

На правах рукописи



Балабан Владимир Владимирович

**Выбор оптимального объема лимфодиссекции при II–III стадии рака
ободочной кишки**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2024

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

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Царьков Петр Владимирович

Официальные оппоненты:

Захаренко Александр Анатольевич – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии факультета послевузовского образования, заведующий кафедрой

Невольских Алексей Алексеевич – доктор медицинских наук, доцент Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по лечебной работе

Половинкин Вадим Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, отделение колопроктологии, заведующий отделением

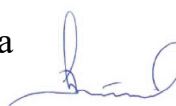
Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «28» ноября 2024 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.15 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук



Ветшев Федор Петрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рак ободочной кишки занимает 5 место в мире по количеству впервые выявленных случаев заболевания и 6 место по количеству причин смерти среди опухолей различных локализаций (Bray F. et al., 2024). Причины развития колоректального рака variabelны (Башеев В.Х. и соавт., 2016). Главным методом лечения больных раком ободочной кишки является хирургический (Федянин М.Ю. и соавт., 2023). Первая успешная операция была проведена в Германии более 150 лет назад (Gussenbauer C., 1879). В те годы особенно остро стояли вопросы послеоперационных инфекционных осложнений и летальности, поэтому основной задачей хирургии того времени было улучшение непосредственных результатов лечения.

В 1909 году J.K. Jamieson и J.F. Dobson проводили эксперименты на трупах – вводили берлинскую лазурь в стенку толстой кишки и наблюдали, как краситель распространяется по лимфатическим сосудам и окрашивает регионарные лимфатические узлы (Jamieson J.K., Dobson J.F., 1909). Они подразделили их на параколические, эпиколические, промежуточные и главные (апикальные). В своих работах J.K. Jamieson и J.F. Dobson подтвердили, что стремление хирургов того времени к улучшению непосредственных результатов лечения заставляло их игнорировать онкологический аспект (лимфодиссекцию).

В Японии вопрос радикального удаления опухоли получил развитие спустя 70 лет после публикации J.K. Jamieson и J.F. Dobson (Dennohuke J., 1983). Прежде всего обсуждалось удаление первичной опухоли и всех регионарных лимфоузлов – параколических, промежуточных и апикальных. В соответствии с упомянутым подразделением лимфоузлов на группы, лимфодиссекция была классифицирована как D1, D2 и D3. Для II–III стадии рака ободочной кишки была рекомендована D3-лимфодиссекция (Hashiguchi Y. et al., 2019). С учетом того, что публикации авторов из Японии были переведены на английский язык и стали доступными в англоязычной литературе только спустя 15 лет, на Западе впервые заговорили о

расширении объемов лимфодиссекции в 2003 году (Toyota S. et al., 1995; Hohenberger W. et al., 2003). В 2009 году была опубликована статья по стандартизации хирургического лечения рака ободочной кишки (Hohenberger W. et al., 2009). Предложенная операция получила название в виде аббревиатуры CME+CVL (полная мезоколектomia с центральной перевязкой сосудов).

Несмотря на схожесть японской D3-лимфодиссекции и европейской CME+CVL, существует ряд отличий между ними (West N.P. et al., 2012). Так, продольный хирургический клиренс при D3-лимфодиссекции подразумевает сегментарные резекции ободочной кишки в зависимости от сосудов, питающих опухоль. Альтернативным методом является отступ на 10 см в проксимальном и дистальном направлении от опухоли. В европейском подходе принято выполнять гемиколэктомию либо субтотальную резекцию ободочной кишки (Hohenberger W. et al., 2009). Анатомические границы апикальных лимфоузлов по нижней брыжеечной артерии представлены для D3-лимфодиссекции, в концепции CME+CVL вместо этого описано лишь правило перевязки нижней брыжеечной артерии в 1 см от ее основания (Sønderaa K. et al., 2014). Основным критерием в концепции D3-лимфодиссекции является удаление всех регионарных лимфоузлов, а в концепции CME+CVL — сохранение мезоколической фасции.

Ствол Henle обозначает проксимальную границу D3-лимфодиссекции при лечении рака правой половины ободочной кишки, поэтому одним из основных этапов операции является диссекция именно в этой области с последующей перевязкой венозных притоков от ободочной кишки (Toyota S. et al., 1995). С учетом минимальной толщины стенок кровеносных сосудов, формирующих ствол Henle, актуальной проблемой становится развитие интраоперационных кровотечений, купирование которых требует от хирурга определенного опыта (Zhang L. et al., 2016; Wu C. et al., 2019).

На сегодняшний день главную роль в определении объема лимфодиссекции при раке селезеночного изгиба ободочной кишки играет вариантная сосудистая анатомия. Наличие добавочной средней ободочной артерии может перевести хирургическое вмешательство из разряда стандартных операций в совершенно нестандартные, так как вариантов отхождения добавочной средней ободочной

артерии от магистральных сосудов достаточно много (Belbl M. et al., 2023; Koizumi M. et al., 1990; Cheruiyot I. et al., 2021). Эта клиническая ситуация встречается у каждого четвертого пациента, что говорит о необходимости расширения знаний хирургов как в теоретическом, так и в практическом аспектах.

К сожалению, диагностическая точность инструментальных методов исследований до операции несовершенна, поэтому наиболее точным способом определения стадии болезни считается гистологическое исследование удаленного препарата (Федянин М.Ю. и соавт., 2023; Shkurti J. et al., 2023). Однако методы его проведения тоже имеют различия (West N.P. et al., 2008; Shiozawa M. et al., 2021). Гистологическое исследование является оператор-зависимым, особенно когда речь идет о диагностике метастазов в лимфоузлы. Так, в европейском методе гистологического исследования оценивают лишь те лимфоузлы, которые попали в срезы при рассечении патологоанатомом мезоколон (West N.P. et al., 2008). Это означает, что один лимфоузел большого диаметра может быть исследован в нескольких срезах; с другой стороны, лимфоузел малого диаметра может скрыться в промежутке между срезами и не будет исследован вовсе. Таким образом, подсчет количества лимфоузлов при европейском методе исследования будет неточным. Еще одной особенностью европейского метода исследования препарата является указание общего количества лимфоузлов, а не порядка их поражения (West N.P. et al., 2012). В Японии же основной акцент в гистологическом исследовании делается на изучении всех обнаруженных лимфоузлов, причем маркировка порядка лимфоузлов и их выделение на свежем препарате производится непосредственно оперирующими хирургами (Shiozawa M. et al., 2021). Ограничением данного метода исследования является лишь один срез лимфоузла. Возможно, проведение дополнительных срезов одного и того же лимфоузла с последующей микроскопической оценкой, а также дополнительное иммуногистохимическое исследование могли бы повысить диагностическую точность определения поражения лимфоузлов, что еще раз подчеркивает актуальность проведения подобных исследований (Banipal G.S. et al., 2022).

Несмотря на то, что оптимальный объем лимфодиссекции обсуждается уже около 20 лет, единого мнения о необходимом и достаточном объеме выполнения

лимфодиссекции пока не существует (Gupta A. et al., 2023). Основным аргументом против расширения объема лимфодиссекции является вероятность увеличения частоты осложнений в раннем послеоперационном периоде. Одни авторы демонстрируют преимущество D3-лимфодиссекции над D2 по некоторым параметрам, другие считают результаты равными, третьи предпочитают D2, а не D3 (Панайотти Л.Л., 2020; Bertelsen C.A. et al., 2016; Abdelkhalek M. et al., 2018). Несмотря на то, что проспективное рандомизированное исследование продемонстрировало безопасность D3-лимфодиссекции, консенсус относительно соотношения ее безопасности и непосредственных результатов лечения не достигнут (Панайотти Л.Л., 2020).

Основной целью проведения D3-лимфодиссекции и CME+CVL является увеличение продолжительности жизни пациентов и снижение вероятности рецидива болезни. Первыми в России сравнили D3-лимфодиссекцию со стандартным объемом (D2) хирурги Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии Сеченовского Университета (Царьков П.В. и соавт., 2015). В ретроспективном исследовании была показана разница в 5-летней общей выживаемости при правосторонней локализации рака ободочной кишки в 24%. Были опубликованы результаты и других исследований, которые продемонстрировали преимущество D3-лимфодиссекции перед D2 в отношении общей и безрецидивной выживаемости (Kotake K. et al., 2014; Numata M. et al., 2019). Наряду с этим некоторые авторы показали равенство подходов в отношении отдаленных результатов лечения (Benz S.R. et al., 2022). На сегодняшний день еще не опубликованы результаты хорошо спланированных многоцентровых рандомизированных исследований, которые изучали бы влияние D3-лимфодиссекции на отдаленные результаты лечения (Lu J.Y. et al., 2016; Karachun A. et al., 2019; Degiuli M. et al., 2022). Исходя из этого, исследование результатов лечения после лимфодиссекций в объеме D2 и D3 является актуальной проблемой.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время проводится 5 многоцентровых проспективных рандомизированных исследований, которые посвящены изучению отдаленных результатов лечения после D2- и D3-лимфодиссекции (Lu J.Y. et al., 2016; Karachun A. et al., 2019; Balaban V. et al., 2024; Degiuli M. et al., 2022). Исследование RELARC было инициировано в 2016 году, набор завершен в 2019 году, в него вошли 1072 пациента (Lu J.Y. et al., 2016). В исследование включали пациентов со II–III стадиями рака правой половины ободочной кишки в возрасте от 18 до 75 лет. Первичной конечной точкой исследования является 3-летняя безрецидивная выживаемость. Опубликованы непосредственные результаты лечения (Xu L. et al., 2021). Исследование COLD стартовало в 2017 году, набор пациентов завершен в 2020 (Karachun A. et al., 2019). В исследование включали пациентов со II–IV стадиями рака ободочной кишки в возрасте старше 18 лет. Первичной конечной точкой исследования была 5-летняя общая выживаемость. Опубликованы непосредственные результаты лечения первых 100 пациентов (Karachun A. et al., 2019). Исследование RICON было начато также в 2017 году, набор пациентов завершен в 2023 году (Balaban V. et al., 2024). В исследование включали пациентов с диагнозом рак правой половины ободочной кишки II–III стадии в возрасте от 18 до 75 лет. Первичной конечной точкой была 5-летняя общая выживаемость. Исследование DILEMMA было инициировано в 2020 году, набор пациентов продолжается по сегодняшний день. В исследование включают пациентов с раком левой половины ободочной кишки II–III стадии в возрасте от 18 до 75 лет. Первичной конечной точкой в исследовании является 5-летняя общая выживаемость. Исследование CoME-in было инициировано в 2020 году, набор пациентов продолжается по сегодняшний день (Degiuli M. et al., 2022). В исследование включают пациентов со злокачественными новообразованиями правой половины ободочной кишки II–III стадии в возрасте от 18 до 85 лет. Первичной конечной точкой в исследовании является 3-летняя безрецидивная выживаемость. Опубликованы промежуточные результаты лечения (Degiuli M. et al., 2023). Таким образом, на сегодняшний день отдаленные результаты

проспективных рандомизированных исследований, сравнивающих лимфодиссекции D2 и D3, не опубликованы.

Цели и задачи исследования

Цель: улучшить общую и безрецидивную выживаемость у больных раком ободочной кишки.

Задачи:

1. Оценить частоту встречаемости добавочной средней ободочной артерии и описать технику D2- и D3-лимфодиссекции для лечения рака селезеночного изгиба ободочной кишки при ее наличии.
2. Проанализировать интраоперационные варианты сосудистой анатомии ободочной кишки. Разработать универсальную классификацию венозного ствола Henle.
3. Провести анализ поражения метастазами групп лимфоузлов в зависимости от локализации опухоли для определения оптимальных границ лимфодиссекции при раке ободочной кишки.
4. Провести дополнительное иммуногистохимическое исследование апикальных лимфоузлов для определения точности гистологического исследования препарата.
5. Сравнить непосредственные результаты лечения после D2- и D3-лимфодиссекции для оценки безопасности оперативных вмешательств.
6. Сравнить количество удаленных и пораженных лимфоузлов при выполнении D2- и D3-лимфодиссекции.
7. Сравнить функциональные результаты лечения после D2- и D3-лимфодиссекции для оценки безопасности оперативных вмешательств.
8. Сравнить отдаленные результаты проведения D2- и D3-лимфодиссекции для оценки их онкологической эффективности.
9. На основании полученных результатов определить оптимальный объем лимфодиссекции при II–III стадиях рака ободочной кишки.

Научная новизна

Впервые разработана и внедрена в клиническую практику техника выполнения D2- и D3-лимфодиссекции при раке селезеночного изгиба ободочной кишки в присутствии добавочной средней ободочной артерии.

