

на правах рукописи

ПАНАЙОТТИ  
Лидия Леонидовна

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫПОЛНЕНИЯ D2 И  
D3 ЛИМФОДИССЕКЦИЙ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ  
РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ  
(РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ  
ИССЛЕДОВАНИЕ)

14.01.12 — онкология

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург, 2020 год

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова»  
Министерства Здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук **Карачун Алексей Михайлович**

**Официальные оппоненты:**

**Расулов Арсен Османович**, доктор медицинских наук, профессор, научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, группа малоинвазивной, тазовой хирургии, руководитель

**Васильев Сергей Васильевич**, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения "Городская больница №9", главный врач

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

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.052.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197759, Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, д. 68).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, на сайте <http://www.niioncologii.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Филатова  
Лариса Валентиновна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Рак ободочной кишки занимает третье место среди наиболее распространенных онкологических заболеваний в России. Обращает на себя внимание тенденция к продолжающемуся увеличению заболеваемости (Петрова Г.В. и соавт., 2017). Основным методом лечения рака ободочной кишки является хирургический. Одним из ключевых, с онкологической точки зрения, аспектов выполнения операции представляется объем лимфодиссекции. В зависимости от удаляемых лимфатических коллекторов, расположенных вдоль артериальных стволов, выделяют три уровня лимфодиссекции: D1 — удаление лимфатических узлов первого уровня (параколических), расположенных вдоль краевого сосуда; D2 — удаление узлов второго уровня (промежуточных), расположенных вдоль питающих сосудов; D3 — удаление узлов третьего уровня (центральных), расположенных у основания питающих сосудов. В настоящее время при резекциях ободочной кишки по поводу рака используются D2 и D3 лимфодиссекции.

D3 лимфодиссекция впервые методологически описана в Японии в 1977 году и, несмотря на отсутствие доказательных данных, была принята стандартом для выполнения при опухолях категории T2 и выше. В Европе традиционной считалась обработка сосудов в корне брыжейки, что соответствует D2 лимфодиссекции. В 2009 году был детально описан европейский подход к выполнению резекции ободочной кишки, который включал в себя мобилизацию препарата в эмбриональном слое с высокой перевязкой сосудов (концепция *complete mesocolic excision with central vascular ligation* — CME с CVL) (Hohenberger et al., 2009). Принципы эмбрионально-ориентированной хирургии были рекомендованы к выполнению при всех резекциях ободочной кишки по поводу рака, при этом уровень «высокой» перевязки сосудов однозначно не был определен (Sondenaa et al., 2014).

На сегодняшний день в литературных источниках мало информации о результатах выполнения тотальной мезоколонэктомии (CME) в сочетании с D3 лимфодиссекцией (Emmanuel et al., 2016), а результаты сравнения D2 и D3 лимфодиссекции в сочетании с CME отсутствуют. В то же время, техника тотальной мезоколонэктомии является обоснованной с точки зрения эмбриологии (Congdon et al., 1942), позволяет улучшить онкологические результаты лечения (Hohenberger et al., 2009) и является стандартизуемой и воспроизводимой (West et al., 2010). D3 лимфодиссекция, в свою очередь, может способствовать удалению большего числа лимфатических узлов (Kotake et al., 2014), что увеличивает вероятность более адекватного стадирования и назначения адьювантного

лечения (Nelson et al., 2001). В единичных исследованиях показано увеличение общей выживаемости по сравнению с пациентами, которым выполнена диссекция в объеме D2 (Kotake et al., 2014).

Выполнение D3 лимфодиссекции представляется, по некоторым данным, перспективным с точки зрения улучшения отдаленных результатов лечения методом (Kotake et al., 2014). В то же время имеются наблюдения, свидетельствующие о том, что D3 лимфодиссекция является технически более сложной, чем D2, и сопряжена с увеличением частоты интра- и послеоперационных осложнений (Rosenberg et al., 2010). В связи с этим D3 лимфодиссекция до сих пор не рассматривалась в западной литературе как перспективный рутинный объем операции по поводу рака ободочной кишки и в основном выполнялась в исследовательском режиме. Изучение непосредственных результатов выполнения D3 лимфодиссекции имеет большое значение для понимания возможности внедрения данного метода в рутинную практику.

Тем не менее, имеющиеся в литературе данные преимущественно получены в результате одноцентровых ретроспективных исследований, основным ограничением которых является неоднозначность включения пациентов в группы сравнения (Numata et al., 2019). Избежать указанный недостаток ретроспективных исследований возможно при проведении проспективного рандомизированного исследования, в котором определение пациентов в группы сравнения производится случайным образом, что позволяет получить данные 1 уровня доказательности (Burns et al., 2011).

Таким образом, в настоящее время нет единого мнения об оптимальном объеме лимфодиссекции при хирургическом лечении рака ободочной кишки. D3 лимфодиссекция потенциально может улучшать отдаленные результаты лечения, однако данные высокой степени доказательности о непосредственных результатах расширения объема лимфодиссекции в литературе отсутствуют. Для определения безопасности выполнения D3 лимфодиссекции проведено настоящее рандомизированное исследование.

### **Степень разработанности темы исследования**

Непосредственные результаты резекций ободочной кишки с выполнением D2 и D3 лимфодиссекции в сочетании с СМЕ, полученные в условиях рандомизированных исследований, включающих опухоли всех отделов ободочной кишки, в литературе ранее не публиковались. Опубликованные исследования носят нерандомизированный характер и, как правило, являются ретроспективными. Отсутствие терминологического единообразия дополнительно затрудняет сопоставление результатов исследований. Имеются данные о сравнении вариантов лимфодиссекции без указания, соблюдались ли принципы эмбрионально-ориентированной



хирургии, и о сопоставлении лапароскопического и лапаротомного доступа в условиях нерандомизированных исследований. Thorsen et al. была обнаружена меньшая по сравнению с группой D3 частота возникновения диареи у пациентов, которым выполнялась стандартная лимфодиссекция ( $p=0,022$ ) (Thorsen et al., 2016).

