

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный  
медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
Карачун А. М.

Санкт-Петербург

2020 год

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	5
ВВЕДЕНИЕ .....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	16
1.1 Особенности лимфогенного распространения опухолей ободочной кишки	16
1.2 Концепция эмбрионально-ориентированной хирургии рака ободочной кишки .....	22
1.3 Принципы D3 лимфодиссекции .....	29
1.4 Соотношение принципов эмбрионально-ориентированной хирургии и D3 лимфодиссекции .....	32
1.5 Непосредственные результаты выполнения тотальной мезоколонэктомии и расширенной лимфодиссекции .....	38
1.6 Проводимые на данный момент исследования D3 лимфодиссекции и тотальной мезоколонэктомии .....	41
1.7 Нерешенные вопросы в выборе оптимального объема хирургического вмешательства при раке ободочной кишки .....	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	45
2.1 Дизайн исследования .....	45
2.2 Конечные точки .....	46
2.3 Характеристика пациентов .....	46
2.4 Критерии включения .....	47
2.5 Критерии невключения .....	47
2.6 Предоперационное обследование пациентов .....	48
2.7 Оперативное вмешательство .....	49
2.8 Определение объема лимфодиссекции .....	49
2.8.1 Определение объема лимфодиссекции D2 .....	49
2.8.2 Определение объема лимфодиссекции D3 .....	50
2.9 Требования к протоколу операции .....	54

2.10 Патоморфологическое исследование препарата.....	54
2.11 Лечение пациентов в послеоперационном периоде .....	55
2.12 Наблюдение за пациентами .....	56
2.13 Статистическая обработка данных .....	56
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ .....	60
3.1 Схема проведенного исследования.....	60
3.2 Демографические данные .....	62
3.3 Анализ первичной конечной точки .....	66
3.3.1 Общая частота послеоперационных осложнений .....	66
3.3.2 Структура осложнений .....	67
3.3.3 Анализ зависимости частоты осложнений от пред- и интраоперационных факторов .....	77
3.4 Анализ вторичных конечных точек .....	87
3.4.1 Безопасность выполнения D3 лимфодиссекции (частота и характер интраоперационных осложнений) .....	87
3.4.2 Выполнимость определенного рандомизацией объема лимфодиссекции .....	89
3.4.3 Восстановление пациентов после операции .....	96
3.4.4 Патоморфологическое исследование операционного материала: оценка качества препарата .....	98
3.4.5 Оценка качества жизни.....	110
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	117
4.1 Оценка результатов анализа первичной конечной точки .....	118
4.2 Оценка результатов анализа вторичных конечных точек .....	121
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	130
ВЫВОДЫ.....	132
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	133
СПИСОК ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ .....	134

ПРИЛОЖЕНИЕ.....	157
Список иллюстративного материала .....	157
Список таблиц .....	158

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ASA — American Society of Anesthesiologists — Американское общество анестезиологов

CME — complete mesocolic excision — тотальная мезоколонэктомия

CVL — central vascular ligation — центральная перевязка сосудов

D2 — уровень лимфооттока от толстой кишки, включающий мезоколические лимфатические узлы

D3 — уровень лимфооттока от толстой кишки, включающий центральные лимфатические узлы

ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group — Восточное объединенное онкологическое сообщество

ITT — Intention-to-treatment analysis — анализ в соответствии с исходно назначенным лечением

MV OR — multivariate odds ratio — многомерное отношение шансов

OR — odds ratio — отношение шансов

p — p-value — уровень значимости

PP — Per protocol analysis — анализ в соответствии с протоколом

UV OR — univariate odds ratio — одномерное отношение шансов

95% CI — 95% Confidence interval — доверительный интервал, в который с 95% вероятностью попадает исследуемая величина

ИМТ — индекс массы тела

ЛГК — левосторонняя гемиколэктомия

НЯ — нежелательное явление

ПГК — правосторонняя гемиколэктомия

РЛГК — расширенная левосторонняя гемиколэктомия

РПГК — расширенная правосторонняя гемиколэктомия

РС — резекция сигмовидной кишки

РЭА — раково-эмбриональный антиген

табл. — таблица

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Рак ободочной кишки занимает третье место среди наиболее распространенных онкологических заболеваний в России. Обращает на себя внимание тенденция к продолжающемуся увеличению заболеваемости [6]. 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 [78].

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) [75]. 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 [146].

На сегодняшний день в литературных источниках мало информации о результатах выполнения тотальной мезоколонэктомии (CME) в сочетании с D3

лимфодиссекцией [48, 153], а результаты сравнения D2 и D3 лимфодиссекции в сочетании с СМЕ отсутствуют. В то же время, техника тотальной мезоколонэктомии является обоснованной с точки зрения эмбриологии [42, 44, 57], позволяет улучшить онкологические результаты лечения [75] и является стандартизуемой и воспроизводимой [75, 175, 177-179]. D3 лимфодиссекция, в свою очередь, может способствовать удалению большего числа лимфатических узлов [92, 93], что увеличивает вероятность более адекватного стадирования и назначения адъювантного лечения [121]. В единичных исследованиях показано увеличение общей выживаемости по сравнению с пациентами, которым выполнена диссекция в объеме D2 [92, 93].

Выполнение D3 лимфодиссекции представляется, по некоторым данным, перспективным с точки зрения улучшения отдаленных результатов лечения методом [92, 93]. 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 [131-134]. 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 [123]. Избежать указанного недостатка 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 [29].

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 ( $p = 0,022$ ) [163].

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 СМЕ — 19,2 [40]. 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 СМЕ [37] (результаты будут опубликованы в 2021 году). В рамках SLRC исследуется безрецидивная выживаемость после лапароскопических резекций правой половины ободочной кишки с СМЕ или D3 лимфодиссекцией [38] (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 [39].

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.

## **Цели и задачи**

**Цель исследования:** определить безопасность выполнения тотальной мезоколэктомии с D3 лимфодиссекцией в сравнении с D2.

Для достижения цели исследования были сформулированы следующие **задачи:**

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 лимфодиссекциями.

### **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**

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.

### **Апробация результатов**

Основные результаты исследования представлены в виде устных и постерных докладов на:

- Научно-практической конференции с международным участием «Онкология будущего», СПб, 10.10.2019 (доклад «Когда выполнять СМЕ? Исследование COLD: дизайн, промежуточные результаты»)
- XII международной конференции «Российская школа колоректальной хирургии», Москва, 08.06.2019 (доклад «Short-term outcomes of 102 patients enrolled in randomized trial comparing D2 with D3 dissection for colon cancer in single centre»)
- Международной конференции «27th International European Association for Endoscopic Surgery (EAES) Congress», Севилья, 12–15.06.2019 (Постерные доклады «Laparoscopic colonic resections — who is the reason of complications?» и «Complications in laparoscopic colorectal resections — black video and classification of mistake»)
- LXXX научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины — 2019», СПб, 18.04.2019 (доклад «Влияние уровня лимфодиссекции (D2 или D3) при резекции ободочной кишки по поводу рака на частоту и структуру послеоперационных осложнений»)
- Международной конференции «Belt and Road Initiative Chinese-Russian Colorectal Surgery Symposium», Пекин, 01.09.2018 («Pathological evaluation of CT-staging and colon resection quality in colon cancer treatment»)
- XI международной конференции «Российская школа колоректальной хирургии», Москва, 02.06.2018 (доклад «Pathological evaluation of CT-staging and colon resection quality in colon cancer treatment»)
- Международной конференции «39th Congress of the European Society of Surgical Oncology», Роттердам, 9–11.10.2019 (Постерный доклад «Intention-to-treat vs per protocol analysis of postoperative adverse events in patients enrolled in randomized trial comparing D2 with D3 dissection for colon cancer in single centre»)
- Международной конференции «25th International European Association for Endoscopic Surgery (EAES) Congress», Франкфурт, 14–17.06.2017 (Постер

«Can unsupervised training in laparoscopic colon resections be safe? Long term outcomes of the learning curve»).

### **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 исследования внедрены (акт внедрения от 03.12.2019) в практическую деятельность хирургического отделения абдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени 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.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 160 страницах 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 авторов. Диссертационная работа содержит 8 рисунков и 29 таблиц.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Рак ободочной кишки занимает 3-е место в структуре онкологической заболеваемости в России и 3е в мире (данные World Cancer Research Fund) [6, 52]. Ежегодно в России регистрируется более 42 000 новых случаев [6]. Основным методом лечения является хирургический. Условиями выполнения радикальной куративной операции считаются R0 — резекция кишки в сочетании с удалением региональных лимфатических узлов единым блоком [164-166]. Вопрос достаточного объема лимфодиссекции до сих пор остается нерешенным [136, 137].

### 1.1 Особенности лимфогенного распространения опухолей ободочной кишки

Значение лимфаденэктомии в оперативном лечении рака ободочной кишки определяется особенностями развития опухолевого процесса. На сегодняшний день известно, что одним из важнейших этапов эволюции злокачественной опухоли является приобретение способности к регионарному и отдаленному метастазированию [88, 115, 151]. Распространение опухоли может происходить лимфогенно, гематогенно, посредством периневральной инвазии или имплантационно. Сроки и способ метастазирования зависят от множества факторов, в том числе, размера, T-стадии, степени дифференцировки опухоли и наличия сосудистой инвазии [151]. Распространение опухолевых клеток из первичной опухоли начинается с лимфатических и кровеносных сосудов. Впоследствии вторичные опухолевые очаги также приобретают способность распространять злокачественные клетки, и метастатический процесс становится неконтролируемым. Таким образом, ключевой момент лечения злокачественных новообразований ободочной кишки — своевременное удаление первичной опухоли, регионарных и, при необходимости, отдаленных метастазов [87, 89].

Лимфатический аппарат толстой кишки активно изучался еще в начале XX века [76, 77]. В 1977 году японские хирурги предложили систему нумерации групп лимфатических узлов в зависимости от уровня лимфооттока и расположения



относительно магистральных сосудов (рис. 1) [173].

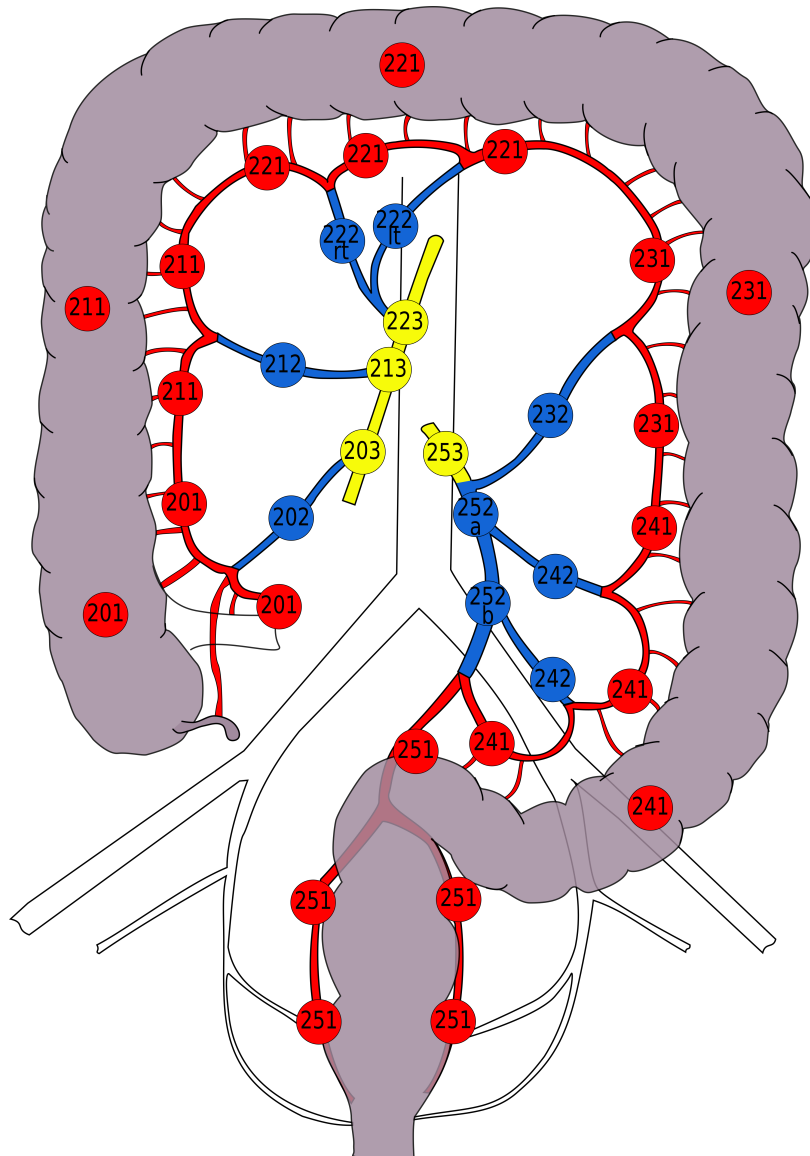


Рисунок 1 — Система нумерации групп лимфатических узлов по JSCCR [174]

Распространение в центральном направлении происходит по ходу основных питающих сосудов. Выделяют 4 группы узлов, собирающих лимфу из толстой кишки: эпиколические (в толще кишечной стенки), параколические (вдоль аркад Драммонда), промежуточные (по ходу стволов основных артерий) и центральные (у основания питающих артерий) [104]. На основании закономерностей лимфооттока и влияния поражения групп лимфатических узлов на прогноз заболевания с клинической точки зрения лимфатические узлы разделяют на 3 уровня (рис. 2):

N1 — параколические — по ходу маргинальных сосудов,

N2 — мезентериальные (или промежуточные) лимфатические узлы,

N3 — центральные лимфатические узлы — у основания питающих сосудов [157].