Разработана универсальная классификация венозного ствола Henle, в основе которой лежит время, затрачиваемое на диссекцию в этой области.

Впервые определены оптимальные границы лимфодиссекции в зависимости от локализации опухоли и на основании частоты поражения различных групп лимфоузлов согласно результатам многоцентрового проспективного рандомизированного исследования.

Впервые показана возможная связь возвратов заболевания и ухудшения выживаемости с дополнительными срезами лимфоузлов и последующим иммуногистохимическим исследованием. Установлено, что более тщательное исследование повышает частоту выявления пораженных апикальных лимфоузлов.

Впервые продемонстрирована безопасность D3-лимфодиссекции на основании анализа непосредственных и функциональных результатов лечения, проведенного в рамках многоцентрового проспективного рандомизированного исследования.

Впервые проведен анализ факторов риска развития рецидива заболевания и смерти при хирургическом лечении рака ободочной кишки в рамках многоцентрового проспективного рандомизированного исследования.

Впервые эффективность D3-лимфодиссекции при раке ободочной кишки в отношении отдаленных результатов лечения была оценена на основании многоцентрового проспективного рандомизированного исследования.

Теоретическая и практическая значимость работы

В рамках диссертационного исследования проведено многоцентровое проспективное рандомизированное исследование, что позволяет минимизировать риски систематических ошибок. При этом выборка пациентов в сочетании с

блочной рандомизацией дают исчерпывающее представление о целесообразности выполнения D3-лимфодиссекции при правосторонней и левосторонней локализации опухоли.

Продемонстрированная пошаговая техника оперативного вмешательства для лечения рака селезеночного изгиба ободочной кишки при наличии добавочной средней ободочной артерии позволит хирургам детально изучить анатомию в области основания добавочной средней ободочной артерии, что поможет предотвратить непреднамеренное повреждение сосудов с последующим неконтролируемым кровотечением. Разработанная классификация ствола Henle позволит также предупредить оперирующего врача о продолжительности диссекции в этой области и о том, что этот этап вмешательства может потребовать участия более опытных хирургов. Выполнение правосторонней гемиколэктомии с D3-лимфодиссекцией сделает операцию не только радикальной, но и безопасной с точки зрения несостоятельности швов илеотрансверзоанастомоза.

Более прецизионное исследование лимфоузлов всего препарата с использованием дополнительных срезов и проведения иммуногистохимического исследования исключит миграцию стадии, а картирование лимфоузлов хирургом позволит максимально точно определить порядок пораженных лимфоузлов.

D3-лимфодиссекция не увеличивает частоту непреднамеренных повреждений сосудов и развития интраоперационной кровопотери, а значит может практиковаться безопасно. С точки зрения функциональных результатов лечения расширение объема лимфодиссекции до D3 также не ведет к ухудшению. D3-лимфодиссекция снижает риски развития рецидива заболевания и смерти, что позволяет рекомендовать ее применение в рутинной практике.

Методология и методы исследования

Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование, проведенное в период с 2017 по 2020 год на базах Республиканского онкологического центра имени профессора Г.В. Бондаря Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики и Клиники колопроктологии и

малоинвазивной хирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), легло в основу диссертационной работы. Применяли блоковую рандомизацию со стратификацией по локализации опухоли (правосторонняя/левосторонняя). Ослепление хирурга было невозможным ввиду того, что он выполнял лимфодиссекцию. Ослепление пациента не применяли ввиду морально-этических норм и для полного информирования пациента о плане лечения. Таким образом, ошибки проведения и оказания услуг могли присутствовать. Однако стоит отметить, что ошибки подобного рода допустимы в хирургических исследованиях, которые значительно отличаются от фармакологических исследований. Данные ошибки не повлияли на первичную конечную точку со стороны пациента, так как он был информирован о равной эффективности обеих методик. Хирурги также не могли повлиять на результат выполненной лимфодиссекции, так как проводился контроль (фотофиксация) интраоперационного поля и удаленного препарата, которые позднее оценивались независимыми экспертами на соответствие/несоответствие заявленному объему. Все послеоперационные осложнения и события фиксировались независимым участником исследования (не хирургом) и заносились в базу данных. Для сбора данных по отдаленным результатам были привлечены дополнительные специалисты, которые не участвовали в периоперационном ведении пациентов. Процесс оценки данных проводился анонимным образом. Анализ данных проводился исключительно статистиками, также анонимно. Таким образом, ошибки измерения и обнаружения исключены, поскольку все группы участников были независимы друг от друга. Был проведен анализ intention-to-treat. Использовали методы описательной и аналитической статистики. Все статистические тесты были двусторонними, а статистическая значимость определялась как $p < 0,05$. Статистический анализ проведен в RStudio (общая публичная лицензия версии 3), расчет объема выборки был проведен в программе PASS 11.

Положения, выносимые на защиту

1. Количество притоков венозного ствола Henle прямо пропорционально увеличению времени диссекции в этой области ($R2 / R2$ скорректированный = 0,899 / 0,895).
2. В качестве питающего сосуда добавочная средняя ободочная артерия встречается у каждого пятого пациента с локализацией опухоли в селезеночном изгибе. Добавочная средняя ободочная артерия и ее основание являются основными ориентирами для выполнения лимфодиссекции при раке селезеночного изгиба ободочной кишки.
3. Выполнение правосторонней гемиколэктомии с D3-лимфодиссекцией предпочтительно, что основано на выявлении метастазов на расстоянии свыше 10 см от краев опухоли в проксимальном и дистальном направлениях и поражении апикальных лимфоузлов при выполнении D3-лимфодиссекции.
4. В препарате после D3-лимфодиссекции количество исследованных лимфоузлов увеличивается на 10. Поражение апикальных лимфоузлов при раке ободочной кишки у пациентов, которые подверглись D3-лимфодиссекции, составляет 2,3%. Исследование дополнительных гистологических срезов апикальных лимфоузлов с применением иммуногистохимического метода исследования повышает частоту выявления метастазов рака ободочной кишки.
5. Выполнение D3-лимфодиссекции увеличивает время оперативного вмешательства на 30 минут.
6. Частота интра- и послеоперационных осложнений при D2- и D3-лимфодиссекции находится на одном уровне.
7. Общее качество жизни пациентов, функция анального удержания, половая функция у мужчин и женщин, а также функция мочеиспускания после D2- и D3-лимфодиссекции в сроки 3, 6, 12 месяцев после хирургического вмешательства статистически не различаются.
8. Выполнение D3-лимфодиссекции улучшает 3-летнюю безрецидивную и общую выживаемость по сравнению с D2-лимфодиссекцией. Лимфодиссекция D3 снижает риски развития рецидива болезни и смерти.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, группа научных специальностей – клиническая медицина. Результаты диссертационной работы соответствуют пункту 4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний» и пункту 10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов» направлений исследований.

Степень достоверности и апробация результатов

Комиссией по проверке состояния первичной документации диссертационной работы установлено, что имеющиеся результаты соответствуют определенным разделам диссертации и объективно подтверждают достоверность исследования. Выводы логично следуют из полученных результатов и соответствуют фактическому материалу. В работе использованы современные методы исследований. Проверено наличие рабочих таблиц, графиков, вероятность ошибки в проведенных статистических расчетах. Таким образом, проверка первичной документации свидетельствует о полной достоверности всех материалов, на основании которых написана диссертация. Замечаний к состоянию документации нет. Изложенные в диссертации материалы получены в результате исследования и обработки достоверных фактов. При сверке обобщенных данных с фактическими материалами обнаружено их полное соответствие, о чем составлен соответствующий акт.

Основные положения диссертации были опубликованы и получили положительную оценку в материалах следующих международных конференций и конгрессов: «Инновационные технологии в медицине неотложных состояний» (Донецк, 2017); X Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Сочи, 2018); XI Международная конференция «Российская школа колоректальной

хирургии» (Москва, 2018); 16 Корейско-японско-китайский симпозиум по колоректальному раку (Сеул, 2018); II Международный медицинский форум Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (Донецк, 2018); Конференция Европейской федерации по колоректальному раку (Вена, 2019); XII Международная конференция «Российская школа колоректальной хирургии» (Москва, 2019); 13-е ежегодное научное собрание Европейского общества колопроктологов (Вена, 2019); Ежегодный клинический конгресс Американской коллегии хирургов (Бостон, 2023); 42 конгресс Европейского общества по хирургической онкологии (Флоренция, 2023).

Результаты исследования были доложены и обсуждены на научно-практических конференциях: XI Международной конференции «Российская школа колоректальной хирургии» (Москва, 2018); 16 Корейско-японско-китайском симпозиуме по колоректальному раку (Сеул, 2018); II Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (Донецк, 2018); 29-ом конгрессе Международного общества университетских колоректальных хирургов (Лондон, 2018); Конференции Европейской федерации по колоректальному раку (Вена, 2019); XII Международной конференции «Российская школа колоректальной хирургии» (Москва, 2019); 15-ом Шанхайском международном симпозиуме по колоректальному раку (Шанхай, 2019); 13-ом ежегодном научном собрании Европейского общества колопроктологов (Вена, 2019); «Эндовидеохирургия органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства v.4.0» (Москва, 2019); 11-ом вебинаре российской школы колоректальной хирургии (Москва, 2021); 8-ом онкологическом онлайн-консилиуме Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии Сеченовского Университета (Москва, 2021); 22-ом вебинаре Российской школы колоректальной хирургии (Москва, 2021); 37-ом мастер-классе Российской школы колоректальных хирургов (Уфа, 2022); 39-ом мастер-классе Российской школы колоректальных хирургов (Казань, 2022); 41-ом мастер-классе Российской школы колоректальных хирургов (Екатеринбург, 2022); 43-ом мастер-классе Российской школы колоректальных хирургов (Владивосток, 2022); 45-ом мастер-классе Российской школы колоректальных хирургов (Санкт-Петербург, 2022); 47-ом мастер-классе

Российской школы колоректальных хирургов (Пятигорск, 2022); 49-ом мастер-классе Российской школы колоректальных хирургов (Архангельск, 2022); 30-ом вебинаре Российской школы колоректальных хирургов (Москва, 2022); 32-ом вебинаре Российской школы колоректальных хирургов (Москва, 2022); 19-ом онкологическом онлайн-консилиуме Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии Сеченовского Университета (Москва, 2022); 51-ом мастер-классе Российской школы колоректальных хирургов (Иваново, 2023); 21-ом онкологическом онлайн-консилиуме Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии Сеченовского Университета (Москва, 2023); 55-ом мастер-классе Российской школы колоректальных хирургов (Москва, 2023); 37-ом вебинаре Российской школы колоректальных хирургов (Москва, 2023); Ежегодном клиническом конгрессе Американской коллегии хирургов (Бостон, 2023); Ежегодной конференции Американского общества хирургов прямой кишки и ободочной кишки (Сан-Диего, 2023); 42 конгрессе Европейского общества по хирургической онкологии (Флоренция 2023); XIII международной конференции «Российская школа колоректальной хирургии» (Москва, 2023); 43-ом вебинаре Российской школы колоректальных хирургов (Москва, 2024); 45-ом вебинаре Российской школы колоректальных хирургов (Москва, 2024); 61-ом мастер-классе Российской школы колоректальных хирургов (Екатеринбург, 2024); 63-ем мастер-классе Российской школы колоректальных хирургов (Пятигорск, 2024); Форуме «УралОнко 2024» (Екатеринбург, 2024); XXIX Международной научно-практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни» (Москва, 2024).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 06/1 от 27 июня 2024 года).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные научные положения, выводы и практические рекомендации используются в лечебной работе Клиники колопроктологии и малоинвазивной

хирургии Университетской клинической больницы №2 и учебной работе кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Личный вклад диссертанта составляет 75%. Автор являлся инициатором проведения многоцентрового проспективного рандомизированного исследования. Совместно с исследовательской группой и научным консультантом были спланированы и определены все этапы исследования. Совместно со специалистом по статистике автор рассчитал количество пациентов, необходимое для включения в исследование, на основании анализа литературы. Автор осуществлял контроль за правильностью и полнотой внесения данных, организовал независимый мониторинг оперативного вмешательства, послеоперационного периода, а также периода наблюдения в течение 3 лет после даты включения в исследование последнего пациента. Лично участвовал в наборе пациентов и самостоятельно выполнял лимфодиссекцию в объемах D2 и D3. Принимал непосредственное участие во внедрении результатов диссертационного исследования в лечебный и учебный процесс структурных подразделений ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Автор сформировал окончательную базу данных и закодировал ее для дальнейшей независимой статистической обработки. Автором был проведен анализ полученных результатов, написаны и проиллюстрированы главы диссертационной работы, сформулированы основные положения, практические рекомендации и выводы. В работах, выполненных в соавторстве, реализованы научные идеи диссертанта. Автором не были использованы результаты и идеи соавторов публикаций.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 32 печатные работы, в том числе 6 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 доктора наук; 14 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer; 2 иные публикации; 10 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 6 зарубежных).