На данный момент проводится 4 рандомизированных исследования. Исследование LCME направлено на сравнение количества удаленных лимфатических узлов при выполнении лапароскопической резекции ободочной кишки с тотальной мезоколонэктомией либо D3 лимфодиссекцией. На данный момент опубликованы лишь результаты по первичной конечной точке — не было выявлено значимых различий в количестве удаленных лимфатических узлов: среднее число удаленных лимфатических узлов в группе D3 лимфодиссекции составило 20,3, в группе CME — 19,2. Также проводятся два исследования, посвященные отдаленным результатам оперативного лечения. В исследовании RELARC рассматривается статистическая гипотеза о том, что рак-специфическая выживаемость после лапароскопической резекции правой половины ободочной кишки с лимфодиссекцией D2 превосходит таковую после CME (результаты будут опубликованы в 2021 году). В рамках SLRC исследуется безрецидивная выживаемость после лапароскопических резекций правой половины ободочной кишки с CME или D3 лимфодиссекцией (результаты будут опубликованы в 2022 году). Продолжается набор пациентов в исследование RICON, первичной конечной точкой которого является пятилетняя выживаемость после выполнения D2 и D3 лимфодиссекции по поводу рака правой половины ободочной кишки.

Таким образом, вопрос определения оптимального объема лимфодиссекции привлекает большой интерес современных хирургов-онкологов, однако опубликованных непосредственных результатов выполнения D2 и D3 лимфодиссекции, полученных в рамках рандомизированных исследований, в настоящее время нет. Отсутствуют текущие исследования, включающие опухоли правого и левого фланков ободочной кишки, а также операции, выполненные как малоинвазивным, так и открытым доступом.

### **Цель исследования**

Определить безопасность выполнения тотальной мезоколонэктомии с D3 лимфодиссекцией в сравнении с D2.

## **Задачи исследования**

1. Установить частоту и характер осложнений, а также послеоперационную летальность после выполнения D3 и D2 лимфодиссекций с тотальной мезоколонэктомией по поводу рака ободочной кишки.
2. Определить техническую возможность и интраоперационную безопасность выполнения D3 лимфодиссекции с тотальной мезоколонэктомией.
3. Изучить параметры восстановления пациентов после выполнения расширенной и стандартной лимфодиссекций.
4. Оценить патоморфологические характеристики удаленных препаратов после выполнения D3 и D2 лимфодиссекций.
5. Сравнить качество жизни пациентов, перенесших оперативные вмешательства с D3 и D2 лимфодиссекцией.

## **Научная новизна**

Впервые непосредственные результаты выполнения D2 и D3 лимфодиссекции при всех локализациях рака ободочной кишки вне зависимости от хирургического доступа изучены в рамках проспективного рандомизированного контролируемого исследования.

Установлено, что выполнение D3 лимфодиссекции не приводит к увеличению числа осложнений или послеоперационной летальности.

Доказано, что D3 лимфодиссекция является безопасно выполнимой методикой резекции ободочной кишки.

Изучены параметры восстановления пациентов после выполнения расширенных лимфодиссекций в сравнении со стандартными.

Выявлены морфометрические различия характеристик удаленного препарата после D3 и D2 лимфодиссекций.

Определены различия в параметрах качества жизни пациентов, перенесших D3 и D2 лимфодиссекции.

## **Теоретическая значимость работы**

В рамках данного исследования проведен систематический статистический анализ всех значимых интраоперационных и послеоперационных аспектов выполнения стандартной и расширенной лимфодиссекции. Протестирована гипотеза о том, что D3 не превосходит D2 по частоте послеоперационных осложнений, и статистически достоверно показана безопасность исследуемого метода.

## **Практическая значимость работы**

Полученные данные высокой степени доказательности о безопасности D3 лимфодиссекции могут повлиять на выбор объема лимфодиссекции при хирургическом лечении рака ободочной кишки.

Сведения о выполнимости и интраоперационной безопасности D3 лимфодиссекции могут способствовать более широкому освоению и внедрению данной методики.

Данные об отсутствии различий в восстановлении пациентов после расширенной и стандартной лимфодиссекций позволят оптимизировать подходы к послеоперационному ведению пациентов.

Выявленные закономерности различий морфометрических характеристик при обработке средней ободочной и нижней брыжеечной артерий свидетельствуют о наибольших различиях хирургической техники при обработке данных сосудов, что необходимо учитывать при выполнении резекций ободочной кишки с любым объемом лимфодиссекции.

Результаты исследования позволяют сделать вывод о безопасности выполнения расширенной лимфодиссекции, что может способствовать более широкому внедрению данного метода и привести к улучшению непосредственных и в перспективе отдаленных результатов лечения опухолей ободочной кишки.

## **Методология и методы исследования**

Настоящее исследование является одноцентровым проспективным рандомизированным контролируемым исследованием. В качестве статистической гипотезы рассматривалось предположение о том, что D3 лимфодиссекция не хуже D2 с точки зрения безопасности. Для проверки гипотезы в качестве первичной конечной точки была определена общая частота послеоперационных нежелательных явлений в сравниваемых группах.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. D3 лимфодиссекция является не худшей с точки зрения частоты послеоперационных осложнений методикой по сравнению с D2 лимфодиссекцией.

2. D3 лимфодиссекция является выполнимой и интраоперационно безопасной, а в случае нестандартной анатомии или плохой выраженности эмбрионального слоя диссекции может быть технически более удобной, чем D2 лимфодиссекция.

3. Выполнение D3 лимфодиссекции при резекции ободочной кишки по поводу рака не приводит к ухудшению качества препарата.

Морфометрические различия препаратов после D3 и D2 лимфодиссекций наиболее выражены для средней ободочной и нижней брыжеечной артерии.

4. D3 лимфодиссекция не снижает темпы восстановления в послеоперационном периоде и не ухудшает качество жизни пациентов в сравнении с D2.

### **Степень достоверности и апробация результатов работы**

Достоверность результатов настоящего исследования обусловлена достаточным объемом выборки, определенным до начала включения пациентов. Проспективный рандомизированный характер исследования обуславливает высокую степень доказательности полученных данных. Регистрация хирургов для участия в исследовании позволила исключить нахождение хирургов на кривой обучения и повысить степень достоверности исследования. Для сбора и анализа данных использованы специализированные статистические инструменты.