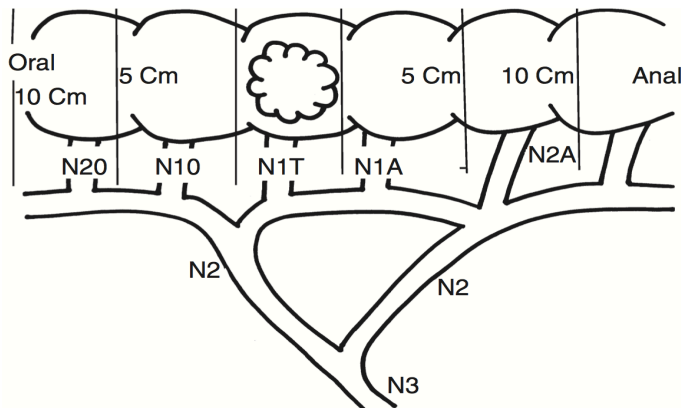


Рисунок 2 — Уровни лимфооттока в рамках параколического коллектора [157]

Параколический коллектор в зависимости от частоты вторичного поражения лимфатических узлов подразделяют на зоны первого порядка (5 см от границы опухоли) для распространения в адоральном (N10), и в аборальном (N1A) направлениях и зоны второго порядка (N20, N2A) — по 10 см от края опухоли [157]. Это связано с тем, что при pN+ частота поражения параколических лимфатических узлов в проекции опухоли составляет 52,9%, на расстоянии до 5 см от опухоли по длиннику кишки — 18,6% в проксимальном направлении и 12,9% в дистальном, на расстоянии более 10 см — менее 1,4% в обоих направлениях (рис. 3). Как правило, распространение происходит преимущественно в одном направлении (в сторону, где расположен основной питающий сосуд). Билатеральное распространение по ходу аркад возможно при условии, что опухоль расположена на одинаковом расстоянии от 2 питающих сосудов [173].



Рисунок 3 — Частота метастатического поражения параколических лимфатических узлов [67]

Мезоколические лимфатические узлы расположены по ходу питающих сосудов и преимущественно концентрируются на расстоянии не более 5 см от ствола основной артерии [157, 174]. Также встречается вариантная анатомия, когда aberrantные сосуды соединяют печеночный изгиб ободочной кишки с субпилорической областью или дорзальной частью большого сальника, таким образом, обеспечивая связь между большой кривизной желудка и объединенными мезентериальной и сальниковой фасциями [159]. Субпилорические и желудочно-сальниковые лимфатические узлы обычно не рассматриваются как регионарные для толстой кишки, однако метастатическое поражение субпилорических лимфатических узлов было зафиксировано в 1,1–3,8% случаев опухолей восходящей и поперечной ободочной кишки [168].

Термин «апикальный лимфатический узел» используется для обозначения наиболее центрального лимфатического узла в удаленном препарате (вне зависимости от выполненного объема лимфодиссекции). Также его применяют для обозначения лимфатического узла, являющегося центральным при выполнении лимфодиссекции в объеме D3. В связи с этим может возникать терминологическая путаница. Поэтому апикальный для D3-диссекции лимфатический узел предложено называть центральным или основным [146]. По данным японской ассоциации по лечению колоректального рака, апикальные лимфатические узлы расположены у места отхождения основного питающего сосуда (подвздошно-ободочной, правой или средней ободочной артерии) от верхней брыжеечной артерии для опухолей правой половины ободочной кишки или на участке аорты, где начинается нижняя брыжеечная артерия при опухолях левой половины ободочной кишки [174].

В ряде небольших исследований показано, что обнаружение метастазов в центральных либо апикальных лимфатических узлах ассоциировано с ухудшением прогноза пациента, даже при условии выполнения расширенной лимфодиссекции. Частота рецидивов у таких больных составляет 56–82% [32, 33, 55, 79, 99, 100, 172], 5-летняя выживаемость не превышает 36% [79].

Термин «skip-метастазы» используется для обозначения вторичного

поражения центральных или промежуточных лимфатических узлов в ситуации, когда параколические лимфатические узлы интактны. Skip-метастазы обнаруживаются в 0,8–2% случаев рака толстой кишки. [56, 68, 90, 107-109, 174, 194]. Если они обнаруживаются, то составляют до 18% всех метастатически пораженных лимфатических узлов [108].

Микрометастазы — это опухолевые депозиты до 2 мм в диаметре, обнаруживаемые в лимфатических узлах при помощи специальных методов окраски. [50, 51]. Изолированные опухоли — это кластеры опухолевых клеток или отдельные клетки (менее 0,2 мм в диаметре), которые слишком малы, чтобы трансформировать узел в метастатический. При обнаружении любого из этих видов метастазов в препарате опухоли, изначально стадированной как I или II, прогноз пациента значительно ухудшается и приближается к таковому при III стадии [50, 51]. Количество микрометастазов может варьировать от одного до пяти вне зависимости от количества истинно метастатических лимфатических узлов. Закономерности их расположения в пределах брыжейки не исследованы.

Наличие трудно выявляемых вариантов поражения регионарных лимфатических узлов, возможно, является одним из объяснений улучшения, по некоторым данным, отдаленных результатов лечения у пациентов с N0, которым выполнялась расширенная лимфодиссекция и/или CME [50, 51, 107-109]. Так Storli et al. наблюдали увеличение общей выживаемости с 79 до 88,1% среди пациентов с T1-2 опухолями без регионарной лимфаденопатии после выполнения тотальной мезоколонэктомии по сравнению со стандартной резекцией [152]. По данным Tsai et al. 5-летняя общая выживаемость пациентов с pT2-4N0M0, у которых исследовано более 18 лимфатических узлов, достоверно выше таковой у больных, у которых удалено меньше узлов ( $p = 0,015$ ) [169].

Наиболее вероятным представляется вариант, что часть удаляемых «негативных» лимфатических узлов содержит оккультные метастазы, не выявляемые при рутинном исследовании [50, 51]. Тем не менее, было показано, что при наличии должной настороженности у патоморфолога частота выявления микрометастазов возрастает на 60% даже при использовании стандартных методик

окрашивания [149-151, 184]. Использование молекулярных методов детекции позволило обнаружить опухолевые клетки в 8,1% апикальных лимфатических узлов из 111 исследованных (55 препаратов) в случае, когда при гистологическом исследовании они не определялись [107-109]. В другом наблюдении при помощи молекулярного исследования обнаружены skip-микрочметастазы в 5,6% случаев. И, несмотря на то, что было показано влияние наличия микрочметастазов на выживаемость [118, 170, 171], существует точка зрения, что прогностическая роль микрочметастазов преувеличена [26, 119, 120]. Тем не менее, в седьмом издании UICC микрочметастазы включены в категорию N1 [145].

Первоначально считалось, что чем больше лимфатических узлов было удалено, тем лучше будет прогноз у пациента, в том числе в связи с адекватным послеоперационным стадированием и назначением адьювантной терапии. В 1990 году на Всемирном гастроэнтерологическом конгрессе в Сиднее было предложено удалять минимум 12 лимфатических узлов, так как исследование данного количества узлов позволяет правильно диагностировать до 90% случаев N0 [121]. Впоследствии это число стали называть магическим, а также использовать его как стандарт лимфодиссекции в разных рекомендациях [98].

Сегодня обширная лимфодиссекция является показателем хорошей хирургической техники [75, 96, 169]. Однако количество исследованных лимфатических узлов зависит не столько от квалификации хирурга, сколько от патоморфологической службы, и может быть очень небольшим даже при условии выполнения адекватной по объему операции. С целью повышения количества обнаруженных в препарате лимфоузлов используются различные методики: удаление жира, GEWF-фиксация и инъекции метиленового синего в питающие сосуды [149, 150]. Тем не менее данные технологии доступны в небольшом количестве центров.

Показано, что количество исследованных лимфатических узлов может быть недостоверным прогностическим фактором, если их исследовано менее 8 [16, 71-74, 114, 115]. Кроме того, количество обнаруживаемых лимфатических узлов прямо зависит от возраста пациента: в ряде исследований показано, что у молодых

пациентов определяется большее количество лимфатических узлов. Предполагается, что это связано с высокой реактивностью иммунной системы в молодом возрасте. [149-153]. Наличие микросателлитной нестабильности, характерной для опухолей правой половины ободочной кишки, также ассоциировано с увеличением числа лимфатических узлов в брыжейке. Оба эти фактора способствуют исследованию большего количества лимфатических узлов и выбору оптимальной тактики адьювантного лечения [149-151].

Таким образом, существует множество факторов, способных повлиять на количество как удаленных, так и обнаруженных патологом лимфатических узлов [149-153]. Исходя из этого, само по себе количество исследованных узлов не может являться независимым фактором прогноза [75, 96, 169]. Существует мнение, что на прогноз влияет не столько общее количество удаленных лимфатических узлов, сколько хорошая хирургическая техника, а именно, соблюдение принципов футлярности (концепция CME) и высокая перевязка питающих сосудов [98].

## **1.2 Концепция эмбрионально-ориентированной хирургии рака ободочной кишки**

В процессе эмбриогенеза лимфатические сосуды и узлы развиваются по ходу кровеносных сосудов, питающих каждый орган. Таким образом, при операциях по поводу рака должны удаляться лимфатические коллекторы, расположенные вблизи и по ходу магистральных сосудов, снабжающих пораженный участок кишки. Аналогичный подход был описан в середине XX века как «принципы футлярности и зональности» в работах Института онкологии [8]. Не изменяя основную парадигму, последние данные об эмбриогенезе и усовершенствование хирургической техники позволяют современным хирургам преобразовать описанные принципы в концепцию эмбрионально-ориентированной хирургии, базирующейся на закономерностях эмбриогенеза.

В конце первого месяца внутриутробного развития, одновременно с завершением формирования первичной кишки, спланхническая мезодерма с каждой стороны эмбриона растет к средней линии, окружая трубчатый сагиттально

расположенный пищеварительный тракт. Два листка спланхической мезодермы, которые поддерживают кишку в полости тела, известны под названием первичной или общей брыжейки. Первичная брыжейка в начале разделяет целом на правую и левую половины, но уже на очень ранних стадиях развития наблюдается прорыв той части брюшной брыжейки, которая расположена более вентрально. В результате этого процесса правый и левый целом сливаются, и образуется непарная полость тела, характерная для взрослых людей. В противоположность брюшной брыжейке, которая повсеместно резорбируется, спинная брыжейка сохраняется. Она с ранних стадий эмбриогенеза служит мембраной, поддерживающей кишку в полости тела. В ней проходят нервы и сосуды из основных стволов, расположенных в дорзальной стенке тела (рис. 4). Несмотря на последующее изменение положения и дифференцировку первичной кишки, дорзальная часть брыжейки сохраняет тесную связь с ее отделами, перемещаясь за органом и фиксируя его к брюшной стенке. В процессе поворота кишки сагиттальное расположение кишки переходит в фронтальное. Соответственно этому, брыжейка вытягивается и распластывается в фронтальной плоскости [7].