Структура и объем работы

Диссертационная работа изложена на 259 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, семи глав, содержащих результаты исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, в который включен 301 источник (34 отечественных, 267 зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 43 таблицами и 105 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Было проведено проспективное двуцентровое рандомизированное исследование на базе Республиканского онкологического центра имени профессора Г. В. Бондаря и Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии Сеченовского Университета. Протокол исследования одобрен Локальным этическим Комитетом Сеченовского Университета № 19–23.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; информированное согласие пациента; выявленная при колоноскопии и верифицированная гистологически аденокарцинома ободочной кишки; сT3-4; сN0-2; отсутствие отдаленных метастазов (сM0); физический статус пациентов по классификации Американского общества анестезиологов (ASA) 1-3.

Критерии невключения в исследование: наличие отдаленных метастазов (сM1) выявленных во время предоперационного обследования; сTis – T2N0, сT4b (поджелудочная железа, желудок, тонкая кишка, мочеточник, мочевой пузырь, почка); осложненное течение заболевания (перфорация опухоли, острая кишечная непроходимость); предшествующая химиотерапия или лучевая терапия; синхронный или метасинхронный рак; беременность или кормление грудью; отказ от участия в исследовании.

Критерии исключения: эксплоративная лапаротомия/лапароскопия; локализация опухоли в прямой кишке; отказ от выполнения лимфодиссекции согласно рандомизации.

Первичная конечная точка – разница в 3-летней безрецидивной выживаемости между D2- и D3-лимфодиссекцией. Вторичные конечные точки: интраоперационные осложнения; частота непреднамеренных повреждений сосудов; послеоперационные осложнения; послеоперационная летальность; количество исследованных лимфоузлов; количество пораженных лимфоузлов; процент перехода лимфоузлов из непораженных в пораженные при иммуногистохимическом исследовании; зависимость продолжительности диссекции в области ствола Henle от его анатомического варианта; качество жизни и частота функциональных нарушений; общая 3-летняя и 5-летняя выживаемость; безрецидивная 5-летняя выживаемость.

Расчет объема выборки проведен в программе PASS 11. Разница в 3-летней безрецидивной выживаемости при сравнении D2- и D3-лимфодиссекции при раке ободочной кишки варьирует от 6 до 10 % в пользу D3-лимфодиссекции (Agalianos C. et al., 2017; Bertelsen C.A. et al., 2015). Исходя из этого (82% в группе D2 и 90% в группе D3) разница в 3-летней безрецидивной выживаемости в 8% приемлема для расчета объема выборки. Мощность исследования составит 80%,

ошибка первого рода – 5%. При потере 10% больных в каждой группе, наборе пациентов в течение 3-х лет и общей продолжительностью исследования в 7 лет, необходимо включить 436 пациентов – по 218 в каждую группу.

Список случайных чисел был сгенерирован с использованием программы Rstudio и загружен в электронную форму описания клинического случая (eCRF) с соотношением распределения 1:1 (группы D2 и D3). Блочная рандомизация была стратифицирована по локализации опухоли (правосторонняя, левосторонняя) со схемой распределения 1:1. После отбора пациентов в соответствии с критериями включения/невключения участники получали добровольное информированное согласие от пациента на включение в исследование. Далее проводилось распределение в группу лимфодиссекции D2 либо D3 случайным образом с использованием eCRF. Исследование являлось открытым – пациент и хирург знали, какой объем лимфодиссекции будет выполнен. В группе D2-лимфодиссекции в случае интраоперационного обнаружения макроскопически подозрительных апикальных лимфоузлов, хирург удалял их по этическим соображениям. После удаления хирург фиксировал эту информацию в eCRF, не переводя пациента в группу лимфодиссекции D3, и продолжал наблюдение за ним в рамках исследования группы с лимфодиссекцией D2.

Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения или медианы и размаха в зависимости от результатов теста Шапиро-Уилка. Сравнивали независимые количественные переменные с нормальным распределением при помощи t-критерия Стьюдента, при ненормальном распределении использовали критерий Манна-Уитни. Зависимые количественные переменные при правильном распределении сравнивали при помощи парного t-критерия Стьюдента, при ненормальном распределении использовали критерий Вилкоксона. Номинальные и порядковые переменные представлены в виде абсолютных чисел и процентов. Для сравнения независимых категориальных переменных использовали критерий Пирсона или точный критерий Фишера. Для сравнения зависимых категориальных переменных использовали тест Мак-Немара.

Для выявления влияния факторов на количественную переменную применяли линейную регрессию. Анализ выживаемости был выполнен при помощи построения кривых выживания по методу Каплана-Мейера, которые сравнивали между собой при помощи логрангового критерия. Многофакторный анализ проводили с помощью регрессии Кокса. Все статистические тесты были двусторонними, а статистическая значимость определялась как $p < 0,05$. Статистический анализ проведен в RStudio версия 4.3.2 (общая публичная лицензия версии 3).

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Непосредственные результаты лечения больных раком ободочной кишки после D2- и D3-лимфодиссекции

Настоящее исследование проводилось в период с января 2017 по декабрь 2020 года и включало 458 пациентов, страдающих раком ободочной кишки (Рисунок 1). Клинические характеристики пациентов представлены в Таблице 1. Интра- и послеоперационные характеристики пациентов после D2- и D3-лимфодиссекции представлены в Таблице 2. Частота развития интраоперационных осложнений между группами не различалась.

Среди интраоперационных осложнений при D2-лимфодиссекции наиболее часто встречалось кровотечение (у 10 из 20 пациентов). У одного пациента наблюдалось повреждение левого поясничного спланхического нерва. В группе D3-лимфодиссекции интраоперационные кровотечения были зафиксированы у 18 из 26 пациентов с осложнениями во время операции. У троих пациентов было непреднамеренное повреждение поясничных спланхических нервов.

Операции при D3-лимфодиссекции продолжались на 30 минут дольше, чем при проведении D2. Послеоперационные осложнения III степени были зафиксированы у 6 (2,8 %) и 12 (5,5 %) пациентов в группе лимфодиссекции D2 и D3 соответственно. Различий по частоте послеоперационных осложнений III степени между группами не выявлено ($p = 0,23$).

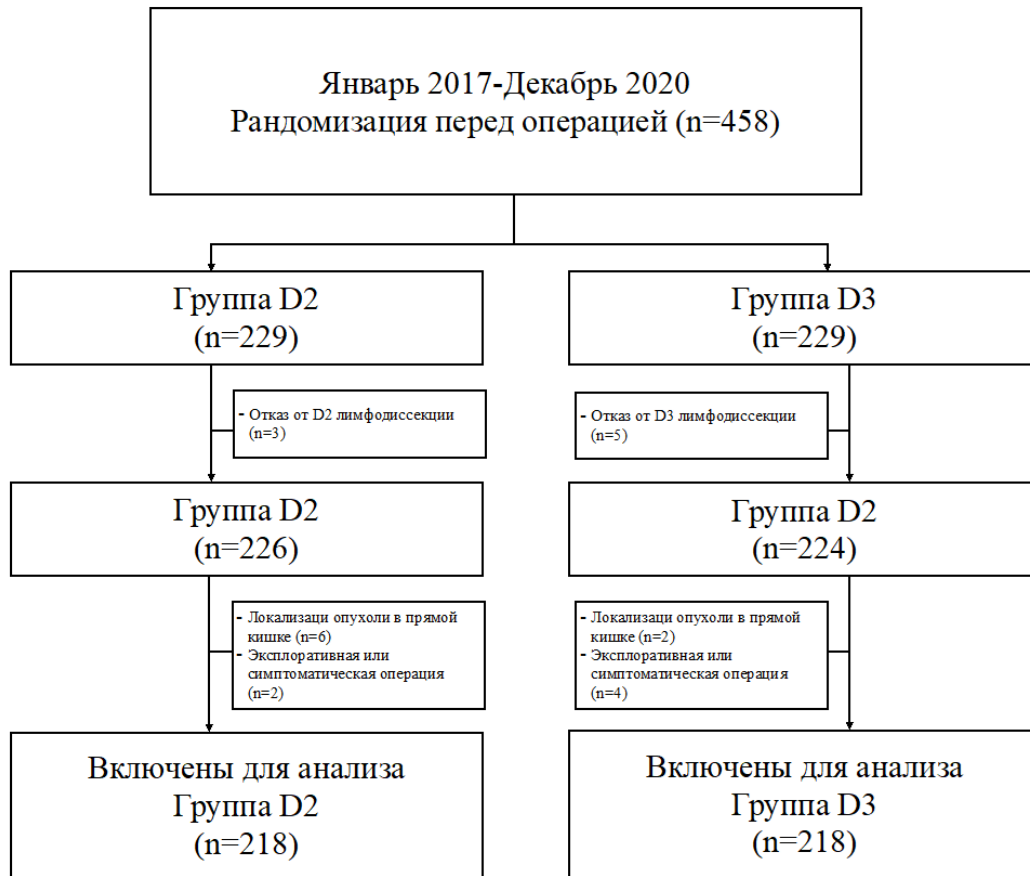


Рисунок 1 – Блок-схема пациентов, которые были включены в исследование

Таблица 1 – Клинические характеристики пациентов в группах лимфодиссекции D2 и D3

Признак	Группа D2 (n=218)	Группа D3 (n=218)	p- значение
Возраст (лет), медиана (размах)	69 (28–90)	71 (25–90)	0,99
Мужской пол, n (%)	107 (49,1)	102 (46,8)	0,7
ИМТ (кг/м ²), медиана (размах)	26 (18–45)	26 (15–43)	0,78
ASA, n (%)			
1	67 (30,7)	61 (28)	0,63
2	126 (57,8)	126 (57,8)	
3	25 (11,5)	31 (14,2)	
Локализация опухоли в ободочной кишке, n (%)			0,23
Слепая	43 (19,8)	43 (19,8)	
Восходящая	35 (16)	46 (21,1)	
Печеночный изгиб	23 (10,6)	12 (5,6)	
Поперечно-ободочная	8 (3,6)	8 (3,6)	
Селезеночный изгиб	10 (4,6)	8 (3,6)	
Нисходящая	13 (5,9)	6 (2,7)	
Сигмовидная	64 (29,4)	64 (29,4)	
Ректосигмоидный отдел	22 (10,1)	31 (14,2)	
Предоперационные осложнения со стороны опухоли, n (%)	78 (35,8)	71 (32,6)	0,88
Стадия болезни, n (%)			0,25
II	70 (32,2)	58 (26,6)	
III	148 (67,9)	160 (73,4)	

Таблица 2 – Интра- и послеоперационные характеристики пациентов

Признак	Группа D2 (n=218)	Группа D3 (n=218)	p-значение
Лапароскопический доступ, n (%)	44 (20,2)	48 (22)	0,79
Интраоперационные осложнения, n (%)	20 (9,2)	26 (11,9)	0,41
Непреднамеренное повреждение сосудов, n (%)	7 (3,2)	15 (6,9)	0,12*
Конверсия доступа, n (%)	1 (2,8)	2 (3,6)	1*
Анастомоз, n (%)			
Ручной	146 (67)	137 (62,8)	0,21*
Аппаратный	70 (32,1)	81 (37,2)	
Операция Гартмана	2 (0,9)	0	
Превентивная стома, n (%)	4 (1,8)	6 (2,8)	0,34*
Несостоятельность швов анастомоза, n (%)	0	3 (1,4)	0,25*
Длительность операции (мин), медиана (размах)	150 (60–390)	180 (60–480)	< 0,0001
Кровопотеря (мл), медиана (размах)	150 (20–1000)	150 (20–800)	0,06
Послеоперационные осложнения по Clavien-Dindo, n (%)			
0	160 (73,4)	161 (73,8)	1
I	50 (22,9)	39 (17,9)	0,24
II	2 (0,9)	6 (2,8)	0,29*
IIIa	1 (0,5)	3 (1,4)	0,62*
IIIb	5 (2,3)	9 (4,1)	0,42
Послеоперационный период в стационаре (дни), медиана (размах)	10 (4–26)	9 (5–28)	0,39
Адьювантная терапия, n (%)			
Проводилась	137 (62,8)	128 (58,7)	0,43
Не проводилась	81 (37,2)	90 (41,3)	

Примечание: * – критерий Фишера

Послеоперационные результаты патоморфологического исследования препаратов после D2 и D3-лимфодиссекции представлены в Таблице 3. У двоих пациентов отмечено плохое качество препарата. У 19,5% пациентов определялись дефекты мезоколической фасции. По качеству удаленного препарата группы не различались. При D3-лимфодиссекции удалялось на 10 лимфоузлов больше, чем при D2. Несмотря на одинаковую медиану поражения лимфоузлов, установлено, что количество пораженных лимфоузлов в группе D3 также было больше. Изолированное поражение параколических лимфоузлов отмечено у 75 (17,2%) пациентов. Скин-метастазы в промежуточные лимфоузлы выявлены у 10 (2,3%) пациентов, в апикальных не обнаружены. Сочетание поражения параколических и промежуточных лимфоузлов выявлено у 50 (11,5%) пациентов.

