанализировав результаты лечения 35 пациентов, перенесших ЛТЛД, обнаружили метастазы в 20,5 % случаев [39]. Пучков с соавт. описывают частоту латерального метастазирования только в 4,7 % больных раком прямой кишки из 85 прооперированных [40].

Наиболее детально зависимость частоты поражения ЛЛ от высоты опухоли было изучено Ильиным К. С. При анализе результатов лечения 186 пациентов, перенесших ЛТЛД, было обнаружено, что при локализации опухоли в ректосигмоидном соединении и верхнеампулярном отделе прямой кишки ни в одном наблюдении метастатический характер латеральных лимфоузлов не был подтвержден гистологически. По мере продвижения в дистальном направлении частота метастазирования в латеральную группу лимфоузлов увеличивалась, достигая 6,2 и 7,8 % для средне- и нижнеампулярного отделов соответственно [22].

Кроме особенностей анатомического строения, причиной «активизации» латерального и нисходящего пути метастазирования может служить обтурация лимфатических протоков вдоль верхней прямокишечной артерии. Данный механизм получил название ретроградного метастазирования. Duckes С. Е. определил, что патологический лимфоотток в дистальном направлении и по ретроперитонеальным лимфатическим сосудам происходит вследствие «закупорки» значительного количества лимфатических протоков [41].

Есть мнение, что на ранних стадиях развития рака метастазирование происходит от опухоли к узлу и лишь затем от узла к узлу, причем при гистологическом исследовании тканей между опухолевым очагом и метастазом признаки рака отсутствуют [42]. Однако вопрос «сигнального» лимфоузла постепенно потерял свою актуальность с появлением работ, указывающих на возможность «прерывистого» метастазирования (skip-метастазы).

Yamamoto Y. et al. изучили результаты лечения 452 пациентов с колоректальным раком и метастазами в лимфоузлы (270 — ободочной кишки и 182 — прямой кишки). У 28 (10,4 %) больных раком ободочной кишки и 20 (11,0 %) пациентов, страдающих раком прямой кишки, были выявлены skip-метастазы [43]. Стоит отметить, что здесь skip-метастазы были описаны только по восходящему пути. Можно предположить (и это подтверждено в диссертации А. А. Троицкого), что метастазирование в ЛЛ без поражения мезоректальных тоже возможно.

Метастазы могут быть обнаружены не только в лимфатических узлах. Существуют такие понятия как микрометастазы, изолированные опухолевые клетки, опухолевые депозиты, которые могут быть расположены вне лимфатического узла. Согласно 7 изданию TNM классификации опухолей, микрометастазами считаются маленькие кластеры опухолевых клеток, размер которых не превышает 0,2 см в максимальном измерении [44].

Царанов К. Н. с соавт. при микроскопическом изучении удаленной кишки с опухолью и лимфатическими узлами дополняли стандартное гистологическое исследование ЛЛ иммуногистохимическим анализом. Ими было получено увеличение частоты выявления латеральных метастазов с 11,8 до 17,6 % [45]. Очевидно, что разница в 1,5 раза связана именно с возможностью выявления микрометастазов, которые при традиционном гистологическом осмотре не могут быть обнаружены.

На основании вышесказанного очевидно, что одним из факторов, ведущих к ухудшению результатов лечения рака нижеампулярного отдела в сравнении с остальными отделами, является возможность лимфогенного метастазирования в латеральном направлении, которое традиционно не попадает в зону хирургического и радиологического интереса. При этом, вероятно, латеральный путь метастазирования является столь же значимым для низких отделов прямой кишки, сколь значимым является поражение промежуточных лимфоузлов по восходящему пути. В связи с этим перед клиницистами в полный рост встает проблема точной диагностики поражения латерально расположенных групп лимфоузлов. Необходимо решить ее, чтобы иметь возможность применять методы лечения ЛЛ и совершенствовать их.

1.3 Методы диагностики и стадирования рака прямой кишки

Дооперационное стадирование рака прямой кишки является архиважным не только в прогностическом плане, но и для выбора правильного метода лечения. В настоящее время нет универсального способа диагностики, позволяющего с

точностью 100 % определить распространенность опухолевого процесса. Для последней цели применяют:

- эндоректальное ультразвуковое исследование прямой кишки (ЭРУЗИ),
- компьютерную томографию (КТ),
- магнитно-резонансную томографию (МРТ),
- позитронно-эмиссионную компьютерную томографию (ПЭТ/КТ).

Известно, что поражение лимфатического узла изменяет его лучевые характеристики в сторону снижения эхогенности [46]. Одновременно наличие микрометастазов в лимфоузле не изменяет его сонографические характеристики, что значительно снижает диагностическую ценность. ЭРУЗИ имеет значительное преимущество перед МРТ и КТ, в первую очередь для определения глубины инвазии стенки прямой кишки (94 %), однако для определения характера регионарных лимфатических узлов его диагностическая ценность не превышает 45 % [47]. В то же время ЭРУЗИ невозможно применить для стенозирующих опухолей. Более оптимистические данные по лимфоузлам приводят M. Rodriguez et al., согласно которым точность ЭРУЗИ составляет 79 % для критерия Т и 74,4 % для регионарных лимфатических узлов [47]. Gall et al. установили чувствительность ЭРУЗИ в пределах 63-82 %. [48]. Сложностью широкого применения ЭРУЗИ является то, что последнее чувствительно в отношении мезоректальных лимфоузлов и не может рассматриваться в качестве диагностики лимфоузлов второго и третьего порядка, а также ЛЛ.

Эффективность КТ также оставляет желать лучшего. S. Dighe et al. объединили данные 15 исследований в которых N статус определялся с помощью КТ. Ими было показано, что чувствительность метода по отношению к регионарным лимфоузлам составила от 59 до 80 %, а специфичность колебалась в пределах 66-86 % [49].

Al-Sukhni определил, что диагностическая чувствительность и специфичность МРТ для лимфоузлов составляют 77 и 71 % соответственно [50]. Системный анализ 12 исследований, изучающий эффективность МРТ для

лимфатических узлов и объединивший результаты лечения 986 пациентов, показал, что чувствительность метода варьируется в пределах 69-84 %, а специфичность — от 59 до 81 % [51].

Kobayashi et al. применяли мультиспиральную компьютерную томографию для обнаружения ЛЛ и, согласно их данным, чувствительность и специфичность метода составила 78 и 100 % соответственно при точном определении размеров лимфоузла больше 6 мм по малому диаметру [52].

В последнее время для диагностики онкологических заболеваний активно применяется позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ). Данный метод не столь широко применяется в России из-за своей дороговизны и малой доступности. Мета-анализ, включающий 8 исследований и проведенный на 326 пациентах, показал отсутствие значимого преимущества ПЭТ/КТ перед КТ и МРТ. Его чувствительность определена на уровне 42,9 %, а специфичность — 87,9 % [53]. Подтверждением этому является исследование, проведенное D. J. Kim et al. на 30 пациентах, включенных в анализ. Проводились два метода диагностики — МРТ+ПЭТ/КТ. Критериями поражения лимфатических узлов были приняты размер больше 8 мм по короткой оси, нечеткость контуров и гетерогенность сигнала. Чувствительность МРТ была выше, чем у ПЭТ/КТ, а в вопросе специфичности наблюдалась противоположная картина. Сочетание МРТ и ПЭТ/КТ продемонстрировало высокие показатели чувствительности (94 %) и специфичности (83 %), а также положительную прогностическую ценность 89 % [53].

И все же золотым стандартом предоперационного стадирования рака прямой кишки является МРТ [46]. С целью поиска отдаленных метастазов и изучения восходящего пути метастазирования МРТ дополняется КТ органов грудной клетки и брюшной полости.

Чувствительность и специфичность лучевых методов диагностики демонстрируют высокую эффективность при размере лимфатических узлов не менее 5 мм. При таком подходе не учитываются микрометастазы, изолированные опухолевые кластеры, опухолевые депозиты, имеющие размеры около 0,2 мм. В

настоящее время они не могут быть адекватно оценены с помощью только лучевых методов.

Первое сообщение об опухолевых депозитах было опубликовано почти век назад, Gabriel et al. в 1935 году [54]. Несмотря на столь длительную историю их изучения, по сей день не существует метода, который позволил бы с высокой вероятностью диагностировать их. Подтверждением этому является проспективное исследование, начатое в 2020, которое направлено на поиск лучевых признаков, с помощью которых возможно будет диагностировать опухолевые депозиты с помощью МРТ [55]. При этом, согласно Brown G. et al., опухолевые депозиты являются плохим прогностическим фактором, если бывают обнаружены при гистологическом исследовании, и своим негативным прогностическим значением превышают даже метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов [55]. Аналогичные результаты были продемонстрированы в мета-анализе Negtegaal et al. Они определили опухолевые депозиты как самостоятельный фактор плохого прогноза [56]. Недавний мета-анализ, объединивший 26 исследований и осуществленный Royal Marsden, продемонстрировал негативное влияние опухолевых депозитов на общую (HR 1,63; 95 % CI 1,44-1,61) и безрецидивную выживаемость (HR 1,77; 95 % CI 1,37-2,11).

Сложность диагностики и низкие показатели чувствительности и специфичности свидетельствуют о том, что на практике будут встречаться не только пациенты с ложноположительными, но и с ложноотрицательными результатами, которым ЛТЛД будет выполняться «зря» или не выполняться при необходимости. С одной стороны, это влечет за собой увеличение количества послеоперационных осложнений и неблагоприятных последствий со стороны урогенитальной системы у пациентов, оперированных без наличия метастазов, а с другой — будут пациенты, у которых в лечебные программы не включены методы контроля и лечения упущенных метастазов. Становится очевидной необходимость поиска новых решений прогнозирования поражения лимфатического аппарата,

которые приведут к более обоснованному расширению объема хирургического вмешательства и смогут улучшить онкологические результаты лечения.

1.4 Факторы риска поражения латеральных лимфатических узлов

Какие факторы влияют на частоту поражения лимфатической системы и, в частности, ЛЛ? Для последних чаще обсуждается влияние изолированно одного фактора риска.

Одним из наиболее активно обсуждаемых факторов риска в литературе является глубина прорастания опухолью стенки кишки. Известно, что чем глубже инвазия опухоли, тем выше вероятность лимфогенного метастазирования. Однако Tanishima H. et al. опубликовали клинический случай рецидива рака прямой кишки в лимфоузел по ходу внутренней подвздошной артерии спустя 6 месяцев после выполненной стандартной ТМЭ по поводу умеренно дифференцированной аденокарциномы прямой кишки на 12 см от ануса. Ретроспективный анализ дооперационной КТ показал, что лимфоузел и тогда определялся без признаков метастазирования [57]. Это означает, что поражение ЛЛ может наблюдаться даже при ранних стадиях опухолевого процесса, и еще раз подчеркивает несовершенство лучевых методов диагностики.

Kobayashi H. et al. на 784 пациентах показали закономерность между частотой поражения ЛЛ и глубиной прорастания стенки кишки. По результатам их исследований, метастазы в ЛЛ встречались в 5,4 % при pT1; 8,2 % при pT2; 16,5 % при pT3 и 37,2 % при pT4 [33]. Sugihara K. et al. описали латеральное метастазирование в 4,8, 7,6 и 15,7 % случаев при T1, T2 и T3 опухолях соответственно [58]. В мета-анализе T. Kinugasa латеральные метастазы встречались в 17,3 % случаев при глубине поражения T3-T4 для опухолей, расположенных ниже тазовой брюшины [35].

В основу рекомендаций Японской ассоциации рака прямой и ободочной кишки от 2014 года легла именно глубина прорастания опухоли в стенку кишки.

Согласно им, показаниями к выполнению ЛТЛД являются опухоли Т3 и выше, при локализации опухоли ниже тазовой брюшины [59].

Учитывая особенности сосудистого строения и лимфооттока от различных отделов прямой кишки, другим весомым фактором риска поражения ЛЛ является расстояние опухоли от края ануса.

Многие отечественные авторы указывают на высокую частоту метастазирования опухолей низкой локализации [60]. Царьков П. В. с соавт. показали поражение ЛЛ у 25 % пациентов при локализации опухоли в нижеампулярном отделе [38].

Ueno et al. продемонстрировали, что при опухолях Т3/Т4, расположенных ниже 8 см от края ануса, частота метастазирования в ЛЛ составляет 17,2 %. Проводя более детальный анализ, они обнаружили, что при локализации опухоли на расстоянии 0-2 см частота метастазирования возрастает до 42 %, а при опухолях на расстоянии 6,1-8 см составляет 10,5 % [61]. В мета-анализе Т. Kinugasa показано, что при расположении опухоли выше тазовой брюшины частота поражения ЛЛ встречается в два раза реже, чем при низких опухолях (7,5 и 14,5 % соответственно) [35]. Кулушев В. М. указал, что не менее 1/3 пациентов с опухолями ректосигмоидного соединения и ниже имеют метастазы в регионарных лимфатических узлах. Однако латеральные метастазы встречались только при локализации опухоли в средне- и нижеампулярном отделе прямой кишки [62].

Есть работы, указывающие на связь частоты регионарного метастазирования с принадлежностью к определенной возрастной группе. Например, Ishihara et al. считают, что молодой возраст является фактором риска, влияющим на поражение ЛЛ [63]. Вероятно, это связано с более развитой лимфатической системой в молодом возрасте. Позже было доказано отсутствие связи между возрастом и частотой метастазирования [64]. Также есть мнение, что латеральное метастазирование у женщин происходит чаще по сравнению с мужчинами (4,2 % против 3,8 %) [65]. Однако такие данные не подтверждены большинством исследователей.

Следующим фактором риска латерального метастазирования является гистологическая структура опухоли. Подавляющее большинство опухолей прямой кишки имеют структуру аденокарциномы [66]. Муцинпродуцирующая аденокарцинома занимает второе место по распространенности и встречается в 10-20 % наблюдений всех опухолей прямой кишки. Считается, что к муцинпродуцирующим относятся опухоли, в которых не менее 50 % объема занимает экстрацеллюлярный муцин [67, 68]. Многими авторами показано, что слизистые аденокарциномы имеют значительно более высокий метастатический потенциал, чем не продуцирующие муцин образования, а также высокий риск местного рецидивирования [69-71]. По данным Дедкова И. П. и соавт., при низкой дифференцировке рака более трети пациентов имеют метастазы в регионарных лимфоузлах [28].

Диагноз муцинозной аденокарциномы может быть установлен двумя способами — гистологически и по данным МРТ. При этом для опухолей T2 и выше корректно установить диагноз муцинозной аденокарциномы по данным МРТ можно в 97 % случаев с чувствительностью и специфичностью 100 % [72]. Одновременно, при гистологическом исследовании биопсийного материала далеко не всегда удастся установить муцинозный характер опухоли. Sengul et al. показали, что только в 20 % случаев при первичной биопсии можно установить диагноз муцинозной аденокарциномы [73].

Наиболее распространенным в литературе фактором риска поражения ЛЛ является его размер по короткой оси согласно МРТ. Dev K. et al. продемонстрировали статистически достоверно более частое поражение ЛЛ размером свыше 8 мм согласно МРТ [74]. Akiyoshi et al. выявили пораженные ЛЛ в 75 % случаев при размере равном или более 8 мм [75]. При этом Троицкий А. А. показал, что в 43,1 % наблюдений после выполненной расширенной лимфаденэктомии диаметр метастатически пораженных лимфатических узлов не превышал 5 мм [60]. Как уже было сказано выше, лимфоузлы таких размеров чаще остаются недиагностированными. Это означает, что примерно половина пациентов на дооперационном этапе могут быть «пропущены» или стадирование опухоли

будет некорректным, что несомненно приведет к ухудшению онкологических результатов.

Как было сказано ранее, западной школой хирургии была предложена нХЛТ как метод лечения латеральных метастазов. Однако влияние предоперационной ХЛТ на ЛЛ полностью не изучено [11, 76]. Сторонники западной стратегии считают отсутствие нХЛТ еще одним фактором риска поражения ЛЛ, но этот вопрос остается под большим сомнением. На наш взгляд, целью нХЛТ является уменьшение размеров первичной опухоли, уменьшение частоты вовлечения циркулярной границы резекции (CRM), локальных рецидивов и увеличение частоты сфинктеросохраняющих операций. Частота полного ответа опухоли варьируется в пределах 4-30 %, одновременно уменьшение стадии опухоли происходит примерно в 45 % случаев [63, 77]. Множество авторов описывают, что ответ муцинозных аденокарцином на нХЛТ достоверно хуже по отношению к Т критерию, а следовательно, и к лимфоузлам всех групп [73, 78–81]. Так, например, Sengul et al., Rullier A. et al. продемонстрировали, что ответ муцинозных опухолей на нХЛТ составляет примерно 9-12 % против 30-60 % при аденокарциномах, не продуцирующих муцин [73, 82]. Что касается поражения лимфоузлов, то уменьшения частоты их поражения после проведенной нХЛТ не наблюдалось [73, 81].

Dutch trial по праву является одним из наиболее масштабных исследований, демонстрирующих эффективность нХЛТ для лечения латеральных метастазов. Однако авторами сделан вывод, что нХЛТ в первую очередь предотвращает развитие местных рецидивов и мало влияет на рецидивы в ЛЛ [83]. А также у большинства пациентов, которым не были удалены ЛЛ, развилась диссеминация заболевания, что косвенно свидетельствует о том, что источником распространения заболевания были именно латеральные лимфоузлы.

В тоже время Kim et al. в 82,7 % случаев считают причиной местного рецидива латеральные лимфоузлы, при том, что пациенты прошли курс нХЛТ без ЛТЛД [84].

Inoue et al. считают, что ЛЛ меньше 7 мм размером подходят для лечения методом нХЛТ. Они пришли к выводу, что если подозрительные на метастатическое поражение ЛЛ уменьшаются, то необходимость в выполнении ЛТЛД отпадает. Прогноз для данной группы пациентов благоприятный. Если же уменьшение ЛЛ после нХЛТ не регистрируется, это значительно ухудшает прогноз пациентов, которым выполнена стандартная ТМЭ без ЛТЛД [76].

По данным Inoue и Malakorn, уменьшение размеров ЛЛ до 5 мм и менее после проведенной нХЛТ свидетельствует об отсутствии в них опухолевого поражения [76, 85]. Вывод был сделан на основании показателей выживаемости без гистологического подтверждения регрессии метастазов в ЛЛ. Если учесть, что, по данным Троицкого А. А., диаметр почти половины выявленных метастатически пораженных ЛЛ менее 5 мм, то становится очевидным, что к исследованиям, в основе которых лежит гипотеза о том, что только увеличенные лимфоузлы могут считаться пораженными, следует относиться с крайней осторожностью, поскольку они не имеют гистологически подтвержденных результатов [60].

Согласно Ishihara et al., частота латерального метастазирования после проведенной нХЛТ составляет 8,1 % (18/222) [63]. Ahmadi N et al. указывают на неэффективность нХЛТ в лечении метастатически пораженных ЛЛ. Они провели нХЛТ всем исследуемым. Авторы сравнивали пациентов, которым была выполнена ЛТЛД по поводу метастатических ЛЛ, установленных по данным МРТ, с пациентами, которым ЛТЛД проводилась профилактически. В результате было продемонстрировано, что пораженные ЛЛ имелись больше чем у четверти пациентов (27 %) в группе с нХЛТ. Выводом является недостаточность нХЛТ для полной элиминации метастазов в ЛЛ [86]. Liang et al., выполнив 45 ЛТЛД, продемонстрировали, что метастазы в ЛЛ встречаются в 71,1 % наблюдений — в тех случаях, когда после нХЛТ ЛЛ сохраняли увеличенные размеры [87]. В мета-анализе Ris et al. не было получено достоверной разницы по частоте метастазирования в ЛЛ ($p=0,44$) в процессе анализа работ, включавших пациентов, получивших и не получивших неоадьювантное лечение [34].