В местах тесного прилегания между листками спланхической мезодермы, покрывающими брыжейку ободочной кишки и выстилающими брюшную полость, происходит их слияние с частичной резорбцией, но сохраняется первичная дифференцировка слоев: мезотелий, покрывающий собственную брыжейку ободочной кишки, отделен от пластинки ретроперитонеальной фасции рыхлым слоем соединительной ткани (рис. 5). Этот феномен был впервые описан Toldt et al. в 1919 году [167]. Впоследствии на него обращали внимание и другие авторы [42, 44, 57]. В 2014 году Culligan et al. подтвердили его наличие при электронной микроскопии [43]. В настоящее время фасция получила имя Тольдта и является одним из основных анатомических ориентиров при выполнении резекций ободочной кишки [101].

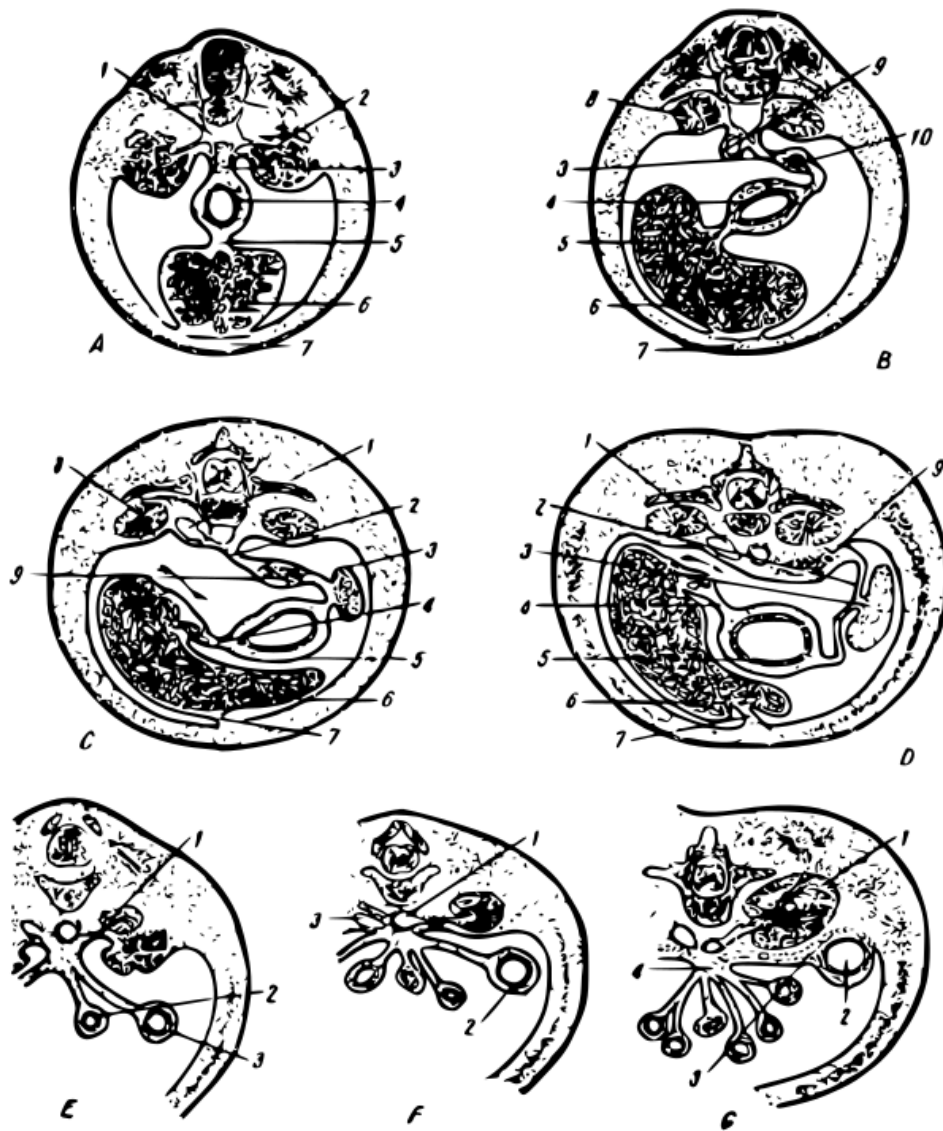


Рисунок 4 — Изменения синтопии брыжейки толстой кишки в процессе эмбриогенеза [7]

A–D: разрезы на уровне желудка и печени, показывающие процесс образования сальниковой сумки;

E–G: разрезы на уровне почки, показывающие процесс слияния частей mesocolon со стенкой тела;

A и B: 1 — дорзальная аорта, 2 — мезонефрос, 3 — дорзальный мезогастрий, 4 — желудок, 5 — omentum gastro-hepaticum, 6 — печень, 7 — серповидная связка, 8 — надпочечник, 9 — plica venae cavae, 10 — поджелудочная железа;

C и D: 1 — нижняя полая вена, 2 — дорзальный мезогастрий, 3 — селезенка, 4 — omentum gastro-hepaticum, 5 — желудок, 6 — печень, 7 — серповидная связка, 8 — надпочечник, 9 — поджелудочная железа;

E: 1 — почка, 2 — тонкая кишка, 3 — нисходящая кишка;

F: 1 — дорзальная аорта, 2 — нисходящая кишка, 3 — нижняя полая вена;

G: 1 — почка, 2 — нисходящая кишка, 3 — мезоколон, слившийся со стенкой тела, 4 — корень брыжейки.



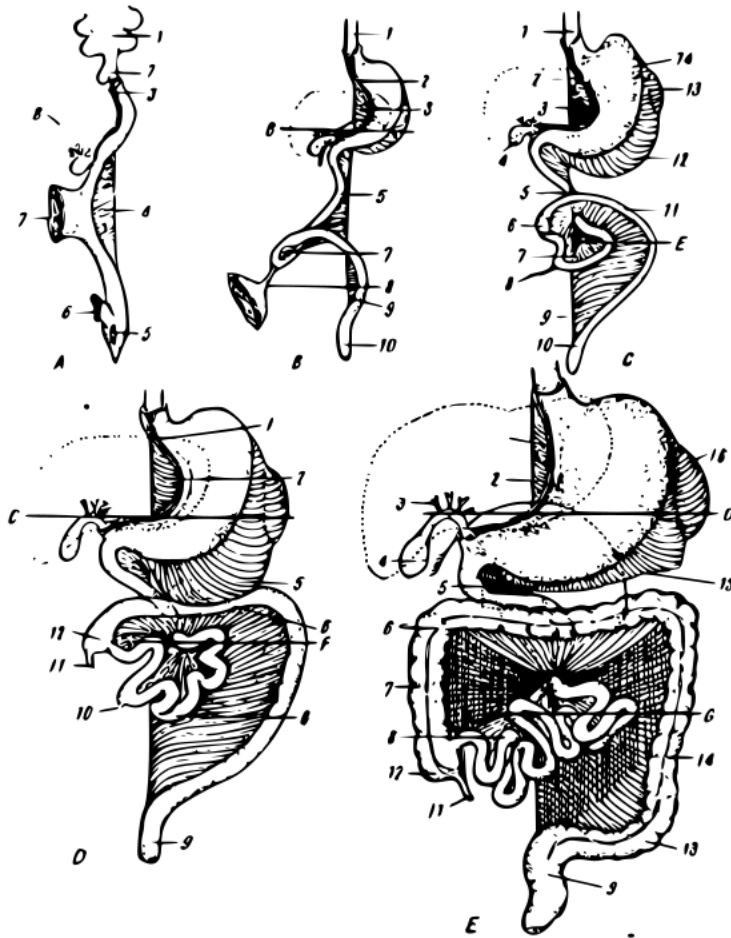


Рисунок 5 — Схема поворота кишки [7]

А: 1 — глотка, 2 — легочная почка, 3 — omentum gastro-hepaticum, 4 — дорзальная брыжейка, 5 — клоака, 6 — проток аллантаоиса, 7 — желточный мешок, 8 — контуры печени;

В и С: 1 — пищевод, 2 — omentum gastro-hepaticum, 3 — дорзальный мезогастррий, 4 — желчный пузырь, 5 — тонкая кишка, 6 — слепая кишка, 7 — брыжейка, 8 — желточный стебелек, 9 — брыжейка толстой кишки, 10 — прямая кишка, 11 — поперечная ободочная кишка, 12 — сальниковая сумка, 13 — селезенка, 14 — желудок;

Д и Е: 1 — omentum gastro-hepaticum, 2 — дорзальный мезогастррий, 3 — печеночные протоки, 4 — желчный пузырь, 5 — сальниковая сумка, 6 — поперечная ободочная кишка, 7 — восходящая ободочная кишка, 8 — тонкая кишка, 9 — прямая кишка, 10 — регрессирующий желточный стебелек, 11 — слепая кишка, 12 — червеобразный отросток, 13 — сигмовидная кишка, 14 — нисходящая ободочная кишка, 15 — край разреза, 16 — селезенка.

Для решения задачи удаления достаточного количества лимфатических узлов сформулированы 2 основных подхода, принятые западной (европейской) и восточной (японской) хирургическими школами.

В Европе в большей степени делается акцент на принципы эмбрионально-ориентированной хирургии и определение слоя мобилизации брыжейки ободочной кишки. Концепция тотальной мезоколонэктомии СМЕ (СМЕ — complete mesocolon excision), предложенная Hohenberger et al. в 2009 году и продемонстрированная в клинике в Erlangen [75], может считаться традиционным западным подходом. Как

правило, СМЕ сочетается с CVL (central vascular ligation) — высокой перевязкой сосудов. CVL не эквивалентно D3: питающий сосуд может быть лигирован как у основания, так и на расстоянии до 1 см от места отхождения, в этом случае объем лимфодиссекции можно трактовать как D2 (так как во втором варианте центральные лимфатические узлы не удаляются) [146]. Отсутствие четкого определения уровня лимфодиссекции, а также неоднозначность трактования: является ли «высокая» обработка сосуда частью СМЕ или самостоятельным аспектом операции в рамках CVL — значительно затрудняет сопоставление имеющихся литературных данных вследствие отсутствия терминологического единообразия.

Основоположник метода СМЕ Hohenberger определял его как концепцию, включающую диссекцию брыжейки кишки в слое, расположенном между мезоколической и париетальной фасциями с сохранением целостности футляра, содержащего лимфатический аппарат удаляемой части кишки, и «истинную» высокую перевязку питающих сосудов у основания. При этом уровень «истинной» высокой перевязки сосудов не уточнен [75]. Lu et al. определили СМЕ при правосторонней гемиколэктомии как D2 лимфодиссекцию, сочетающуюся с удалением всей жировой и лимфатической ткани вокруг верхней брыжеечной артерии, в сочетании с резекцией брыжейки и лимфатических узлов у головки и шейки поджелудочной железы [102]. Наиболее полное определение СМЕ дали Raquette et al. в своей обзорной статье 2016 года: СМЕ с CVL подразумевает полное удаление лимфатической и жировой ткани вокруг верхних брыжеечных сосудов при правосторонней локализации опухолей (после выполнения мобилизации двенадцатиперстной кишки по Кохеру и диссекции в соединительнотканном слое между двенадцатиперстной кишкой, крючковидным отростком поджелудочной железы и мезоколической фасцией), удаление желудочно-сальниковых лимфатических узлов при опухолях печеночного изгиба, центральную перевязку средней ободочной и правой желудочно-сальниковой артерий (с сохранением гастро-дуоденальной артерии) при опухолях поперечной ободочной кишки [125].

Таким образом, наиболее сильной стороной европейского подхода является

детальное описание слоя диссекции, в то же время объем лимфодиссекции описан неоднозначно. Важно отметить, что в отличие от уровня лимфодиссекции, слой выделения mesocolon может быть объективно оценен морфологами по удаленному препарату. Quirke и West на основании протокола MRC CR07 разработали критерии оценки качества СМЕ. По аналогии с принципами изучения удаленного препарата прямой кишки, авторы выделили три возможных слоя диссекции брыжейки кишки: мезоколический, интрамезоколический и мышечный. Соответственно описанным слоям выделено 3 степени качества СМЕ:

- Хорошее — мезоколическая плоскость резекции: диссекция произведена в соединительнотканном слое между листками мезоколической и париетальной фасции; брыжейка ободочной кишки заключена в интактный футляр, состоящий из целой мезоколической фасции и брюшины.
- Удовлетворительное — интрамезоколическая плоскость резекции: разрывы в мезоколической фасции, не достигающие мышечной оболочки.
- Неудовлетворительное — плоскость резекции — мышечная оболочка кишки: имеются разрывы мезоколической фасции и брыжейки ободочной кишки до мышечного слоя.