Таблица 3 – Послеоперационные результаты патогистологического исследования препаратов

Признак	Группа D2 (n=218)	Группа D3 (n=218)	p-значение
Качество удаленного препарата, n (%)			
Grade 1 (плохое)	1 (0,5)	1 (0,5)	0,79*
Grade 2 (удовлетворительное)	45 (20,6)	38 (17,4)	
Grade 3 (хорошее)	160 (73,4)	163 (74,8)	
Нет данных	12 (5,5)	16 (7,3)	
Исследовано лимфоузлов, медиана (размах)	22 (8–75)	32 (8–143)	< 0,0001
Пораженно лимфоузлов (n), медиана (размах)	5 (1–31)	5 (1–52)	0,0006
Поражение лимфоузлов по группам, n (%)			
Параколические	55 (25,2)	77 (34,3)	0,83*
Промежуточные	27 (12,4)	40 (18,3)	
Апикальные	2 (9,5) ¹	5 (2,3)	
Стадия болезни, n (%)			
I	17 (7,8)	14 (6,4)	0,09*
II	137 (62,8)	115 (52,8)	
III	61 (28)	85 (39)	
IV	3 (1,4)	4 (1,8)	
Экстрамуральная инвазия, n (%)			
Да	63 (28,9)	75 (34,4)	0,26
Нет	155 (71,1)	143 (65,6)	
Степень злокачественности, n (%)			
Высокая	52 (23,9)	56 (25,7)	0,74
Низкая	166 (76,1)	162 (74,3)	
Края резекции, n (%)			
R0	217 (99,5)	218 (100)	1*
R1	1 (0,5)	0	

Примечание: * – критерий Фишера; 1 – процент рассчитан на 21 пациенте из группы D2-лимфодиссекции, которым дополнительно были удалены апикальные лимфоузлы ввиду высокой вероятности их поражения

Дополнительное удаление апикальных лимфоузлов в группе с D2-лимфодиссекцией было выполнено 21 пациенту (9,6%), что увеличило число пациентов с удаленными апикальными лимфоузлами до 239. Среди тех, кому дополнительно были удалены апикальные лимфоузлы, у 2 (9,5%), были выявлены метастазы. Поражение всех трех групп лимфоузлов выявлено у 7 (2,9%) пациентов. Около 9% пациентов в исследовании имели первую или четвертую стадии онкологического процесса по данным гистологического исследования. В группе с D3-лимфодиссекцией было несколько больше пациентов с III стадией, однако статистически значимо группы между собой не различались. В группе с

лимфодиссекцией D3 у 4 (1,8%) пациентов III стадия была диагностирована за счет опухолевых депозитов.

Было проведено дополнительное иммуногистохимическое исследование апикальных лимфоузлов у пациентов после D3-лимфодиссекции, у которых, по данным гистологического заключения, они не были поражены. Всего исследовано 7072 лимфоузла. Из них 598 (4,2%) — позитивные. Для иммуногистохимического исследования апикальных лимфоузлов было взято большинство препаратов пациентов с третьей стадией болезни, ввиду больших рисков поражения апикальных лимфоузлов. Таким образом было отобрано 25 (5,8%) пациентов, их характеристика представлена в Таблице 4.

Таблица 4 — Характеристика пациентов, которым было выполнено иммуногистохимическое исследование апикальных лимфоузлов, в группе лимфодиссекции D3

Признак	Группа D3 (n=25)
Возраст (лет), медиана (размах)	76 (50–86)
Мужской пол, n (%)	11 (44)
ИМТ (кг/м ²), медиана (размах)	25 (21–36)
ASA, n (%)	
1	10 (40)
2	10 (40)
3	5 (25)
Локализация опухоли в ободочной кишке, n (%)	
Слепая	6 (24)
Восходящая	3 (12)
Печеночный изгиб	4 (16)
Поперечно-ободочная	2 (8)
Нисходящая	1 (4)
Сигмовидная	7 (28)
Ректосигмоидный отдел	2 (8)
рСтадия болезни, n (%)	
II	8 (32)
III	17 (68)
Экстрамуральная инвазия, n (%)	
Да	7 (28)
Нет	18 (72)
Степень злокачественности, n (%)	
Низкая	14 (64)
Высокая	9 (36)

Иммуногистохимическому анализу подверглись 116 лимфоузлов, это 1,8% от всех гистологически исследованных лимфоузлов, где не было выявлено

метастазов. Были проведены дополнительные срезы каждого лимфоузла – всего 349 срезов. Таким образом у 2 (8%) из 25 пациентов с локализацией опухоли в слепой кишке были выявлены метастазы рака. В одном случае пациентке диагностировали III стадию болезни, во втором – II стадию. С учетом этих данных поражение апикальных лимфоузлов в группе с D3-лимфодиссекцией было обнаружено у 7 (3,1%) пациентов, а если считать всех 239 пациентов, которым были удалены апикальные лимфоузлы, то у 9 (3,8%). Это говорит о том, что методы гистологического исследования не обладают 100% диагностической точностью, что подчеркивает необходимость выполнения D3-лимфодиссекции с целью полной элиминации регионарных лимфоузлов, возможно содержащих микрометастазы.

Классификация ствола Henle

В данном исследовании было зафиксировано 13 различных типов строения ствола Henle. Название каждого типа обозначали сочетанием заглавных букв латинских слов (G – gaster, C – colon, P – pancreas) в зависимости от того, из венозных притоков каких органов формировался ствол Henle. Цифровые индексы обозначали количество притоков от определенного органа. Когда слияния притоков от желудка, поджелудочной железы и/или ободочной кишки не было, такой вариант называли тип 0. Варианты сосудистой анатомии ствола Henle, согласно классификации GCP, представлены на Рисунке 2. Систематизация данной классификации произведена на основании зависимости продолжительности диссекции в области ствола Henle от варианта анатомии по классификации GCP (Рисунок 3).

Было установлено, что время диссекции в области ствола Henle увеличивалось прямо пропорционально количеству его притоков. Это способствовало сокращению классификации до 5 типов. Тип 0 перенесли из первоначальной классификации GCP в упрощенную. Остальные четыре типа строения ствола Henle основывались на количестве конfluenceсов между венами. Так, Тип 1 включал в себя один конfluenceнс, Тип 2 – 2, Тип 3 – 3, Тип 4 – 4 конfluenceнса. Время диссекции ствола Henle по упрощенной классификации GCP

было также прямо пропорционально его строению (Таблица 5). Обращает на себя внимание значение коэффициента детерминации (R^2) и скорректированного коэффициента детерминации, равное 0,899 и 0,895 соответственно, что говорит о существенном размере эффекта согласно классификации Cohen.

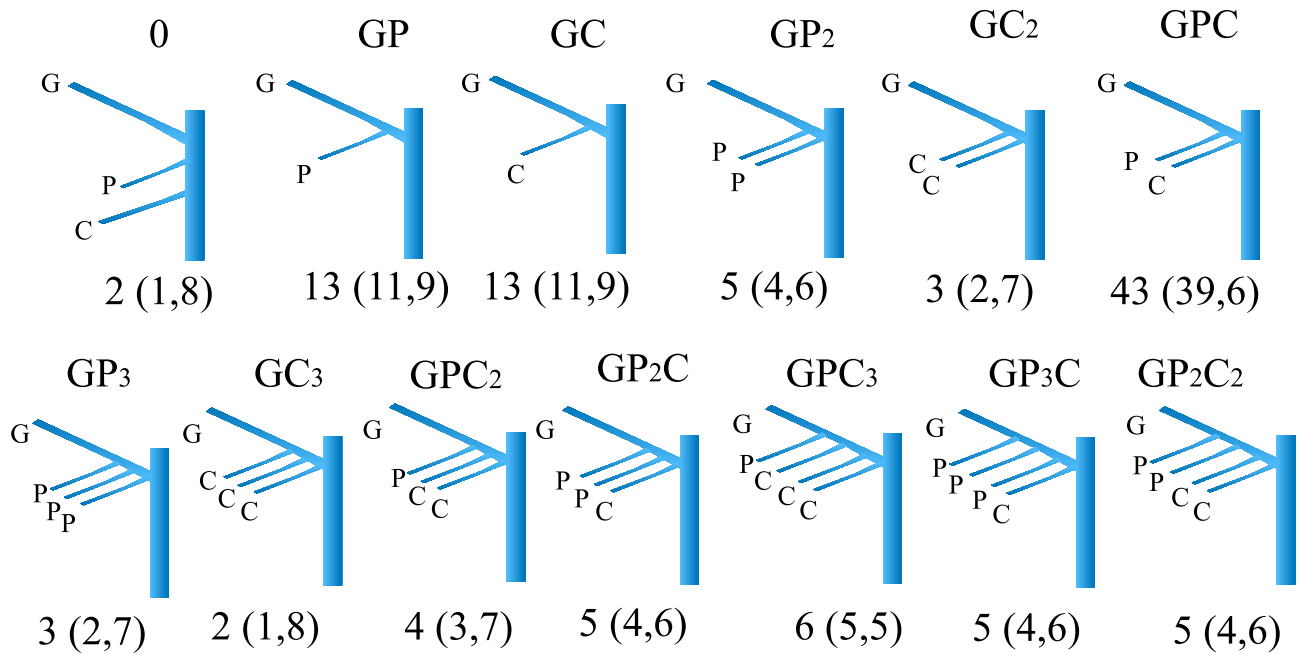


Рисунок 2 – Вариантная анатомия ствола Henle по классификации GCP. Под каждым вариантом указано количество случаев и частота встречаемости в исследовании

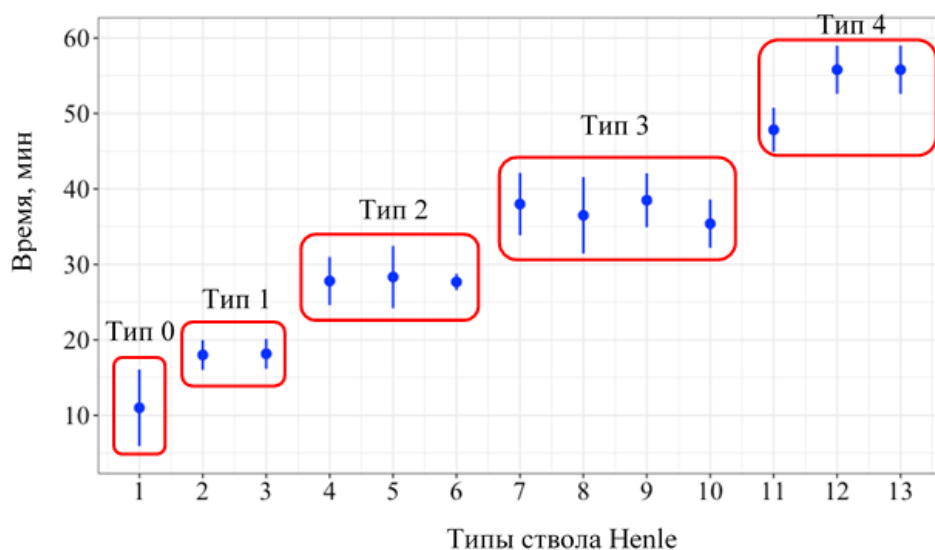


Рисунок 3 – Влияние различных типов строения ствола Henle по классификации GCP на время, затраченное на его диссекцию

Примечание: по оси X отображены условные цифровые обозначения в соответствии с Рисунком 2

Таблица 5 – Изменение времени диссекции на стволе Henle в зависимости от его анатомических вариантов по упрощенной классификации GCP

Время работы на стволе Henle			
Предикторы	Средняя разница в минутах	ДИ	p
Тип 0 (Константа)	11,00	5,62–16,38	<0,001
Тип 1	7,08	1,49–12,66	0,014
Тип 2	16,88	11,40–22,37	<0,001
Тип 3	26,00	20,25–31,75	<0,001
Тип 4	41,81	36,11–47,52	<0,001
Наблюдений 109; R^2 / R^2 скорректированный = 0,899 / 0,895			

Таким образом, анатомия ствола Henle играет ключевую роль в продолжительности его диссекции вне зависимости от органной принадлежности притоков, которые его формируют.