Основные результаты исследования представлены на научно-практической конференции с международным участием «Онкология будущего» (СПб, 10.10.19), международной конференции «39th Congress of the European Society of Surgical Oncology» (Роттердам, 9–11.10.19), международной конференции «27th International European Association for Endoscopic Surgery (EAES) Congress» (Севилья, 12–15.06.2019), XII международной конференции «Российская школа колоректальной хирургии» (Москва, 08.06.2019), LXXX научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины — 2019» (СПб, 18.04.19), международной конференции «Belt and Road Initiative Chinese-Russian Colorectal Surgery Symposium» (Пекин, 01.09.2018), XI международной конференции «Российская школа колоректальной хирургии» (Москва, 02.06.2018), международной конференции «25th International European Association for Endoscopic Surgery (EAES) Congress» (Франкфурт, 14–17.06.2017).

### **Публикации результатов исследования**

По теме диссертации опубликовано 23 научные работы, из них 7 (четыре статьи и три тезиса научных докладов) в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ, в том числе из них 2 опубликовано в рецензируемых научных изданиях, 5 – в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования.

## **Внедрение результатов исследования**

Результаты, полученные в ходе данного исследования, внедрены (акт внедрения от 03.12.2019) в практическую деятельность хирургического отделения абдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

### **Личный вклад автора**

Автор участвовала во всех этапах исследования и разработке его дизайна: самостоятельно выполнила анализ имеющейся к настоящему времени российской и зарубежной литературы, сформулировала статистическую гипотезу и определила метод ее проверки. Самостоятельно выполнила хирургические вмешательства у части пациентов, включенных в исследование, проводила лечение в послеоперационном периоде и наблюдение. Также она проводила сбор и анализ данных, статистическую обработку материалов. На основании полученных данных были сформулированы выводы и практические рекомендации.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.12 — онкология (п. 4).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 161 странице и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель состоит из 194 источников литературы, из которых десять отечественных и 184 зарубежных автора. Диссертационная работа содержит 8 рисунков и 29 таблиц.

# ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

## Материалы и методы исследования

### Дизайн исследования

В период с февраля 2017 по май 2019 года в исследование были последовательно включены 116 пациентов, подписавших информированное согласие и удовлетворяющих критериям включения (возраст более 18 лет, статус ECOG — 0–2, наличие злокачественной опухоли ободочной кишки, гистологически верифицированной как аденокарцинома, с клинической стадией заболевания по седьмой версии TNM — T1-4a, N0-2, M0-1 (в случае резектабельности метастазов) и клинически установленными показаниями к выполнению резекции ободочной кишки). Критериями не включения являлись: недееспособность пациента или наличие причин, затрудняющих принятие решения об участии в исследовании, предшествующее неоадьювантное лечение (химиотерапия, гормонотерапия или биотерапия), беременность или период лактации, прорастание опухоли в соседние органы по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии, необходимость выполнения изолированной резекции поперечной ободочной кишки, наличие абсолютных противопоказаний к оперативному лечению со стороны сопутствующей патологии, наличие острых осложнений опухолевого процесса: кровотечения, перфорации опухоли или острого нарушения кишечной проходимости, наличие метасинхронных и/или синхронных злокачественных опухолей, наличие нерезектабельных отдаленных метастазов. Все скринированные пациенты были рандомизированы на две группы для выполнения D2 или D3 лимфодиссекции в соотношении 1:1. Рандомизация осуществлялась по стратам (пол, возраст, T-, N-, M-статус, планируемое оперативное вмешательство) по предсозданным спискам рандомизации. Оперативное лечение проводилось в соответствии с принципами эмбрионально-ориентированной хирургии вне зависимости от объема лимфодиссекции. Группой рандомизации определялся лишь уровень обработки сосудов.

В послеоперационном периоде фиксировались основные этапы активизации и все нежелательные явления. Отдельно регистрировались результаты патоморфологического исследования препарата. Через 30 дней и 3 месяца после операции проводились очный или телефонный визиты, в рамках которых оценивались жалобы пациентов и заполнялись опросники для оценки качества жизни.

Для оценки первичной конечной точки вычислялась разница частот осложнений и границы 95% доверительного интервала. Граница non-inferiority была установлена на 30%. Исходя из предполагаемой

встречаемости нежелательных явлений в группе D2 — 40%, ожидаемой частоты осложнений в группе D3 — 65%, с учетом рандомизации в отношении 1:1 и для достижения значений  $\alpha = 0,05$  и  $\beta = 0,2$  при проведении одностороннего теста (non-inferiority), при помощи метода Casagrande получен минимальный необходимый объем выборки в 112 пациентов (Fleiss et. al., 1980). Для статистической оценки первичной конечной точки (частота осложнений в течение 30 дней) рассчитывалась разница рисков и границы ее доверительного интервала.

Для оценки вторичных конечных точек (качество тотальной мезоколонэктомии, качество жизни, частота и структура функциональных нарушений, техническая возможность (частота и причины невыполнения заявленного объема лимфодиссекции и интраоперационная безопасность) использовались параметрические и непараметрические критерии сравнения средних величин, рангов и таблиц сопряженности. Для количественных данных производилось вычисление средних значений и среднеквадратических отклонений. Полученные значения представлены в формате: среднее значение  $\pm$  среднеквадратичное отклонение. Для оценки влияния дооперационных факторов на вероятность возникновения нежелательных явлений в послеоперационном периоде построена логистическая регрессионная модель. Все потенциальные факторы оценивались в рамках однофакторного (Univariate — UV) и многофакторного (Multivariate — MV) анализов. Производился расчет отношения шансов (Odds ratio — OR) и его доверительного интервала (95% Confidence interval — 95% CI).

### **Конечные точки**

Первичная конечная точка: частота нежелательных явлений в течение 30 дней после выполнения D3 и D2 лимфодиссекции с тотальной мезоколонэктомией по поводу рака ободочной кишки.

#### Вторичные конечные точки:

1. Интраоперационная безопасность (частота и структура интраоперационных осложнений) выполнения D3 и D2 лимфодиссекции с тотальной мезоколонэктомией.
2. Выполнимость определенного рандомизацией объема лимфодиссекции.
3. Параметры восстановления пациентов в послеоперационном периоде в исследуемых группах.
4. Патоморфологические характеристики удаленного препарата в зависимости от выполненного объема лимфодиссекции.
5. Качество жизни у пациентов, перенесших оперативные вмешательства с D3 и D2 лимфодиссекцией.