Dharmatajan et al. при лечении пациентов с увеличенными латеральными лимфоузлами, выявленными на МРТ, первым этапом проводили нХЛТ, а затем стандартную ТМЭ без ЛТЛД. Ими был сделан вывод, что клинически увеличенные ЛЛ не влияют на прогноз лечения у пациентов с III стадией заболевания [88]. Напротив, Akiyoshi et al. продемонстрировали, что частота поражения ЛЛ даже после проведенной нХЛТ достаточно высока, и селективная ЛТЛД, выполненная пациентам с подозрительными ЛЛ, улучшает выживаемость и уменьшает частоту локальных рецидивов. Они также получили гистологическое подтверждение метастатического характера ЛЛ у 66 % пациентов после проведенных нХЛТ+ЛТЛД [89].

Одним из наиболее агрессивных факторов риска поражения лимфатического аппарата, является экстрамуральная венозная инвазия [90]. Мета-анализ Suddiqui et al. определил его как независимый фактор негативного прогноза при раке прямой кишки. Наличие EMVI в 5 раз повышает риск синхронного метастазирования и в 3 раза — метакронного [91].

Связь между EMVI и метастазированием впервые описали Brown и Warren в 1938 году [90]. Chand et al. сравнили пред- и послеоперационные данные относительно EMVI с помощью МРТ и гистологического исследования. Было продемонстрировано, что МРТ в большем проценте случаев определяет присутствие EMVI [92]. Такого же мнения Jhaveri et al., согласно которым чувствительность МРТ выше по сравнению с гистологическим исследованием, даже в случаях применения расширенных биопсий [93].

Исследование, проведенное United Kingdom Royal College of Pathologists, которое объединило данные по колоректальному раку с 2005 по 2013 годы, продемонстрировало частоту встречаемости EMVI в 20 % наблюдений [94]. McClelland et Murray обнаружили позитивный EMVI в 17 % наблюдений при раке прямой кишки. При этом частота встречаемости EMVI у пациентов, не прошедших неоадьювантное лечение, была выше, чем у пациентов после проведения лучевой терапии (26,5 против 11,8 %). Также они выявили значимую зависимость поражения лимфатической системы от наличия EMVI. Она встречалась в 14,9 %

случаев при N0 статусе, а при N1 и N2 частота позитивного EMVI увеличивалась до 35,5 и 65,3 % соответственно. У пациентов после проведенного неoadьювантного лечения частота EMVI несколько снижалась, однако соотношение сохранялось [95]. Другие авторы подтверждают негативную роль EMVI-фактора и одновременно считают его независимым неблагоприятным фактором прогноза [90, 96-98].

Недавний мета-анализ, включающий результаты лечения 2237 пациентов из 11 исследований, продемонстрировал, что показатели безрецидивной выживаемости достоверно ниже при наличии позитивного EMVI ($p < 0,00001$). Аналогичные результаты продемонстрировали пациенты, которым проводилась нХЛТ и несмотря на это EMVI+ сохранялся ($p < 0,00001$). Такая же тенденция была при оценке общей выживаемости [99].

Выводы другого мета-анализа, включающего 20 исследований, были аналогичными. Было продемонстрировано, что пациенты с МРТ-позитивным EMVI показывают достоверно худшую общую (HR 1,84; 95% CI 1,33-2,54, $p < 0,0001$) и безрецидивную выживаемость (HR 2,41; 95% CI 2,02-2,89, $p < 0,00001$) [100].

Мета-анализ Siddiqui et al продемонстрировал 4-кратное увеличение риска развития метастазов в период мониторинга в случае позитивного EMVI по сравнению с EMVI-негативными пациентами [91].

Многие международные гайдлайны, такие как European Society for Medical Oncology и American Society for Radiation Oncology считают показанием для выполнения нХЛТ наличие позитивного EMVI [11, 101].

Выявление позитивного EMVI при гистологическом исследовании ассоциируется со снижением общей выживаемости [92, 95, 102]. Однако частота выявления EMVI на гистологическом исследовании варьируется в пределах 9-90 %, и в большинстве случаев колеблется у показателя 30 % [102]. Также стоит отметить, что специфичность выявления pEMVI зависит от методологии и самого представления EMVI патологоанатомами. При использовании простой окраски гематоксилин-эозином даже между патологами одного центра часто нет согласия в

трактовке этого признака [103]. В то же время было установлено, что МРТ-диагностика EMVI является более действенным способом выявления и весомым предиктором прогноза лечения по сравнению с гистологическим исследованием [100].

Из вышеуказанного можно тезисно сделать несколько выводов:

1. До 20 % пациентов, получающих нХЛТ, не отреагируют на проведенное лечение, так как опухоль будет иметь муцинозный характер, при этом увеличивается риск отдаленного метастазирования в связи со сроками проводимого лечения и ожидания ответа на нХЛТ.
2. Почти у половины пациентов поражение лимфатической системы остается недиагностированным из-за поражения лимфатических узлов маленьких размеров, недоступных для распознавания современными методами лучевой диагностики.
3. Стандартный хирургический подход позволяет обрабатывать только восходящий путь метастазирования и не учитывает латеральный путь, который имеет большое значение для опухолей низкой локализации.
4. Использование нХЛТ положительно влияет на ряд факторов риска местного возврата заболевания (EMVI, периневральная инвазия, поражение лимфатических узлов), однако не исключает их полностью.
5. Уменьшение размеров ЛЛ после нХЛТ, хоть и имеет положительное влияние, не исключает вероятности их поражения.

Становится очевидным, что учет лишь одного или даже сочетания пары факторов риска не может обеспечить улучшения диагностики поражения латеральной группы лимфоузлов. Требуется поиск новых решений для точного прогнозирования вовлечения лимфатического аппарата в опухолевый процесс, а также селекция пациентов, которым показана ЛТЛД.

Подобное решение было предложено Dev K. et al. Авторы продемонстрировали эффективность выявления латеральных метастазов в 80 % случаев, если у пациента имелось 4 и более факторов риска. В тоже время при наличии 1 фактора риска частота поражения ЛЛ составила 7,14 % [74]. Стоит

отметить, что исследование выполнено на очень маленькой группе пациентов (5 и 14 пациентов соответственно). Кроме того, в качестве факторов риска в данном исследовании принимались во внимание и морфологические параметры опухолевого процесса, полученные по результатам исследования удаленного препарата, то есть уже после проведенного хирургического лечения, что снижает ценность предложенной модели как прогностической. Нашей группой авторов были обнаружены факторы риска достоверно влияющих на частоту поражения на основании клинических данных предоперационного обследования [121].

1.5 Непосредственные и отдаленные результаты выполнения латеральной тазовой лимфодиссекции у больных раком прямой кишки

Основными причинами отказа западных хирургов от ЛТЛД являются высокая частота интра- и послеоперационных осложнений и отсутствие четких преимуществ относительно выживаемости. Несмотря на то, что большинство авторов сошлись во мнении, что осложнения после ЛТЛД все же встречаются чаще, данные по их характеру и частоте противоречивые.

Fujita et al. сравнили время операции и кровопотерю при ТМЭ и ТМЭ+ЛТЛД. Ими было продемонстрировано достоверное увеличение времени операции и интраоперационной кровопотери в группе с выполненной ТМЭ+ЛТЛД. В то же время не было показано статистически достоверной разницы по послеоперационным осложнениям III и IV степени в обеих группах [71]. В исследовании JCOG0212 осложнения со стороны мочевой системы в группе ТМЭ+ЛТЛД наблюдались чаще (5 % против 3 %), однако эта разница не была статистически значимой. Также ЛТЛД не привела к увеличению частоты несостоятельности анастомоза (13 % в группе ТМЭ и 11 % в группе ТМЭ+ЛТЛД) и не наблюдалось достоверной разницы в частоте развития инфекционных осложнений, послеоперационных кровотечений, раневых инфекций, кишечной непроходимости. В то же время ЛТЛД сопровождалась достоверным увеличением длительности операции (360 мин по сравнению с 254 мин, $p < 0,0001$), кровопотери

(576 мл по сравнению с 337 мл, $p < 0,0001$), а также увеличением количества послеоперационных осложнений III-IV степени с 16 до 22 % (разница недостоверна) [104].

Numata et al. не получили достоверной разницы по частоте послеоперационных осложнений в группах с ЛТЛД и без нее (19,4 % против 16,7 %, $p = 0,829$), и по времени госпитализации (18 дней против 22 дней, $p = 0,059$ соответственно). Разница наблюдалась только по операционному времени (349 мин против 237 мин, $p < 0,001$) [105].

Наиболее крупный мета-анализ продемонстрировал достоверное увеличение времени операции в группе с ЛТЛД ($P = 0,05$) и ранней послеоперационной летальности ($OR 1,57$; 95CI: 1,06-2,33, $P = 0,02$). Интраоперационная кровопотеря также была больше в группе с ЛТЛД, однако разница не была статистически значимой [106].

Наиболее часто после ЛТЛД описывают мочеполовые осложнения. В настоящее время приняты две теории, объясняющие эту группу неблагоприятных последствий. Первая основана на изменении анатомии мочеточниково-пузырного угла [107]. Однако данная теория не нашла широкого одобрения, и основной причиной мочеполовых осложнений принято считать полную или частичную денервацию мочевого пузыря в результате повреждения вегетативной нервной системы [108]. Нервосберегающая техника ЛТЛД была предложена еще в середине 1980-х годов и заключалась в сохранении элементов вегетативной нервной системы — тазового нервного сплетения. Moriga Y. et al. фиксируют сохранение самостоятельного мочеиспускания более чем у 90 % пациентов, эрекции — более чем у 70 % пациентов, эякуляции — более чем у 60 % пациентов при применении нервосберегающих операций [109]. В мета-анализе Cheng H. et al., включающем 15 исследований, из которых в 3 были проанализированы функциональные результаты лечения, частота импотенции и инконтиненции была достоверно выше в группе пациентов, перенесших ЛТЛД ($OR 5,12$ CI 95% 2,15-12,19, $p = 0,0002$) [106]. В данный мета-анализ были включены исследования, выполненные 10 лет назад, однако эта тенденция сохраняется по сей день. Современное представление о

нервосберегающей операции подразумевает сохранение не только тазового нервного сплетения, но и обязательное сохранение гипогастриального нерва [110]. Стоит отметить, что ЛТЛД является технически сложным хирургическим вмешательством, которое требует от хирурга высокого профессионализма и безупречного знания анатомии малого таза. Тем не менее, на начальных этапах выполнения этого вмешательства, частота осложнений может отличаться от опубликованных из-за кривой обучения, необходимой для освоения.

В мета-анализе, проведенном Georgiou P. et al., частота периоперационной летальности была выше в группе ТМЭ+ЛТЛД. Ими не было получено достоверной разницы по частоте возникновения несостоятельности анастомоза – одного из самых тяжелых послеоперационных осложнений. В Японии частота периоперационной смертности после выполненной ТМЭ+ЛТЛД не превышает 1 % [111].

Данные по общей и безрецидивной выживаемости и частоте возникновения местных рецидивов также противоречивые. Интерпретация результатов затруднена из-за того, что, как было описано выше, стратегии лечения рака прямой кишки различаются в зависимости от хирургической школы, и их сравнение имеет определенные сложности.

Kim et al. продемонстрировали, что ЛЛ являются основной причиной местного рецидива. В их исследовании частота латеральных рецидивов превысила 80 % от числа всех выявленных местных возвратов заболевания [84]. Kusters et al. с помощью трехмерной реконструкции показали, что местные рецидивы растут из ЛЛ [112]. При этом Ishihara et al. при наблюдении за 191 пациентом после стандартной ТМЭ обнаружили латеральные рецидивы только у 2 (0,9 %) [63].

Numata et al. при анализе результатов лечения пациентов со II-III стадией рака прямой кишки, перенесших ЛТЛД, продемонстрировали отсутствие достоверной разницы по частоте местного возврата заболевания (9,7 против 15,3 %, $p=0,451$). Медиана послеоперационной прослеженности составила 36,7 месяцев. Стоит отметить, что в исследовании 41,6 % пациентов имели T4 стадию опухоли и в 10,4 % операций была выполнена R1-резекция [105]. В противоположность этим

данным, в JCOG0212, где медиана прослеженности составила 72,2 месяца, показано, что частота рецидивирования в группе ТМЭ составила 12,6 %, а в группе ТМЭ+ЛТЛД — 7,4 % ($p=0,02$). При этом в 57 % наблюдений после выполнения только ТМЭ рецидивы наблюдались в ЛЛ [104].

Большинство западных хирургов не склонны считать ЛЛ основной причиной местного возврата заболевания, что и послужило причиной отказа от хирургического лечения ЛЛ в пользу нХЛТ, однако и тут существуют множественные противоречия в результатах. Dutch trial показал местный рецидив только в 3 % случаев после выполненной стандартной ТМЭ с применением нХЛТ в качестве первого этапа лечения. При этом данный показатель равен частоте рецидивов в Национальном центре рака Токио, в схему лечения которых не входит нХЛТ, а ЛТЛД выполняют во всех случаях рака прямой кишки с дистальной границей опухоли ниже тазовой брюшины [113]. В мультицентровом исследовании Ogura et al., включающем 1216 пациентов, перенесших нХЛТ+ТМЭ, частота возникновения латерального рецидива в течение 5-летнего срока наблюдения составила 19,5 % при размере ЛЛ в коротком измерении равном или больше 7 мм. Среди пациентов с ЛЛ аналогичных размеров, у которых нХЛТ+ТМЭ были дополнены ЛТЛД, латеральные рецидивы диагностированы в 5,7 % случаев. Из них 51 % имели латеральные метастазы, которые были подтверждены гистологически [114].

Такая же противоречивая картина наблюдается в вопросах, касающихся выживаемости. Это можно видеть на примере публикаций одних и тех же авторов. Например, по данным Ueno H. et al., ЛТЛД позволяет добиться 42 % пятилетней выживаемости у пациентов с подтвержденным гистологически поражением ЛЛ [115]. Стоит отметить, что в более ранних их публикациях этот показатель был равен 32 % [61].

Akiyoshi et al. ретроспективно проанализировали более 10 000 пациентов с нижеампулярным раком прямой кишки. Они обнаружили, что при удалении пораженных ЛТЛД показатели выживаемости были сопоставимы с показателями тех пациентов, у кого поражение лимфатической системы ограничивалось только

мезоректальными лимфоузлами, и были лучше, чем при IV стадии заболевания. Таким образом авторы делают вывод, что поражение ЛЛ является не признаком диссеминации опухолевого процесса, а, скорее, проявлением тяжелого регионарного поражения, хирургическое лечение которого демонстрирует лучший уровень выживаемости по сравнению с пациентами, имеющими IV стадию заболевания [116].

Fujita S et al. (2017) в рандомизированном исследовании не получили достоверной разницы в 5-летней безрецидивной выживаемости в группах ТМЭ+ЛТЛД и ТМЭ (73,4 и 73,3 % соответственно), при этом пациенты обеих групп не проходили нХЛТ в качестве первого этапа лечения. Также ими не было продемонстрировано достоверной разницы между группами в общей 5-летней выживаемости [104]. Quadros et al. получили достоверное ухудшение показателей выживаемости в течение 50 месяцев у пациентов с метастатическими ЛЛ после нХЛТ+ТМЭ+ЛТЛД по сравнению с пациентами, у которых не было выявлено гистологически пораженных ЛЛ (28,6 против 84,5 %) [117]. По данным Троицкого А.А., дополнение ЛТЛД к стандартной ТМЭ позволило снизить частоту местных рецидивов с 20,7 до 13,8 % [60].

Согласно Sugihara et al., 5-летняя выживаемость пациентов с III стадией заболевания с пораженными латеральными лимфоузлами составила 45,8 %, а у пациентов, у которых метастазы были только в мезоректальных лимфоузлах – 71,2 %. Разница была достоверной. Более того, согласно представленным данным, ЛТЛД при T3 и T4 опухолях должна уменьшить частоту местного рецидивирования на 50 % и привести к улучшению 5-летней выживаемости на 8 % среди всех больных с высоким риском поражения ЛЛ [58].

Numata et al. сравнили результаты лечения 144 пациентов со II-III стадиями рака прямой кишки, перенесших ТМЭ+ЛТЛД и только ТМЭ (по 72 пациента в каждой группе). Показатели 5-летней выживаемости не имели статистически достоверной разницы (62,5 и 66,4 %, $p=0,378$) [105].

В отечественной литературе мало работ, прослеживающих выживаемость после ЛТЛД. Ильин К. С. с соавт. получили достоверное улучшение показателей 5-

летней общей выживаемости благодаря расширению объема операции в пользу ЛТЛД (с 47,4 до 63,3 %) [22]. Троицкий А. А., несмотря на улучшение показателей местного рецидива, не получил достоверной разницы по пятилетней выживаемости [60]. Последний результат, возможно, обусловлен малым числом наблюдений, включенных в исследование.

В мета-анализе Cheng H et al. был проанализирован результат лечения 4858 пациентов, 2457 из них перенесли классический объем хирургии (ТМЭ), 2401 пациенту традиционный объем был дополнен ЛТЛД. Ими были изучены показатели 5-летней выживаемости, безрецидивной выживаемости, и не было выявлено достоверной разницы по этим параметрам [106]. Более ранний мета-анализ Georgiou P., включающий 5502 пациентов из 20 исследований, продемонстрировал аналогичные результаты касательно общей и безрецидивной выживаемости [111].

Некоторые авторы связывают показатели выживаемости с количеством пораженных ЛЛ [118] [166]. Согласно Shirouzu et al., 5-летняя выживаемость при поражении более 3 ЛЛ составила 16,7 %, а если число пораженных ЛЛ было меньше 3, то этот показатель достигал 60 % [119].

Из вышеизложенного становится очевидным, что целесообразность ЛТЛД до сих пор остается неясной и требует дальнейшего изучения. Есть множество разногласий в целом в подходах лечения рака прямой кишки между Западом и Востоком. Это делает невозможным адекватное сравнение результатов лечения обеих школ. Оптимальное сочетание современных лучевых методов адъювантной терапии и рациональная селекция пациентов для расширения хирургического объема, с нашей точки зрения, позволят улучшить общие результаты лечения рака прямой кишки. Для описания того, как мы подошли к формированию цели исследования, очень подходит цитата известного русского философа П. Я. Чаадаева, который писал: «Раскинувшись между двух великих делений мира, между Востоком и Западом, опираясь одним локтем на Китай, другим — на Германию, мы бы должны были сочетать в себе две великие основы духовной природы — воображение и разум» [120]. В поиске оптимального решения для

лечения рака прямой кишки мы попытались объединить разум западной школы хирургии и воображение восточной.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн 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 сравнительного исследования. Группы больных были сформированы в соответствии с предложенными критериями оценки риска латерального метастазирования, выявленными в ходе ретроспективной части работы.

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,
- страдающие опухолями прямой кишки, врастающими в тазовую жировую клетчатку.

Критериями исключения из исследования служили:

- первично-множественный рак,
- признаки прогрессирования заболевания на фоне проводимого неадъювантного лечения,
- ранее выполненные операции на прямой кишке,
- регистрация полного ответа по данным МРТ-диагностики,
- рецидив рака прямой кишки,
- беременность и кормление грудью,

- неоперабельные раки.

Пациенты, входящие в ретроспективную часть исследования (223 наблюдения), были разделены на исследуемую группу (120 наблюдений), которым была выполнена ТМЭ в сочетании с уни- или билатеральной тазовой лимфодиссекцией и группу сравнения (103 наблюдения) — им в качестве основного метода хирургического лечения выполнялась классическая тотальная мезоректумэктомия (ТМЭ). 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. При дальнейшем анализе результатов в группах (показатели общей и безрецидивной выживаемости) они не были учтены с целью объективной оценки онкологической целесообразности ЛТЛД.

Для получения однородных групп сравнения нами проведена выборка, согласно принципу, «случай-контроль» (case match выборка) для формирования сравнимой группы пациентов, которым ЛТЛД не была выполнена. 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. В таблице 2 представлена общая характеристика исследуемых групп.