West et al. после изучения 399 препаратов ободочной кишки обнаружили, что лишь в 32% случаев диссекция выполнялась в мезоколическом слое. По данным морфометрического анализа препараты, выделенные в мезоколическом слое, отличались высоким качеством. По результатам этого исследования West et al. разработали протокол макроскопического исследования препарата после резекции ободочной кишки. В нем авторы предлагают дополнительно измерять расстояние от клипсы на питающем сосуде до кишечной стенки и края опухоли, длину удаленной толстой и тонкой кишки, площадь удаленной брыжейки толстой кишки [178].

Впоследствии West et al. использовали вышеописанную методику для выявления различий между качеством СМЕ, выполненной лапароскопически и посредством лапаротомии. Статистически значимые различия выявлены не были, но обращало на себя внимание меньшее количество удаленных лимфатических

узлов в группе лапароскопии. Также было показано, что общая выживаемость пациентов, которым выполнена резекция в пределах интактного фасциального футляра, на 15% выше, чем у пациентов, которым произвели резекцию с разрывами брыжейки до мышечной оболочки; у пациентов с III стадией заболевания наблюдалась разница в 27% [178, 179]. Данное различие сохраняло статистическую достоверность при одно- и многофакторных анализах, а также после исключения паллиативных резекций [175, 177-179].

Siani et al. также изучали влияние плоскости резекции брыжейки ободочной кишки на выживаемость. После внедрения методики СМЕ, мезоколическая плоскость резекции достигалась в 2/3 оперативных вмешательств. Также отмечалось существенное увеличение безрецидивной и общей выживаемости пациентов после адекватно выполненной СМЕ. Однако, полученные данные следует интерпретировать с осторожностью в связи с тем, что выполнение СМЕ в мезоколическом слое достигалось в основном у пациентов с более низкими стадиями опухолевого процесса и лучшим прогнозом [143, 144].

При отдельном анализе правосторонних [124], левосторонних [45] гемиколэктомий и резекций селезеночного изгиба [25] было показано, что выполнение операции в соответствии с принципами СМЕ не приводило к увеличению числа осложнений, но было ассоциировано с увеличением количества удаленных лимфоузлов.

West et al., изучая количество удаляемых лимфатических узлов, показали, что количество удаленных лимфатических узлов после СМЕ статистически достоверно больше, чем после стандартной резекции ободочной кишки [175]. В рамках ADC исследования показано, что среднее количество лимфатических узлов, удаляемых при стандартной резекции ободочной кишки составляет 15 (97.6%; 95% CI: 96,4–98,5) [23]. Gouvas et al. выяснили, что количество удаляемых при СМЕ лимфатических узлов статистически достоверно больше, чем при традиционной операции, а протяженность резецированного питающего сосуда выше [58]. Spasojevic et al. продемонстрировали, что выполнение D3 лимфодиссекции справа позволяет увеличить количество удаленных лимфатических узлов на 5 или 6 [147,

148]. В то же время в рамках исследования LCME среднее число удаленных лимфатических узлов в группе D3 лимфодиссекции составило 20,3, в группе CME — 19,2, достоверного различия не выявлено [40].

### 1.3 Принципы D3 лимфодиссекции

Традиционным восточным подходом является максимально высокая перевязка основных питающих сосудов с обязательным удалением центральных лимфатических узлов — D3 лимфодиссекция [174]. D3 лимфодиссекция была впервые предложена в японских рекомендациях по лечению рака ободочной кишки в 1977 году. С тех пор она является стандартом лечения в Японии, Китае, Корее и Тайване [78].

В японских рекомендациях по лечению колоректального рака выполнение лимфодиссекции в объеме D3 подразумевает удаление лимфатических узлов, расположенных у основания питающего сосуда с обнажением участка стенки верхней брыжеечной вены для опухолей правой половины ободочной кишки или аорты для опухолей левой половины ободочной кишки [174].

Данный объем включает удаление параколических, промежуточных и центральных лимфатических узлов. При опухолях правой половины ободочной кишки D3 лимфодиссекция включает удаление всех групп лимфатических узлов, расположенных по ходу главных питающих сосудов, являющихся ветвями верхней брыжеечной артерии (подвздошно-ободочная артерия, правая или средняя ободочные артерии). Если участок кишки, пораженный опухолью, кровоснабжается ветвями нижней брыжеечной артерии, то удалению подлежат лимфатические узлы, находящиеся вдоль ствола сосуда (на участке между аортой и местом отхождения левой ободочной артерии) [173]. При этом акцент делается на удаление конкретных групп лимфатических узлов по ходу основных сосудов, и в японских рекомендациях не обозначается необходимость выделения брыжейки кишки между эмбриональными слоями [168]. Показано, что удаление центральных лимфатических узлов по данной методике способствует улучшению

онкологических результатов, в частности, увеличению рак-специфической 5-летней выживаемости с 74,3 до 82,1% ( $p = 0,026$ ) [85, 146, 153].

Концепция центральных (D3) метастазов наиболее изучена для опухолей слепой, восходящей и правой половины поперечной ободочной кишки. Spasojevic et al. предложили топографическое определение зоны расположения апикальных лимфатических узлов для этой области: краниальная граница в 5 мм проксимальнее линии, соединяющей основания ствола Генле и средней ободочной артерии, каудальная граница на 5 мм дистальнее линии, соединяющей основания подвздошно-ободочной артерии и конfluence подвздошно-ободочной и верхней брыжеечной вен; медиальная граница по левому краю верхней брыжеечной артерии, латеральная — на 1 см правее правого края верхней брыжеечной артерии [147, 148]. По разным данным D3 — метастазы при опухолях правой половины ободочной кишки обнаруживаются в 5,8–11% случаев. [126, 127, 168]. В японских исследованиях (без указания конкретной локализации) метастазы в центральных лимфатических узлах отмечались в 2,6–3,9% случаев [67-69, 174]. Для нисходящей ободочной кишки поражение центральных лимфатических узлов составляет 5–6% [165], для сигмовидной кишки — 3% [185]. По данным отечественных авторов частота поражения центральных лимфоузлов в сериях наблюдений колеблется от 0 до 22% [3, 9].

Siani et al. в рамках исследования, включающего 600 пациентов, перенесших правостороннюю гемиколэктомию с СМЕ, показали, что в случае наличия пораженных апикальных лимфатических узлов отмечается низкая 3-летняя выживаемость — 27,7% [143].

D3 лимфодиссекция с точки зрения Raquette et al. включает объем лимфодиссекции, заявленный как D2, а также лимфаденэктомию в области отхождения питающего сосуда от магистрального и по ходу магистрального сосуда. Это означает, что при опухолях, расположенных справа, D3 лимфодиссекция должна включать удаление лимфатических узлов по переднему краю верхних брыжеечных сосудов (центральных лимфатических узлов). Для опухолей левой половины ободочной кишки необходимо удаление лимфатических

узлов вокруг основания нижней брыжеечной артерии [125].

Некоторыми авторами представлены результаты выполнения лимфодиссекций в объеме, превосходящем D3, при правосторонних гемиколэктомиях. При выполнении диссекции вдоль верхней брыжеечной артерии показано удаление большего числа лимфатических узлов (29,4 при диссекции вдоль артерии и 26,2 при диссекции вдоль вены), при этом различий в числе лимфогенных метастазов получено не было [190]. При полной скелетизации верхних брыжеечных сосудов у 4,1% пациентов были выявлены метастазы в центральном лимфатическом коллекторе, при этом у 1,2% это были единственные лимфогенные метастазы, которые повлияли на стадирование заболевания [122]. Такая «миграция» стадии, приводящая, в том числе, к назначению адъювантной химиотерапии, зачастую является аргументом в пользу выполнения расширенных лимфодиссекций, однако имеются данные о неэффективности адъювантного лечения при солитарных лимфогенных метастазах [189]. В то же время, диссекция вдоль верхней брыжеечной артерии приводит к частичной денервации тонкой кишки и снижает ее сократимость, и увеличивает скорость пассажа кишечного содержимого [162]. Против дальнейшего расширения границ лимфодиссекции свидетельствуют данные о том, что лимфогенное распространение происходит не последовательно, а параллельно на различных уровнях лимфооттока, вследствие этого прогностическое значение имеет количество пораженных лимфатических узлов, а не факт наличия метастазов в первом или втором коллекторе [181]. Метастазы в D3 бассейне является редким событием и независимым отрицательным прогностическим фактором [81].

В Японии большое внимание уделяется не только определению оптимального уровня «вертикальной» лимфодиссекции — уровню обработки сосудов, но и описанию необходимого объема удаления параколического коллектора — «горизонтальной» лимфодиссекции, иными словами, длине резецируемой кишки: объем резекции выбирают исходя из данных о закономерностях лимфооттока для избегания необоснованного удаления избыточной длины кишки [173]. В случае, если у участка кишки, пораженного

опухолью, имеется 1 основной питающий сосуд, границы резекции кишки выбираются в 5 см от латерального по отношению к опухоли края магистрального сосуда и 10 см в противоположную от опухоли сторону. Если опухоль расположена напротив питающего сосуда, то резецируется по 10 см кишки в обе стороны. Если опухоль расположена на одинаковом расстоянии от двух питающих сосудов, то границы резекции кишки выбираются в 5 см от каждого питающего сосуда. Если опухоль расположена между двумя сосудами, но ни один из них не находится на расстоянии менее 10 см от нее, то сосуд, расположенный ближе, рассматривается и обрабатывается как питающий [168].

Kotake et al. рассматривали возможности D3 лимфодиссекции при T3–T4 опухолях ободочной кишки в ретроспективном исследовании на основании информации, имеющейся в японской базе данных. Они сравнивали цельную когорту с когортой попарно подобранных пациентов, включавшей 3425 пар пациентов. Данный прием позволил нивелировать влияние на результаты таких факторов, как возраст, локализация опухоли, T- и N-стадия. Также отдельно были отобраны пациенты, получавшие хирургическое лечение в эпоху до внедрения адьювантной химиотерапии — это позволило снизить влияние химиотерапии на выживаемость при анализе данных. По результатам статистического анализа расширенная лимфодиссекция обеспечивает увеличение общей выживаемости по сравнению с пациентами, которым выполнена диссекция в объеме D2 (HR = 0,827 при сравнении цельных когорт и HR = 0,814 для когорт попарно подобранных пациентов). Также отмечено, что при выполнении D3 лимфодиссекции удаляется большее количество лимфатических узлов (в среднем 21,8 против 14,9 — для группы сравнения) [92, 93].

#### **1.4 Соотношение принципов эмбрионально-ориентированной хирургии и D3 лимфодиссекции**

Западная и восточная концепции резекции ободочной кишки при раке в определенной степени схожи, однако акцентируют внимание на разных аспектах



операции. Японский подход — D3 лимфодиссекция — подразумевает высокую точность в определении удаляемых групп лимфатических узлов, без однозначного указания слоя диссекции; Европейский подход — СМЕ, напротив, подробно описывает эмбриональный слой диссекции при мобилизации, неоднозначно определяя уровень перевязки сосудов. Главное различие — объем резецируемой кишки [175].

Наряду с различием взглядов восточной и западной школ на «вертикальную» лимфодиссекцию (уровень обработки питающих сосудов), определение необходимой «горизонтальной» лимфодиссекции (объема удаляемых лимфатических узлов вдоль краевого сосуда, а следовательно, длины удаляемой кишки) производится по-разному. Учитывая закономерности лимфогенного распространения в рамках параколического коллектора, японские хирурги при определении границ резекции считают достаточным обеспечение 10 см клиренса от опухоли по длиннику кишки и выполняют так называемые «сегментарные резекции», в то время как в Европе традиционно выполняется резекция больших по протяженности участков толстой кишки — право- и левосторонние гемиколэктомии. Поэтому при сравнении послеоперационного материала из клиники в Erlangen и из 2 японских клиник было выявлено, что в Японии резецируется меньшая длина кишки и удаляется меньшее количество лимфатических узлов; это связано с тем, что японцы придерживаются позиции экономного удаления органа, а европейцы выполняют стандартные гемиколэктомии и резекции ободочной кишки [175, 177-179].