## **Определение объема лимфодиссекции**

### Правосторонняя гемиколэктомия

Обработке подлежали подвздошно-ободочная и правая ободочная артерии в случае наличия. При D2 лимфодиссекции сосуды пересекались на уровне корня брыжейки ободочной кишки, центральнее проекции нижнего края двенадцатиперстной кишки (ствол верхней брыжеечной вены не обнажался, рис. 7, 9). Удалялись 202 и 212 группы лимфатических узлов (рис. 1). При D3 лимфодиссекции обязательным элементом являлось обнажение передней полуокружности верхней брыжеечной вены, клипирование артерий осуществлялось с обнажением сегмента клипируемой артерии между верхней брыжеечной артерией и веной (рис. 8, 10). Удалялись 202, 212, 203 и 213 группы лимфатических узлов (рис. 4).

### Расширенная правосторонняя гемиколэктомия

Помимо подвздошно-ободочной и правой ободочной обрабатывалась средняя ободочная артерия. При D2 лимфодиссекции – на уровне корня брыжейки без обнажения стенки верхней брыжеечной вены (рис. 11) с удалением 202, 212 и 222 группы лимфатических узлов. При D3 выполнялась визуализация стенки верхней брыжеечной вены (рис. 12) и удаление 202, 212, 222, 203, 213 и 223 группы лимфатических узлов.

### Левосторонняя гемиколэктомия

Допускалась обработка либо нижней брыжеечной артерии (тотчас центральнее отхождения левой ободочной артерии (рис. 15) на уровне фасции Тольдта с удалением 232, 242, 252 групп лимфатических узлов (рис. 2) при D2 лимфодиссекции или с выделением стенки аорты (рис. 16) и удалением 232, 242, 252 и 253 групп соответственно (рис. 5) при D3 лимфодиссекции), либо левой ободочной артерии у места отхождения от нижней брыжеечной артерии (рис. 14) (со скелетизацией нижней брыжеечной артерии и смещением 253 группы лимфатических узлов в сторону препарата (рис. 5) при D3 лимфодиссекции), соответственно без удаления 242 и 252 групп лимфатических узлов в случае, если их удаление не требовалось исходя из локализации опухоли.

### Расширенная левосторонняя гемиколэктомия

В дополнение к нижней брыжеечной или левой ободочной артерии обрабатывалась средняя ободочная артерия на уровне корня брыжейки без обнажения стенки верхней брыжеечной вены (рис. 11) при D2 лимфодиссекции (удалялись 232, 242, 252, 222 группы лимфатических узлов), либо у основания с обнажением стенки верхней брыжеечной вены (рис. 12) при D3 лимфодиссекции (удалялись 232, 242, 252, 222, 253 и 223 группы лимфатических узлов). В случае обработки левой ободочной



артерии диссекция 242 и 252 групп не выполнялась.

### Резекция сигмовидной кишки

Выполнялась обработка нижней брыжеечной артерии. При D2 – тотчас центральное отхождения левой ободочной артерии на уровне фасции Тольдта без обнажения аорты (рис. 15) с удалением 242 и 252 групп лимфатических узлов (рис. 3). При D3 лимфодиссекции – с обнажением стенки аорты (рис. 16) и удалением 242, 252 и 253 групп лимфатических узлов (рис. 6).