Таблица 2 – Общая характеристика исследуемых групп

		Группа с ЛТЛД	Группа без ЛТЛД	р
Пациенты		n = 103 (IV стадия n = 17)	n = 103	
Пол	Муж Жен	54 (8) 49 (9)	58 45	0,576
Высота опухоли	0 – 6 см 6,1 – 12 см 12,1 – 18,0 см	78 (15) 22 (2) 3 (0)	69 32 2	0,272
Размер ЛЛ	Не определялись <6 мм 6,1-10 мм 10,1-20 мм 20+ мм	20 (5) 6 (2) 30 (7) 38 (1) 9 (2)	- - - - -	-
сТ	T1/T2 T3/T4	10 (0) 93 (17)	7 96	0,447
Тип операции	Передняя резекция Низкая передняя резекция Брюшно-анальная резекция Экстирпация Эвисцерация малого таза	4 38 21 35 5	7 44 20 31 1	0,373
Доступ к операции	Открытый Лапароскопический Роботический	73 (15) 23 (2) 7 (0)	69 25 9	0,8
Вид резекции	R0 R1 R2	88 14 1	91 10 2	0,591
Строение опухоли	Аденокарцинома G1 Аденокарцинома G2 Аденокарцинома G3 Муцинозная аденокарцинома Перстневидноклеточный рак	24 (2) 45 (5) 6 (2) 25 (8) 3 (0)	31 45 5 38 1	0,137
нХЛТ	да нет	35 68	31 72	0,55
Стадия	II III IV	1 102 17	2 101 0	0,561
Вид ЛТЛД	унилатеральная билатеральная	47 56	- -	

Обследование пациентов при первичном обращении в клинику включало физикальный осмотр, стандартное предоперационное лабораторное обследование, колоноскопию с обязательным взятием материала для гистологического исследования опухоли, КТ органов грудной клетки и брюшной полости с контрастированием, МРТ малого таза с контрастированием, в отдельных случаях выполнение ПЭТ/КТ, консультации смежных специалистов при наличии сопутствующих заболеваний. Контрастирование проводилось внутривенным введением йодсодержащего контраста Ультравист. Для пациентов старше 75 лет проводилась комплексная гериатрическая оценка состояния. В случае выявления признаков старческой астении проводилась предоперационная заместительная терапия в течение двух недель, которая включала инфузионную терапию, коррекцию нарушений водно-электролитного баланса, сосудистую терапию, введение ноотропов, препаратов, улучшающих микроциркуляцию.

На КТ оценивалось наличие отдаленных метастазов и вовлечение восходящего коллектора лимфатической системы (промежуточные и парааортальные лимфоузлы). 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. Высоту опухоли рассчитывали путем измерения на снимке МРТ расстояния от дистального края наружного анального сфинктера до дистального края опухоли. Пораженными лимфоузлами считались те, в которых имелась неоднородность сигнала, повышенное накопление контрастного препарата, нечеткие контуры. Циркулярная граница резекции считалась положительной в том случае, если опухоль и/или измененный лимфатический узел находился на расстоянии менее 1 мм от предполагаемой линии резекции (в частности, от мезоректальной фасции). Увеличенные лимфатические узлы до 10 мм, не имеющие вышеуказанных признаков, расценивались как реактивно измененные. В случае увеличения лимфоузлов до размеров более 10 мм они оценивались как пораженные независимо

от характеристик. При наличии сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации, проводилась коррекция данных состояний и после этого специализированное лечение.

Ниже на рисунках 1-2 схематически продемонстрированы зоны лимфогенного метастазирования рака прямой кишки на МРТ согласно нашим представлениям.

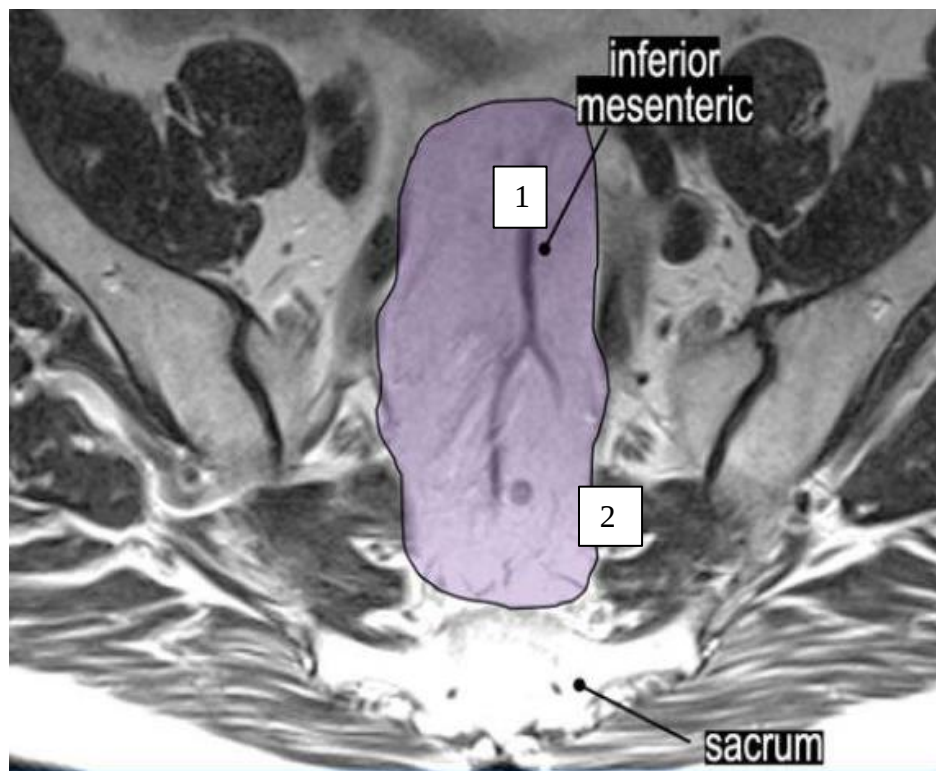


Рисунок 1 – Восходящий путь метастазирования на МРТ. Фиолетовым цветом выделена мезоректальная клетчатка. 1. Верхняя прямокишечная артерия до деления 2. Лимфоузел ниже места бифуркации верхней прямокишечной артерии

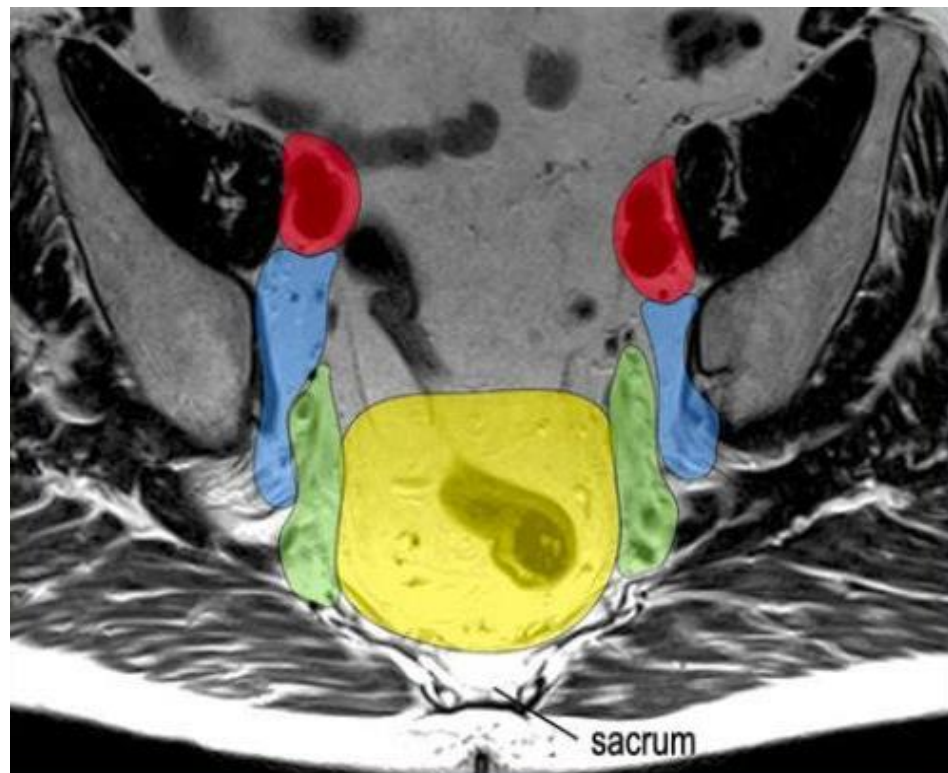


Рисунок 2 – Латеральный путь метастазирования: красный – по ходу наружных подвздошных сосудов; синий – запирающее пространство; зеленый – по ходу внутренних подвздошных сосудов; желтый – мезоректальная клетчатка

По результатам предоперационного обследования проводилось стадирование опухоли и пациент обсуждался на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме в составе хирургов, лучевых терапевтов, клинических онкологов, эндоскопистов, лучевых диагностов, анестезиологов и патоморфологов. Консилиум определял тактику лечения и необходимость выполнения ЛТЛД.

При возможности выполнения сфинктеросохраняющей операции и отсутствии вовлечения циркулярной границы резекции (CRM) в опухолевый процесс, первым этапом выполнялась операция.

В случае позитивной CRM и/или местнораспространенном характере опухоли, а также при явных признаках поражения ЛЛ первым этапом проводилась нХЛТ. Если наиболее высоко расположенный измененный лимфатический узел и/или проксимальный край опухоли находились выше уровня promontorium, предпочтение отдавалось хирургии. нХЛТ проводилась на схеме РОД 1,8-2 Гр до СОД 50,4-54 Гр на фоне приема капецитабина из расчета дозы 1250 мг/м² 2 раза в день. В случае наличия токсических реакций 2-3 степени лучевая терапия могла

быть прервана, не достигнув целевого уровня. На 6 неделе после окончания курса нХЛТ проводилась первая оценка результатов лечения. Для этого повторно выполнялась МРТ малого таза с контрастированием, и результаты еще раз обсуждались на онкологическом консилиуме. В случае позитивного ответа на нХЛТ применялась выжидательная тактика с целью получения максимального эффекта с последующей оценкой лечения на 10 и 12 неделе после нХЛТ. При регистрации полного ответа по МРТ предлагалась стратегия «watch and wait», и пациент исключался из исследования.

Все пациенты с IV стадией заболевания, включенные в исследование, первым этапом проходили 4 курса полихимиотерапии по схеме XELOX или FOLFOX. Если на фоне лечения отмечалась стабилизация или положительная динамика со стороны опухоли, то через 4 курса их повторно обсуждали на онкологическом консилиуме и предлагали для них следующий этап лечения – хирургию.

В случаях прогрессирования заболевания на фоне проводимого неoadьювантного лечения пациент исключался из исследования.

Окончательное стадирование заболевания проводилось после гистологического исследования удаленной опухоли. Нарезку удаленного препарата выполнял врач-хирург, прошедший обучение по поиску лимфатических узлов. Последние дифференцировались на: параколические (1 уровень), промежуточные (по ходу верхней прямокишечной артерии, 2 уровень), парааортальные (апикальные) (у основания нижней брыжеечной артерии, в том числе узлы, расположенные между основаниями нижней брыжеечной артерии и левой ободочной артерии, 3 уровень), лимфоузлы запирающего пространства, лимфоузлы по ходу внутренних подвздошных сосудов. Все выделенные лимфоузлы отправлялись на гистологическое исследование в отдельных контейнерах.

Гистологическое исследование проводил патологоанатом, имеющий опыт осмотров не менее 50 препаратов рака прямой кишки в течение года. Окраска проводилась гематоксилин-эозином. В отдельных случаях гистологическое

исследование дополнялось иммуногистохимическим исследованием. Также проводилась оценка степени регресса опухоли по классификации Dworak.

Соблюдение данных правил позволило максимально стандартизировать методику исследования и уменьшить субъективность оценки результатов.

На рисунке 3 представлена методика нарезки удаленного препарата.

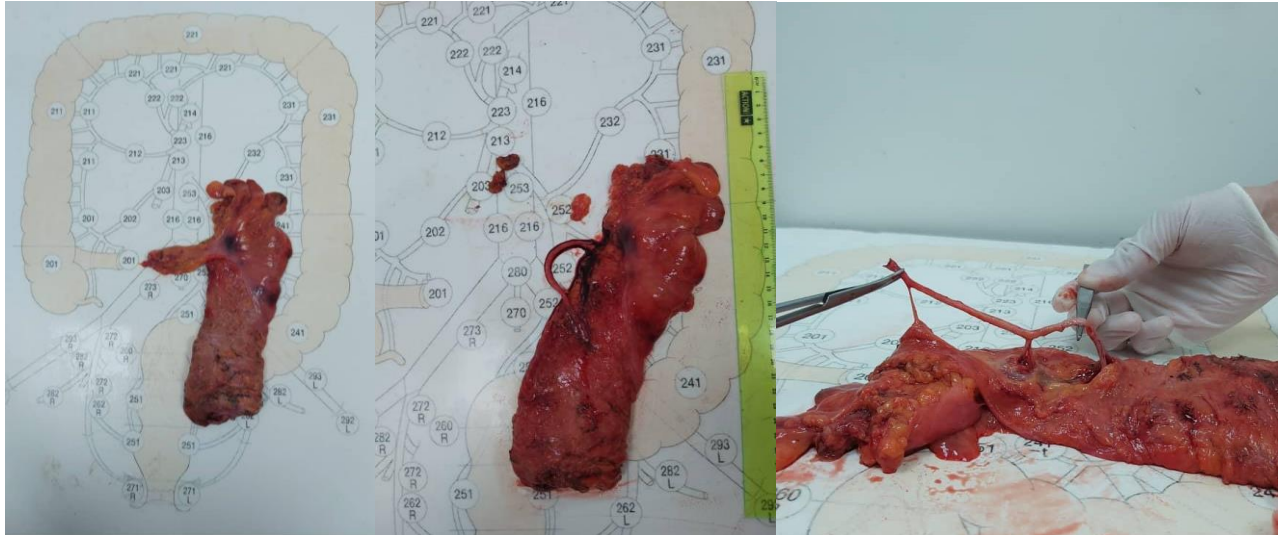


Рисунок 3 – Методика нарезки лимфоузлов

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 первых 30 дней послеоперационного периода. Осложнения, наступившие на более поздних сроках, трактовались как поздние. Лимфоррею оценивали по объему поступления по дренажу содержимого из брюшной полости без примеси крови и с помощью ультразвукового исследования живота. Критерием удаления дренажа был объем выделяемого менее 50 мл за сутки и отсутствие, по данным УЗИ, скоплений жидкости в брюшной полости. В случаях выявления лимфоцеле проводилось пункционное дренирование последних под УЗИ-контролем.

Оценка мочеиспускания проводилась клинически и на основании данных УЗИ. После удаления мочевого катетера предполагалось самостоятельное мочеиспускание через 5–6 часов. В случае отсутствия позывов выполнялось УЗИ мочевого пузыря. После восстановления самостоятельного мочеиспускания также

проводилось УЗИ с оценкой объема остаточной мочи. При сохранении объема остаточной мочи более 100 мл состояние расценивалось как «нейрогенный мочевой пузырь», и пациент направлялся на консультацию уролога с дальнейшим лекарственным лечением, а в отдельных случаях — нейростимуляцией. Если самостоятельное мочеиспускание не восстановилось, и пациент отказывался от самокатетеризации, выводилась уростома.

В дальнейшем с помощью программ наблюдения за онкологическим больным, результаты которых фиксировались в амбулаторных картах, историй болезни и путем анкетирования были прослежены отдаленные результаты. Мониторинг проводился при каждом последующем обращении в клинику или при телефонном разговоре каждые 6 месяцев после оперативного лечения.

Послеоперационный мониторинг включал:

- физикальное обследование с обязательным пальцевым осмотром заднего прохода;
- КТ органов грудной клетки и брюшной полости с контрастированием 1 раз в год со дня операции до 5 года, а затем раз в 2 года;
- МРТ малого таза с контрастированием 1 раз в год со дня операции до 5 года, а затем раз в 2 года;
- контроль онкомаркеров РЭА и СА19-9 каждые 3 месяца в течение первого года, каждые 6 месяцев со 2 по 5 год, затем каждый год.

Кроме сравнительной оценки результатов лечения в выделенных группах, особое внимание было уделено анализу факторов риска поражения ЛЛ в группе пациентов, которым была выполнена ЛТЛД. Далее был проведен многофакторный анализ факторов риска методом логистической регрессии. По результатам последнего 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 (рисунок 4).



Рисунок 4 – Патент на изобретение

Затем была начата проспективная часть исследования. В нее вошли результаты лечения 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 (основная группа). В 20 наблюдениях, согласно предложенной модели, риск поражения ЛЛ оказался низким, однако и этой группе также выполнялась ЛТЛД, так как при проведении МРТ малого таза были выявлены увеличенные ЛЛ более 7 мм по короткой оси. Мы не могли отказаться от расширения объема хирургического пособия из этических соображений, так как в настоящее время большинством международных

исследователей размер ЛЛ признан в качестве показателя для ЛТЛД. Это позволило нам провести оценку эффективности предложенной модели выявления риска поражения ЛЛ в сравнении с существующими критериями, не нарушая этических принципов. Дополнительно в проспективной группе нами был проведен перекрестный анализ частоты поражения ЛЛ.

2.2 Техника и объем лимфодиссекции

Стандартным объемом лимфодиссекции по восходящему пути в нашем исследовании была ДЗ. Она включала удаление жировой клетчатки вместе с лимфоузлами у основания нижней брыжеечной артерии с захватом лимфоузлов, расположенных над стенкой аорты между правой и левой ветвями верхних спланхнических нервов. При всех сфинктеросохраняющих операциях хирурги стремились к сохранению левой ободочной артерии. Этот прием проводился с целью обеспечения адекватного кровоснабжения проксимальной части анастомозируемой кишки. Высокая перевязка сосуда проводилась только в случае выполнения брюшно-промежностной экстирпации и в случае травматизации левой ободочной артерии в процессе ее выделения. На рисунке 5 показан конечный результат выполнения парааортальной лимфодиссекции.