Несмотря на схожую идеологию и наличие общих черт восточной и западной концепций, в каждой из школ есть сторонники и противники выполнения расширенной лимфодиссекции.

Сторонники СМЕ с CVL считают, что данная методика соответствует всем онкологическим принципам, и видят главное ее преимущество в удалении максимального количества лимфатических узлов. Это способствует более точному стадированию заболевания и назначению адекватной адъювантной терапии [96, 169]. Выполнение тотальной мезоколонэктомии способствует удалению

практически всех лимфогенных метастазов [82]. Нарушение фасциального футляра при СМЕ, напротив, ведет к ухудшению выживаемости. Преимуществом СМЕ также является возможность стандартизировать технику хирургического лечения рака ободочной кишки и тем самым улучшить качество лечения [75, 175, 177-179].

Существует противоположное мнение об объеме лимфодиссекции. Некоторые авторы считают, что удаление всех лимфатических узлов по ходу питающего сосуда является излишним, а эффект от лимфодиссекции недоказанным [182, 183]. Есть точка зрения, что хорошие результаты лечения после выполнения СМЕ с CVL являются ни чем иным, как следствием хорошей хирургической техники — качественного выполнения диссекции между эмбриональными слоями [99]. В то же время, расширение объема вмешательства приводит к большему числу послеоперационных осложнений и функциональных нарушений, чем наблюдается при стандартных резекциях [132-134]. Так, перевязка подвздошно-ободочной артерии вблизи верхней брыжеечной артерии может приводить к тяжелой диарее, парааортальная диссекция и лигирование нижней брыжеечной артерии у аорты — к повреждению гипогастрального сплетения и нарушению сексуальной функции и урологическим проблемам [146, 163, 193].

Также существуют разные точки зрения относительно оперативного доступа. В ряде исследований была доказана эквивалентность лапаротомии и лапароскопии [11, 15, 27, 28, 59, 70, 105]. Несмотря на отличия в последовательности мобилизации: латеро-медиальная при лапаротомии и медио-латеральная при лапароскопии — при лапароскопическом доступе достигается достаточный клиренс по кишке и брыжейке ободочной кишки. Кроме того, по некоторым данным при лапароскопии наблюдается меньшее количество осложнений [11, 15, 70, 105]. Также не обнаруживается различий в частоте положительных краев резекции и смертности в раннем послеоперационном периоде. Обращает на себя внимание то, что при лапароскопическом доступе отмечено более быстрое восстановление после операции [11, 15, 70]. Спорным остается вопрос лапароскопии при местно-распространенных опухолях, а также у пациентов с морбидным ожирением [11, 15, 70, 105]. Однако, в ряде наблюдений показано, что

эти ситуации можно рассматривать как относительные противопоказания [11, 15, 20, 21, 70, 94, 105]. Диссеминация опухолевых клеток по брюшине во время создания пневмоперитонеума долгое время являлась предметом дискуссий, но этот феномен не был доказан [160]. Ключевым моментом выполнения адекватной по объему лапароскопической операции признана достаточная квалификация хирурга; вопрос о сроках и порядке обучения остается нерешенным [62, 63].

Ряд авторов опубликовали данные о значительном снижении частоты местных рецидивов и увеличении 5-летней выживаемости после выполнения СМЕ с CVL. Увеличения частоты осложнений или смертности в этих исследованиях не обнаружено [17, 18, 22, 31, 47, 75, 116, 117, 143, 151, 155].

Наиболее показательные результаты при выполнении открытой тотальной мезоколонэктомии были продемонстрированы Hohenberger et al. в 2009 году. В исследование в клинике Erlangen было включено 1329 пациентов (38% — III стадия), которым выполнялась резекция ободочной кишки по поводу рака. Все исследование поделено на три временных промежутка: этапы кривой обучения. Частота послеоперационных осложнений составила 19,7%, смертность в послеоперационном периоде — 3,1%. Средний период наблюдения после операции составил 103 месяца. При выполнении СМЕ в клинике в Erlangen было достигнуто снижение частоты местных рецидивов с 6,5% (до внедрения методики) до 3,6% и увеличение 5-летней рак-специфической выживаемости с 82,1 до 89,1%. Кроме того, было показано, что удаление 28 и более лимфатических узлов ассоциировано с увеличением выживаемости у пациентов с N0 [75]. Однако, результаты данного исследования являются спорными. В первую очередь, это ретроспективное исследование. Во-вторых, третий, самый результативный, период пришелся на время широкого внедрения в лечебную практику адъювантной химиотерапии (FOLFOX) и капецитабина [188]. Для этих химиотерапевтических агентов доказана эффективность в снижении частоты местных рецидивов и увеличении рак-специфической выживаемости. Таким образом, именно применение адъювантной химиотерапии могло сказаться на улучшении онкологических результатов лечения наблюдаемых пациентов [111]. Кроме того, несмотря на увеличение рак-

специфической выживаемости, СМЕ не была признана достоверным фактором улучшения прогноза при многофакторном анализе. Также не были опубликованы данные об общей и безрецидивной выживаемости. Пациенты, умершие в раннем послеоперационном периоде или перенесшие R1-резекцию, первоначально не учитывались при статистическом анализе. Впоследствии был проведен повторный статистический анализ, в который включались все пациенты, перенесшие оперативное лечение, оказалось, что безрецидивная выживаемость в группе, где выполнялась СМЕ, составила 71,8%, что эквивалентно таковой в группе сравнения [48, 83, 84].

Стандартизация методики СМЕ, дополненной высокой перевязкой сосудов, позволила Vokey et al. наблюдать увеличение общей выживаемости с 48 до 63%, а рак-специфической выживаемости с 66 до 76%. Дизайн исследования во многом был схож с таковым в Erlangen: две группы больных, проходивших лечение в клинике в Сиднее. Первая, отобранная ретроспективно до внедрения методики СМЕ, получала стандартное лечение, вторая, набранная после внедрения методики СМЕ с высокой перевязкой сосудов, — резекцию ободочной кишки с СМЕ и CVL [22, 48]. Воспроизводимость методики была подтверждена греческими авторами, которые продемонстрировали успешное внедрение СМЕ с CVL в рутинную практику под руководством автора методики — показано увеличение количества удаленных лимфоузлов (29,6 после СМЕ с CVL по сравнению с 17,85 до внедрения методики) [129]. В отечественной литературе имеются данные об успешном применении новой методики СМЕ, которая, тем не менее, по описанию полностью соответствует методике Hohenberger [10].

Впоследствии было несколько исследований, сравнивающих СМЕ с CVL со стандартной резекцией толстой кишки. Storli et al. изучали эффект СМЕ при cN0 раке ободочной кишки. Сравнивались результаты лечения пациентов из одной клиники, где хирурги были специально обучены СМЕ, с результатами лечения в двух других клиниках, где применялась стандартная методика. В исследование включались только пациенты с T1 и T2 опухолями. В результате общая 3-летняя выживаемость после СМЕ составила 88,1% (79% — в группе сравнения),

безрецидивная выживаемость — 82,1 % (79% — в группе сравнения) [48, 153]. Однако послеоперационная летальность в группе, где проводилось традиционное лечение, составляла 8,6%, а пациенты, которым не удавалось выполнить СМЕ, исключались из исследования — это делает статистические результаты трудно интерпретируемыми. Также обращает на себя внимание отсутствие достоверных различий в безрецидивной выживаемости [48].

Представляют интерес данные, полученные Bertelson et al. при сравнении результатов лечения двух групп больных: перенесших СМЕ и стандартную резекцию. В исследование были включены 364 пациента, которым была выполнена СМЕ в центре, аккредитованном для выполнения данной операции, и 1031 пациент из 3 неаккредитованных клиник, которым выполнялись стандартные операции по поводу рака ободочной кишки. Показано увеличение 4-летней безрецидивной выживаемости (85,8 и 75,9% соответственно), однако статистически достоверной разницы в общей выживаемости не обнаружено. Кроме того, увеличение безрецидивной выживаемости наблюдалось только у пациентов с I и II стадиями заболевания, но не при III. Продемонстрировано снижение частоты местных рецидивов при выполнении СМЕ (11,3% против 16,2% для группы сравнения). При проведении многофакторного регрессионного анализа показано, что СМЕ является независимым предиктором повышения безрецидивной выживаемости для пациентов с I–III стадиями заболевания [17-19, 48].

Таким образом, на основании многочисленных исследований показано, что качественное удаление оптимального объема брыжейки ободочной кишки является одним из ключевых моментов лечения, так как способствует радикальному удалению опухоли со всеми локорегионарными метастазами и адекватному стадированию процесса. Оба эти фактора способствуют снижению вероятности местного рецидива и улучшению отдаленных результатов лечения. Однако для достижения данного результата в западной и восточной хирургических школах используются разные подходы.

## **1.5 Непосредственные результаты выполнения тотальной мезоколонэктомии и расширенной лимфодиссекции**

Исследования, сравнивающие результаты выполнения различных объемов лимфодиссекции и выделения mesocolon в том или ином слое, немногочисленны, а их интерпретация затруднена терминологической неоднозначностью определений. В этих условиях заслуживают внимания многочисленные исследования, сравнивающие операции одинакового объема, выполненные различными доступами. Эти данные позволяют, в том числе, косвенно судить о непосредственных результатах выполнения различных объемов операции. Athanasiou et al. анализировали данные, полученные в 7 нерандомизированных [14, 41, 60, 66, 152, 154, 192] и одном рандомизированном исследовании [86, 186], посвященных сравнению открытых и лапароскопических тотальных мезоколонэктомий или D3 диссекций. Исследователям не удалось выявить наличие статистически достоверных различий в послеоперационной летальности, частоте несостоятельности анастомоза, пареза кишки, нагноения послеоперационных ран. Обнаружена тенденция к увеличению времени операции ( $p \approx 0,05$ ) и укорочению послеоперационного койко-дня ( $p \approx 0,05$ ) в группе лапароскопии. Также при правосторонних гемиколэктомиях с СМЕ из лапароскопического доступа отмечалась меньшая частота нагноения послеоперационных ран ( $p < 0.05$ ) [12]. Siani et al. также сопоставили результаты нескольких разнородных исследований и не выявили статистически значимых различий [142]. Таким образом, все три мета-анализа показали, что на данный момент использование лапароскопического доступа при выполнении тотальной мезоколонэктомии так же безопасно, как использование лапаротомного доступа: не связано с повышением частоты послеоперационных осложнений и летальных исходов. Кроме того, в рамках единственного проспективного рандомизированного исследования было показано, что частота послеоперационных осложнений в группе лапароскопии (14,3%) статистически достоверно ниже, чем в группе открытой хирургии (22,3%), что может являться причиной более короткого послеоперационного койко-дня в

лапароскопической группе [186].

В рамках ряда менее масштабных исследований многие авторы оценивали отдельные хирургические показатели выполнения тотальной мезоколонэктомии как при лапаротомном, так и при лапароскопическом доступе. Hohenberger et al. показали, что послеоперационная летальность после открытых операций составляет 3,3% для всех опухолей ободочной кишки [75]. Storli et al. наблюдали летальность в 0,6 и 2,2% при операциях по поводу опухолей правой половины ободочной кишки и поперечной ободочной кишки соответственно [153].

Учитывая результаты, полученные разными авторами, частота послеоперационных осложнений после резекции правой половины ободочной кишки посредством лапаротомии не превышает 40%, после резекции поперечной ободочной кишки — 20%. Несостоятельность швов анастомоза встречается в 5,9% случаев, в том числе 2,3% после правосторонней гемиколэктомии, 2,2% — после резекции поперечной ободочной кишки [14, 35, 47, 54, 128, 130, 144, 152]. При этом в случае лапаротомии среднее время операции составляет от 178 [54] до 194 [14] мин. при средней кровопотере от 161 [14] до 280 [54] мл.

При выполнении лапароскопических операций аналогичного объема среднее время вмешательства составляет 185,5 мин. [58] (от 136 до 224 мин. по данным разных авторов [2, 103, 106, 112, 113, 141, 144, 152, 156], а средняя кровопотеря 80 мл (от 20 до 116 мл [106]). Частота конверсий не превышает 1,3% [103, 106, 112, 113, 141, 144, 153, 156]. Послеоперационная летальность составляет не более 1,7% [144] для резекции правых отделов ободочной кишки — в среднем 0,2% [58]. Частота послеоперационных осложнений составляет около 13,5% [58] для резекций правых отделов ободочной кишки, однако по данным разных авторов варьирует от 3,7 [106] до 18% [156]. Частота несостоятельств швов анастомоза составляет 2,1% [58]. Также для лапароскопической тотальной мезоколонэктомии есть данные о частоте встречаемости отдельных осложнений. Так нагноение послеоперационной раны встречается в 3% случаев, нарушения мочеполовой сферы в 1,5% [58].