Рис. 1. Препарат после правосторонней гемиколэктомии с лимфодиссекцией D2



Рис. 2. Препарат после левосторонней гемиколэктомии с лимфодиссекцией D2

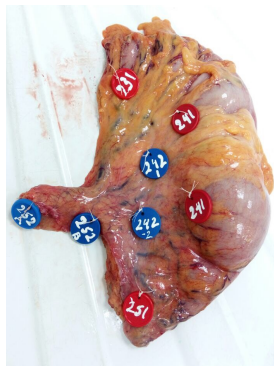


Рис. 3. Препарат после резекции сигмовидной кишки с лимфодиссекцией D2



Рис. 4. Препарат после правосторонней гемиколэктомии с лимфодиссекцией D3

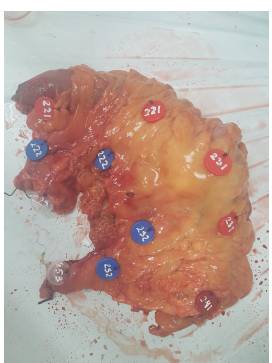


Рис. 5. Препарат после левосторонней гемиколэктомии с лимфодиссекцией D3



Рис. 6. Препарат после резекции сигмовидной кишки с лимфодиссекцией D3

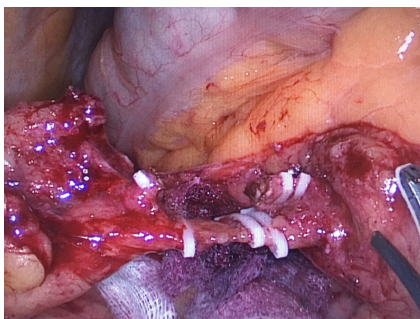


Рис. 7. Подвздошно-ободочная артерия обработана на уровне D2

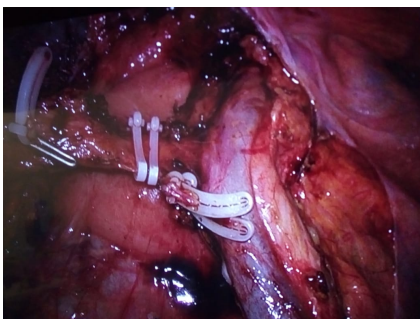


Рис. 8. Подвздошно-ободочная артерия обработана на уровне D3

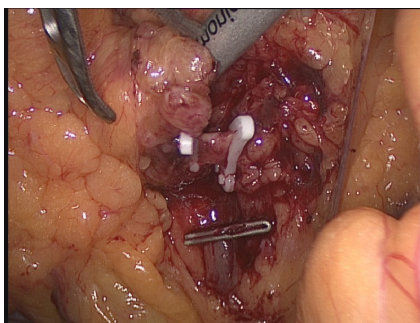


Рис. 9. Правая ободочная артерия обработана на уровне D2



Рис. 10. Правая ободочная артерия обработана на уровне D3

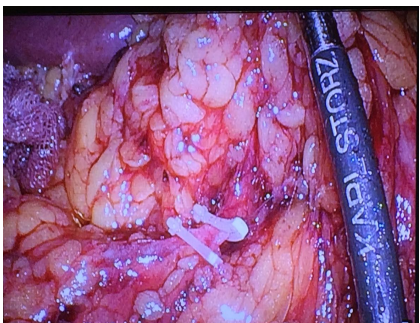


Рис. 11. Средняя ободочная артерия обработана на уровне D2

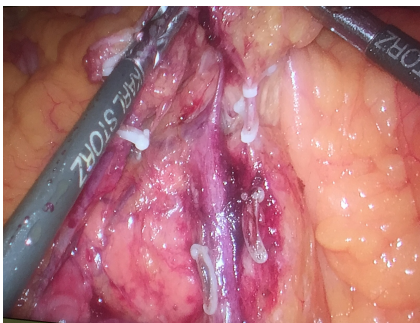


Рис. 12. Средняя ободочная артерия обработана на уровне D3



Рис. 13. Левая ободочная артерия обработана на уровне D2

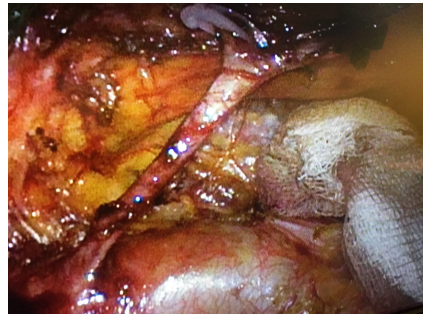


Рис. 14. Левая ободочная артерия обработана на уровне D3

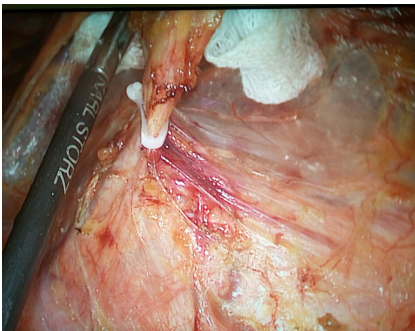


Рис. 15. Нижняя брыжеечная артерия обработана на уровне D2

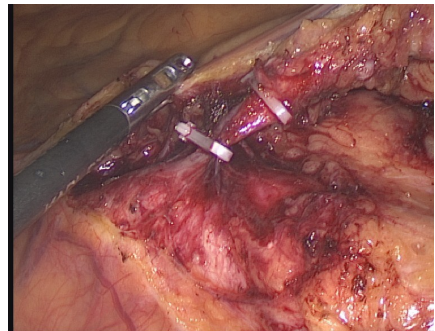


Рис. 16. Нижняя брыжеечная артерия обработана на уровне D3

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Схема проведенного исследования

На рисунке 17 представлена схема обследования и лечения пациентов в рамках исследования. В ходе оценки демографических данных установлено, что возрастно-половые характеристики, а также соматический статус и распределение по стадиям статистически не различаются между группами рандомизации.

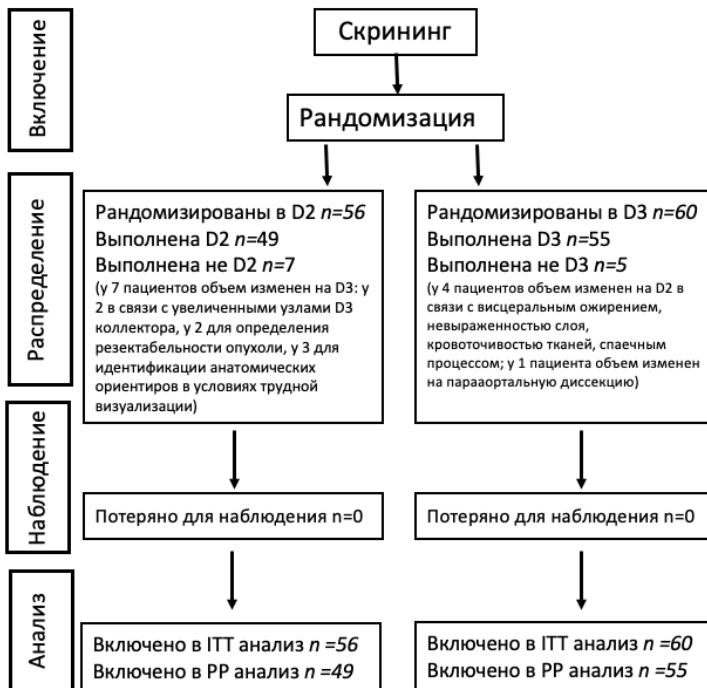


Рис. 17. Схема обследования и лечения пациентов в рамках исследования

### Анализ первичной конечной точки

Сравнение частоты и структуры нежелательных явлений проводилось в рамках анализа в соответствии с исходно назначенным лечением (Intention-to-treat analysis — ИТТ) и анализа в соответствии с протоколом (Per protocol analysis — РР).

В рамках ИТТ анализа общая частота осложнений составила 51,8% в

группе D2 (29 из 56) и 61,7% (37 из 60) в группе D3,  $p=0,283$  (PP: D2 — 47% (23 из 49), D3 — 60% (33 из 55),  $p=0,182$ ). Для ИТТ анализа разница рисков (RD) составила 9,8% (95% CI 8,1–27,8%). Учитывая то, что верхняя граница доверительного интервала менее 30%, нулевая гипотеза была отклонена, принята альтернативная гипотеза: D3 лимфодиссекция не хуже D2 в аспекте частоты послеоперационных осложнений. При PP анализе: RD 13,1% (95% CI 6,0–32,1%). Кроме того, показано, что выполнение D3 лимфодиссекции не повышает соотношение рисков (RR) возникновения нежелательных явлений по сравнению с D2 (ИТТ: RR=1,19, 95% CI 0,86–1,64,  $p=0,287$ ; PP: RR=1,30, 95% CI 0,9–1,89,  $p=0,159$ ) и не является фактором прогноза нежелательных явлений (UV OR=1,496, 95% CI 0,635–3,525,  $p=0,357$ ). Таким образом доказана безопасность выполнения D3 лимфодиссекции.