Функциональные результаты лечения после D2- и D3-лимфодиссекции при раке ободочной кишки

На дооперационном этапе различий между группами D2 и D3 по количественной и качественной оценке синдрома низкой передней резекции (LARS) не выявлено (Рисунки 4 и 5). Средние баллы в группах с лимфодиссекцией D2 и D3 – 8,3 и 9,5 соответственно, что свидетельствует об отсутствии LARS в обеих группах. Однако стоит отметить, что при качественной оценке у 12 (5,5%) пациентов в группе D2 и 13 (6%) в группе D3 отмечался исходно выраженный синдром низкой передней резекции (Рисунок 5). Через год после операций по количественной и качественной оценке LARS различий между группами D2 и D3 не выявлено (Рисунки 4 и 5). При качественной оценке выраженности LARS в группах лимфодиссекции D2 и D3 у 13 (6%) и 26 (11,9%) пациентов выявлен слабовыраженный LARS, у 21 (9,6%) и 18 (8,3%) пациентов – выраженный (Рисунок 5).

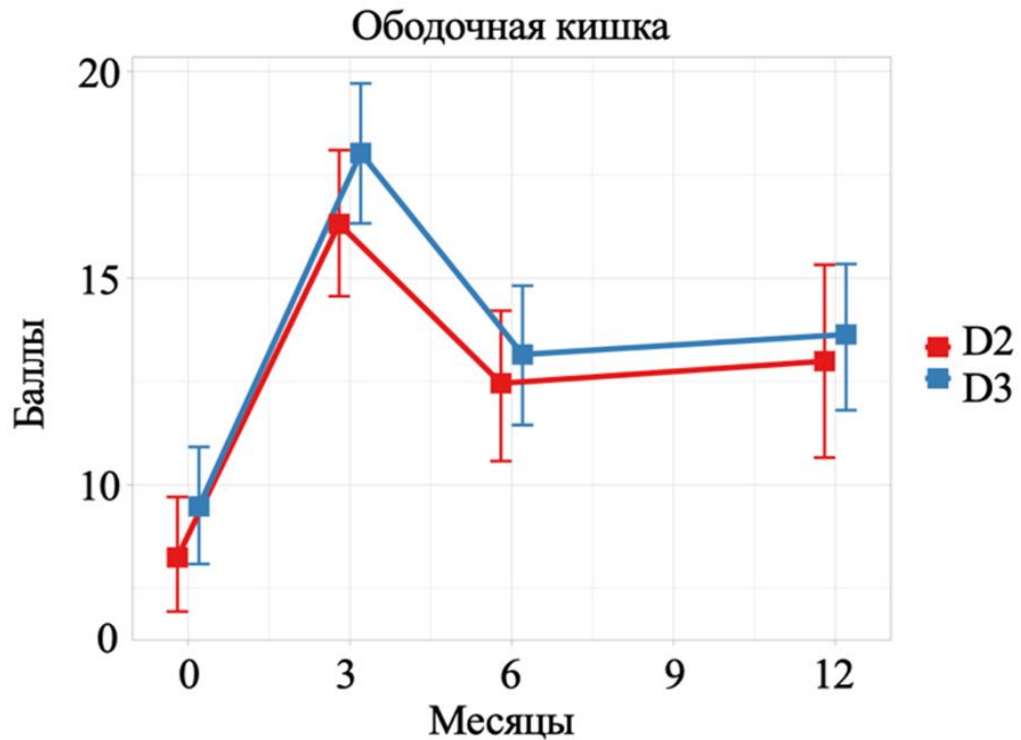


Рисунок 4 – Количественные различия между группами лимфодиссекции D2 и D3 по степени выраженности синдрома низкой передней резекции в различные временные промежутки

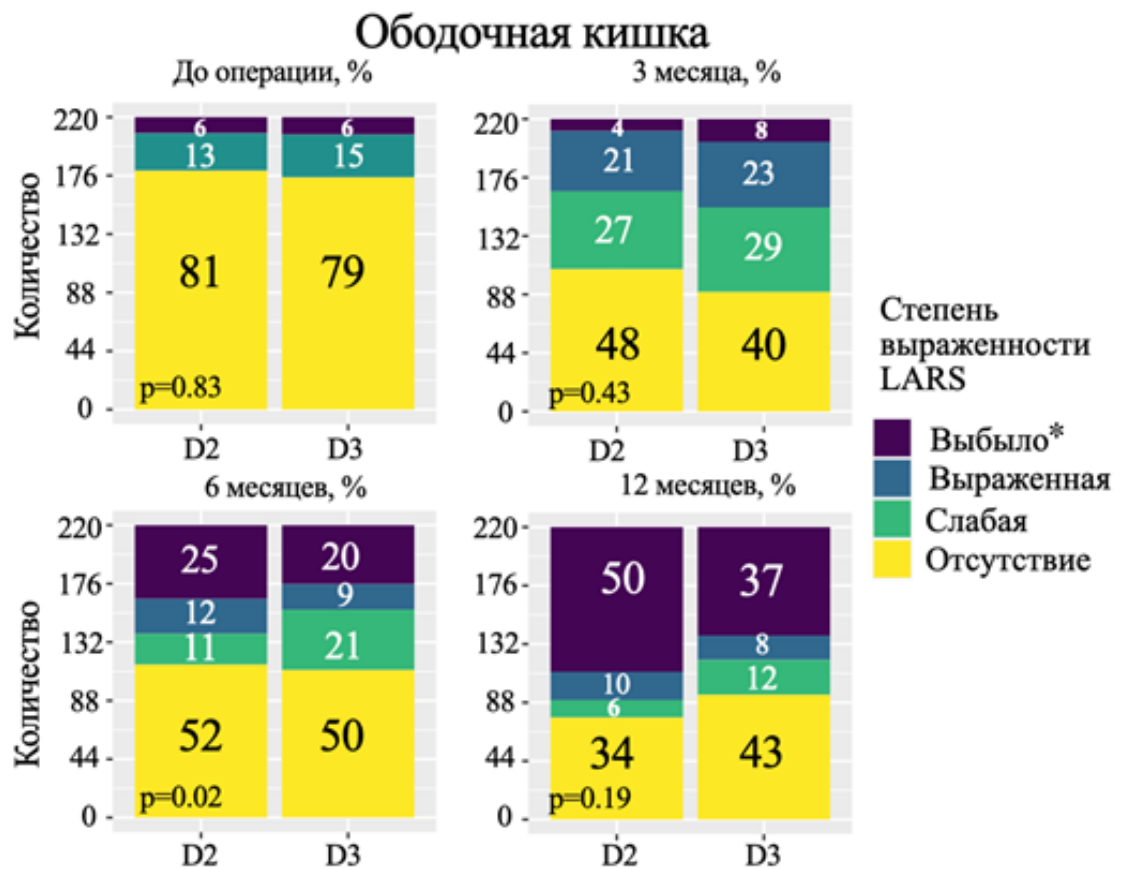


Рисунок 5 – Качественные различия между группами лимфодиссекции D2 и D3 по степени выраженности синдрома низкой передней резекции в различные временные промежутки

Из всех пациенток с левосторонней локализацией опухоли половая функция была сохранена у 55 (55,6%) из 99. При анализе половой функции у женщин в группах с лимфодиссекцией D2 и D3, она была сохранена у 31 (64%) и 24 (49%) пациенток соответственно ($p = 0,15$). Из пациенток с сохраненной половой функцией пройти опрос согласились 21 (67,7%) из группы с лимфодиссекцией D2 и 16 (66,7%) после лимфодиссекции D3. Стоит отметить, что до операции сексуальная дисфункция присутствовала у 15 (71,4%) пациенток в группе лимфодиссекции D2 и у 11 (68,8 %) в группе D3 (Рисунок 6). Через 12 месяцев после операции при анализе индекса женской сексуальности различий по сравнению с дооперационным уровнем не выявлено (Рисунок 6). У одной пациентки с непреднамеренным повреждением левого поясничного спланхического нерва в группе лимфодиссекции D3 и наличием половой дисфункции до операции, восстановление функции лубрикации до предоперационного уровня произошло через 12 месяцев после операции. Это является свидетельством того, что при одностороннем повреждении поясничных спланхических нервов восстановление функции лубрикации возможно.

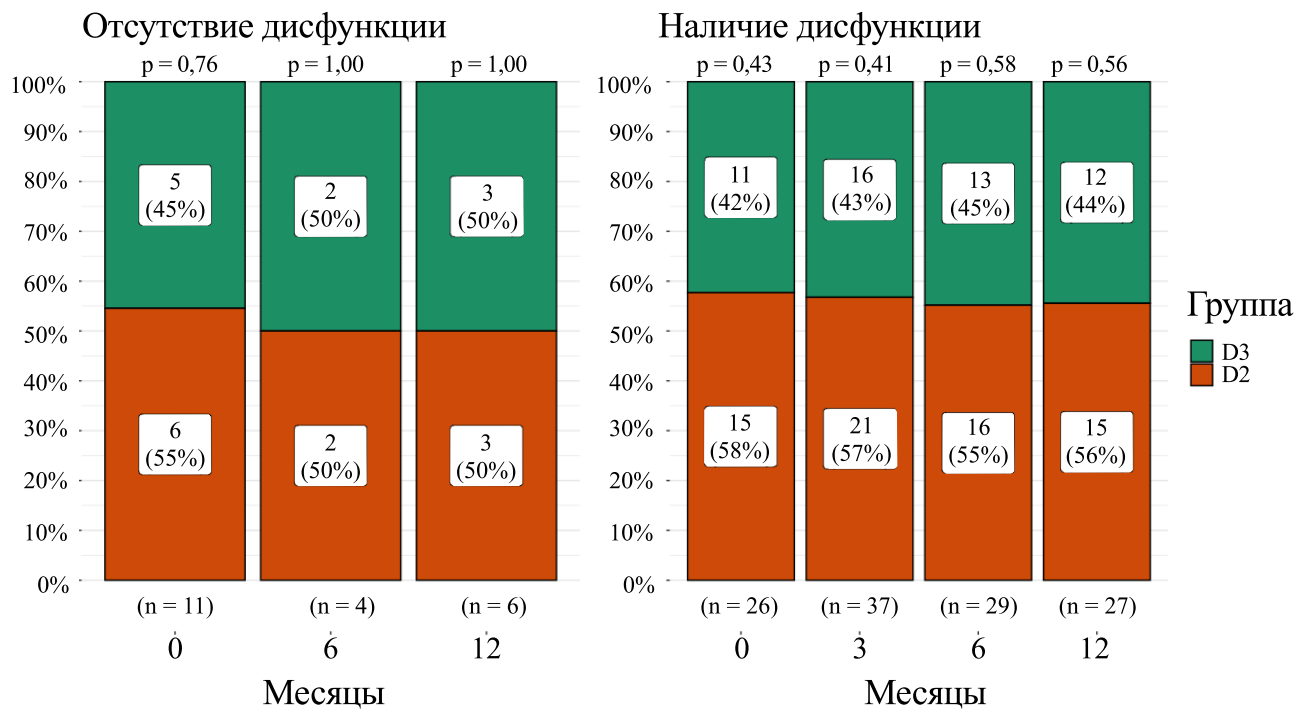


Рисунок 6 – Качественный анализ общего балла индекса женской сексуальности (FSFI) в группах с лимфодиссекцией D2 и D3

Из всех пациентов мужского пола с левосторонней локализацией опухоли половая функция была сохранена у 63 (52,9%) из 119. Согласились на участие в опросе 25 (67,7%) и 26 (66,7%) пациентов из групп D2 и D3 соответственно. На дооперационном этапе лечения половая дисфункция различной степени выраженности присутствовала у 21 (84%) и 18 (69,2%) пациентов в группах с лимфодиссекцией D2 и D3 соответственно (Рисунок 7).