Отдельный интерес представляют данные, полученные Вае et al. при анализе

структуры осложнений после выполнения расширенных лимфодиссекций (D3) открытым и лапароскопическим доступом. Лимфоррея встречалась статистически достоверно реже в лапароскопической группе: 3,5% против 14,1% ( $p = 0,015$ ). Авторы трактовали данное различие как следствие использования ультразвукового скальпеля и других коагулирующих инструментов, а также лучшей визуализации зоны диссекции при лапароскопии [14].

При анализе отдаленных результатов рандомизированного исследования JCOG 0404, сравнивающего открытый и лапароскопический доступ при выполнении D3 лимфодиссекции на основании анализа результатов лечения 1057 пациентов, не удалось статистически подтвердить, что лапароскопический доступ не уступает открытому — общая выживаемость составила 91,8% в лапароскопической группе и 90,4% в открытой (HR 1,06, 90% CI 0,79–1,41;  $p_{\text{non-inferiority}} = 0,073$ ), тем не менее близость абсолютных значений выживаемости позволили авторам сделать вывод о безопасности лапароскопических операций [86].

Выполнение D3 лимфодиссекции осуществимо также при использовании роботической платформы [64, 65]. В сериях наблюдений показано отсутствие различий в частоте осложнений и увеличение числа удаленных лимфатических узлов [138, 191]. Имеются также данные об удовлетворительных отдаленных результатах — общая выживаемость после роботических D3 лимфодиссекций после правосторонних гемиколэктомий составила 93,6% после 55 месяцев наблюдения [13].

Несмотря на положительные результаты использования лапароскопической и роботической платформ при выполнении резекций ободочной кишки, наиболее важным остается соблюдение общих хирургических и анатомических принципов выполнения вмешательства, а не техническое устройство, при помощи которого выполняется хирургическая операция [110].

Thorsen et al. в рамках проспективного мультицентрового исследования («Safe Radical D3 Right Hemicolectomy for Cancer through Preoperative Biphasic Multi-detector Computed Tomography») изучали функциональные результаты



выполнения D3 лимфодиссекции при правосторонних гемиколэктомиях посредством шкал DAS (Diarrhea Assessment Scale) и GIQLI (Gastrointestinal Quality of Life Index). В рамках исследования были сформированы 2 проспективно последовательно набранные выборки пациентов по 49 человек: пациенты, перенесшие стандартную и D3 лимфодиссекцию. Статистически достоверных различий в функциональных результатах между группами обнаружено не было. При проведении регрессионного анализа была обнаружена меньшая по сравнению с группой D3 частота возникновения диареи у пациентов, которым выполняется стандартная лимфодиссекция ( $p = 0,022$ ). Авторы пришли к выводу, что расширенная лимфодиссекция по ходу верхней брыжеечной артерии приводит, в том числе, к денервации тонкой кишки, что может являться причиной диареи, но обычно не снижает качество жизни. Однако, в случае отхождения еюнальных артерий от верхней брыжеечной артерии краниальнее зоны диссекции, в связи с индивидуальными анатомическими особенностями, послеоперационные результаты хуже, даже в случае выполнения стандартной операции [163]. Аналогичных исследований функциональных результатов после выполнения расширенной лимфодиссекции по ходу нижней брыжеечной артерии не проводилось.

### **1.6 Проводимые на данный момент исследования D3 лимфодиссекции и тотальной мезоколонэктомии**

На данный момент проводятся четыре проспективных рандомизированных исследования, посвященные онкологическим результатам выполнения расширенной лимфодиссекции при опухолях ободочной кишки. Исследование LCME посвящено сравнению количества удаленных лимфатических узлов при выполнении лапароскопической резекции ободочной кишки с тотальной мезоколонэктомией либо D3 лимфодиссекцией. На данный момент уже опубликованы его непосредственные результаты: среднее число удаленных лимфатических узлов в группе D3 лимфодиссекции составило 20,3, в группе СМЕ

— 19,2 — различие не признано достоверным. Отдаленные результаты еще не опубликованы [40]. В исследовании RELARC рассматривается статистическая гипотеза о том, что рак-специфическая выживаемость после лапароскопической резекции правой половины ободочной кишки с D2 лимфодиссекцией превосходит таковую после CME [37]. Набор пациентов проводится с 2015 года; результаты будут опубликованы в 2021 году. В рамках исследования SLRC рассматривается безрецидивная выживаемость после лапароскопических резекций правой половины ободочной кишки с CME или D3 лимфодиссекцией. Исследование проводится с 2016 года, публикация результатов ожидается в 2022 году [38]. Первичной конечной точкой исследования RICON, проводимого с 2017 года и сравнивающего отдаленные результаты выполнения D2 и D3 лимфодиссекции, является 5-летняя выживаемость. В исследование включаются только пациенты с опухолями правой половины ободочной кишки; набор больных продолжается [39].

### **1.7 Нерешенные вопросы в выборе оптимального объема хирургического вмешательства при раке ободочной кишки**

В литературе CME, D2 и D3 лимфодиссекции даются разные определения. Учитывая тот факт, что разные авторы вкладывают в эти понятия разный смысл, достаточно сложно сформулировать реальные технические различия между методиками. Есть исследователи, которые считают, что все эти термины синонимичны [36, 48, 186].

Сложно провести четкое разделение понятий CME, D2 и D3, так как многие авторы, говоря о тотальной мезоколонэктомии, не упоминают необходимость выполнения диссекции брыжейки кишки в слое, расположенном между мезоколической и париетальной фасцией, но делают акцент на объеме лимфаденэктомии. Для того чтобы нивелировать методологическую путаницу, имеет смысл разграничивать концепцию удаления брыжейки ободочной кишки в пределах интактного мезоколического футляра (CME) и уровень пересечения питающего сосуда: у места отхождения от магистрального сосуда (с удалением центральных лимфатических узлов) — D3, либо без удаления центральных

лимфатических узлов — D2 [5, 158]. Тотальная мезоколонэктомия может сочетаться с различными уровнями лимфодиссекции, так же как при любом уровне перевязки сосудов может соблюдаться или нарушаться принцип футлярности при удалении препарата [58].

В японских рекомендациях большое внимание уделяется уровню обработки сосудов и удаляемым группам лимфатических узлов, в то время как слой, в котором происходит мобилизация кишки, подробно не описывается. Западный подход, напротив, базируется на концепции эмбриональных слоев, но на уровне обработки сосудов акцент не делает. Тем не менее, обе концепции описывают радикальные вмешательства, стандартизация которых позволила улучшить отдаленные результаты лечения [85, 146, 153].

На сегодняшний день достаточно литературных данных, свидетельствующих об онкологической целесообразности концепции тотальной мезоколонэктомии, подразумевающей выполнение диссекции острым путем в слое, расположенном между мезоколической и париетальной фасцией с сохранением целостности футляра, содержащего лимфатический аппарат удаляемой части кишки. Учитывая воспроизводимость методики и хорошие отдаленные результаты лечения больных после СМЕ, данная концепция является золотым стандартом операций по поводу рака ободочной кишки и поэтому появление новых исследований, сравнивающих СМЕ со стандартной резекцией, невозможно.

Вопрос о необходимом достаточном объеме лимфодиссекции остается нерешенным. С одной стороны, включение в препарат центральных лимфатических узлов способствует более адекватному стадированию и назначению адъювантного лечения [121]. С другой стороны, выполнение D3 лимфодиссекции, по мнению ряда авторов, сопряжено с увеличением частоты послеоперационных осложнений [131-134], а пациенты с верифицированным метастатическим поражением лимфатических узлов D3 коллектора имеют худший прогноз [143]. В то же время техника тотальной мезоколонэктомии является обоснованной с точки зрения эмбриологии [42, 44, 57], позволяет улучшить онкологические результаты лечения, даже сочетаясь с D2 лимфодиссекцией [75], и

является стандартизуемой и воспроизводимой [75, 175, 177-179]. Данных о результатах выполнения СМЕ в сочетании с D3 лимфодиссекцией в литературе мало [48, 153], а результаты сравнения D2 и D3 лимфодиссекций в сочетании с СМЕ отсутствуют.

Таким образом, определение безопасного и достаточного объема лимфодиссекции (D2 или D3) в сочетании с выполнением тотальной мезоколонэктомии представляется перспективным вопросом, нуждающимся в дальнейшем исследовании. Противоречивость имеющихся литературных данных диктует необходимость проведения проспективных рандомизированных клинических исследований, в рамках которых всем пациентам будет выполняться тотальная мезоколонэктомия, а уровень лимфодиссекции будет определяться случайным образом.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн исследования

Настоящая работа является проспективным рандомизированным контролируемым исследованием, оценивающим непосредственные результаты выполнения D2 и D3 лимфодиссекций при раке ободочной кишки.

По данным литературы D3 лимфодиссекция потенциально способна улучшать отдаленные результаты лечения, однако может быть менее безопасной, чем D2 лимфодиссекция с точки зрения непосредственных результатов (частота послеоперационных нежелательных явлений и послеоперационная летальность). В связи с тем, что потенциальное преимущество относится к отдаленным результатам, при оценке непосредственных результатов был выбран тип исследования «non-inferiority» — проверка предположения о том, что D3 лимфодиссекция не хуже с точки зрения безопасности, чем D2. В случае подтверждения данного предположения, возможно будет рекомендовать более широкое использование D3 лимфодиссекции как в рутинной работе, так и в рамках научных исследований для накопления материала об отдаленных результатах; в противном случае, обоснование выполнения D3 лимфодиссекции потребует дополнительных данных, позволяющих сопоставить риски послеоперационных осложнений и преимущество в отдаленных результатах.

Пациенты, удовлетворяющие критериям включения и подписавшие информированное согласие, 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 сосуда. 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.

## **2.2 Конечные точки**

- Первичная конечная точка

Частота нежелательных явлений в течение 30 дней после выполнения D3 и D2 лимфодиссекций с тотальной мезоколонэктомией по поводу рака ободочной кишки

- Вторичные конечные точки

1. Интраоперационная безопасность (частота и структура интраоперационных осложнений) выполнения D3 и D2 лимфодиссекций 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 лимфодиссекциями.

## **2.3 Характеристика пациентов**

В настоящее проспективное исследование включено 116 пациентов. Исследование проводилось среди подписавших информированное согласие мужчин и женщин старше 18 лет с установленным диагнозом рака ободочной кишки T1-4aN0-2M0-1 (при резектабельности метастазов). Все пациенты прошли проверку на соответствие критериям включения и не имеют критериев невключения. После подтверждения соответствия критериям исследования

больные были рандомизированы в соотношении 1:1 для выполнения D2 или D3 лимфодиссекций согласно предварительно созданному списку рандомизации.

## **2.4 Критерии включения**

1. Наличие злокачественной опухоли ободочной кишки, гистологически верифицированной как аденокарцинома.
2. Клиническая стадия заболевания по седьмой версии TNM–T1-4a, N0-2, M0-1 (в случае резектабельности метастазов).
3. Установленные клинически показания к выполнению резекции ободочной кишки.
4. Статус ECOG — 0–2.
5. Возраст более 18 лет.
6. Подписанное информированное согласие.

## **2.5 Критерии невключения**

1. Недееспособность пациента или наличие причин, затрудняющих принятие решения об участии в исследовании.
2. Наличие абсолютных противопоказаний к оперативному лечению со стороны сопутствующей патологии.
3. Наличие острых осложнений опухолевого процесса: кровотечения, перфорации опухоли или острого нарушения кишечной проходимости.
4. Наличие метакронных и/или синхронных злокачественных опухолей.
5. Прорастание опухоли в соседние органы по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии.
6. Наличие нерезектабельных отдаленных метастазов.
7. Необходимость выполнения изолированной резекции поперечной ободочной кишки.
8. Предшествующее неoadьювантное лечение (химиотерапия,

гормонотерапия или биотерапия).

9. Беременность или период лактации.