Также проведен расчет отношения рисков возникновения нежелательных явлений в зависимости от оперативного доступа. Показано, что выполнение лапаротомии или конверсии доступа достоверно увеличивает риск нежелательных явлений по сравнению с лапароскопией: RR: 1,83 (95% CI: 1.29–2.59,  $p = 0,0007$ ) и RR: 2,23 (95% CI: 1.80–2.76,  $p < 0,0001$ ) соответственно.

Нежелательные явления, являющиеся ожидаемыми последствиями денервации тонкой кишки и тазовых органов, специфические вследствие расширенной лимфодиссекции, встречались редко и статистически не чаще, чем в группе D2 (послеоперационный парез кишки: D2 — 6,1%, D3 — 3,6%,  $p=0,664$ ; послеоперационная диарея: D2 — 0%, D3 — 5,5%,  $p=0,245$ ; послеоперационная обстипация: D2 — 2%, D3 — 0%,  $p=0,471$ ; послеоперационная атония мочевого пузыря: D2 — 0%, D3 — 3,6%,  $p=0,497$  (приводятся данные PP анализа)). Приапизм, послеоперационная атония мочевого пузыря и диарея были зарегистрированы только у пациентов, перенесших D3 лимфодиссекции: один, два и три случая соответственно.

## **Анализ вторичных конечных точек**

### **1. Безопасность выполнения D3 лимфодиссекции (частота и характер интраоперационных осложнений)**

Частота интраоперационных осложнений статистически не отличалась: 3,6% (2 из 56) в группе D2 и 8,3% (5 из 60) в группе D3,  $p=0,441$ . Кроме того, все зарегистрированные в группе D3 осложнения не являются специфическими для этапа расширенной лимфодиссекции (повреждение тонкой кишки при разделении спаек, травма подвздошно-ободочной артерии, ошибочное клипирование левой гонадной артерии и разрыв брыжейки кишки с кровотечением в ходе извлечения препарата).

### **2. Выполнимость определенного рандомизацией объема лимфодиссекции**

Для оценки технической возможности выполнения D3



лимфодиссекции исследовалась доля соответствия выполненного объема лимфодиссекции запланированному и частота конверсий при лапароскопии. Стандартные характеристики операции (время операции, кровопотеря) оценивались как суррогатные показатели технической сложности вмешательств. Ни один из параметров не отличался между группами. Кроме того, представляет особый интерес тот факт, что в 42,8% (3 из 7) всех случаев D3 лимфодиссекции у пациентов, рандомизированных в группу D2, увеличение объема было связано с необходимостью визуализации анатомических ориентиров (стенка верхней брыжеечной вены или аорты) в условиях нестандартной анатомии или плохой выраженности эмбрионального слоя диссекции.

### 3. Восстановление пациентов после операции

Течение послеоперационного периода, сроки активизации пациентов (время вертикализации (D2 1,27 $\pm$ 0,6, D3 1,2 $\pm$ 0,4 дня,  $p=0,454$ ), послеоперационный койко-день (D2 11,1 $\pm$ 10,2, D3 10,3 $\pm$ 5,7 дня,  $p=0,841$ )) и начала работы желудочно-кишечного тракта (начало перистальтики (D2 0,9 $\pm$ 0,3, D3 1,0 $\pm$ 0,4 дня,  $p=0,311$ ), отхождение газов (D2 1,7 $\pm$ 0,7, D3 1,7 $\pm$ 0,7 дня,  $p=0,672$ ), первый стул (D2 3,4 $\pm$ 1,6, D3 4,6 $\pm$ 5,4 дня,  $p=0,472$ ), начало приёма жидкости (D2 1,1 $\pm$ 0,3, D3 1,0 $\pm$ 0,2 дня,  $p=0,474$ ) и пищи (D2 1,1 $\pm$ 0,3, D3 1,0 $\pm$ 0,2 дня,  $p=0,474$ )) между группами рандомизации не различались. При проведении аналогичного сравнения основных этапов восстановления между пациентами, перенесшими лапароскопические и открытые вмешательства, обнаружено достоверное увеличение продолжительности послеоперационного койко-дня после открытых операций (20,1 $\pm$ 19,0 суток) по сравнению со средней продолжительностью пребывания в стационаре пациентов после лапароскопических вмешательств — 9,6 $\pm$ 5,1 суток ( $p=0,005$ ).

### 4. Патоморфологическое исследование операционного материала

Различий в средних расстояниях от опухоли до краев резекции не обнаружено. Случаев выполнения резекции с нерадикальным отступом (менее 5 см) и положительных краев резекции не зарегистрировано. При анализе групп рандомизации, а также случаев выполнения запланированного объема лимфодиссекции, и, в том числе, в зависимости от вида операции, различий в качестве тотальной мезоколонэктомии не обнаружено: более чем в 98% случаев качество СМЕ определялось как хорошее или удовлетворительное.

Линейные размеры препаратов статистически достоверно отличались лишь в аспекте расстояния от клипсы на питающем сосуде до стенки кишки и опухоли (PP D2 — 10,7 $\pm$ 3,4 см и 11,2 $\pm$ 3,6 см, PP D3 — 12,2 $\pm$ 3,6 см и 13,7 $\pm$ 3,7 см,  $p=0,026$  и  $0,005$  соответственно). При рассмотрении препаратов в зависимости от объема операции показано, что данное различие справедливо для средней ободочной и нижней брыжеечной

артерии и не распространяется на обработку подвздошно-ободочной и левой ободочной артерий.

Для средней ободочной артерии расстояние от клипсы на сосуде до стенки кишки: D2 — 2,7+/-0,3 см, D3 — 9,4+/-3,2 см,  $p=0,017$ , до опухоли: D2 — 2,8+/-0,3 см, D3 — 11,2+/-3,2 см,  $p=0,017$ . При D3 лимфодиссекции средняя ободочная артерия клипируется у места отхождения от верхней брыжеечной из медиолатерального доступа. При D2 средняя ободочная артерия обрабатывается из латеромедиального доступа в толще участка брыжейки, ранее являвшегося стенкой сальниковой сумки: в результате этого маневра необработанными остаются несколько сантиметров основного ствола сосуда.