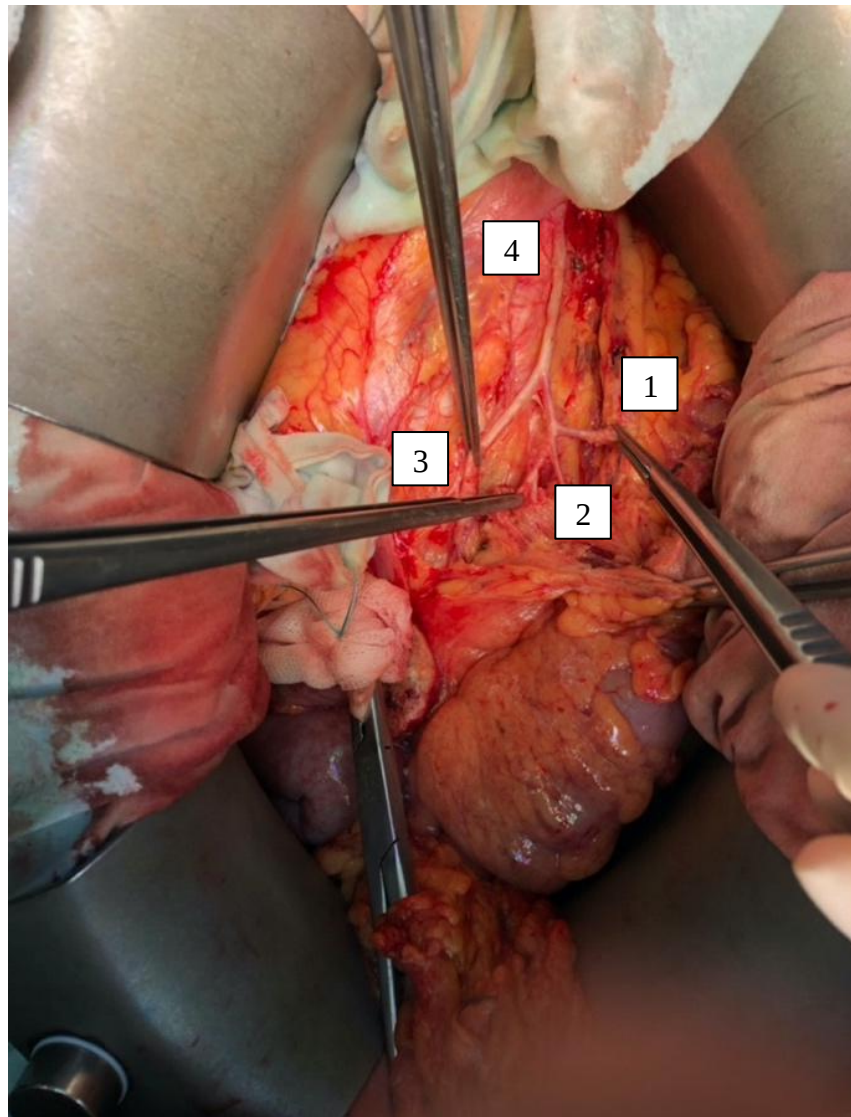


Рисунок 5 – Парааортальная лимфодиссекция с сохранением левой ободочной артерии: 1) левая ободочная артерия; 2) первая сигмовидная артерия; 3) верхняя прямокишечная артерия; 4) ствол нижней брыжеечной артерии

После удаления парааортальной группы 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. Ключевым моментом операции являлось сохранение верхнего спланхического сплетения, гипогастральных нервов и тазового нервного сплетения. При сфинктеросохраняющих операциях накладывали аппаратный циркулярный анастомоз конец-в-конец или бок-в-конец. Малый таз дренировали трубчатым дренажом. В группе сравнения операция заканчивалась на этом объеме.

В исследуемой группе вышеописанный объем хирургического вмешательства дополнялся 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 повреждения последних. Во всех случаях операция выполнялась согласно технике, описанной нашей хирургической группой [122].

Первым выделяли мочеточник с сохранением покрывающей его брюшины. Данный прием исключает вероятность ятрогенного его повреждения. ЛТЛД начинали на 1 см проксимальнее от уровня бифуркации общих подвздошных сосудов — верхняя граница диссекции. Далее диссекцию продолжали по верхнему краю наружной подвздошной артерии. Последняя отводилась в латеральном направлении, таким образом освобождая верхний край наружной подвздошной вены. Далее диссекцию продолжали в каудальном направлении по поверхности поясничной мышцы до сухожильной дуги таза и ниже по внутренней запирающей мышце. Это наиболее безопасный этап ЛТЛД, так как на всем протяжении он проходит в бессосудистой зоне. 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. Наиболее безопасным участком для этого является его средняя или дистальная треть. Запирающий нерв освобождали от окружающей жировой ткани на всем его протяжении с сохранением запирающих сосудов. Пересечение последних допустимо, так как не приводит к клинически значимым последствиям. При продвижении вглубь визуализировали нервные пучки, формирующие седалищный нерв. Травматизация последних крайне нежелательна, так как ведет к неврологическим нарушениям со стороны двигательной активности нижних конечностей, а также может сопровождаться фантомными болями, которые могут беспокоить пациента довольно длительное время. Диссекцию продолжали в дистальном направлении до канала Алькока, через который проходят срамные

сосуды. Последние пересекались. На этом этапе завершалась лимфодиссекция запирающего пространства.

Затем мы отводили внутренние подвздошные сосуды латерально, а гипогастральный нерв вместе с тазовым сплетением — медиально. В сформированной бессосудистой зоне начинали диссекцию и продолжали в каудальном направлении вдоль висцеральных ветвей внутренней подвздошной артерии, иногда пересекая их по мере необходимости. Пересечение сосудов проводится с целью обеспечения лучшей визуализации и минимизации риска травмирования внутренней подвздошной вены при наличии в этой зоне метастатического узла. Кровотечение из подвздошной вены является крайне опасным, так как практически всегда сопровождается массивной кровопотерей. Это связано с тем, что она расположена на поверхности грушевидной мышцы, вдали от костных структур, что не дает возможности контролировать кровотечение путем прижатия сосуда. Гемостаз возможен только путем прошивания вены, а в условиях плохой визуализации из-за продолжающегося кровотечения данная ситуация становится настоящим вызовом для хирурга. Стоит отметить, что большинство массивных кровопотерь в нашем исследовании были связаны именно с травматизацией внутренней подвздошной вены. Поэтому пересечение висцеральных ветвей внутренней подвздошной артерии с целью лучшей визуализации является оправданным. Только пересечение нижней пузырной артерии может привести к негативным клиническим последствиям в виде нарушения кровоснабжения мочевого пузыря. Поэтому ее всегда сохраняли. Диссекцию завершали на уровне медиальной стенки мочевого пузыря, который идентифицировали по характерным изменениям цвета окружающего жира. При завершении выделения жировой клетчатки от мочевого пузыря формировалось «окно» во внутритазовой фасции, соединяя запирающее пространство с полостью таза. Данное соединение позволяет дренировать полости латерального пространства через дренажи, установленные только на месте удаленной прямой кишки. На начальных этапах выполнения ЛТЛД латеральные пространства дренировали отдельно, однако по мере накопления опыта стало очевидным, что

этого «окна» в малый таз достаточно для адекватного оттока лимфы. Ключевыми моментами в выполнении ЛТЛД по ходу внутренних подвздошных сосудов является сохранение мочеточника, верхней и нижней пузырной артерии, гипогастриального нерва и тазового нервного сплетения. Затем жировая ткань вместе с лимфоузлами каждого клетчаточного пространства погружалась в контейнер и отправлялась на гистологическое исследование. Окончательный вид после ЛТЛД представлен на рисунке 6.

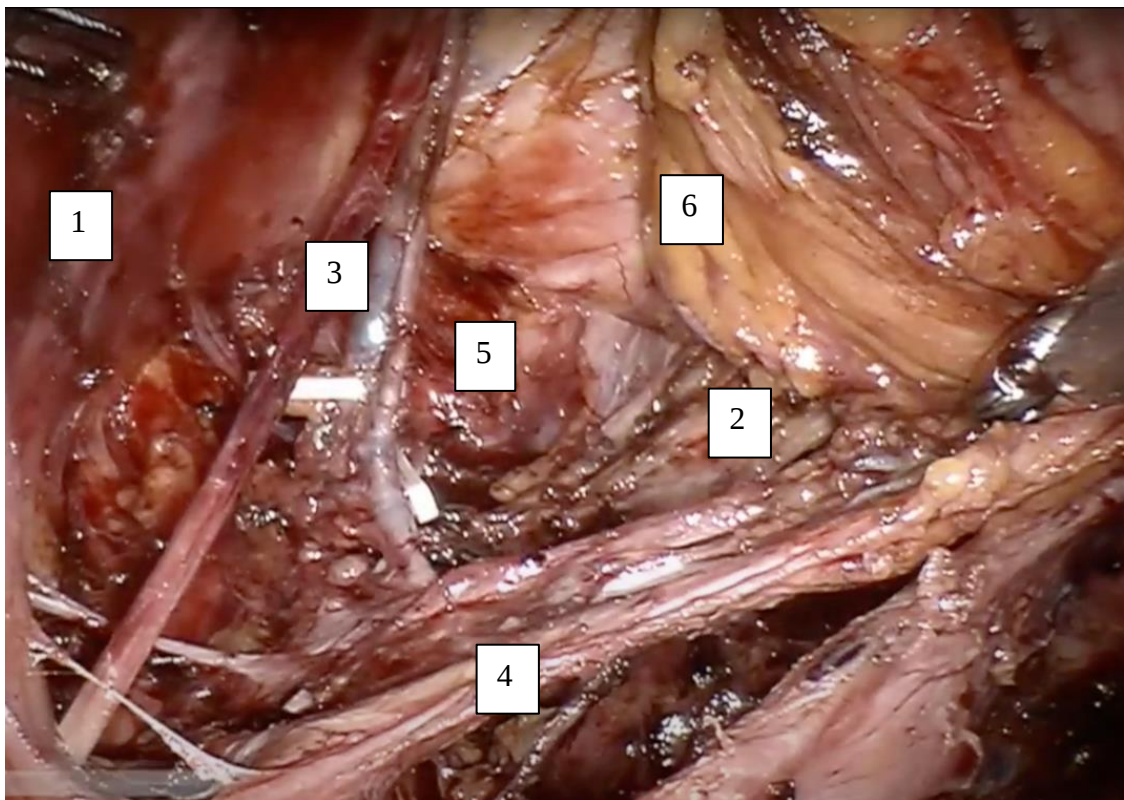


Рисунок 6 – Вид латерального пространства после ЛТЛД

1) наружные подвздошные артерия и вена; 2) внутренние подвздошные артерия и вена; 3) запираательные нерв, артерия и вена; 4) гипогастриальный нерв и тазовое нервное сплетение; 5) канал Алькока; 6) мочевоу пузырь

2.3 Статистическая обработка 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 переменных 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. Статистическая разница в показателях выживаемости рассчитывалась с помощью long-rank критерия Mantel-Cox.

В нашем исследовании использовались следующие методы статистического анализа:

- Описательные статистики
- Таблицы сопряженности
- t-критерий Стьюдента
- Отношение шансов
- Тест МакНемара
- Логистическая регрессия
- ROC-кривая
- Таблицы выживания
- Анализ выживаемости по методу Каплана–Майера
- Log Rank критерий Mantel-Cox

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Частота поражения лимфатической системы

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

Медиана исследованных и пораженных лимфоузлов в исследуемой группе составила 33 (min-10, max-98) и 2 (min-0, max-50) соответственно. Медиана исследованных и пораженных ЛЛ составила 7 (min-0, max-57) и 1 (min-0, max-33). В группе сравнения медиана исследованных и пораженных лимфоузлов составила 24 (min-3 max-61) и 2 (min-0, max-44).

В таблице 3 представлены результаты анализа поражения лимфоузлов в соответствии с путями метастазирования в исследуемой группе.

Таблица 3 – Частота поражения лимфоузлов в соответствии с путями метастазирования в исследуемой группе

Группа л/у		N = 120		
		поражены изолированно (всего)	%	p
Параколические		27 (67) ^(**)	22,5 (55,8) ^(**)	0,169 <0,0001 ^(**)
Промежуточные		1 (23)	0,8 (19,2)	0,644
Парааортальные		0 (4) ^{*(**)}	0 (3,3) ^{*(**)}	-
Латеральные	изолировано/всего	5 (35)*	4,2 (29,2)	<0,0001*
	по ходу наружной подвздошной артерии	1 (3)	2,8 (8,6)	-
	по ходу внутренней подвздошной артерии	10 (12)	28,5 (34,3)	-
	запирательное пространство	20 (24)	57,1 (68,6)	-
	более 1 зоны	4	11,4	-
поражены более 1 группы		38	31,7%	-

* $p < 0,05$ – сравнение частоты поражения ЛЛ и парааортальных

(**) $p < 0,05$ – сравнение частоты поражения параколических и парааортальных лимфоузлов

Как видно из таблиц в нашем исследовании, skip-метастазы в латеральные лимфоузлы встречались в 4,2 % наблюдений (5/120). Данный факт, с нашей точки зрения, свидетельствует о том, что в случае отказа от ЛТЛД послеоперационное стадирование заболевания было бы некорректным, и вместо III стадии этим пациентам было бы установлена II стадия заболевания, что, безусловно, изменило бы прогноз заболевания и выполнение послеоперационного лечения. Также нами было установлено, что у 15 больных (42,8 %) из всех пациентов с гистологически позитивными ЛЛ, поражение последних сочеталось с метастазами в параколические лимфоузлы, без метастазирования в промежуточные лимфоузлы.

При сравнении частоты поражения параколических и промежуточных, промежуточных и парааортальных лимфоузлов достоверной разницы не было выявлено. Однако параколические (мезоректальные) лимфоузлы поражались достоверно чаще в сравнении с парааортальными ($p < 0,0001$). Аналогичная картина наблюдается при сравнении ЛЛ с парааортальными ($p < 0,0001$). Это значит, что для средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки санация латерального пути имеет большее значение, чем удаление лимфатических узлов, расположенных вдоль ствола нижней брыжеечной артерии у аорты.

Наиболее частой локализацией латерального метастазирования является запирающее пространство. Поражение ЛЛ при клинических cT1 и cT2 опухолях не встречалось, при cT3 и cT4 — в 27,7 % (13/47) и 34,9 % (22/63) наблюдений соответственно. Однако при анализе гистологической глубины поражения стенки кишки и частоты лимфогенного метастазирования в латеральную группу оказалось, что пораженные ЛЛ были выявлены у 4 больных при pT2 опухолях (11,4 %). В одном наблюдении при полном гистологически установленном патоморфозе после проведенной нХЛТ со стороны первичной опухоли был также выявлен метастаз в ЛЛ. При этом на предоперационном МРТ опухоль расценивалась как T3. У одного пациента метастаз был обнаружен в виде опухолевого депозита в жировой клетчатке латерального пространства. Данный депозит не был диагностирован на дооперационном этапе. Приведенные данные еще раз свидетельствуют о недостатках лучевых методов диагностики и недостаточности

использования только размера лимфоузла в качестве критерия для определения показаний к выполнению ЛТЛД.

Таким образом, из 120 больных исследуемой группы у 25 (20,8 %) пациентов при проведении МРТ не были обнаружены увеличенные ЛЛ. В 4-х наблюдениях (16 %) из этих 25 человек при гистологическом исследовании выявлены латеральные метастазы. Это означает, что на первый взгляд радикальное хирургическое вмешательство у этих больных в действительности оказалось бы циторедуктивным.

Мы не получили достоверных различий по частоте поражения ЛЛ при T1/T2 и T3/T4 согласно гистологической оценке (0,087), однако глубина инвазии кишечной стенки первичной опухолью сама по себе повышает риск поражения латерально расположенных лимфатических узлов (OR 2,661, доверительный интервал 0,842-8,414).

В группе сравнения среднее число исследованных и пораженных лимфоузлов составило 25,5 $\pm$ 12,8 (min-0, max-61) и 4,4 $\pm$ 6,8 (min-0, max-44) соответственно.

В таблице 4 представлены данные частоты поражения лимфоузлов по восходящему пути в группе сравнения.

Таблица 4 – Поражение лимфоузлов по восходящему пути

Группа л/у	N = 103		
	поражены изолированно (всего)	%	p
Параколические	50 (66)*	48,5% (64,1%)	0,097
Промежуточные	1 (17)	0,97 (16,5)	0,432
Парааортальные	0 (1)*	0 (0,97)	<0,0001*
Поражены более 1 группы	16	15,5%	-

* $p < 0,05$ – сравнение частоты поражения параколических (мезоректальных) и парааортальных лимфоузлов.

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 встречались в 1 наблюдении (0,97 %).

При сравнении частоты поражения групп лимфоузлов без учета 4 стадии заболевания в исследуемой группе, нами не было получено достоверной разницы в частоте поражения лимфоузлов 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 ($p=0,013$). Это связано с вновь появившимся фактором сочетания поражения мезоректальной и латеральной групп лимфоузлов среди тех больных, которым была выполнена ЛТЛД.

Объединенная таблица частоты поражения лимфатических узлов в исследуемой группе и группе сравнения представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Сравнение частоты поражения групп лимфоузлов в исследуемой и контрольной группах

	Группа без ЛТЛД (n=103)		Группа 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)	-
Не поражены	35	34	42	40,8%	0,313
Поражены более 1 группы	16	15,5	31	30,1%	0,013

3.2 Расчет прогностической модели

Сравнительный анализ результатов данных дооперационного обследования с данными, полученными после удаления прямой кишки с опухолью и клетчатки латеральных пространств позволили установить наиболее значимые факторы риска поражения ЛЛ. Эти данные стали основой для формирования прогностической модели и разработки формулы математического расчета риска. В прогностической модели нами были учтены пациенты с 4 стадией заболевания. Они не были исключены, так как в соответствии с наиболее распространенной гипотезой развития злокачественного поражения мы относили ЛЛ к регионарным, и вероятно,

их поражение наступает раньше, чем отдаленное метастазирование. Общая характеристика исследуемой группы представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Общая характеристика исследуемой группы

		Общее число	ЛЛ N+	ЛЛ N-	p
Пациенты		120	35	85	
Пол	Муж	62	16	19	0,402
	Жен	58	19	16	
ЕМVI	+	54	25	29	<0,0001
	-	66	10	56	
Высота опухоли	0-6 см	92	32	60	0,048
	6,1-12 см	27	3	24	
	12,1-18,0 см	1	0	1	
Размер ЛЛ	Не определялись	25	4	21	0,023
	<6 мм	7	1	6	
	6,1-10 мм	35	8	26	
	10,1-20 мм	41	14	28	
	20+ мм	12	8	4	
сТ	T1/T2	10	0	10	0,034
	T3/T4	110	35	75	
Тип операции	Передняя резекция	7	1	6	
	Низкая передняя резекция	46	12	34	
	Брюшно-анальная резекция	22	8	14	
	Экстирпация	40	12	28	
	Эвисцерация малого таза	5	1	4	
Операционны й доступ	Открытый	88	25	63	
	Лапароскопический	25	9	16	
	Роботический	7	1	6	
Границы резекции	R0	103	31	72	
	R1	15	3	12	
	R2	2	1	1	
Строение опухоли	Аденокарцинома G1	26	3	23	0,004
	Аденокарцинома G2	50	10	40	
	Аденокарцинома G3	8	3	5	
	Муцинозная аденокарцинома	33	16	17	
	Перстневидноклеточный рак	3	3	0	
нХЛТ	да	35	8	27	0,952
	нет	85	27	58	

Данная база данных зарегистрирована в государственном реестре баз данных, о чем получено свидетельство на интеллектуальную собственность (рисунок 7).



Рисунок 7 – Свидетельство на интеллектуальную собственность — базу данных

С целью формирования прогностической модели поражения ЛЛ были изучены следующие факторы риска поражения ЛЛ: пол, возраст, индекс массы тела, глубина прорастания стенки кишки опухолью, наличие EMVI, вовлечение циркулярной границы резекции, размер ЛЛ, расстояние опухоли от края ануса, дифференцировка и муцинозный характер опухоли, проведение нХЛТ. Нами не было получено статистически достоверной связи поражения ЛЛ с такими

факторами как пол, возраст и индекс массы тела пациента. Эти показатели были исключены из дальнейшей статистической обработки и формирования модели. Также при проведении многофакторного анализа нами были исключены взаимосвязанные факторы. Так, например, CRM-фактор имеет прямую связь с глубиной поражения кишечной стенки, полученной при анализе предоперационной МРТ. Так, при T4 опухолях, прорастающих в соседний полый орган, будет заведомо положительная циркулярная граница резекции. Поэтому CRM-фактор также был исключен из прогностической модели.

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 определения их оптимальной комбинации были использованы Receiver Operating Characteristic (ROC) Analysis и логистический регрессионный анализ. Построенная прогностическая модель позволяет судить, с какой вероятностью будут встречаться пораженные 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. Значения определялись следующим образом:

- при высоте опухоли от 0,1 до 6,0 см она обозначалась цифрой 1, при высоте опухоли от 6,1 до 12,0 см – 2, при высоте опухоли от 12,1 до 18,0 см – 3,
- отсутствие экстрамуральной сосудистой инвазии обозначалось цифрой 0, наличие инвазии – 1,
- если ЛЛ не определялись, 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, перстневидноклеточном раке – 4.

Ниже в таблицах 7-16 представлена описательная статистика каждого фактора риска и данные ROC-анализа (рисунки 8-12).