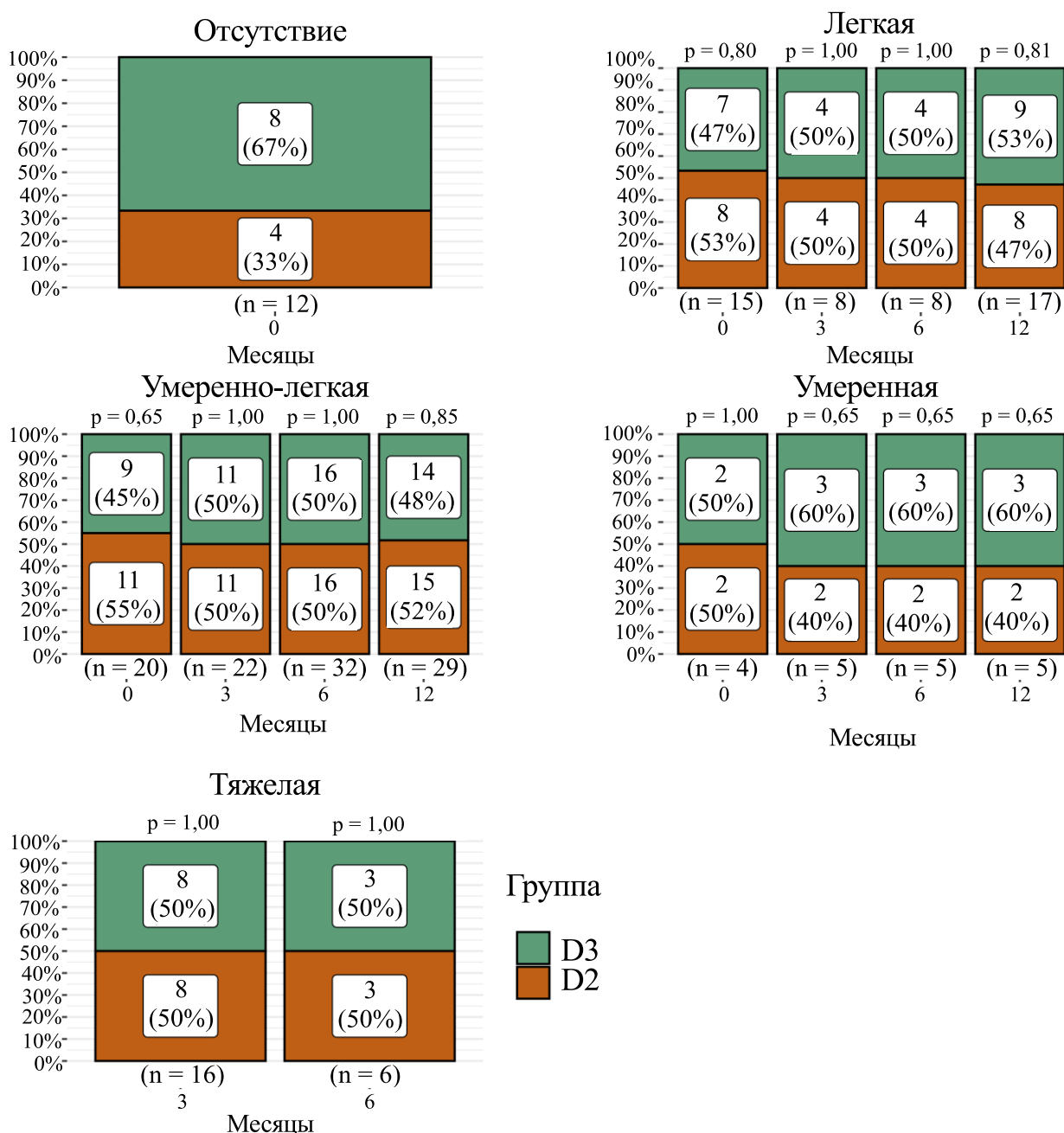


Рисунок 7 – Качественная оценка половой функции по степени тяжести эректильной дисфункции после лимфодиссекции D2 и D3, согласно опроснику международного индекса эректильной дисфункции (ИИЭФ-5)

У троих пациентов было отмечено непреднамеренное повреждение левого поясничного спланхнического нерва. Двоим из них проводилась лимфодиссекция D3, одному – D2. Половая функция отсутствовала у одного пациента в группе с лимфодиссекцией D3. Таким образом были прослежены по 1 пациенту в каждой группе после непреднамеренного повреждения поясничного спланхнического нерва. Оба случая сопровождались отсутствием эякуляции. Однако восстановление функции эякуляции произошло без дополнительных методов лечения через 6 и 9 месяцев в группах с лимфодиссекцией D3 и D2 соответственно. Этот факт свидетельствует о том, что одностороннее повреждение поясничных спланхнических нервов не приводит к необратимой утрате функции эякуляции.

Через 12 месяцев после операции тяжелой степени эректильной дисфункции не выявлено, однако пациентов с отсутствием эректильной дисфункции также не выявлено (Рисунок 7). Стоит отметить, что выполнение D3-лимфодиссекции не влечет за собой повышение частоты непреднамеренных повреждений поясничных спланхнических нервов, при этом D2-лимфодиссекция не исключает их повреждение. Оперативное вмешательство само по себе оказывает отрицательное влияние на половую функцию у мужчин.

Отдаленные результаты лечения больных раком ободочной кишки после D2- и D3-лимфодиссекции

Медиана наблюдения за пациентами составила 48 (1–60) месяцев. За 3 года из-под наблюдения выбыло 19 (8,7%) и 17 (7,8%) пациентов в группах D2 и D3 соответственно. За трехлетний период рецидив заболевания возник у 28 (12,8%) больных в группе с лимфодиссекцией D2, у 11 (5%) – в группе D3. Умерло 27 (12,8%) пациентов в группе D2 и 10 (4,6%) в группе D3. При правосторонней локализации опухоли у 2 (1,8%) пациентов после D2-лимфодиссекции диагностировано поражение апикальных лимфоузлов в сочетании с отдаленными метастазами по данным КТ. На Рисунках 8 и 9 представлены результаты 3-летней безрецидивной и общей выживаемости.

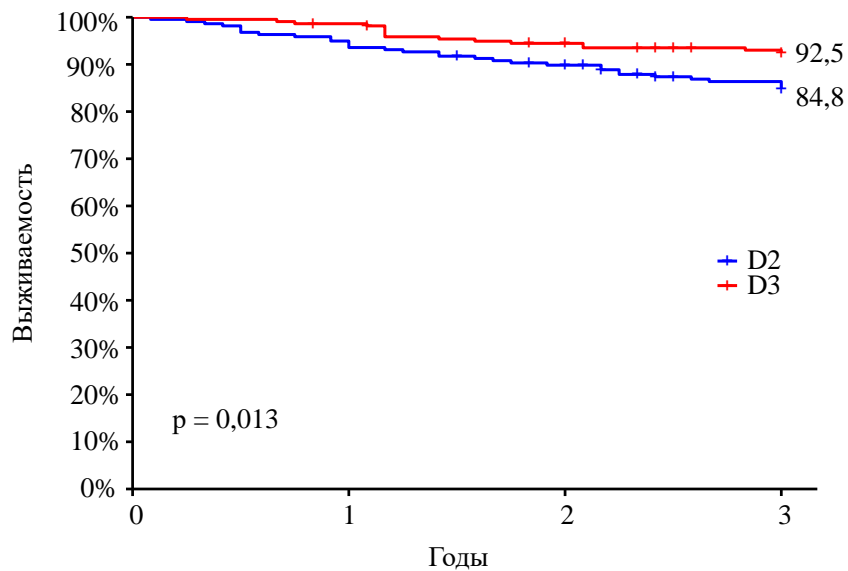


Рисунок 8 – Трехлетняя безрецидивная выживаемость

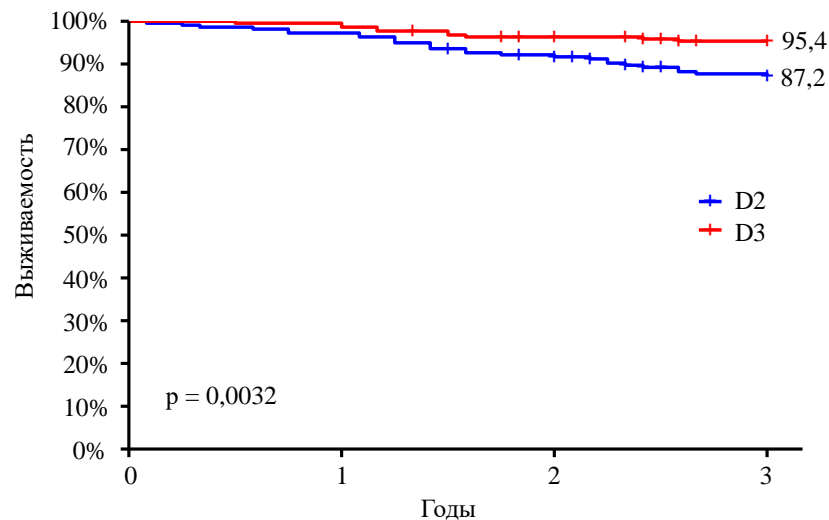


Рисунок 9 – Трехлетняя общая выживаемость

Медиана 3-летней общей и безрецидивной выживаемости не была достигнута. Таким образом 3-летняя безрецидивная выживаемость была значимо выше в группе с лимфодиссекцией D3 – 92,5% (95% ДИ, 89,1–96,1) по сравнению с группой лимфодиссекции D2 84,8% (95% ДИ, 80,1–89,8), что явилось подтверждением гипотезы об эффективности D3-лимфодиссекции в лечении рака ободочной кишки II–III стадии. При проведении многофакторного анализа было выявлено, что на общую и безрецидивную выживаемость влияет только объем лимфодиссекции и количество пораженных регионарных лимфоузлов (Рисунки 10 и 11).

Отношение рисков (95% ДИ)

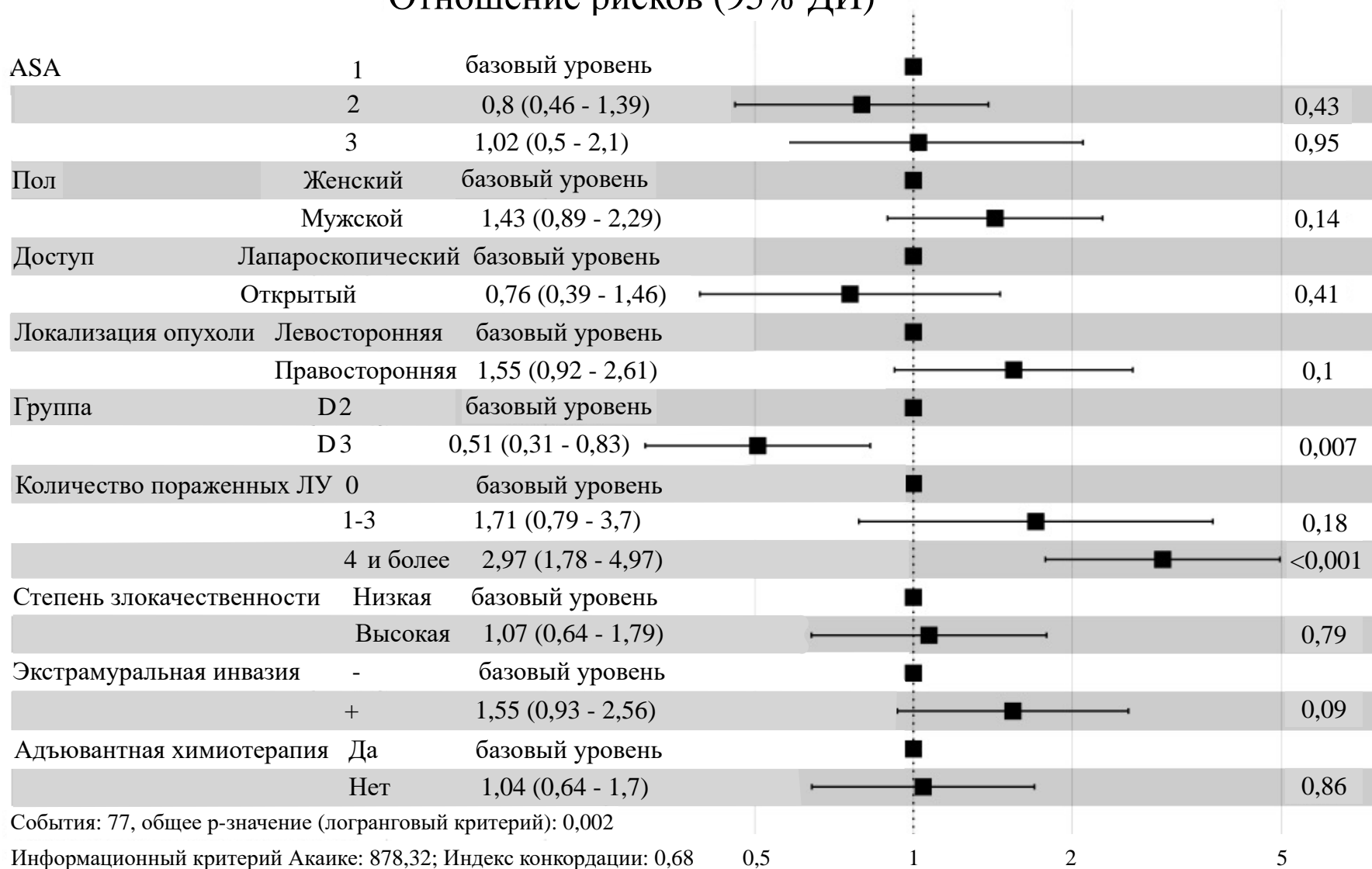


Рисунок 10 – Многофакторный анализ безрецидивной выживаемости

Отношение рисков (95% ДИ)