Для нижней брыжеечной артерии расстояние от клипсы на сосуде до стенки кишки: D2 — 11,8+/-2,6 см, D3 — 14,2+/-3,1 см,  $p=0,007$ , до опухоли: D2 — 11,7+/-2,0 см, D3 — 14,2+/-2,2 см,  $p=0,001$ . Наличие различия в данном случае связано с тем, что после отхождения от аорты и перед тем, как пенетрировать ретроперитонеальную фасцию, нижняя брыжеечная артерия проходит забрюшинно в среднем 2,5 см, которые в случае обработки сосуда на уровне фасции Тольдта (D2) не подвергаются диссекции, а при расширенной лимфодиссекции с обнажением стенки аорты (D3) удаляются.

Среднее количество удаляемых лимфатических узлов не различалось между группами лимфодиссекции, в том числе при сравнении в зависимости от вида операции, но всегда было более 12, что соответствует стандартам (Hashguchi et al. 2010; Le Voyer et al. 2003; Li Destri et al. 2014). Также не отличалась частота обнаружения метастатически пораженных лимфатических узлов 41,1% в группе D2 и 50% в группе D3,  $p=0,334$ .

Метастатическое поражение D1 коллектора отмечалось во всех случаях наличия локорегионарных метастазов и соответствовало локализации опухоли. Метастазы в D2 лимфатических узлах обнаруживались приблизительно в 2 раза реже, и их локализация соответствовала закономерностям лимфооттока от пораженного участка кишки. Метастаз в D3 коллекторе зарегистрирован в 1 случае (1,7%).

#### 5. Оценка качества жизни

Не обнаружено различий в значениях функциональных и симптоматических шкал, отражающих ожидаемые последствия денервации тонкой кишки и тазовых органов, таких как лимфорея (2% в группе D2, 0% в группе D3,  $p=0,471$ ), парез кишечника (6,1% в группе D2, 3,6% в группе D3,  $p=0,664$ ), диарея (0% в группе D2, 5,5% в группе D3,  $p=0,245$ ) и атония мочевого пузыря (0% в группе D2, 3,6% в группе D3,  $p=0,497$ ). Функциональные и симптоматические шкалы, значения которых различались между группами, являются неспецифическими. Таким образом, складывается впечатление, что D3 лимфодиссекция в сравнении с D2 не ухудшает качество жизни пациентов.

## **ВЫВОДЫ**

1. D3 лимфодиссекция является не худшей в отношении частоты послеоперационных осложнений по сравнению с D2 лимфодиссекцией методикой (61,7% и 51,8% соответственно). Единственный летальный исход зарегистрирован в группе D2.

2. D3 лимфодиссекция технически выполнима более, чем в 90% случаев, и не сопряжена с увеличением числа интраоперационных осложнений, увеличением продолжительности операции и увеличением объема кровопотери.

3. Выполнение D3 лимфодиссекции не приводит к замедлению послеоперационного восстановления больных, а также не увеличивает частоту ассоциированных с расширенными диссекциями осложнений, таких как лимфорей, парез кишечника, диарея и атония мочевого пузыря.

4. Частота поражения лимфатических узлов D3 составляет 1,7%. Выполнение D3 лимфодиссекции не ухудшает качество тотальной мезоколонэктомии. При выполнении D3 лимфодиссекции длина лимфоваскулярной ножки достоверно больше для средней ободочной и нижней брыжеечной артерий.

5. Качество жизни, значения функциональных и симптоматических шкал через 30 дней и 3 месяца после операции не различаются.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Выполнение D3 лимфодиссекции при операциях по поводу рака ободочной кишки может быть использовано в качестве рутинной методики лечения пациентов, так как не приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений и смертности при условии выполнения опытным хирургом.

2. D3 лимфодиссекция выполняется по четким анатомическим ориентирам и поэтому может являться методом выбора в ситуациях нестандартной анатомии и трудной визуализации эмбрионального слоя.

3. Использование лапароскопического доступа ассоциировано с меньшей частотой послеоперационных осложнений и меньшей продолжительностью послеоперационного койко-дня, поэтому в случае наличия технической возможности, квалификации хирурга и отсутствия абсолютных противопоказаний у пациента рекомендуется выполнять D3 лимфодиссекцию в сочетании с СМЕ лапароскопическим доступом.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Целесообразно изучение отдаленных результатов выполнения тотальной мезоколонэктомии с лимфодиссекцией D2 и D3.



Представляет научный и практический интерес исследование влияния основных характеристик выполненного оперативного вмешательства, течения послеоперационного периода и данных патоморфологического исследования операционного материала на отдаленные результаты оперативного лечения пациентов с злокачественными опухолями ободочной кишки.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Karachun A., Panaiotti L., Chernikovskiy I., Achkasov S., Gevorkyan Y., Savanovich N., Sharygin G., Markushin L., Sushkov O., Aleshin D., Shakhmatov D., Nazarov I., Muratov I., Maynovskaya O., Olkina A., Lankov T., Ovchinnikova T., Kharagezov D., Kaymakchi D. Short-term outcomes of a multicenter randomized clinical trial comparing D2 versus D3 lymphnode dissection for colonic cancer (COLD trial) // *British journal of surgery* doi: 10.1002/bjs.11387. PubMed PMID: 31872869.

2. Karachun A., Petrov A., Panaiotti L., Voschinin Y., Ovchinnikova T. Protocol for a multicentre randomized clinical trial comparing oncological outcomes of D2 versus D3 lymph node dissection in colonic cancer (COLD trial) // *BJS Open* URL: <https://bjssjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/bjs5.50142> (дата обращения 01.12.19).

3. Карачун А.М., Панайотти Л.Л., Петров А.С. Выбор оптимального объема лимфодиссекции в хирургическом лечении рака ободочной кишки: протокол клинического исследования // *Онкологическая колопроктология*. 2017. Т. 7. № 2. С. 11–19.

4. Карачун А.М., Петров А.С., Панайотти Л.Л., Олькина А.Ю. Влияние несостоятельности швов анастомоза на отдаленные результаты лечения больных колоректальным раком // *Хирургия*. 2018. Т. 8. № 2. С. 42–46.

5. Panayotti L.L., Nikiforchin A.I., Petrov A.S., Pelipas Yu. V., Samsonov D.V., Kozlov O.A., Saprionov P.A., Karachun A.M. Can Unsupervised Training in Laparoscopic Colon Resections for Cancer Be Safe? Long-Term Outcomes of the Learning Curve // *Surgical Endoscopy* 2017. S. 31. P.110.