## **2.6 Предоперационное обследование пациентов**

Предоперационное обследование и подготовка пациентов к оперативному вмешательству проводились в соответствии с правилами, принятыми в центре. Предоперационное обследование включало компьютерную томографию груди и живота с внутривенным контрастированием, колоноскопию, гистологическую верификацию рака, определение уровня раково-эмбрионального антигена.

Для исключения беременности в случае, если у женщины, участвующей в исследовании, не наступила менопауза, или с момента менопаузы прошло менее 2 лет, проводился тест на беременность.

На этапе скрининга определялся объем резекции ободочной кишки (с указанием сосудов, которые планируется обработать) и предполагаемый доступ.

До операции всем пациентам предлагалось заполнить опросники EORTC QLQ-C30 и колоректальному модулю CR 29.

Данные, отражающие результаты обследований, а также сведения о соответствии или несоответствии критериям включения и невключения, отражались в индивидуальной регистрационной карте исследуемого.

Для выполнения оперативных вмешательств были зарегистрированы четыре хирурга с опытом выполнения не менее 20 операций с D2 и D3 лимфодиссекциями: трое для выполнения лапароскопических и открытых вмешательств и 1 — только для открытых. На дооперационном этапе в индивидуальную карту пациента заносилась информация о зарегистрированном хирурге, который будет участвовать в операции, а в протоколе операции документировался вид его участия (оператор, камерамен, ассистент, присутствовал вне состава бригады, отсутствовал) и оценка хирургом качества операции и тотальной мезоколонэктомии.



## 2.7 Оперативное вмешательство

Оперативное вмешательство вне зависимости от доступа проводилось в соответствии с принципами эмбрионально-ориентированной хирургии, обеспечением адекватного онкологического клиренса (не менее 5 см от макроскопической границы опухоли до границ резекции по кишке) и обработкой сосудов не дистальнее уровня D2. В случае визуализации увеличенных апикальных лимфатических узлов и наличии технической возможности, выполнялось их удаление вне зависимости от группы, в которую был рандомизирован пациент.

## 2.8 Определение объема лимфодиссекции

Определение объема лимфодиссекции в зависимости от локализации опухоли и типа операции проводилось по критериям, принятым для COLD-trial [5]. Примеры разметки групп лимфатических узлов представлены на рисунке 6. При всех вариантах операции производилась диссекция параколических лимфатических узлов, соответствующих удаляемому участку кишки.

### 2.8.1 Определение объема лимфодиссекции D2

- При правосторонней гемиколэктомии обработке подлежали подвздошно-ободочная и правая ободочная артерии в случае наличия. Сосуды пересекались на уровне корня брыжейки ободочной кишки, центральной проекции нижнего края двенадцатиперстной кишки (ствол верхней брыжеечной вены не обнажался, рис. 7 А, Б). Удалялись 202 и 212 группы лимфатических узлов (рис. 6 А).

- При расширенной правосторонней гемиколэктомии помимо подвздошно-ободочной и правой ободочной, на уровне корня брыжейки без обнажения стенки верхней брыжеечной вены обрабатывалась средняя ободочная артерия (рис. 7 В). Удалялись 202, 212 и 222 группы лимфатических узлов.

- При левосторонней гемиколэктомии допускалась обработка либо нижней

брыжеечной артерии тотчас центральнее отхождения левой ободочной артерии (рис. 7 Д) на уровне фасции Тольдта с удалением 232, 242, 252 групп лимфатических узлов, либо левой ободочной артерии у места отхождения от нижней брыжеечной артерии (рис. 7 Г) соответственно, без удаления 242 и 252 групп лимфатических узлов (рис. 6 Б), в случае если их удаление не требовалось исходя из локализации опухоли.

- При расширенной левосторонней гемиколэктомии в дополнение к нижней брыжеечной либо левой ободочной артерии обрабатывалась средняя ободочная артерия на уровне корня брыжейки без обнажения стенки верхней брыжеечной вены. Удалялись 232, 242, 252, 222 группы лимфатических узлов (в случае обработки левой ободочной артерии диссекция 242 и 252 групп не выполнялась).

- Резекция сигмовидной кишки подразумевала обработку нижней брыжеечной артерии тотчас центральнее отхождения левой ободочной артерии (рис. 7 Д) на уровне фасции Тольдта без обнажения аорты и удаление 242 и 252 групп лимфатических узлов (рис. 6 В).

### 2.8.2 Определение объема лимфодиссекции D3

- При правосторонней гемиколэктомии обработке подлежали подвздошно-ободочная и правая ободочная артерии (при наличии). Обязательным элементом являлось обнажение передней полуокружности верхней брыжеечной вены. Клипирование артерий осуществлялось с обнажением сегмента клипируемой артерии между верхней брыжеечной артерией и веной (рис. 7 Е, Ж, З). Удалялись 202, 212, 203 и 213 группы лимфатических узлов (рис. 6 Г).

- При расширенной правосторонней гемиколэктомии помимо подвздошно-ободочной и правой ободочной, обрабатывалась средняя ободочная артерия тотчас у места отхождения с визуализацией стенки верхней брыжеечной вены (рис. 7 З). Удалялись 202, 212, 222, 203, 213 и 223 группы лимфатических узлов.

- При левосторонней гемиколэктомии можно было обрабатывать либо нижнюю брыжеечную артерию с выделением стенки аорты (рис. 7 К) с удалением

232, 242, 252 и 253 групп лимфатических узлов, либо левую ободочную артерию у места отхождения от нижней брыжеечной артерии со скелетизацией нижней брыжеечной артерии и смещением 253 группы лимфатических узлов в сторону препарата (рис. 7 И) соответственно, без удаления 242 и 252 групп лимфатических узлов (рис. 6 Д).

- При расширенной левосторонней гемиколэктомии в дополнение к нижней брыжеечной либо левой ободочной артерии обрабатывалась средняя ободочная артерия у основания с обнажением стенки верхней брыжеечной вены (рис. 7 З). 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 подразумевала обработку нижней брыжеечной артерии с обнажением стенки аорты (рис. 7 К) и удаление 242, 252 и 253 групп лимфатических узлов.

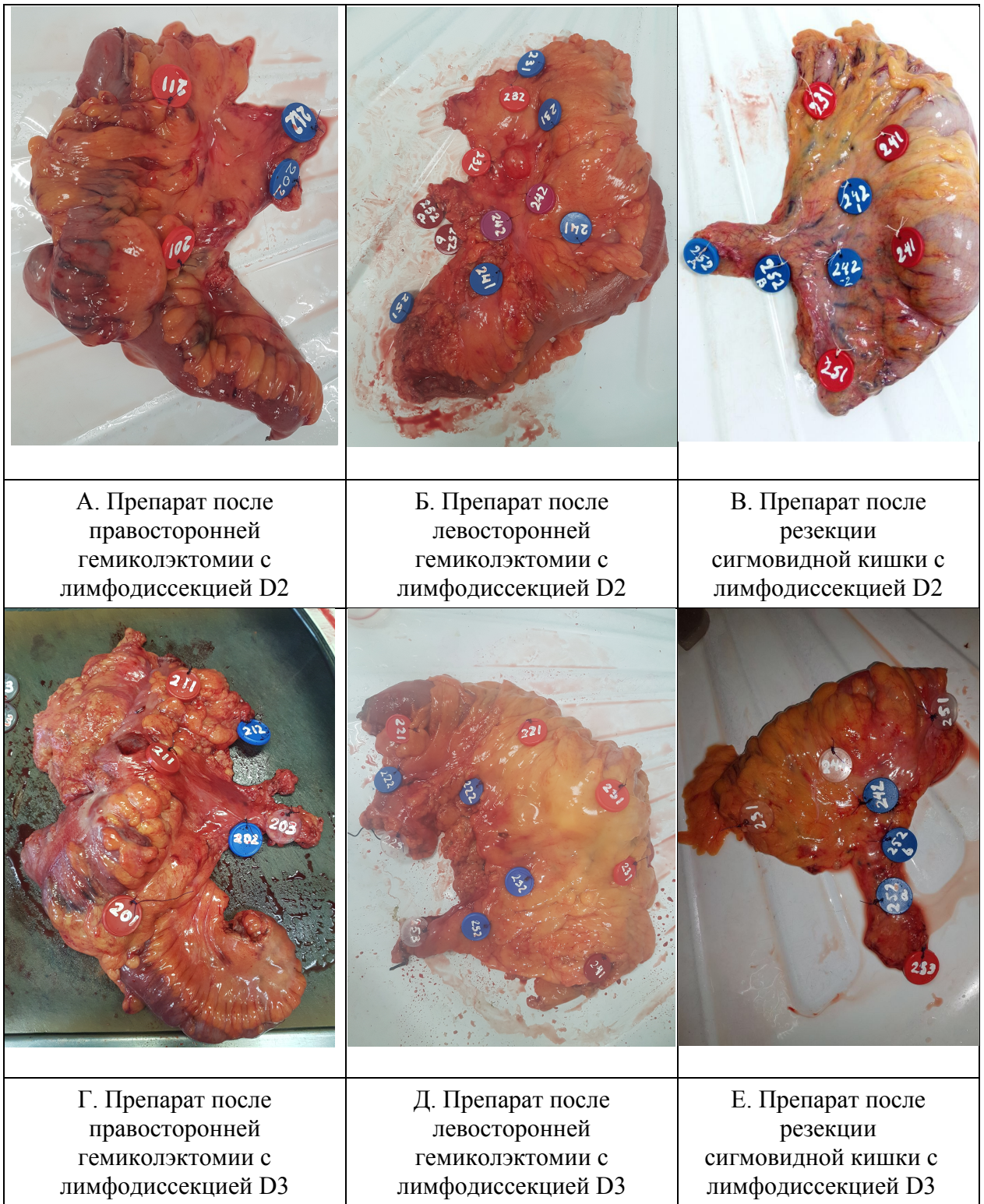


Рисунок 6 — Препараты с размеченными группами лимфатических узлов

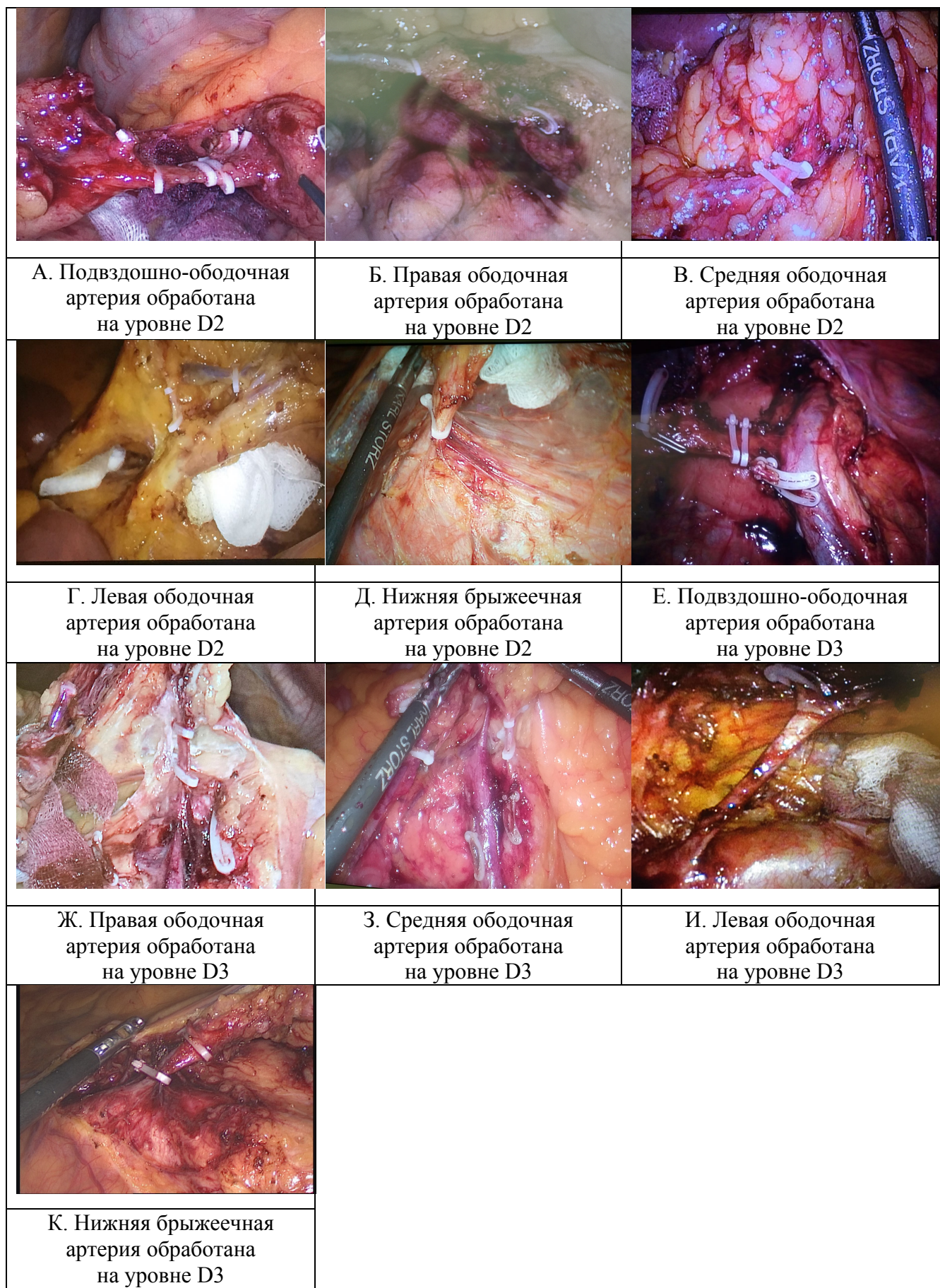


Рисунок 7 — Примеры уровней обработки магистральных артерий в зависимости от уровня лимфодиссекции

## 2.9 Требования к протоколу операции

Дата операции, время начала и конца вмешательства, объем кровопотери, наличие и объем гемотрансфузии, доступ (при конверсии доступа указывалась причина конверсии), данные интраоперационной ревизии, основные этапы и выполненный объем операции регистрировались в протоколе операции, а также в индивидуальной регистрационной карте исследуемого. При выполнении комбинированных вмешательств указывался объем и характер резекции других органов.