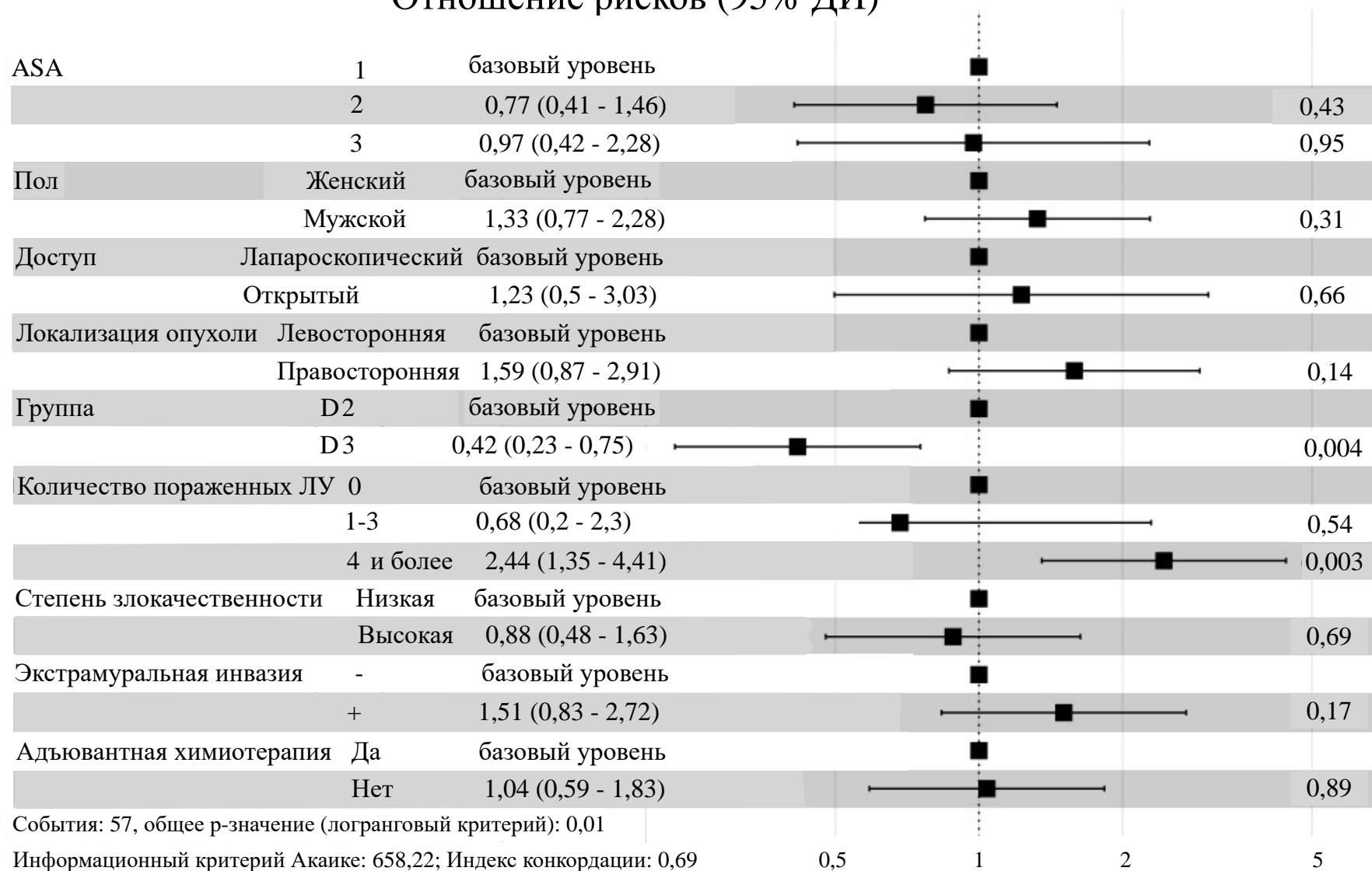


Рисунок 11 – Многофакторный анализ общей выживаемости

ВЫВОДЫ

1. Выполнение лапароскопически-ассистированной резекции селезеночного изгиба с D3-лимфодиссекцией включает удаление лимфоузлов у места отхождения добавочной средней ободочной артерии от верхней брыжеечной артерии, тогда как D2-лимфодиссекция включает в себя перевязку добавочной средней ободочной артерии на уровне выхода нижней брыжеечной вены из-под нижнего края поджелудочной железы. Подобного рода операция потребовалась 21,4% пациентов с локализацией опухоли в селезеночном изгибе ободочной кишки.
2. Правая ободочная артерия и вена встречается в 9,2 и 4,6% случаев соответственно. В 80% наблюдений правая ободочная артерия располагается сверху по отношению к верхней брыжеечной вене. Подвздошно-ободочная артерия проходит сверху по отношению к верхней брыжеечной вене в 30,3 % случаев. Верхняя брыжеечная артерия в области отхождения от нее подвздошно-ободочной артерии в 67% случаев располагается медиально по отношению к верхней брыжеечной вене. Левая ободочная артерия отсутствует у 0,9% пациентов. Нижняя брыжеечная вена проходит по отношению к левой ободочной артерии сверху в 33,9% наблюдений. Время, затрачиваемое на диссекцию венозного ствола Henle, будет увеличиваться по мере возрастания типа его строения от одного до четырех. Диагностическая точность классификации венозного ствола Henle свидетельствует о существенном размере эффекта данной классификации ($R2 / R2$ скорректированный = 0,899 / 0,895). Тип 2 по разработанной классификации был наиболее частым вариантом анатомии ствола Henle.
3. Поражение апикальных лимфоузлов составило 2,3%. При выполнении правосторонней резекции ободочной кишки метастазы в проксимальном и дистальном направлениях за пределы 10 см от опухоли могут быть обнаружены у 2,8% пациентов. Поражение апикальных лимфоузлов при локализации опухоли в правых отделах ободочной кишки без применения к ним дополнительных методов исследования составляет 3,7%. Поражение апикальных лимфоузлов при селективном подходе к удалению этой группы лимфоузлов при выполнении D2-лимфодиссекции для правосторонней локализации составило 18,1%. Скинп-

метастазов в апикальные лимфоузлы без применения к ним дополнительных методов исследования не выявлено. Поражения 204, 206 групп лимфоузлов не выявлено. При локализации опухоли в левых отделах ободочной кишки метастазов в параколических лимфоузлах за пределами 10 см от краев опухоли не выявлено. Частота поражения 253 группы лимфоузлов составляет 0,9%.

4. Изучение дополнительных гистологических срезов апикальных лимфоузлов с применением иммуногистохимического метода исследования повышает частоту выявления метастазов в апикальные лимфоузлы на 8%. У 1 (12,5%) из 8 пациентов со II стадией болезни при иммуногистохимическом исследовании был выявлен скип-метастаз в апикальные лимфоузлы, что свидетельствует об ограниченной возможности стадирования при использовании только традиционного гистологического исследования.

5. Частота интра- и послеоперационных осложнений при использовании D2- и D3-лимфодиссекции не имеет статистически значимых отличий ($p = 0,41$ и $p = 1$ соответственно). Непреднамеренное повреждение сосудов происходит чаще в группе лимфодиссекции D3 по сравнению с D2-лимфодиссекцией (6,9 и 3,2% соответственно, $p = 0,12$), однако объем интраоперационной кровопотери при этом не увеличивается (150 мл в обеих группах, $p = 0,06$). Выполнение D3-лимфодиссекции увеличивает продолжительность оперативного вмешательства на 30 минут ($p < 0,0001$). Таким образом, применение D3-лимфодиссекции является безопасным оперативным вмешательством с точки зрения непосредственных результатов лечения.

6. Количество исследованных лимфоузлов на 10 больше после лимфодиссекции D3 по сравнению с лимфодиссекцией D2 ($p < 0,0001$). Количество пораженных лимфоузлов также больше в группе лимфодиссекции D3 ($p = 0,0006$).

7. Общее качество жизни пациентов, функция анального удержания, половая функция у мужчин и женщин, а также функция мочеиспускания после D2- и D3-лимфодиссекции в сроки 3, 6, 12 месяцев статистически не различаются. Половая функция до операции была сохранена у 55,6% женщин и 52,9% мужчин, из них частичное ее нарушение присутствовало у 70,3% и 67,3% лиц женского и мужского пола соответственно. Повреждение поясничных спланхических нервов

зафиксировано у 1 (0,9%) пациента в группе лимфодиссекции D2, у 3 (2,8%) пациентов в группе лимфодиссекции D3. У двух пациентов с сохраненной половой функцией эякуляция восстановилась спонтанно через 6 и 9 месяцев соответственно. Таким образом применение D3-лимфодиссекции является безопасным оперативным вмешательством с точки зрения функциональных результатов лечения.

8. D3-лимфодиссекция улучшает 3-летнюю безрецидивную и общую выживаемость по сравнению с D2 лимфодиссекцией на 7,7% ($p = 0,013$) и 8,2% ($p = 0,0032$) соответственно. Объем лимфодиссекции D3 снижает риски развития рецидива болезни и смерти в 2 раза ($p = 0,007$ и $p = 0,004$ соответственно). Следовательно, проведение D3-лимфодиссекции улучшает безрецидивную и общую выживаемость при раке ободочной кишки.

9. Оптимальным объемом лимфодиссекции при раке ободочной кишки II–III стадии является D3-лимфодиссекция. При локализации опухоли в правой половине ободочной кишки с учетом частоты поражения различных групп лимфоузлов предпочтительным оперативным вмешательством является выполнение гемиколэктомии с D3-лимфодиссекцией. Удаление 204, 206 групп лимфоузлов необходимо выполнять при подозрении на их поражение. При локализации опухоли в левой половине ободочной кишки предпочтительно выполнять сегментарную резекцию ободочной кишки, отступая в проксимальном и дистальном направлениях на 10 см.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При раке селезеночного изгиба необходимо изучать пути кровоснабжения на предоперационном этапе с использованием КТ-ангиографии и уточнять наличие добавочной средней ободочной артерии. Интраоперационно стоит уделять особое внимание месту выхода нижней брыжеечной вены из-под нижнего края поджелудочной железы, так как в этом месте, как правило, проходит добавочная средняя ободочная артерия. Добавочная средняя ободочная артерия должна быть основным ориентиром для выполнения лимфодиссекции.

2. Определение типа строения ствола Henle поможет спрогнозировать продолжительность диссекции в этой области. Для оптимизации временных затрат и снижения риска интраоперационных осложнений при третьем и четвертом типах строения ствола Henle рекомендовано доверить проведение операции опытному хирургу, либо же опытный хирург должен участвовать в ней в качестве ассистента.
3. При развитии интраоперационных кровотечений в области верхних брыжеечных сосудов необходимо временно прижать дефект стенки, позвать на помощь более опытных хирургов либо хирургов, специализирующихся на хирургии поджелудочной железы. Затем выделить сегмент сосуда с дефектом, перекрыть кровоток проксимальнее и дистальнее этого места и выполнить ушивание дефекта стенки сосуда полипропиленовой нитью 5-0. При травме аневризмы аорты рекомендовано привлечение сосудистых хирургов ввиду опасности прорезывания стенки при прошивании и затягивании швов.
4. При локализации опухоли в правой половине ободочной кишки с учетом частоты поражения различных групп лимфоузлов предпочтительным оперативным вмешательством является выполнение гемиколэктомии с D3-лимфодиссекцией. Удаление 204 и 206 групп лимфоузлов необходимо выполнять при подозрении на их поражение. При локализации опухоли в левой половине ободочной кишки предпочтительно выполнять сегментарную резекцию ободочной кишки с отступом в проксимальном и дистальном направлениях 10 см.
5. Выделение лимфоузлов хирургами на свежем препарате позволяет исследовать в среднем 22 лимфоузла при проведении лимфодиссекции D2 и 32 лимфоузла при лимфодиссекции в объеме D3, поэтому рекомендовано для более точного установления стадии болезни.
6. Целесообразно применять дополнительные срезы в сочетании с иммуногистохимическим исследованием для повышения точности результатов гистологического исследования.
7. Для обеспечения D3-лимфодиссекции в полном объеме и сохранения поясничных спланхических нервов необходимо их идентифицировать. Основным ориентиром для этого является верхнее гипогастральное сплетение.