6. Karachun A.M., Panaiotti L.L., Petrov A.S. Study of oncological outcomes of D3 lymph node dissection in colon cancer (COLD trial) // *Colorectal Disease*. 2017. Т. 19. № S2. С. 140–143.

7. Karachun A., Petrov A., Panaiotti L., Achkasov S., Chernikovskiy I., Gevorkyan Y., Sidorov D., Pavlenko A. Safety report of multicenter randomised controlled trial of oncological outcomes of D3 lymph node dissection in colon cancer — COLD trial // *Colorectal Disease*. 2018. Т. 20. № S4.

8. Карачун А.М., Самсонов Д.В., Петров А.С., Пажитнов С.М., Панайотти Л.Л. Концепции D3-лимфодиссекции и полной мезоколонэктомии в хирургическом лечении опухолей ободочной кишки // Практическая онкология. 2017. Т. 18. № С-1. С. 41–46.

9. Панайотти Л.Л. Обоснование методов хирургического лечения рака ободочной кишки // Сборник научных трудов молодых ученых: конференция 22 марта 2017 года. СПб: Издательство АННОМО «Вопросы онкологии», 2017. С. 107–111.

10. Panayotti L.L., Karachun A.M., Petrov A.S., Ovchinnikova T.S. I.D. Amelina Pathological evaluation of CT-staging and colon resection quality in colon cancer treatment // Актуальные вопросы колопроктологии. Материалы XI международной конференции российской школы колоректальной хирургии / под ред. П.В. Царькова. М.: Издательство Российского общества колоректальных хирургов, 2018. С. 13.

11. Карачун А.М., Олькина А.Ю., Панайотти Л.Л., Петров А.С., Ланков Т.С. Сравнительная характеристика препарата после операций по поводу рака ободочной кишки с лимфодиссекцией в объеме D2 или D3 // Приложение к Вестнику ДГМА. 2018. Т. 2. № 27. С. 172.

12. Карачун А.М., Олькина А.Ю., Панайотти Л.Л., Петров А.С., Ланков Т.С. Сравнительная характеристика качества препарата после операций по поводу рака ободочной кишки при лапароскопическом и открытом доступах // Приложение к Вестнику ДГМА. 2018. Т. 2, № 27. С. 92.

13. Карачун А.М., Олькина А.Ю., Панайотти Л.Л., Петров А.С., Ланков Т.С. Информативность компьютерной томографии для определения сN у больных раком ободочной кишки // Приложение к Вестнику ДГМА. 2018. Т. 2. № 27. С. 174.

14. Олькина А.Ю., Панайотти Л.Л., Ланков Т.С., Петров А.С. Влияние выбора объема лимфодиссекции на патоморфологические характеристики удаленного препарата при операциях по поводу рака ободочной кишки // Материалы IV конференции молодых ученых «Современные проблемы хирургии и хирургической онкологии». М., 2018. С. 127–128.

15. Панайотти Л.Л., Ланков Т.С., Олькина А.Ю., Петров А.С. Структура послеоперационных осложнений и функциональных нарушений в течение 90 дней после резекций ободочной кишки с выполнением d2 и d3 лимфодиссекций // Материалы IV конференции молодых ученых «Современные проблемы хирургии и хирургической онкологии». М., 2018. С. 129–130.

16. Ланков Т.С., Панайотти Л.Л., Олькина А.Ю., Петров А.С. Структура лимфогенного метастазирования рака ободочной кишки // Материалы IV конференции молодых ученых «Современные проблемы хирургии и хирургической онкологии». М., 2018. С. 116–118.

17. Панайотти Л.Л., Олькина А.Ю., Ланков Т.С. Влияние уровня лимфодиссекции при резекции ободочной кишки по поводу рака на частоту и структуру послеоперационных осложнений // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины — 2019. Сборник тезисов LXXX научно-практической конференции с международным участием / отв. ред. Н.А. Гавришева. СПб, 2019. С. 172–173/

18. Шумков А.В., Олькина А.Ю., Панайотти Л.Л., Ланков Т.С. Качество препарата при операциях по поводу рака ободочной кишки в зависимости от выбора объема лимфодиссекции // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины — 2019. Сборник тезисов LXXX научно-практической конференции с международным участием / отв. ред. Н.А. Гавришева. СПб, 2019. С. 178–179.

19. Дмитрук Л.В., Ланков Т.С., Панайотти Л.Л., Олькина А.Ю. Исследование закономерностей лимфогенного метастазирования рака ободочной кишки // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины — 2019. Сборник тезисов LXXX научно-практической конференции с международным участием / отв. ред. Н.А. Гавришева. СПб, 2019. С. 165–166.

20. Panayotti L.L., Petrov A.S., Olkina A.Yu., Lankov T.S., Karachun A.M. Short-term outcomes of 102 patients enrolled in randomized trial comparing D2 with D3 dissection for colon cancer in single centre // Актуальные вопросы колопроктологии. Материалы XII международной конференции российской школы колоректальной хирургии / под ред. П.В. Царькова. М.: Издательство Российского общества колоректальных хирургов, 2019. С. 15.

21. Панайотти Л.Л., Петров А.С., Олькина А.Ю., Ланков Т.С., Карачун А.М. Сравнительная оценка качества препарата после резекции ободочной кишки по поводу рака с лимфодиссекцией D2 и D3 // Тезисы. V Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2019». СПб: Издательство АННМО «Вопросы онкологии», 2019. С. 312–313.

22. Панайотти Л.Л., Петров А.С., Олькина А.Ю., Ланков Т.С., Карачун А.М. Непосредственные результаты выполнения D3 лимфодиссекции по поводу рака ободочной кишки у пациентов, включенных в COLD trial в одном центре // Тезисы. V Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2019» СПб: Издательство АННМО «Вопросы онкологии», 2019. С. 316–317.

23. Панайотти Л.Л., Петров А.С., Олькина А.Ю., Ланков Т.С., Карачун А.М. Оценка структуры лимфогенного метастазирования рака ободочной кишки // Тезисы. V Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2019» СПб: Издательство АННМО «Вопросы онкологии», 2019. С. 316– 317.