Таблица 7 – Описательные статистики для высоты опухоли

		Высота опухоли (см)			всего	p
		0-6	6,1-12,0	12+		
Не поражены	Число	60	24	1	85	0,048
	%	70,6	28,2	1,2	100	
Поражены	Число	32	3	0	35	
	%	91,4	8,6	0	100	
Всего	Число	92	27	1	120	
	%	76,7	22,5	0,8	100	

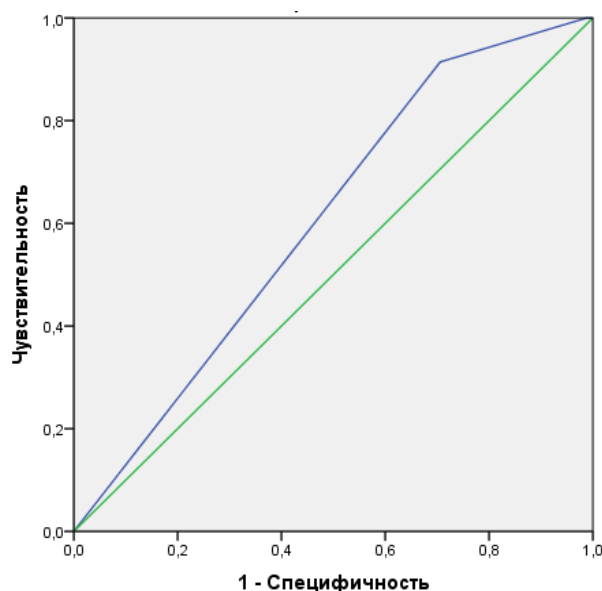


Рисунок 8 – ROC-кривая для высоты опухоли

— уровень 50 % вероятности возникновения события
 — вероятность возникновения события в зависимости от наличия фактора риска.

Таблица 8 – Площадь под ROC-кривой

Область	Стандартная ошибка	Асимптотический 95 % доверительный интервал	
		Нижняя граница	Верхняя граница
0,605	0,054	0,5	0,71

Таблица 9 – Описательные статистики для EMVI-фактора

		EMVI-фактор		всего	p
		минус	плюс		
Не поражены	число %	56 65,9	29 34,1	85 100	<0,0001
Поражены	Число %	9 25,7	26 74,3	35 100	

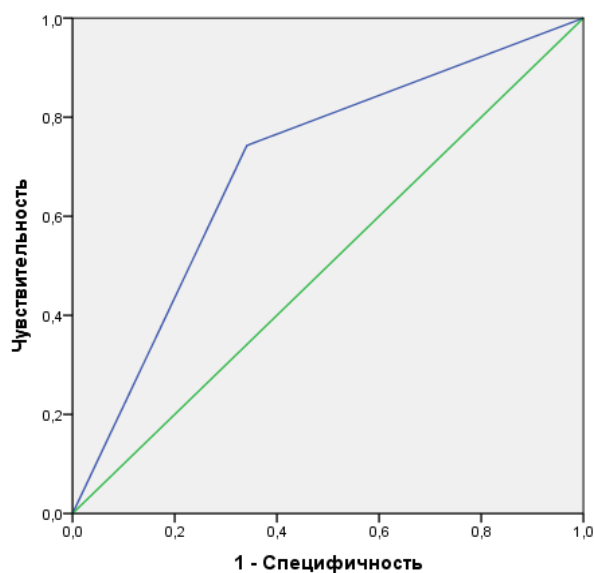


Рисунок 9 – ROC-кривая для EMVI-фактора

— уровень 50 % вероятности возникновения события
 — вероятность возникновения события в зависимости от наличия фактора риска

Таблица 10 – Площадь под ROC-кривой для EMVI-фактора

Область	Стандартная ошибка	Асимптотический 95 % доверительный интервал	
		Нижняя граница	Верхняя граница
0,701	0,052	0,598	0,804

Таблица 11 – Описательные статистики для размера ЛЛ

		Размер ЛЛ (мм)					всего	p
		Не увеличен	0-6	6-10	10-20	20+		
Не поражен	Число %	21 24,7	6 7,1	26 30,6	28 32,9	4 4,7	85 100	0,023
Поражен	Число %	4 11,4	1 2,9	9 25,7	13 37,1	8 22,9	35 100	
Всего	Число %	25 20,8	7 5,8	35 29,2	41 34,2	12 10,0	120 100	

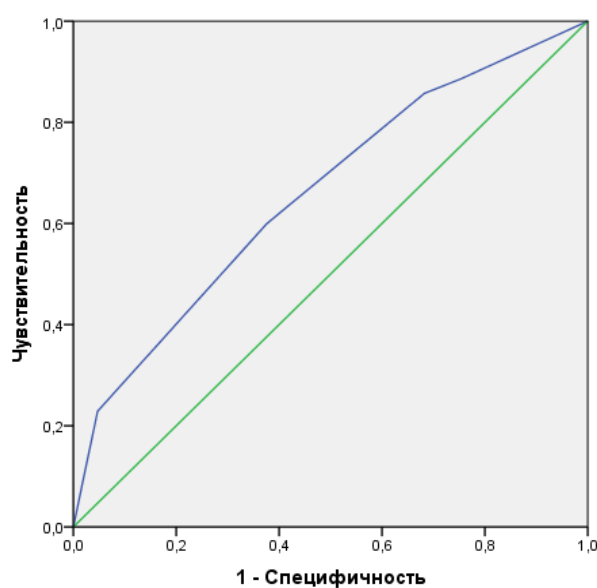


Рисунок 10 – ROC-кривая для размера ЛЛ

— уровень 50 % вероятности возникновения события
 — вероятность возникновения события в зависимости от наличия фактора риска

Таблица 12 – Площадь под ROC-кривой для размера ЛЛ

Область	Стандартная ошибка	Асимптотический 95 % доверительный интервал	
		Нижняя граница	Верхняя граница
0,659	0,056	0,550	0,768

Таблица 13 – Описательные статистики для сТ

		Глубина поражения			всего	p
		T2	T3	T4		
Не поражены	Число (%)	10 (11,8)	34 (40)	41 (48,2)	85 (100)	0,075
Поражены	Число (%)	0 (-)	13 (37,1)	22 (62,9)	35 (100)	
Всего	Число (%)	10 (8,3)	47 (39,2)	63 (52,5)	120(100)	

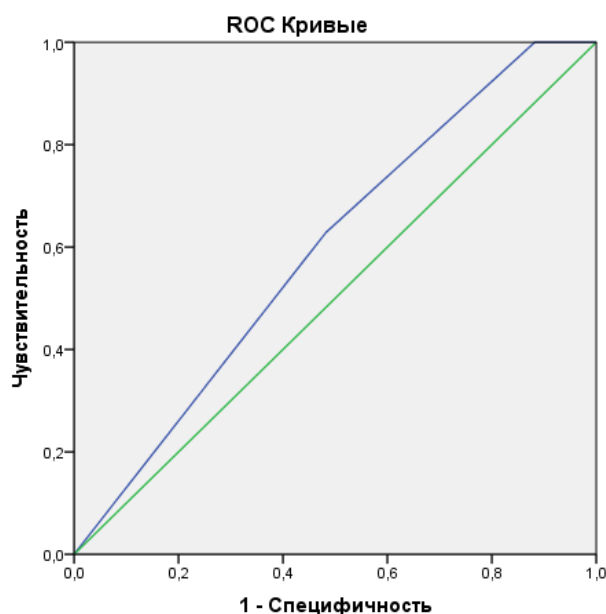


Рисунок 11 – ROC-кривая для глубины поражения стенки кишки

— уровень 50% вероятности возникновения события

— вероятность возникновения события в зависимости от наличия фактора риска

Таблица 14 – Площадь под ROC-кривой для глубины поражения

Область	Стандартная ошибка	Асимптотический 95 % доверительный интервал	
		Нижняя граница	Верхняя граница
0,595	0,054	0,488	0,702

Таблица 15 – Описательные статистики для гистологической структуры

		Гистологическая структура (дифференцировка)					всего	p
		высоко	умеренно	низко	муцин	перстеньев		
Не поражены	число	25	35	8	16	1	85	0,028
	%	29,4	41,2	9,4	18,8	1,2	100	
Поражены	число	5	11	2	15	2	35	
	%	14,3	31,4	5,7	42,9	5,7	100	
Всего	число	30	46	10	31	3	120	
	%	25	38,3	8,3	25,8	2,5	100	

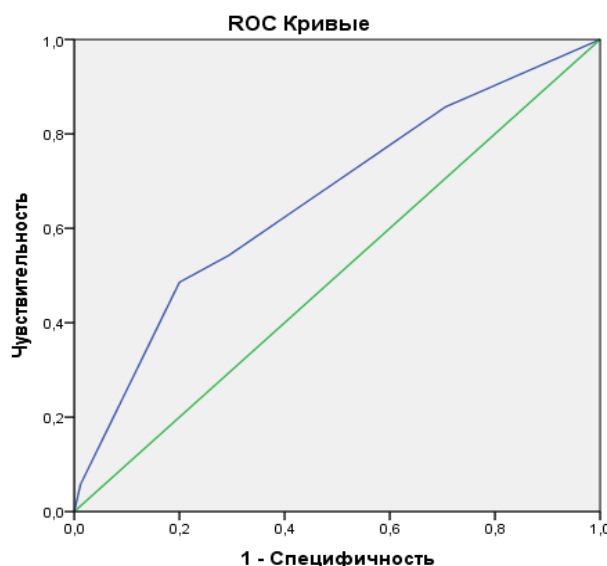


Рисунок 12 – ROC-кривая для гистологической структуры

— уровень 50 % вероятности возникновения события

— вероятность возникновения события в зависимости от наличия фактора риска

Обобщенные данные показателей ROC-анализа представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Площадь под ROC-кривой для гистологической структуры

Область	Стандартная ошибка	Асимптотический 95% доверительный интервал	
		Нижняя граница	Верхняя граница
0,661	0,056	0,551	0,771

Таблица 17 – 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 ЛЛ	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

Интерпретируя результаты, представленные в таблице 17, следует отметить, что самое высокое значение площади под кривой ($AUC=0,701$; ДИ= $0,598-0,804$) выявлено для переменной экстрамуральной сосудистой инвазии (EMVI-фактор).

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.

В таблице 18 представлены показатели логистической регрессии с достоверностью.

Таблица 18 – Показатели логистической регрессии

	Константа	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	p
Высота опухоли	-1,088	0,689	2,497	0,114
EMVI-фактор	1,490	0,492	9,174	0,002
Размер ЛЛ	0,422	0,2	4,460	0,035
Глубина поражения	0,358	0,422	0,720	0,396
Гистология	0,420	0,201	4,359	0,037
Константа	-3,297	1,820	3,281	0,070

Как видно из таблицы, в комплексной оценке высота опухоли и глубина поражения не имели статистически достоверного влияния на частоту латерального метастазирования в многофакторном анализе. Однако в ходе расчета модели нами были изучены все возможные комбинации, и было выявлено, что влияние высоты опухоли и глубины поражения хоть и не являются достоверными, однако усиливают прогностическую значимость модели. Поэтому они были учтены в качестве факторов риска.

Следующим шагом построено регрессионное уравнение, на основании которого выверена одиночная аналитическая шкала прогностических значений с оптимальной комбинацией между чувствительностью и специфичностью, определенными 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

$$Z=a_1x_{k1}+a_2x_{k2}+a_3x_{k3}+a_4x_{k4}+a_5x_{k5}+a_0$$

$a_1, a_2, \dots, a_n$ – 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

$$D = 1 / (1 + e^{(-1,088x_1 + 1,49x_2 + 0,422x_3 + 0,358x_4 + 0,42x_5 - 3,297)})$$

Ниже представлены данные ROC-анализа логистической регрессии.

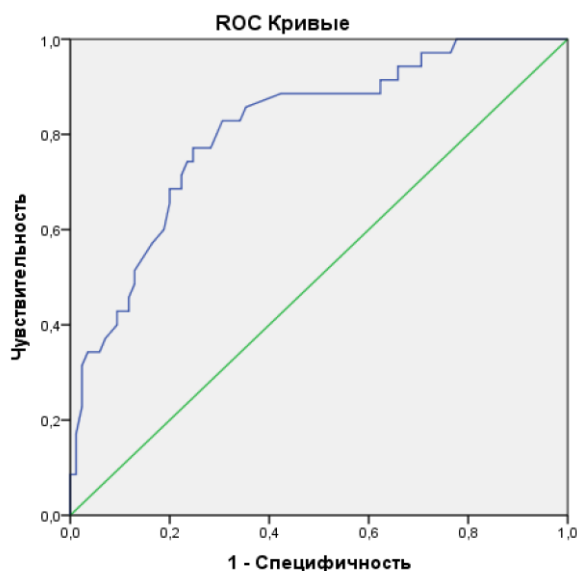


Рисунок 13 – ROC-кривая логистической регрессии

— 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, что соответствует хорошей модели.

Таблица 19 – Показатели ROC-кривой модели

Область	Стандартная ошибка	Асимптотический 95% доверительный интервал	
		Нижняя граница	Верхняя граница
0,811	0,043	0,727	0,894

На основании полученной модели нами разработана программа для электронно-вычислительной машины и получено свидетельство на интеллектуальную собственность (рисунок 14).



Рисунок 14 – Свидетельство об авторском праве на интеллектуальную собственность — программу для ЭВМ

В настоящее время в литературе не описано подобной модели оценки риска латерального метастазирования опухоли.

С целью выявления уровня точки отсечения (cut off – показатель регрессионного уравнения) с наиболее высокой чувствительностью и специфичностью нами был произведен анализ координатов кривой. В таблице 22 указаны показатели последней. Точкой отсечения при данной модели нами была выбрана величина равная 0,23, при которой чувствительность составила 82,9 %, а специфичность – 69,4 %.

Таблица 20 – Координаты кривой

Верно, если больше или равно	Чувствительность	Специфичность
0,2306199	0,829	0,318
0,2309642	0,829	0,306
0,2459571	0,771	0,282

3.3 Применение прогностической модели в практике

На основании полученных данных на ретроспективной группе пациентов, была проведена проспективная часть исследования, включавшая 50 пациентов. Как было указано ранее, тактика лечения всех пациентов обсуждалась на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме при первичном обращении в клинику. Каждый случай рака прямой кишки оценивался согласно предложенной модели на риск латерального метастазирования путем расчета по формуле. В случае получения значения $D \geq 0,23$ делали вывод о наличии высокого риска метастатического поражения ЛЛ, и пациенту проводилось расширенное хирургическое вмешательство (ТМЭ+ЛТЛД). В ситуации, когда первым этапом проводилась нХЛТ, на фоне которой ЛЛ «исчезал» по показаниям МРТ, ЛТЛД все равно выполнялась, так как, согласно нашим данным, у ряда пациентов, которым ЛТЛД выполняли после окончания неoadьювантного этапа лечения, были обнаружены метастатически пораженные ЛЛ. При значении $D < 0,23$ делали вывод о наличии низкого риска метастатического поражения ЛЛ, однако, из-за выявленного при МРТ малого таза увеличения ЛЛ, этим пациентам также проводилась ЛТЛД. Такой подход применялся, потому что в настоящее время показанием к выполнению ЛТЛД является увеличение размера ЛЛ по данным МРТ. Следовательно, по этическим соображениям мы не могли отказаться от расширения объема операции.

Таким образом были сформированы группа сравнения, включающая 20 пациентов, у которых, по данным МРТ, были увеличены ЛЛ, однако, согласно предложенной математической модели, риск поражения ЛЛ был низким, и

основная группа, включающая 30 пациентов, которым ЛТЛД была показана в связи с высоким риском поражения ЛЛ.

Такой подход позволил осуществить проверку предложенной модели прогнозирования поражения ЛЛ без нарушения этических принципов. В дополнение появилась возможность перекрестного анализа внутри группы, при котором мы могли сравнить частоту выявления латеральных метастазов с применением традиционных принципов и предложенной модели.

В таблице 21 представлены данные пациентов, у которых риск латерального метастазирования был высоким ($D \geq 0,23$).

Таблица 21 – Данные пациентов с высоким риском поражения ЛЛ

	E M V I	Высота опухоли (см)	Размер ЛЛ	cT	Гистология (дифференциро вка/муцин)	Показатель модели	Поражение ЛЛ (да/нет)
1	+	4	10	4	Высокодиф.	0,35	Нет
2	+	6	9	3	Умереннодиф.	0,36	Нет
3	+	4	15	2	Муцинпрод.	0,58	Да
4	+	5	9	3	Умереннодиф.	0,36	Да
5	+	10	18	4	Муцинпрод.	0,49	Да
6	+	4	12	4	Муцинпрод.	0,74	Да
7	+	0,5	12	3	Умереннодиф.	0,46	Да
8	+	5	12	3	Умереннодиф.	0,46	Да
9	+	1,5	0	4	Муцинпрод.	0,44	Да
10	+	6	6	3	Муцинпрод.	0,46	Да
11	+	4	14	4	Муцинпрод.	0,74	Да
12	+	4	12	3	Умереннодиф.	0,46	Нет
13	+	5	12	4	Муцинпрод.	0,74	Да
14	+	0,5	10	4	Муцинпрод.	0,65	Нет
15	+	0,5	7	4	Умереннодиф.	0,45	Да
16	+	6	6	3	Муцинпрод.	0,46	Нет
17	+	4	5	4	Умереннодиф.	0,34	Да
18	+	4	8	4	Умереннодиф.	0,45	Да
19	+	5	0	4	Умереннодиф.	0,26	Да
20	+	10	10	3	Муцинпрод.	0,31	Да
21	+	3,6	3	4	Перстневиднокл.	0,65	Нет
22	+	9	12	4	Низкодиф.	0,39	Да
23	+	5	5	4	Умереннодиф.	0,34	Нет
24	+	1	0	4	Умереннодиф.	0,26	Да
25	+	1	5	4	Умереннодиф.	0,35	Нет
26	+	5	5	4	Умереннодиф.	0,35	Да
27	+	1	0	4	Умереннодиф.	0,26	Нет
28	+	6	6	3	Муцинпрод.	0,46	Нет
29	+	9	12	3	Низкодиф.	0,31	Нет
30	+	5	12	4	Перстневиднокл.	0,55	Да

Поражение ЛЛ выявлено в 63,3 % наблюдений (19/30), что в два раза превышает как полученные на ретроспективной группе данные нашего исследования, так и опубликованные в литературе данные, касающиеся частоты выявляемости метастазов в латеральную группу лимфоузлов при раке прямой

кишки. Стоит отметить, что в 4 (13,3 %) наблюдениях из 30 ЛЛ не определялись на снимках МРТ. Это значит, что в случае применения традиционных принципов лечения этим пациентам ЛТЛД не была бы показана, и им провели бы нерадикальную операцию в объеме ТМЭ. В таблице 22 представлены данные пациентов, кому ЛТЛД выполнили, опираясь на данные предоперационного МРТ, однако, согласно предложенной нами модели, риск метастазирования был низким.