8. D3-лимфодиссекция должна применяться в практике рутинно, а если во время проведения D2-лимфодиссекции возникли интраоперационные признаки поражения апикальных лимфоузлов, должна быть выполнена D3-лимфодиссекция.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Башеев, В.Х. Причины развития колоректального рака / В.Х. Башеев, **В.В. Балабан**, М.Г. Мутык, А.И. Ковальчук, А. Аль Давуд // **Новообразование.** – 2016. – Т. 14. – № 1 (14). – С. 6–14.
2. Башеев, В.Х. Предварительные результаты лечения рака правой половины ободочной кишки с использованием полной мезоколонэктомии и D3 лимфодиссекции в Республиканском онкологическом центре им. проф. Г. В. Бондаря / В.Х. Башеев, М.Г. Мутык, **В.В. Балабан** // **Новообразование.** – 2017. – Т. 16. – № 2. – С. 97–105.
3. Башеев, В.Х. Комбинированная правосторонняя гемиколонэктомии при местнораспространённом раке печеночного изгиба ободочной кишки / В.Х. Башеев, М.Г. Мутык, А.В. Жильцов, В.В. Бережной, **В.В. Балабан** // **Новообразование.** – 2017. – Т. 9. – № 3. – С. 190–192.
4. Ладур, А.И. Первично-восстановительная полиорганная хирургия колоректального рака / А.И. Ладур, В.Х. Башеев, А.Н. Заика, **В.В. Балабан** // Инновационные технологии в медицине неотложных состояний: Сборник материалов научно-практической конференции. – Донецк, 2017. – С. 104–105.
5. Башеев, В.Х. Лапароскопическая резекция сигмовидной кишки. Как мы это делаем / В.Х. Башеев, М.Г. Мутык, **В.В. Балабан** // Наука побеждает... болезнь: Международный медицинский форум Донбасса. – Донецк, 2018. – С. 26.
6. Семикоз, Н.Г. Отдаленные результаты D-2 лимфодиссекций при правосторонних гемиколонэктомиях у пациентов с раком правых отделов ободочной кишки / Н.Г. Семикоз, В.Х. Башеев, С.Э. Золотухин, М.Г. Мутык, В.В. Бережной, А.О. Понсе Прадо, Т.В. Щучкина, М.А. Булатова, **В.В. Балабан** // Евразийский онкологический журнал. – 2018. – Т. 6. – № 1. – С. 401–402.

7. Башеев, В.Х. Результаты комбинированных резекций толстой кишки с инвазией в мочевой пузырь / В.Х. Башеев, Н.Г. Семикоз, Н.В. Бондаренко, М.Г. Мутык, **В.В. Балабан** // Евразийский онкологический журнал. – 2018. – Т. 6. – № 1. – С. 402.
8. Basheev, V.H. First Results of comparison D2 vs D3 lymph node dissection for right colon cancer (RICON TRIAL) / V.H. Basheev, N.V. Bondarenko, M.G. Mutik, **V.V. Balaban** // The 16th Korea-Japan-China Colorectal Cancer Symposium. – Seoul, 2018. – P. 57.
9. Башеев, В.Х. Непосредственные результаты лечения больных раком толстой кишки с инвазией в мочевой пузырь в Республиканском онкологическом центре имени профессора Г. В. Бондаря / В.Х. Башеев, **В.В. Балабан**, А.О. Понсе, Д. Аль, Н.В. Бондаренко // **Новообразование**. – 2019. – Т. 10. – № 4 (23). – С. 177–184.
10. Башеев, В.Х. Отдаленные результаты лечения больных раком толстой кишки с инвазией в мочевой пузырь после комбинированных резекций / В.Х. Башеев, **В.В. Балабан**, Н.В. Бондаренко, Д. Аль, А.О. Понсе // **Новообразование**. – 2019. – Т. 11. – № 1 (24). – С. 4–9.
11. **Balaban, V.** The results after multivisceral resection of colorectal cancer with urinary bladder invasion / **V. Balaban**, V. Basheev, M. Mutik // *Colorectal Dis.* – 2019. – Vol. 21. – Suppl. 3. – P. 356.
12. Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study / **COVIDSurg Collaborative**; GlobalSurg Collaborative // **Anaesthesia**. – 2021. – Vol. 76. – № 6. – P. 748–758. (**Scopus, Web of Science**)
13. Effects of pre-operative isolation on postoperative pulmonary complications after elective surgery: an international prospective cohort study / **COVIDSurg Collaborative**; GlobalSurg Collaborative // **Anaesthesia**. – 2021. – Vol. 76. – № 11. – P. 1454–1464. (**Scopus, Web of Science**)
14. SARS-CoV-2 vaccination modelling for safe surgery to save lives: data from an international prospective cohort study / **COVIDSurg Collaborative**, GlobalSurg Collaborative // **Br J Surg**. – 2021. – Vol. 108. – № 9. – P. 1056–1063. (**Scopus, Web of Science**)

15. SARS-CoV-2 infection and venous thromboembolism after surgery: an international prospective cohort study / **COVIDSurg Collaborative**; GlobalSurg Collaborative // **Anaesthesia**. – 2021. – Vol. 77. – № 1. – P. 28–39. (**Scopus, Web of Science**)
16. Elective surgery system strengthening: development, measurement, and validation of the surgical preparedness index across 1632 hospitals in 119 countries / NIHR Global Health Unit on Global Surgery; **COVIDSurg Collaborative** // **Lancet**. – 2022. – Vol. 400. – № 10363. – P. 1607–1617. (**Scopus, Web of Science**)
17. **Balaban, V.** D3 Lymph Nodes Dissection Using Lateral-to-Medial Approach in Rectal Cancer Surgery / **V. Balaban**, P. Tsugulya, P. Tsarkov // **Dis Colon Rectum**. – 2022. – Vol. 65. – № 3. – P. e180-e181. (**Scopus, Web of Science**)
18. Царьков, П.В. Диагностический интервал при раке правой половины ободочной кишки II–III стадии в старческом возрасте / П.В. Царьков, В.М. Нековаль, И.А. Тулина, **В.В. Балабан** // Российский журнал гериатрической медицины. – 2023. – № 2 (14). – С. 105–110.
19. **Balaban, V.** The role of the accessory middle colic artery in D3 lymph node dissection for cancer of the splenic flexure-a video vignette / **V. Balaban**, H. Ziyobekov, P. Tsarkov // **Colorectal Dis**. – 2023. – Vol. 25. – № 2. — P. 330–331. (**Scopus, Web of Science**)
20. **Balaban, V.** Superior mesenteric artery bleeding during D3 lymph node dissection for right colon cancer-A video vignette / **V. Balaban**, I. Tulina, P. Tsugulya, P. Tsarkov // **Colorectal Dis**. – 2023. – Vol. 25. – № 7. – P. 1553–1554. (**Scopus, Web of Science**)
21. **Balaban, V.** How Closure of Transverse Loop Colostomy is Performed in Russia / **V. Balaban**, M. Mutyk, P. Tsarkov // **Dis Colon Rectum**. – 2023. – Vol. 66. – № 8. – Art. e846. (**Scopus, Web of Science**)
22. Tsarkov, P. Lymph Node Dissection in Colorectal Cancer Treatment of Octogenarians / P. Tsarkov, V. Nekoal, I. Tulina, **V. Balaban** // Journal of the American College of Surgeons. – 2023. – Vol. 237. – № 5 (Supplement). – S. 103.
23. Балабан, В.В. Сравнение непосредственных результатов лечения больных раком ободочной кишки после D2- и D3-лимфодиссекций / **В.В. Балабан**, М.Г. Мутык, Н.В. Бондаренко, С.Э. Золотухин, О.В. Совпель, И.В. Совпель, М.М. Ключков, Д.С. Зыков, И.В. Рублевский, И.А. Тулина, В.М. Нековаль,

С.И. Бархатов, А.Е. Васильев, П.В. Царьков // **Хирургия и онкология.** – 2024. – Т. 14. – № 1. – С. 51–61.

24. Evaluation of a quality improvement intervention to reduce anastomotic leak following right colectomy (EAGLE): pragmatic, batched stepped-wedge, cluster-randomized trial in 64 countries / **ESCP EAGLE Safe Anastomosis Collaborative** and NIHR Global Health Research Unit in Surgery // **Br J Surg.** – 2023. – Vol. 111. – № 1. – Art. znad370. (**Scopus, Web of Science**)

25. **Balaban, V.** Risk factors that impact long-term outcomes in sigmoid colon cancer with urinary bladder involvement / **V. Balaban, I. Sedakov, N. Bondarenko, S. Zolotukhin, M. He, P. Tsarkov** // **Langenbecks Arch Surg.** – 2023. – Vol. 409. – № 1. – Art. 22. (**Scopus, Web of Science**)

26. **Balaban, V.** D2 lymph node dissection and preservation of the superior rectal artery for mid-sigmoid colon cancer / **V. Balaban, A. Vasilyev, V. Nekoval, P. Tsarkov** // **Asian J Surg.** – 2024. – Vol. 47. – № 2. – P. 1272–1273. (**Scopus, Web of Science**)

27. Yang, G. Advancements in nanomedicine: Precision delivery strategies for male pelvic malignancies – Spotlight on prostate and colorectal cancer / G. Yang, Y. Cao, X. Yang, T. Cui, N.Z.V. Tan, Y.K. Lim, Y. Fu, X. Cao, A. Bhandari, M. Enikeev, S. Efetov, **V. Balaban, M. He** // *Exp Mol Pathol.* – 2024. – Vol. 137. – Art. 104904.

28. **Balaban, V.** Comparison of D2 vs D3 lymph node dissection for RIGht COloN cancer (RICON): study protocol for an international multicenter open-label randomized controlled trial / **V. Balaban, M. Mutyk, N. Bondarenko, S. Zolotukhin, O. Sovpel, I. Sovpel, D. Zykov, I. Rublevskiy, M. Klochkov, A.P. Prado, M. He, P. Tsarkov** // **Trials.** – 2024. – Vol. 25. – № 1. – Art. 438. (**Scopus, Web of Science**)

29. **Balaban, V.** Tips and tricks for transluminal specimen extraction and extra-abdominal sigmoid colon resection / **V. Balaban, M. Mutyk, K. Abumuslimov, M. Klochkov, I. Mishchenko, P. Tsarkov** // **Ann Coloproctol.** – 2024. – doi: 10.3393/ac.2023.00689.0098 (**Scopus, Web of Science**)

30. **Balaban, V.** Functional outcomes after lymph node dissection around root of the inferior mesenteric artery / **V. Balaban, I. Tulina, V. Nekoval, P. Tsarkov** // *European Journal of Surgical Oncology.* – 2024. – Vol. 50. – № 2. – Art. 107624.

31. **Balaban, V.** Preservation of the superior rectal artery for mid sigmoid colon cancer / **V. Balaban, S. Putilov, I. Tulina, V. Nekoval, P. Tsarkov** // European Journal of Surgical Oncology. – 2024. – Vol. 50. – № 2. – Art. 107625.
32. **Balaban, V.** Delayed D3 lymph node dissection after primary colon cancer resection with incomplete lymph node dissection / **V. Balaban, D. Yuriew, I. Tulina, V. Nekoval, P. Tsarkov** // European Journal of Surgical Oncology. – 2024. – Vol. 50. – № 2. – Art. 107626.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография с внутривенным контрастированием

ASA – физический статус пациентов по классификации Американского общества анестезиологов

CME+CVL – полная мезоколэктомия с центральной перевязкой сосудов

eCRF – электронная форма описания клинического случая

FSFI – индекс женской сексуальности

GCP – желудок, ободочная кишка, поджелудочная железа

ИИФ-5 – международный индекс эректильной дисфункции (5 вопросов)

LARS – синдром низкой передней резекции