Таблица 22 – Данные пациентов с низким риском поражения ЛЛ

	Е М V I	Высота опухол и (см)	Разме р ЛЛ	сТ	Гистология (дифференциро вка/муцин)	Показатель модели	Поражен ие ЛЛ (да/нет)
1	+	2	5	3	Высокодиф.	0,19	Нет
2	+	8	5	4	Высокодиф.	0,1	Нет
3	+	10	8	3	Умереннодиф.	0,21	Нет
4	+	8	9	4	Умереннодиф.	0,16	Нет
5	+	9	9	3	Умереннодиф.	0,16	Нет
6	+	8	6	3	Муцинпрод.	0,22	Нет
7	+	8	8	3	Умереннодиф.	0,16	Нет
8	+	7	9	3	Высокодиф.	0,11	Нет
9	+	5	5	3	Высокодиф.	0,19	Нет
10	-	8	11	3	Муцинпрод.	0,13	Нет
11	-	3,5	12	4	Высокодиф.	0,11	Нет
12	+	4	8	2	Высокодиф.	0,2	Нет
13	+	8	8	3	Умереннодиф.	0,16	Нет
14	+	9	10	3	Высокодиф.	0,11	Нет
15	+	12	8	4	Умереннодиф.	0,21	Нет
16	-	4	7	4	Умереннодиф.	0,15	Нет
17	+	8	8	4	Умереннодиф.	0,21	Нет
18	+	5	4	3	Высокодиф.	0,19	Нет
19	-	5	12	3	Высокодиф.	0,11	Нет
20	+	9	8	4	Умереннодиф.	0,15	Нет

Во всех случаях, несмотря на увеличенные размеры ЛЛ, последние не были поражены. Мы предполагаем, что с увеличением числа пациентов данной группы у некоторых, несмотря на низкий (согласно разработанной прогностической модели) риск латерального метастазирования, поражение ЛЛ все-таки будет

встречаться. Однако даже в этом случае вероятность данного события будет значительно ниже, чем ложноположительные результаты МРТ-диагностики.

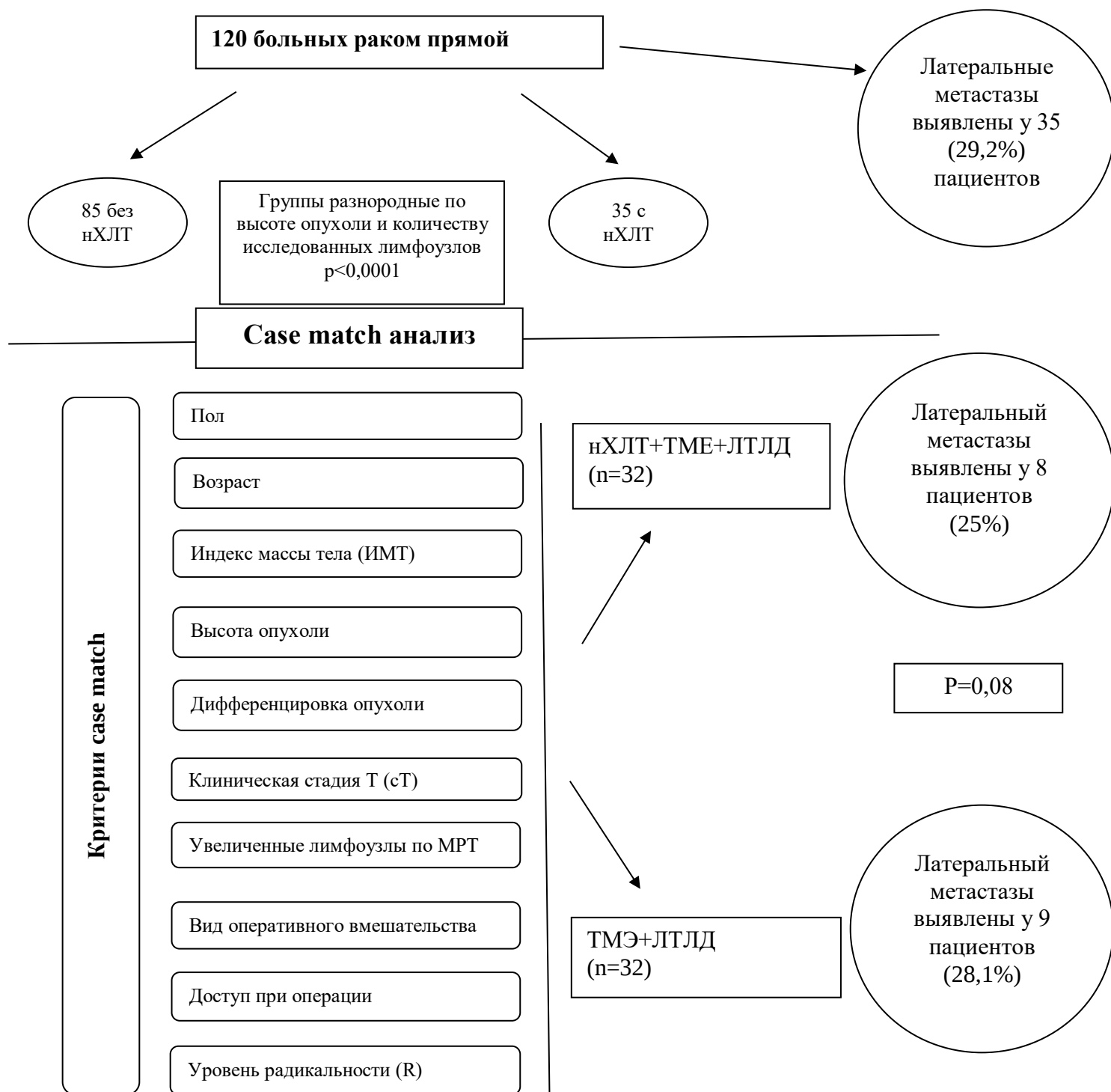
В случае, если бы нами был применен стандартный подход лечения указанных 50 пациентов, то есть выполнение ЛТЛД только тем пациентам, у кого были увеличенные ЛЛ, то ЛТЛД была бы сделана в 46 наблюдениях (у 4 пациентов ЛЛ по МРТ не определялись). Нами были бы получены пораженные ЛЛ в 16 наблюдениях, что составило бы 34,8 %, так как в основной группе в 3 наблюдениях в неувеличенных ЛЛ были обнаружены метастазы. Данный показатель сопоставим с частотой выявляемых пораженных ЛЛ (29,2 %) в ретроспективно оцененной группе пациентов (см. раздел 3.1), где прогностическая модель не была применена (35/120). Кроме этого, из 4 пациентов у троих (75 %), заведомо были бы «оставлены» пораженные ЛЛ, что несомненно ухудшило бы их онкологические прогнозы. Становится очевидно, что прогностическая модель дает возможность более точного прогнозирования риска поражения ЛЛ, а также помогает улучшить показатели отбора пациентов, которым ЛТЛД будет выполнена «по показаниям». Кроме того, данный подход даст возможность уменьшить число послеоперационных негативных последствий путем уменьшения частоты якобы напрасно выполненных расширенных диссекций. Предложенную модель условно можно считать «показанием» к выполнению ЛТЛД, однако, на наш взгляд, этот термин является некорректным, так как в нашей модели учитывается комплекс факторов, а не один фактор риска, и кроме того, специфичность метода составляет 69,4 %.

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ нХЛТ НА ЧАСТОТУ ПОРАЖЕНИЯ ЛАТЕРАЛЬНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ

Учитывая значительный накопленный опыт выполнения ЛТЛД как пациентам после нХЛТ, так и без нее, нами был проведен анализ влияния нХЛТ на частоту латерального метастазирования [123].

В нашем исследовании 35 пациентам перед хирургическим лечением была проведена нХЛТ, для 85 было использовано чисто хирургическое лечение. Формирование двух групп пациентов стало возможным благодаря тому, что на начальных этапах выполнения ЛТЛД, нХЛТ в качестве первого этапа лечения в стратегии нашей клиники не рассматривалась. В дальнейшем появились многочисленные публикации, подтверждающие позитивное влияние нХЛТ, и она была включена в стратегию лечения. При анализе двух групп пациентов — после нХЛТ и без нее — была выявлена статистически достоверная разница в высоте опухоли и количестве 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 Т (сТ), 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 каждой. 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, но им первым этапом проводился полный курс нХЛТ. Дизайн исследования схематично представлен ниже (схема № 1).

Схема 1



Общая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 23.

Таблица 23 – Общая характеристика исследуемых групп

Критерий	Контрольн ая группа	Группа сравнения	p
Пол			
м	16	16	1
ж	16	16	1
Возраст	54,7+/-2,4	55,4+/- 2,2	0,596
Индекс массы тела	25,2+/-0,76	25,2+/-0,87	0,628
Высота опухоли	4,9+/-0,41	4,9+/-0,43	0,650
Гистологическая дифференцировка опухоли			
G1	9	8	0,779
G2	21	17	0,209
G3	2	7	0,1
Стадия заболевания (сТ)			
сТ1	0	0	1
сТ2	2	2	1
сТ3	11	11	1
сТ4	19	19	1
Увеличенные лимфоузлы	32	32	1
Вид оперативного вмешательства			
Передняя резекция	1	3	0,306
Низкая передняя резекция	10	13	0,438
Брюшно-анальная резекция	6	9	0,525
Экстирпация	13	6	0,57
Эвисцерация малого таза	2	1	0,557
Доступ при операции			
Лапаротомия	20	26	0,098
Лапароскопия	9	4	0,123
Роботическая операция	3	2	0,644
Уровень радикальности			
R0	27	27	1,0
R1	5	4	0,721
R2	0	1	0,317

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 $33 \pm 2,9$ с нХЛТ ($p=0,336$). Общее число пораженных лимфоузлов в группах с проведением нХЛТ и ее отсутствием 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 с 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 с нХЛТ и без нее ($p=0,465$).

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 составил 25 и 2 лимфоузла соответственно. Максимальный размер ЛЛ, по данным МРТ, до нХЛТ составлял 30 мм, после проведения нХЛТ – 24 мм. В группе без проведения нХЛТ максимальный размер ЛЛ, по данным предоперационной МРТ, составил 24 мм.

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

В группе с 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 с проведением нХЛТ и без него составила $378,1 \pm 17,9$ мин и $327,2 \pm 15,6$ минут соответственно ($p=0,891$). Длительность лимфорреи в группах после нХЛТ и без нее 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 с и без нХЛТ.

Таблица 24 – Результаты исследования

Критерий		Контрольная группа (n=32)	Группа сравнения (n=32)	p
Объем кровопотери (мл).	Минимум	50	50	0,453
	Максимум	1300	2500	
	Среднее	432,8+/-60,1	507,8+/-88,2	
Продолжительность (мин)	Минимум	180	180	0,891
	Максимум	665	510	
	Среднее	378,1+/-17,9	327,2+/-15,6	
Длительность лимфорреи	Минимум	4	5	0,179
	Максимум	35	24	
	Среднее	12,9+/-1,2	11,1+/-0,8	
Общее число исследованных лимфоузлов	Минимум	10	12	0,336
	Максимум	98	83	
	Среднее	39,8+/-3,3	33+/-2,9	
Общее число пораженных лимфоузлов	Минимум	0	0	0,012
	Максимум	65	18	
	Среднее	7+/-2,5	3,5+/-0,9	
Общее число латеральных лимфоузлов	Минимум	0	2	0,086
	Максимум	57	25	
	Среднее	9,1+/-1,9	8,2+/-1,1	
Общее число пораженных латеральных лимфоузлов	Минимум	0	0	0,465
	Максимум	7	5	
	Среднее	0,5+/-0,23	0,65+/-0,25	
Размер ЛЛ до нХЛТ	Минимум	2	-	-
	Максимум	30	-	
	Среднее	9,87+/-6,5	-	
Размер ЛЛ перед операцией	Минимум	0	0	-
	Максимум	24	24	
	Среднее	6,78+/-5,3	9,9+/-6,5	
Трехлетняя выживаемость		89%	93%	0,076
Трехлетняя безрецидивная выживаемость		85%	90%	0,783

Анализ пятилетней выживаемости не проводился в связи с тем, что в контрольной группе, где хирургическому лечению предшествовала нХЛТ, число пациентов, переживших срок наблюдения в 5 лет, было критически низким (7 пациентов), что не дает возможности объективной оценки показателей выживаемости.

Из полученных результатов обращает на себя внимание тот факт, что была обнаружена статистически достоверная разница по общему числу пораженных лимфоузлов (восходящий+латеральный пути) в группе с 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 очевидно, что нХЛТ не уменьшает частоту поражения ЛЛ даже в случаях, когда ЛЛ уменьшался или вовсе исчезал, 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 на латеральные метастазы лучевого и хирургического компонентов лечения.

ГЛАВА 5. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

5.1 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. Стандартная ТМЭ стала рутинной операцией, при этом обучение хирургов проходит довольно быстро в связи с известными анатомическими ориентирами и понятной этапности операции. 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 наиболее частым неблагоприятным исходам относятся осложнения со стороны мочеполовой системы.

Структура послеоперационных осложнений представлена в таблице 25.

Таблица 25 – Структура послеоперационных осложнений в исследуемой и контрольной группах

Осложнение	Группа с ЛТЛД (n = 103)	%	Группа без ЛТЛД (n = 103)	%	P
Несостоятельность анастомоза	5	4,8	6	5,8	0,757
Нейрогенный мочевой пузырь	19	18,4	8	7,8	0,023
Ретракция стомы	0	0	1	0,97	0,316
Нагноение раны	4	3,9	3	2,9	0,701
Расхождение краев раны	5	4,8	1	0,97	0,097
Внутрибрюшное кровотечение	1	0,97	1	0,97	1
Пневмония	2	1,9	2	1,9	1
Некроз низведенной кишки	1	0,97	0	0	0,316
Тазовое лимфоцеле	1	0,97	0	0	0,316
Абсцесс латерального пространства	1	0,97	-	-	-
Ректовагинальный свищ	1	0,97	1	0,97	1
Ректовезикальный свищ	1	0,97	0	0	0,316
Пиелонефрит	1	0,97	0	0	0,316
Недержание мочи	2	1,9	2	1,9	1
Неврологические нарушения (невралгии)	11	10,7	5	4,9	0,118

Мы не сравнивали общее число послеоперационных осложнений в группах, так как у одного пациента зачастую наблюдалось более 1 осложнения, а в некоторых случаях — сочетание группы осложнений. Это связано с тем, что само осложнение может служить причиной возникновения других осложнений, поэтому и сравнение общего числа осложнений в группах является некорректным.

В нашем исследовании статистически достоверная разница наблюдалась только по частоте возникновения нейрогенного мочевого пузыря ($p=0,023$).

В 8 (33,3 %) наблюдениях в группе, где проводили 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 более чем у половины (7/11) пациентов была сформирована эпицистостома в связи с отказом от самокатетеризации.

В исследуемой группе 3 пациентам потребовалась повторная операция по поводу несостоятельности анастомоза, в остальных случаях несостоятельность заживала самостоятельно под прикрытием превентивной стомы и не требовала хирургического вмешательства. В случае абсцесса (1 наблюдение) латерального пространства проводилось дренирование под УЗИ-контролем. В одном случае выполнена лапароскопическая санация лимфоцеле. Стоит отметить, что данное осложнение произошло на этапе, когда латеральное пространство дренировалось отдельным дренажом. Все случаи расхождения краев раны были отмечены после БПЭ. При этом дополнительного хирургического пособия не потребовалось ни одному пациенту.

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

В той же группе 5 пациентам была выполнена операция по поводу несостоятельности анастомоза. Им формировалась петлевая колостома с промыванием отводящей петли от содержимого, с дальнейшим консервативным лечением. Одному пациенту был проведен лапароскопический гемостаз по поводу внутрибрюшного кровотечения.

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 времени операции, что является логичным, учитывая, что ЛТЛД с одной стороны в среднем занимает не менее 20 минут. Также была выявлена достоверная разница по времени пребывания в стационаре, но не было разницы по времени нахождения в реанимации. Данные представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Данные по продолжительности операции и срокам пребывания в стационаре и в реанимации

	Группа сравнения	Исследуемая группа	p
Продолжительность операции (мин.)	274,1 $\pm$ 70,5	353,4 $\pm$ 98,4	<0,001
Время пребывания в реанимации (сутки)	2,1 $\pm$ 0,6	2,3 $\pm$ 0,8	0,695
Время пребывания в стационаре (койко-дни)	16,9 $\pm$ 9,6	18,9 $\pm$ 6,6	0,038

В исследуемой группе максимальная длительность лимфорреи была 36 суток, средний срок составил 12,3 $\pm$ 5,8 суток, в группе сравнения максимально 20 дней, а в среднем 6,8 $\pm$ 3,8 дней.

В проспективной контрольной группе нарушение мочеиспускания встречалось в 4 наблюдениях (13,3 %). В группе сравнения это осложнение 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. Вторым значимым фактом является то, что если бы ЛТЛД не была выполнена пациентам с низким риском латерального метастазирования, то можно было бы избежать как минимум 2 тяжелых нарушений мочеиспускания.

5.2 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.

Пятилетняя общая выживаемость в исследуемой группе (ТМЭ+ЛТЛД) составила 92,5 %, в группе сравнения (ТМЭ) — 85,2 %. Разница была статистически незначимой, однако отмечалось улучшение выживаемости на 10 %. Также не было обнаружено статистически достоверной разницы в показателях пятилетней безрецидивной выживаемости. Данные представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Показатели выживаемости исследуемой группы и группы сравнения

	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 рисунках 15-16 представлены кривые общей и безрецидивной выживаемости исследуемой и группы сравнения.

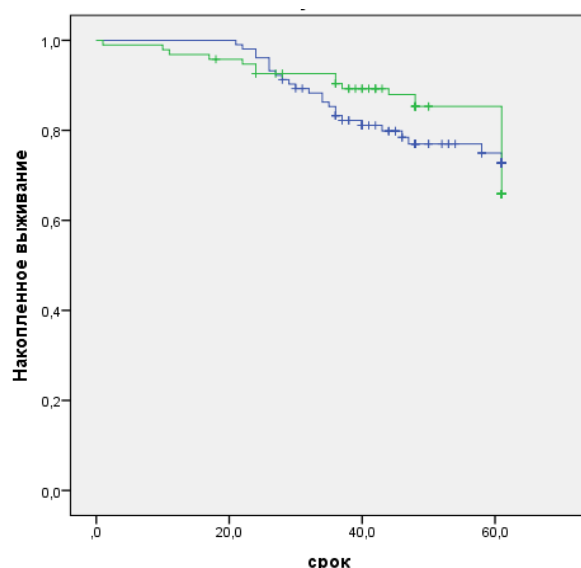


Рисунок 15 – Кривые общей выживаемости исследуемой группы и группы сравнения

- кривая общей выживаемости группы сравнения (ТМЭ)
- кривая общей выживаемости исследуемой группы (ТМЭ+ЛТЛД)

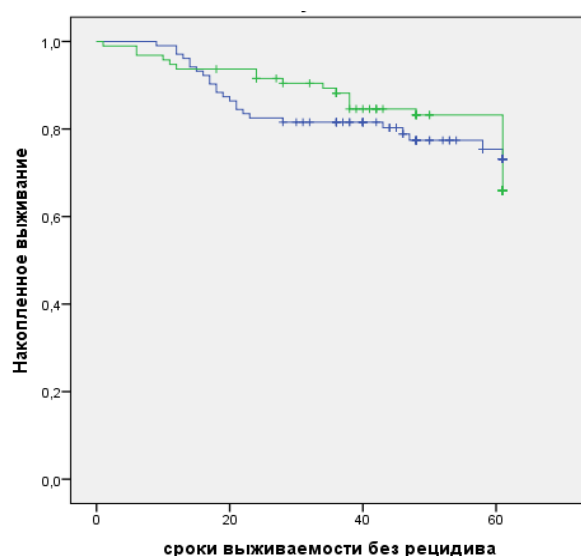


Рисунок 16 – Безрецидивная выживаемость исследуемой группы (ТМЭ+ЛТЛД) и группы сравнения (ТМЭ) (n=103)

- кривая безрецидивной выживаемости группы сравнения (ТМЭ)
- кривая безрецидивной выживаемости исследуемой группы (ТМЭ+ЛТЛД)

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 (мин. – 6 мес., макс. – 36). Суммарно отрицательный онкологический результат наблюдался у 22 пациентов (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 (мин. – 16 мес., макс. – 38 мес.). В одном наблюдении при сроке 22 месяца был обнаружен метастаз в ЛЛ с контрлатеральной 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 контрлатеральной стороны гистологический был подтвержден. 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, и 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 в сроки не менее 30 месяцев. В 3 наблюдениях были выявлены отдаленные метастазы в печени без признаков местного возврата.

В исследуемой группе в 80 % наблюдений с возвратом заболевания (12/15) причиной смерти являлось именно онкологическое заболевание, остальные трое умерли из-за инфаркта миокарда. В структуре причин смертности лидировали проблемы со стороны сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда – 8, ОНМК – 1, мезентериальный тромбоз – 1, причина смерти неизвестна – 3).

В группе сравнения 86,3 % пациентов с реализованным возвратом заболевания (19/22) умерли по причине онкологии, трое пациентов живы. Заболевания сердечно-сосудистой системы послужили причиной смерти 14 пациентов, один пациент умер от политравмы, причины смерти 4 пациентов неизвестны.

5.3 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 ($n = 103$), которым 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, согласно данным МРТ, увеличенный ЛЛ был только в одном наблюдении — до 7 мм, без признаков метастатического поражения. Данные факторов риска представлены в таблице 28.

Таблица 28 – Данные ретроспективной группы пациентов (группа сравнения) с высоким риском латерального метастазирования

	EMVI	Высота опухоли (см)	Размер ЛЛ	cT	Гистология	Показатель модели
1	+	5	0	4	Муцин	0,44
2	+	6	0	4	Умеренно	0,26
3	+	6	0	4	Низко	0,34
4	+	6	0	4	Умеренно	0,26
5	+	2,5	0	4	Умеренно	0,26
6	+	0,5	0	4	Умеренно	0,26
7	+	7	7	3	Муцин	0,31
8	+	6	0	4	Умеренно	0,26
9	+	0,5	0	3	Муцин	0,36
10	+	5	0	3	Муцин	0,36
11	+	4	0	3	Муцин	0,36
12	+	4	0	3	Муцин	0,36
13	+	4	0	3	Муцин	0,34
14	+	6	0	3	Муцин	0,36
15	+	1	0	4	Муцин	0,34
16	+	4	0	3	Муцин	0,36
17	+	2	0	4	Умеренно	0,26
18	+	5	0	4	Умеренно	0,26
19	+	2	0	4	Муцин	0,44
20	+	6	0	3	Муцин	0,36
21	+	6	0	3	Умеренно	0,27
22	+	5	0	4	Умеренно	0,34
23	+	5	0	3	Муцин	0,36
24	+	6	0	3	Муцин	0,36
25	+	2	0	2	Муцин	0,28
26	+	4	0	4	Муцин	0,44
27	+	5	0	4	Умеренно	0,26
28	+	6	0	4	Умеренно	0,26

У остальных 75 пациентов в ретроспективной группе сравнения риск латерального поражения оказался низкий.

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, с пациентами из исследуемой группы у кого были гистологически пораженные ЛЛ.

Пятилетняя выживаемость составила 38,1 % и 79,5 % соответственно, пятилетняя безрецидивная выживаемость была на уровне 20,7 % и 71,1 % соответственно. Разница по обоим показателям была статистически значимой. Результаты представлены в таблице 29.

Таблица 29 – Выживаемость пациентов группы с высоким риском латерального метастазирования и группы, где ЛЛ были поражены

	Группа с высоким риском латерального метастазирования (n = 28), %	Группа, где ЛЛ были поражены (n = 28), %	Log rank (Mantel-Cox)
Трехлетняя общая выживаемость	85,7	92,5	-
Трехлетняя безрецидивная выживаемость	55,7	82,1	0,009
Пятилетняя общая выживаемость	53,6	74,1	0,013
Пятилетняя безрецидивная выживаемость	40,9	71,1	0,021

На рисунке 17 представлены кривые выживаемости вышеупомянутых групп.

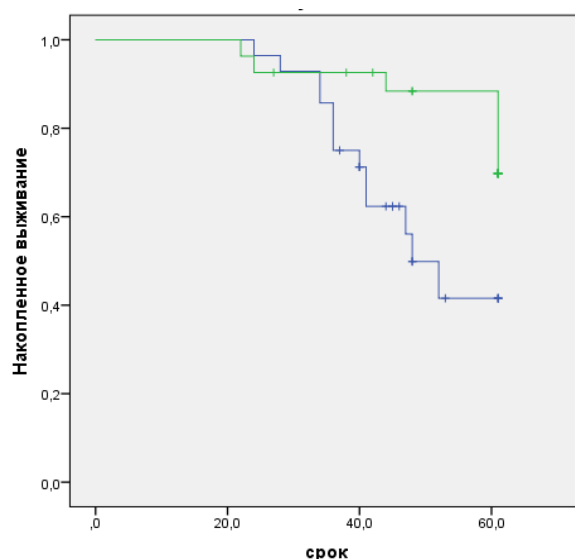


Рисунок 17 – Кривая общей выживаемости пациентов с высоким риском латерального метастазирования и с гистологически пораженными ЛЛ

_____ – кривая общей выживаемости пациентов ретроспективной группы сравнения с высоким риском латерального метастазирования, которым была выполнена только ТМЭ

_____ – кривая общей выживаемости группы пациентов с гистологически пораженными ЛЛ

На рисунке 18 представлены кривые безрецидивной выживаемости вышеупомянутых групп.

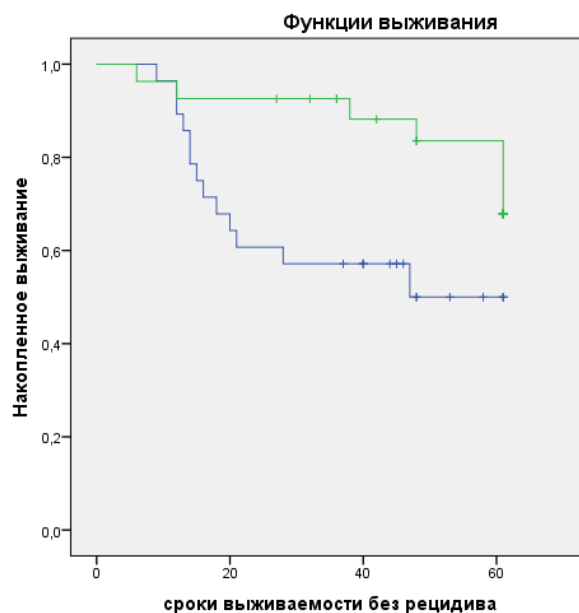


Рисунок 18 – Кривая безрецидивной выживаемости пациентов ретроспективной группы сравнения с высоким риском латерального метастазирования и исследуемой группы пациентов с гистологически пораженными ЛЛ

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

— кривая безрецидивной выживаемости 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 ($3,3 \pm 0,63$ – с низким риском, $7,6 \pm 1,6$ – с высоким риском латерального метастазирования; $p=0,02$) по этому показателю. Это еще раз подтверждает, что опухоли, имеющие обозначенные выше факторы риска, являются более «агрессивными» как минимум по вероятности лимфогенного распространения и негативному прогнозу по выживаемости.

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

В последующем 4 пациентам во время операции по поводу рецидива была выполнена ЛТЛД, и были обнаружены латеральные метастазы при гистологическом исследовании. У одного пациента данные 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.

ВЫВОДЫ

1. Поражение латеральных лимфатических узлов при раке прямой кишки встречается у трети пациентов при их размере более 6 мм и/или прорастании опухоли в боковую стенку таза.
2. Факторами риска поражения латеральных лимфоузлов являются высота опухоли ниже 6 см от края ануса, ее муцинозный характер, позитивная экстрамуральная венозная инвазия, глубина поражения кишечной стенки T3/T4, увеличение латеральных тазовых лимфоузлов.
3. При применении прогностической математической модели и получении значения риска латерального метастазирования больше 0,23, частота поражения латеральных лимфоузлов составляет 63,3 %, что в два раза выше по сравнению с традиционными методами диагностики.
4. нХЛТ достоверно снижает общее число пораженных лимфатических узлов и уменьшает размеры латеральных лимфоузлов, однако является недостаточной для полной их элиминации, и необходимо тотальную мезоректумэктомию дополнять латеральной тазовой лимфодиссекцией.
5. Пациенты с гистологически верифицированными пораженными латеральными лимфоузлами перенесшие латеральную тазовую лимфодиссекцию имеют достоверно лучше 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 опухоли в нижеампулярном отделе, положительная экстрамуральная венозная инвазия, инвазия стенки кишки T3/T4, муцинозный характер опухоли, независимо 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 на МРТ.
3. Решение о выполнении ЛТЛД должно быть принято по результатам первичной оценки опухоли независимо от проведения неoadъювантного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной причиной неудовлетворительных онкологических результатов лечения рака прямой кишки является лимфогенное распространение опухолевого процесса. Более века назад была описана модель лимфооттока от прямой кишки по трем направлениям — восходящему, нисходящему и латеральному путям. При этом установлено, что в зависимости от локализации опухоли в том или ином отделе прямой кишки пути лимфооттока могут отличаться. Латеральный путь метастазирования наиболее актуален для средне- и нижеампулярного отдела прямой кишки. Частота поражения латеральных лимфатических узлов при рутинном выполнении латеральной тазовой лимфодиссекции колеблется в пределах от 7 до 30 %. Одновременно, чем ниже расположена опухоль, тем большую актуальность приобретает латеральный путь. «Золотым стандартом» лечения рака прямой кишки в настоящее время является тотальная мезоректумэктомия. Однако данная техника обеспечивает санацию только восходящего коллектора, оставляя нетронутыми нисходящий и в особенности латеральный пути.

Отношения западных и восточных хирургов к латеральным лимфоузлам кардинально различаются. Первые считают, что латеральная тазовая лимфодиссекция не улучшает онкологических результатов лечения больных раком прямой кишки, а расширение объема операции приводит к увеличению интра- и послеоперационных осложнений. Результатом их рассуждений является предложенная ими нХЛТ как вариант первого этапа лечения. Безусловно, нХЛТ имеет позитивное влияние на опухолевый процесс, в первую очередь за счет увеличения количества сфинктеросохраняющих операций. Также показанием для назначения нХЛТ в качестве первого этапа лечения является положительная циркулярная граница резекции, наличие экстрамуральной венозной инвазии, местнораспространенный характер опухоли. Многие авторы отмечают, что нХЛТ улучшает возможности местного контроля заболевания.

Сторонники стратегии с неоадьювантным лечением также приводят в качестве аргумента тот факт, что на фоне химиотерапии происходит уменьшение размеров лимфоузлов, что может свидетельствовать об отсутствии в них метастазов.

Сторонники восточной школы, напротив, считают, что нХЛТ не способна обеспечить полную элиминацию пораженных латеральных лимфоузлов, приводя в качестве аргументов частоту поражения ЛЛ после нХЛТ у четверти пациентов. Они в качестве основного и в большинстве своем единственного метода лечения предлагают латеральную тазовую лимфодиссекцию. Обе группы хирургов демонстрируют примерно одинаковую пятилетнюю выживаемость и частоту местных рецидивов, однако вопрос о целесообразности расширения объема операции по сей день остается дискуссионным.

Нами был накоплен уникальный в своем роде опыт лечения больных раком прямой кишки. При сравнении однородных групп пациентов, перенесших ЛТЛД с проведением и без проведения нХЛТ нами 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 гарантирует отсутствие метастатического поражения латерального пространства.

В отношении латеральных лимфоузлов противоречия наблюдаются практически в каждом вопросе. А кому же показана ЛТЛД? В качестве показания к расширению операции различные авторы предлагают тот или иной фактор риска. Некоторые считают, что если ЛЛ поражаются чаще при низких раках, то именно при низких опухолях она и показана; другие берут в качестве ведущего признака поражения ЛЛ их размер по короткой оси; третьи считают, что решающее значение имеет глубина инвазии. Со временем большинство авторов пришло к мнению, что изолированно один или даже пара учтенных факторов не обеспечивают желаемого результата.

В качестве золотого стандарта диагностики рака прямой кишки принята МРТ. Однако чувствительность и специфичность лучевых методов диагностики оставляет желать лучшего, особенно по отношению к ЛЛ. Кроме того, встречаются

пациенты с опухолевыми депозитами, опухолевыми кластерами клеток в латеральных пространствах, которые попросту не могут быть диагностированы принятыми методами ввиду своих маленьких размеров. Это значит, что в практике будут встречаться пациенты, которым ЛТЛД выполнят необоснованно и пациенты, не получившие необходимого радикального лечения.

При анализе частоты поражения групп лимфоузлов по путям лимфооттока не было обнаружено статистически достоверной разницы по данному показателю применительно для восходящего пути метастазирования. Одновременно оказалось, что ЛЛ поражаются достоверно чаще, чем парааортальные, которые удаляются при стандартном хирургическом подходе.

Из вышеизложенного становится очевидным необходимость поиска новых подходов к диагностике пораженных ЛЛ.

С целью поиска именно этих решений нами был проведен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов, перенесших ЛТЛД. Для дальнейшего выявления онкологической целесообразности данного объема операции каждому пациенту была подобрана пара по принципу «случай-контроль» из группы пациентов, которым был выполнен традиционный объем хирургического вмешательства. В нашем исследовании при применении традиционных подходов к диагностике ЛЛ частота поражения последних была на уровне 29,7 %. Далее нами был проведен анализ отдельно каждого потенциально возможного фактора риска, с последующим проведением многофакторного анализа с помощью логистической регрессии. Нами было обнаружено, что наиболее агрессивными факторами, влияющими на латеральное метастазирование, являются высота опухоли, глубина инвазии, позитивная экстрамуральная венозная инвазия, размер ЛЛ, локализация опухоли. С помощью логистической регрессии была сформирована математическая модель расчета риска поражения ЛЛ при раке прямой кишки с чувствительностью 82,6 % и специфичностью 69,4 %.

С целью дальнейшей проверки предложенная модель прогнозирования риска была применена в проспективной части исследования. Все пациенты при первичном обращении в клинику оценивались согласно предложенной модели.

При обнаружении высокого риска латерального метастазирования независимо от данных МРТ по ЛЛ, пациенту выполнялась ЛТЛД. При этом в настоящее время показанием к ЛТЛД является увеличенный размер ЛЛ, из-за чего пациентам с низким риском, но с увеличенными ЛЛ, также выполняли расширенный объем операции. Это дало возможность проверить прогностическую модель, не нарушая этических принципов. Группу с низким риском сформировали 20 пациентов, у которых, согласно гистологическому исследованию, ни в одном наблюдении не были выявлены латеральные метастазы. В группу с высоким риском были включены 30 пациентов, и у 19 из них были обнаружены пораженные ЛЛ, что составило 63,3 %.

При сравнении выживаемости пациентов исследуемой группы и группы сравнения была выявлена статистически достоверная разница по показателям общей пятилетней и безрецидивной выживаемости. При этом на сроках 3 лет разница в показателях выживаемости не имела статистически достоверной разницы. Резкий спад выживаемости в более поздние сроки был связан с развитием местных рецидивов, которые в 2 раза чаще встречались в группе пациентов, которым ЛТЛД не была выполнена.

Также мы провели сравнение показателей выживаемости между группой пациентов с высоким риском латерального метастазирования, кому ЛТЛД не выполнялась, с группой, где были гистологически подтверждены латеральные метастазы. В результате была получена статистически достоверная разница.

Таким образом, применение прогностической модели риска поражения ЛЛ дает возможность выявить пораженные ЛЛ у 2/3 больных раком прямой кишки с высоким риском латерального метастазирования. Применение предлагаемого метода селекции пациентов даст возможность уменьшить количество выполняемых без реальной необходимости расширенных операций и, следовательно, их неблагоприятных последствий. Также увеличение частоты правильной диагностики пораженных ЛЛ несомненно приведет к улучшению онкологических результатов лечения, что и было доказано на ретроспективной группе пациентов.

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ТМЭ – тотальная мезоректумэктомия

ЛЛ – латеральный(е) лимфоузел (узлы)

ЛТЛД – латеральная тазовая лимфодиссекция

ТМЭ – тотальная мезоректумэктомия

нХЛТ – неoadъювантная химиолучевая терапия

CRM – циркулярная граница резекции

EMVI – экстрамуральная венозная инвазия

БПЭ – брюшно-промежностная экстирпация

БАР – брюшно-анальная резекция

ПРПК – передняя резекция прямой кишки

НПРПК – низкая передняя резекция прямой кишки

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Haggard F.A., Boushey R.P. Colorectal cancer epidemiology: Incidence, mortality, survival, and risk factors // Clinics in Colon and Rectal Surgery. 2009. Vol. 22, № 4.
2. Александров, В.Б. Колоректальный рак: в кн. Руководство по гастроэнтерологии / В.Б. Александров; под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. – Москва., 2010. – С.418-432.
3. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова М. – Москва., 2017. – 250 с.
4. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2014 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель. – Издательская группа РОНЦ. – Москва., 2016. – 217 с.
5. Avksentyeva M. Colorectal cancer in Russia // European Journal of Health Economics. 2009. Vol. 10, № SUPPL. 1.
6. Пророков В.В. Современные принципы диагностики и скрининга рака прямой кишки // Прак. онкол. 2002. Vol. 3, № 2. Р. 18–26.
7. Базин И.С. Рак толстой кишки-состояние проблемы // Российский медицинский журнал. 2003. Vol. 11, № 11. Р. 5–11.
8. Heald R.J., Husband E.M., Ryall R.D.H. The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? // British Journal of Surgery. 1982. Vol. 69, № 10.
9. Heald R.J. et al. Abdominoperineal excision of the rectum--an endangered operation. Norman Nigro Lectureship. // Diseases of the colon and rectum. 1997. Vol. 40, № 7.
10. Hida J.I. et al. Analysis of regional lymph node metastases from rectal carcinoma by the clearing method: Justification of the use of sigmoid colon in J-pouch construction after low anterior resection // Diseases of the Colon and Rectum. 1996. Vol. 39, № 11.
11. Glynne-Jones R. et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Annals of Oncology. 2017. Vol. 28.

12. Watanabe T. et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer // International Journal of Clinical Oncology. 2018. Vol. 23, № 1.
13. Тряпкин А.А. et al. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки // А.А. Тряпкин, Е.В. Артамонова, Л.В. Болотина, С.С. Гордеев, В.М. Моисеенко и др. //Злокачественные опухоли. Спецвып. 2016. Vol. 4, № 2. Р. 248–265.
14. Glimelius B., Pahlman L., Cervantes A. ESMO Guidelines Working Group. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010;82(6):130-136.
15. Glynne-Jones R, Nothover J.M., Cervantes A. ESMO Guidelines Working Group. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010 Vol. 87, №5. 137-146.
16. Пророков В.В., Залит Н.Ю. Диагностика и лечение больных колоректальным раком // Вместе против рака . 2005. Vol. 3. Р. 3–5.
17. Heald R.J., Karanjia N.D. Results of radical surgery for rectal cancer // World Journal of Surgery. 1992. Vol. 16, № 5.
18. Александров, В.Б. Рак прямой кишки. / В.Б. Александров. – М., Вузовская кника, 2001. – 207 с.
19. Кныш, В.И. Рак ободочной и прямой кишки. / В.И. Кныш. – М., 1997. – 300 с.
20. Перегожин, Е.В. Подвздошнотазовая лимфодиссекция при раке прямой кишки Duces С. / Е.В. Перегожин, С.Н. Петров, А.А. Хватов// По материалам протокола 453 заседания Научного общества онкологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области, 31 марта 2005.
21. Кныш, В.И. Комбинированное и комплексное лечение рака прямой кишки. / В.И. Кныш, Г.В. Бондарь, Б.М. Алиев, Ю.А. Барсуков. – Москва.: 1990. – 160 с.
22. Ильин К.С. Роль и место аорто-подвздошно-тазовой лимфодиссекции в хирургическом лечении больных раком прямой кишки, дис. канд. мед. наук:14.00.27/Ильин Константин Сергеевич. – Санкт-Петербург., 2007. – 148 с.

23. Miles W.E. A method of performing abdominoperineal resection for carcinoma of rectum and of terminal portion of pelvic colon // *Lancet*, 1908. Vol.2. p. 1812-1813.
24. Takahashi T. et al. The Lymphatic Spread of Rectal Cancer and the Effect of Dissection: Japanese Contribution and Experience // *Rectal Cancer Surgery*. 1997.
25. Перегожин Е.В. подвздошно-тазовая лимфодиссекция при раке прямой кишки . 2002. Vol. 161, № 5. P. 43–47.
26. Яицкий, Н.А. Опухоли толстой кишки. / Н.А. Яицкий, В.М. Седов, С.В. Васильев. – Москва. МЕДпресс-информ. – 2004. – 256 с.
27. Воробьев Г.И., Одарюк Т.С., Шельгин Ю.А. Диагностика и лечение рака толстой кишки // *Русский медицинский журнал*. 1998. Vol. 6, № 19. P. 1244–1256.
28. Ueno H. et al. Clinicopathological study of intrapelvic cancer spread to the iliac area in lower rectal adenocarcinoma by serial sectioning // *British Journal of Surgery*. 1999. Vol. 86, № 12.
29. Fujita S. et al. Lateral pelvic lymph node dissection for advanced lower rectal cancer // *British Journal of Surgery*. 2003. Vol. 90, № 12.
30. Miscusi G., Masoni L., Montori A. Endoscopic lymphoscintigraphy - A new tool for target surgery of rectal cancer // *Surgical Endoscopy*. 1987. Vol. 1, № 2.
31. SAUER I., BACON H.E. A new approach for excision of carcinoma of the lower portion of the // *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1952. Vol. 95, № 2.
32. Yagi R. et al. Clinical Significance of Extramural Tumor Deposits in the Lateral Pelvic Lymph Node Area in Low Rectal Cancer: A Retrospective Study at Two Institutions // *Annals of Surgical Oncology*. 2016. Vol. 23.
33. Kobayashi H. et al. Outcomes of surgery alone for lower rectal cancer with and without pelvic sidewall dissection // *Diseases of the Colon and Rectum*. 2009. Vol. 52, № 4.
34. Christou N. et al. Prevalence of Metastatic Lateral Lymph Nodes in Asian Patients with Lateral Lymph Node Dissection for Rectal Cancer: A Meta-analysis // *World Journal of Surgery*. 2021. Vol. 45, № 5.
35. Kinugasa T. et al. Lateral lymph-node dissection for rectal cancer: Meta-analysis of all 944 cases undergoing surgery during 1975-2004 // *Anticancer Research*. 2013. Vol. 33, № 7.

36. Дедков И.П., Зыкина М.А. Экстирпация прямой кишки по поводу рака с аортовое-подвздошно-тазовой лимфаденэктомией // Хирургия. 1975. Vol. 2. P. 90–93.
37. Капилляр Л.Л. et al. Применение клиринга удаленного препарата для оценки заинтересованности в опухолевый процесс лимфатической системы при раке нижнеампулярного отдела прямой кишки // тезисы докл.науч.конф. . 2000. P. 225–227.
38. Царьков П.В., Воробьев Г.И., Одарюк Т.С. Место и роль расширенной аортовое-подвздошно-тазовой лимфаденэктомии в лечении рака нижнеампулярного отдела прямой кишки // Практическая онкология . 2002. Vol. 3, № 2. P. 82–92.
39. Луцевич О.Э., Александров В.Б., Царанов К.Н. Оценка результатов эндоскопической экстирпация прямой кишки с расширенной лимфодиссекцией // Эндоскопическая хирургия . 2007. Vol. 3. P. 3–10.
40. Пучков К.В., Хубезов Д.А. Лапароскопическая лимфаденэктомия при раке прямой кишки // Эндоскопическая хирургия . 2007. Vol. 3. P. 3–7.
41. Dukes C.E. Cancer of the rectum: An analysis of 1000 cases // The Journal of Pathology and Bacteriology. 1940. Vol. 50, № 3.
42. Watanabe T. et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer // International Journal of Clinical Oncology. 2015. Vol. 20, № 2.
43. Yamamoto Y. et al. Clinicopathological Characteristics of Skipping Lymph Node Metastases in Patients with Colorectal Cancer // Japanese Journal of Clinical Oncology. 1998. Vol. 28, № 6.
44. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer, ed. 7 BT - TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer, ed. 7 // TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer, ed. 7. 2009.
45. Царанов К.Н. Совершенствование эндовидеохирургической лимфодиссекции при лечении рака нижнеампулярного отдела прямой кишки: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Царанов Константин Николаевич. – М. 2008. – 131 с.

46. Lu Y. et al. Identification of metastatic lymph nodes in MR imaging with faster region-based convolutional neural networks // *Cancer Research*. 2018. Vol. 78, № 17.
47. Rodriguez M et al. The accuracy of endorectal ultrasound in the preoperative staging of rectal cancer // *Eur. Radio*. 1999. Vol. 9, № 4. P. 399–400.
48. Gall T.M.H. et al. Mini-probe ultrasonography for the staging of colon cancer: A systematic review and meta-analysis // *Colorectal Disease*. 2014. Vol. 16, № 1.
49. Dighe S. et al. Diagnostic precision of CT in local staging of colon cancers: A meta-analysis // *Clinical Radiology*. 2010. Vol. 65, № 9.
50. Al-Sukhni E. et al. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: A systematic review and meta-analysis // *Annals of Surgical Oncology*. 2012. Vol. 19, № 7.
51. Al-Sukhni E. et al. Do MRI reports contain adequate preoperative staging information for end users to make appropriate treatment decisions for rectal cancer? // *Annals of Surgical Oncology*. 2013. Vol. 20, № 4.
52. Kobayashi H. et al. Diagnostic Performance of Multidetector Row Computed Tomography for Assessment of Lymph Node Metastasis in Patients with Distal Rectal Cancer // *Annals of Surgical Oncology*. 2015. Vol. 22, № 1.
53. Kim D.J. et al. Nodal staging of rectal cancer: High-resolution pelvic MRI versus 18F-FDGPET/CT // *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2011. Vol. 35, № 5.
54. Gabriel W.B., Dukes C., Bussey H.J.R. Lymphatic spread in cancer of the rectum // *British Journal of Surgery*. 1935. Vol. 23, № 90.
55. Lord A.C. et al. Can extranodal tumour deposits be diagnosed on MRI? Protocol for a multicentre clinical trial (the COMET trial) // *BMJ Open*. 2020. Vol. 10, № 10.
56. Nagtegaal I.D. et al. Tumor deposits in colorectal cancer: Improving the value of modern staging-a systematic review and meta-analysis // *Journal of Clinical Oncology*. 2017. Vol. 35, № 10.
57. Tanishima H. et al. Lateral lymph node metastasis in a patient with T1 upper rectal cancer treated by lateral lymph node dissection: a case report and brief literature review // *Surgical Case Reports*. 2017. Vol. 3, № 1.

58. Sugihara K. et al. Indication and benefit of pelvic sidewall dissection for rectal cancer // *Diseases of the Colon and Rectum*. 2006. Vol. 49, № 11.
59. Lu Y.Y. et al. A systematic review and meta-analysis of pretherapeutic lymph node staging of colorectal cancer by 18F-FDG PET or PET/CT // *Nuclear Medicine Communications*. 2012. Vol. 33, № 11.
60. Троицкий А.А. Расширенная латеральная лимфаденэктомия в лечении рака нижнеампулярного отдела прямой кишки: дис. ... канд. мед. наук:14.01.17/ Троицкий Алексей Александрович. – М., 2007. – 124с.
61. Ueno M. et al. Incidence and prognostic significance of lateral lymph node metastasis in patients with advanced low rectal cancer // *British Journal of Surgery*. 2005. Vol. 92, № 6.
62. Кулушев, В.М. Рецидивы рака прямой кишки после хирургического и комбинированного лечения (факторы риска и пути профилактики): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Кулушев Вадим Маратович. – М., 2010. – 24с.
63. Ishihara S. et al. Oncological outcomes of lateral pelvic lymph node metastasis in rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy // *Diseases of the Colon and Rectum*. 2017. Vol. 60, № 5.
64. Matsuda T. et al. Outcomes and prognostic factors of selective lateral pelvic lymph node dissection with preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer // *International Journal of Colorectal Disease*. 2018. Vol. 33, № 4.
65. Ishihara S. et al. Oncological benefit of lateral pelvic lymph node dissection for rectal cancer treated without preoperative chemoradiotherapy: a multicenter retrospective study using propensity score analysis // *International Journal of Colorectal Disease*. 2016. Vol. 31, № 7.
66. Compton C.C. Colorectal carcinoma: Diagnostic, prognostic, and molecular features // *Modern Pathology*. 2003. Vol. 16, № 4.
67. Hyngstrom J.R. et al. Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: Analysis from the National Cancer Data Base // *Annals of Surgical Oncology*. 2012. Vol. 19, № 9.

68. Langner C. et al. Mucinous differentiation in colorectal cancer - indicator of poor prognosis // *Histopathology*. 2012. Vol. 60, № 7.
69. Nagtegaal I. et al. Morphological changes in tumour type after radiotherapy are accompanied by changes in gene expression profile but not in clinical behaviour // *Journal of Pathology*. 2004. Vol. 204, № 2.
70. Kanemitsu Y. et al. Survival after curative resection for mucinous adenocarcinoma of the colorectum // *Diseases of the Colon and Rectum*. 2003. Vol. 46, № 2.
71. Papadopoulos V.N. et al. Prognostic significance of mucinous component in colorectal carcinoma // *Techniques in Coloproctology*. 2004. Vol. 8, № SUPPL. 1.
72. Kim M.J. et al. Accuracy in differentiation of mucinous and nonmucinous rectal carcinoma on MR imaging // *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2003. Vol. 27, № 1.
73. Sengul N. et al. Effects of radiotherapy on different histopathological types of rectal carcinoma // *Colorectal Disease*. 2006. Vol. 8, № 4.
74. Dev K., Veerenderkumar K. v., Krishnamurthy S. Incidence and Predictive Model for Lateral Pelvic Lymph Node Metastasis in Lower Rectal Cancer // *Indian Journal of Surgical Oncology*. 2018. Vol. 9, № 2.
75. Akiyoshi T. et al. Indications for Lateral Pelvic Lymph Node Dissection Based on Magnetic Resonance Imaging Before and After Preoperative Chemoradiotherapy in Patients with Advanced Low-Rectal Cancer // *Annals of Surgical Oncology*. 2015. Vol. 22.
76. INOUE Y. et al. Clinical significance of enlarged lateral pelvic lymph nodes before and after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer // *Molecular and Clinical Oncology*. 2016. Vol. 4, № 6.
77. Soulières D. et al. KRAS Mutation Testing in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer with Anti-EGFR Therapies // *Current Oncology*. 2010. Vol. 17, № 11.
78. Huguenot N. et al. Modern Treatment of Rectal Cancer Closes the Gap Between Common Adenocarcinoma and Mucinous Carcinoma // *Annals of Surgical Oncology*. 2015. Vol. 22, № 8.

79. Yu S.K.T. et al. Magnetic resonance imaging defined mucinous rectal carcinoma is an independent imaging biomarker for poor prognosis and poor response to preoperative chemoradiotherapy // *European Journal of Cancer*. 2014. Vol. 50, № 5.
80. Oberholzer K. et al. Rectal cancer: Assessment of response to neoadjuvant chemoradiation by dynamic contrast-enhanced MRI // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2013. Vol. 38, № 1.
81. Shin U.S. et al. Mucinous rectal cancer: Effectiveness of preoperative chemoradiotherapy and prognosis // *Annals of Surgical Oncology*. 2011. Vol. 18, № 8.
82. Rullier A. et al. Impact of colloid response on survival after preoperative radiotherapy in locally advanced rectal carcinoma // *American Journal of Surgical Pathology*. 2005. Vol. 29, № 5.
83. Kusters M. et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial // *European Journal of Surgical Oncology*. 2010. Vol. 36, № 5.
84. Kim T.H. et al. Lateral lymph node metastasis is a major cause of locoregional recurrence in rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy and curative resection // *Annals of Surgical Oncology*. 2008. Vol. 15, № 3.
85. Malakorn S. et al. Who Should Get Lateral Pelvic Lymph Node Dissection after Neoadjuvant Chemoradiation? // *Diseases of the Colon and Rectum*. 2019. Vol. 62, № 10.
86. Ahmadi N. et al. Is neoadjuvant chemoradiotherapy sufficient in patients with advanced rectal malignancy and positive extra-mesorectal lateral lymph nodes? // *Colorectal Disease*. 2020. Vol. 22, № 6.
87. Liang J.T. Technical feasibility of laparoscopic lateral pelvic lymph node dissection for patients with low rectal cancer after concurrent chemoradiation therapy // *Annals of Surgical Oncology*. 2011. Vol. 18, № 1.
88. Dharmarajan S. et al. Clinically Enlarged Lateral Pelvic Lymph Nodes Do Not Influence Prognosis after Neoadjuvant Therapy and TME in Stage III Rectal Cancer // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2011. Vol. 15, № 8.

89. Akiyoshi T. et al. Selective lateral pelvic lymph node dissection in patients with advanced low rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy based on pretreatment imaging // *Annals of Surgical Oncology*. 2014. Vol. 21, № 1.
90. Gibson K.M. et al. Mural and extramural venous invasion and prognosis in colorectal cancer // *Diseases of the Colon and Rectum*. 2014. Vol. 57, № 8.
91. Siddiqui M.R.S. et al. A meta-analysis comparing the risk of metastases in patients with rectal cancer and MRI-detected extramural vascular invasion (mrEMVI) vs mrEMVI-negative cases // *British Journal of Cancer*. 2017. Vol. 116, № 12.
92. Chand M. et al. The prognostic significance of postchemoradiotherapy high-resolution MRI and histopathology detected extramural venous invasion in rectal cancer // *Annals of Surgery*. 2015. Vol. 261, № 3.
93. Jhaveri K.S. et al. MRI detection of extramural venous invasion in rectal cancer: Correlation with histopathology using elastin stain // *American Journal of Roentgenology*. 2016. Vol. 206, № 4.
94. Young P.E. et al. Early detection of colorectal cancer recurrence in patients undergoing surgery with curative intent: Current status and challenges // *Journal of Cancer*. 2014. Vol. 5, № 4.
95. McClelland D., Murray G.I. A comprehensive study of extramural venous invasion in colorectal cancer // *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10, № 12.
96. Dawson H. et al. Optimizing the detection of venous invasion in colorectal cancer: The Ontario, Canada, experience and beyond // *Frontiers in Oncology*. 2014. Vol. 4, № NOV.
97. Betge J. et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: Prognostic significance and quality of pathology reporting // *Cancer*. 2012. Vol. 118, № 3.
98. Dirschmid K. et al. Absence of extramural venous invasion is an excellent predictor of metastasis-free survival in colorectal carcinoma stage II - A study using tangential tissue sectioning // *Journal of Clinical Pathology*. 2012. Vol. 65, № 7.
99. Chen S. et al. The prognostic value of MRI-detected extramural vascular invasion (mrEMVI) for rectal cancer patients treated with neoadjuvant therapy: a meta-analysis // *European Radiology*. 2021. Vol. 31, № 12.

100. Bae J.S. et al. Prognostic value of MRI in assessing extramural venous invasion in rectal cancer: multi-readers' diagnostic performance // *European Radiology*. 2019. Vol. 29, № 8.
101. Wo J.Y. et al. Radiation Therapy for Rectal Cancer: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline // *Practical Radiation Oncology*. 2021. Vol. 11, № 1.
102. Dawson H. et al. A review of current challenges in colorectal cancer reporting // *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2019. Vol. 143, № 7.
103. Tan J.J. et al. Prognostic Importance of MRI-Detected Extramural Venous Invasion in Rectal Cancer: A Literature Review and Systematic Meta-Analysis // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2021. Vol. 111, № 2.
104. Fujita S. et al. Postoperative morbidity and mortality after mesorectal excision with and without lateral lymph node dissection for clinical stage II or stage III lower rectal cancer (JCOG0212): Results from a multicentre, randomised controlled, non-inferiority trial // *The Lancet Oncology*. 2012. Vol. 13, № 6.
105. Numata M. et al. Lateral lymph node dissection for mid-to-low rectal cancer: is it safe and effective in a practice-based cohort? // *BMC Surgery*. 2021. Vol. 21, № 1.
106. Cheng H. et al. Lateral lymph node dissection with radical surgery versus single radical surgery for rectal cancer: A meta-analysis // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2011. Vol. 12, № 10.
107. Глушков Н.И. et al. Современные методы профилактики и коррекции атонии мочевого пузыря при хирургическом лечении рака прямой кишки // *Российский онкологический журнал* . 2000. Vol. 2. P. 16–18.
108. Mori T., Takahashi K., Yasuno M. Radical resection with autonomic nerve preservation and lymph node dissection techniques in lower rectal cancer surgery and its results: The impact of lateral lymph node dissection // *Langenbeck's Archives of Surgery*. 1998. Vol. 383, № 6.
109. Moriya Y. et al. Nerve-sparing surgery with lateral node dissection for advanced lower rectal cancer // *European Journal of Cancer*. 1995. Vol. 31, № 7–8.
110. Tsarkov P. et al. Step-by-step robotic lateral lymph node dissection for rectal cancer - a video vignette // *Colorectal Disease*. 2021. Vol. 23, № 11.

111. Georgiou P. et al. Extended lymphadenectomy versus conventional surgery for rectal cancer: a meta-analysis // *The Lancet Oncology*. 2009. Vol. 10, № 11.
112. Kusters M. et al. Origin of presacral local recurrence after rectal cancer treatment // *British Journal of Surgery*. 2010. Vol. 97, № 10.
113. Kusters M. et al. A comparison between the treatment of low rectal cancer in Japan and the Netherlands, focusing on the patterns of local recurrence // *Annals of Surgery*. 2009. Vol. 249, № 2.
114. Ogura A. et al. Neoadjuvant (chemo)radiotherapy with total mesorectal excision only is not sufficient to prevent lateral local recurrence in enlarged nodes: Results of the multicenter lateral node study of patients with low ct3/4 rectal cancer // *Journal of Clinical Oncology*. 2019. Vol. 37, № 1.
115. Ueno H. et al. Potential prognostic benefit of lateral pelvic node dissection for rectal cancer located below the peritoneal reflection // *Annals of Surgery*. 2007. Vol. 245, № 1.
116. Akiyoshi T. et al. Results of a Japanese nationwide multi-institutional study on lateral pelvic lymph node metastasis in low rectal cancer: Is it regional or distant disease? // *Annals of Surgery*. 2012. Vol. 255, № 6.
117. Quadros C.A. et al. Metastases to retroperitoneal or lateral pelvic lymph nodes indicated unfavorable survival and high pelvic recurrence rates in a cohort of 102 patients with low rectal adenocarcinoma // *Journal of Surgical Oncology*. 2012. Vol. 106, № 6.
118. Sato H. et al. Who can get the beneficial effect from lateral lymph node dissection for Dukes C rectal carcinoma below the peritoneal reflection? // *Diseases of the Colon and Rectum*. 2006. Vol. 49, № SUPPL. 1.
119. Shirouzu K. et al. Total Mesorectal Excision, Lateral Lymphadenectomy and Autonomic Nerve Preservation for Lower Rectal Cancer: Significance in the Long-term Follow-up Study // *Kurume Medical Journal*. 2001. Vol. 48, № 4.
120. Давыдов М.И., Расулов А.О., Гордеев С.С. Аорто-подвздошно-тазовая лимфодиссекция в хирургическом и комбинированном лечении больных раком прямой кишки: воображение Востока и разум Запада. // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2013. Vol. 24, № 4. P. 3–11.

121. 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.
122. 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.
123. Царьков П. В., Бабаджанян А. Р., Балабан В. В., Хусаинов А. Р., Сидорова Л. В., Шломина А. М. Влияние неoadъювантной химиолучевой терапии на латеральные тазовые лимфатические узлы у больных раком прямой кишки. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2021; 16(4):387-391.