Отдельно указывались выполненный объем лимфодиссекции по мнению хирурга, группы удаленных лимфатических узлов, соответствовал ли выполненный объем лимфодиссекции группе рандомизации, а также производилась оценка качества выполнения лимфодиссекции и тотальной мезоколонэктомии по мнению хирурга и качество операции в целом. Прилагались фотографии сосудов с клипсами до пересечения. В случае, если выполнялся больший или меньший объем лимфодиссекции, чем определено в группе рандомизации, указывалась причина. Регистрировались сведения о способе закрытия операционной раны.

## 2.10 Патоморфологическое исследование препарата

Операционный материал доставлялся в биопсийный блок с направлением, в котором указывались фамилия, имя и отчество пациента, возраст, диагноз, маркировка материала — какой отдел кишки резецирован, объем диссекции лимфатических узлов (D2 или D3). Хирург (или один из членов хирургической бригады) пришивал метки с номерами групп лимфатических узлов к брыжейке, учитывая уровень выполненной диссекции (рис. 1). Морфометрия проводилась на нефиксированном препарате.

При проведении патоморфологического исследования оценивались и

регистрировались следующие макро- и микроскопические характеристики препарата:

- Толщина и протяженность опухоли
- Длина резецированного участка толстой кишки
- Длина резецированного участка тонкой кишки (если применимо)
- Расстояние от краев опухоли до проксимального, дистального и циркулярного краев резекции
- Расстояние от места перевязки магистральной артерии до ближайшей кишечной стенки и края опухоли
- Площадь резецированной брыжейки ободочной кишки
- Оценка качества СМЕ
- Гистологический тип и степень дифференцировки опухоли
- Глубина инвазии опухоли
- Поражение лимфатических узлов (количество удаленных и пораженных лимфатических узлов с разделением по группам)

Качество СМЕ оценивалось морфологом по макропрепарату с учетом целостности фасциальной оболочки мезоколон (по методике N. West et al. [178]):

- Хорошее качество (мезоколический слой диссекции) — поверхность мезоколон гладкая, возможны единичные поверхностные дефекты до 5 мм, циркулярный край резекции ровный.
- Удовлетворительное (интрамезоколический слой диссекции) — глубокие разрывы более 5 мм, не обнажающие мышечный слой, циркулярный край резекции неровный.
- Неудовлетворительное (собственно мышечный слой) — разрывы до мышечного слоя.

## 2.11 Лечение пациентов в послеоперационном периоде

Лечение в послеоперационном периоде проводилось согласно стандартам,

принятым на отделении. Основные параметры течения послеоперационного периода указывались в индивидуальной регистрационной карте исследуемого: дата поступления и выписки (в случаях, если выписка задерживалась по социальным показаниям, указывалась дата, когда пациент мог быть выписан по медицинским показаниям), дата восстановления перистальтики, отхождения газов, начала перорального питания, двигательной активности, сроки пребывания в отделении реанимации, наличие и объем гемотрансфузий. В случае возникновения любых отклонений от ожидаемого течения послеоперационного периода (нежелательных явлений), последние классифицировались по Clavien-Dindo [46]. В случае, если у одного пациента регистрировалось несколько нежелательных явлений, — учитывалось наиболее тяжелое. Лечение нежелательных явлений производилось по принятым на отделении стандартам и определялось лечащим врачом. Информация о возникновении, течении и лечении нежелательных явлений заносилась в индивидуальную регистрационную карту исследуемого.

### **2.12 Наблюдение за пациентами**

Через 30 дней и 3 месяца после оперативного лечения пациенты приглашались на контрольный осмотр (в случае невозможности явки совершался телефонный контакт). Устанавливалось наличие осложнений послеоперационного периода, функциональных расстройств, пациентам предлагалось заполнить опросники EORTC QLQ-C30 и колоректальному модулю CR 29 в указанные сроки. Данные регистрировались в индивидуальных регистрационных картах.

### **2.13 Статистическая обработка данных**

В качестве статистической гипотезы рассматривалось предположение о том, что D3 лимфодиссекция не хуже D2 с точки зрения безопасности; нулевая гипотеза: D3 хуже D2. Для проверки нулевой гипотезы в качестве первичной конечной точки рассматривалась общая частота послеоперационных нежелательных явлений в



сравниваемых группах. Вычислялась разница частот осложнений (risk difference — RD) и границы 95% доверительного интервала (95% confidence interval/ — 95% CI). Граница non-inferiority была установлена на 30%, соответственно, в случае если доверительный интервал RD своим большим значением превышал 30%, нулевая гипотеза принималась — констатировалось, что D3 лимфодиссекция хуже, чем D2 лимфодиссекция с точки зрения частоты послеоперационных осложнений. В случае, если большая граница доверительного интервала RD была меньше или равна 30%, нулевая гипотеза отвергалась — констатировалось, что D3 лимфодиссекция не хуже, чем D2.

При определении объема выборки использовались имеющиеся данные исследований о частоте и структуре послеоперационных осложнений, согласно которым частота осложнений после выполнения тотальной мезоколонэктомии находится в пределах 13,5–40% [14, 35, 47, 54, 58, 128, 130, 144, 152]. Таким образом, исходя из предполагаемой встречаемости НЯ в группе D2 в 40%, ожидаемой частоты осложнений в группе D3 65%, с учетом рандомизации в отношении 1:1 и для достижения значений  $\alpha = 0,05$  (вероятность ошибки первого рода) и  $\beta = 80\%$  (мощность исследования) при проведении одностороннего теста (non-inferiority), при помощи метода Casagrande получен минимальный необходимый объем выборки в 112 пациентов [53]. 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.

Перед проведением сравнения средних значений выборка данных, состоящая из количественных переменных, оценивалась на предмет нормальности распределения при помощи непараметрического критерия согласия Колмогорова-Смирнова с поправкой Большева. При условии, что экспериментальное значение критерия оказывалось ниже критических значений, а асимптотическая значимость экспериментального значения критерия более или равной 0,05, распределение признавалось нормальным. В этом случае при условии одинаковости дисперсий по данным теста Ливеня ( $p$  более или равна 0,05) использовался  $t$ -Критерий Стьюдента для независимых выборок. Для выборок с распределением переменной отличным от нормального и в случае разности дисперсий применялся  $U$ -критерий Манна-Уитни.

Для исследования значимости взаимосвязи между переменными (таблицы сопряженности) в ситуациях, когда вычисленное выборочное распределение испытуемой статистической величины было только приблизительно равно теоретическому распределению, использовался точный тест Фишера, в противном случае — критерий согласия Пирсона. При анализе структуры осложнений также рассчитывались отношения рисков (risk ratio — RR), их доверительные интервалы (confidence interval — CI) и уровни значимости.

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) анализа. Производился расчет отношения шансов (Odds ratio — OR), доверительный интервал OD (95% CI) и вероятность попадания в него ( $p$ ).

Структура лимфогенного метастазирования оценивалась количественно, путем арифметического вычисления частоты поражения отдельных групп лимфатических узлов (отношение числа случаев метастатического поражения узлов в группе к числу случаев, когда эта группа исследовалась). Различия в частоте обнаружения и метастатического поражения исследовались при помощи критерия Пирсона и точного теста Фишера. При проведении корреляционного

анализа для исследования связи размера, Т-стадии, локализации опухоли с наличием, расположением и количеством вторично-пораженных лимфатических узлов, обнаружением tumor-budding, лимфоваскулярной и периневральной опухолевой инвазии использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена, так как проводился, в том числе, анализ данных, распределение которых отличалось от нормального, и данных, измеренных в порядковой шкале. При оценке силы связи, отражаемой коэффициентами корреляции, использовалась шкала Чеддока. Степень корреляции оценивалась как очень слабая, если коэффициент корреляции принимал значение от 0 до 0,3. Слабой степени корреляции соответствовал коэффициент от 0,3 до 0,5, средней — от 0,5 до 0,7. Высокая и очень высокая степень корреляции констатировались при коэффициентах от 0,7 до 0,9 и от 0,9 до 1 соответственно [135].

При оценке качества жизни для подсчета значений шкал использовались формулы, предложенные Европейской организацией по изучению и лечению рака [140]. Для интерпретации данных опросников QLQ-C30 использовался список референсных значений опросника QLQ-C30 для всей популяции пациентов с колоректальным раком [139]; для опросников CR 29 референсные значения отсутствуют. При сравнении результатов использовались ранговые критерии: U-критерий Манна-Уитни для независимых выборок и критерий Вилкоксона для зависимых выборок.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

### 3.1 Схема проведенного исследования

В период с февраля 2017 по май 2019 года в исследование были последовательно включены 116 пациентов. Все скринированные пациенты соответствовали критериям включения в исследование, не имели критериев исключения. После скрининга все пациенты прошли рандомизацию: 56 — для выполнения D2 и 60 — D3 лимфодиссекций. Всем рандомизированным пациентам было выполнено оперативное лечение. В группе D2 лимфодиссекции запланированный объем операции был выполнен 49 пациентам (87,5%). У 7 пациентов (12,5%) объем лимфодиссекции был расширен до D3: в двух случаях из-за обнаружения увеличенных центральных лимфатических узлов, в двух — для определения резектабельности опухоли, в трех — в связи с необходимостью обнаружения надежных анатомических ориентиров и обеспечения безопасности диссекции в условиях плохой визуализации эмбрионального слоя. В группе пациентов, рандомизированных для выполнения D3 лимфодиссекции, запланированный объем был выполнен 55 пациентам (91,7%), у 5 пациентов (8,3%) объем был изменен: у 4 пациентов (6,6%) уменьшен до D2, в 1 случае (1,7%) увеличен до выполнения парааортальной диссекции. У всех пациентов отмечалось выраженное висцеральное ожирение; кроме этого причиной уменьшения объема диссекции были: невыраженность эмбрионального слоя диссекции, кровоточивость тканей, массивный спаечный процесс. У одного пациента в ходе резекции сигмовидной кишки в отсутствие увеличенных лимфатических узлов ошибочно выполнена систематическая парааортальная диссекция вместо D3. Таким образом, всем пациентам была выполнена лимфодиссекция в объеме не менее D2. Данные обо всех рандомизированных пациентах (56 в группе D2 и 60 в группе D3) включены в анализ в соответствии с исходно назначенным лечением (Intention-to-treat analysis — ИТТ). На основании данных о пациентах, перенесших запланированный объем операции в соответствии с протоколом (49 в группе D2 и

55 в группе D3), проведен отдельный анализ (Per protocol analysis — PP). На рисунке 8 представлена схема обследования и лечения пациентов в рамках исследования.

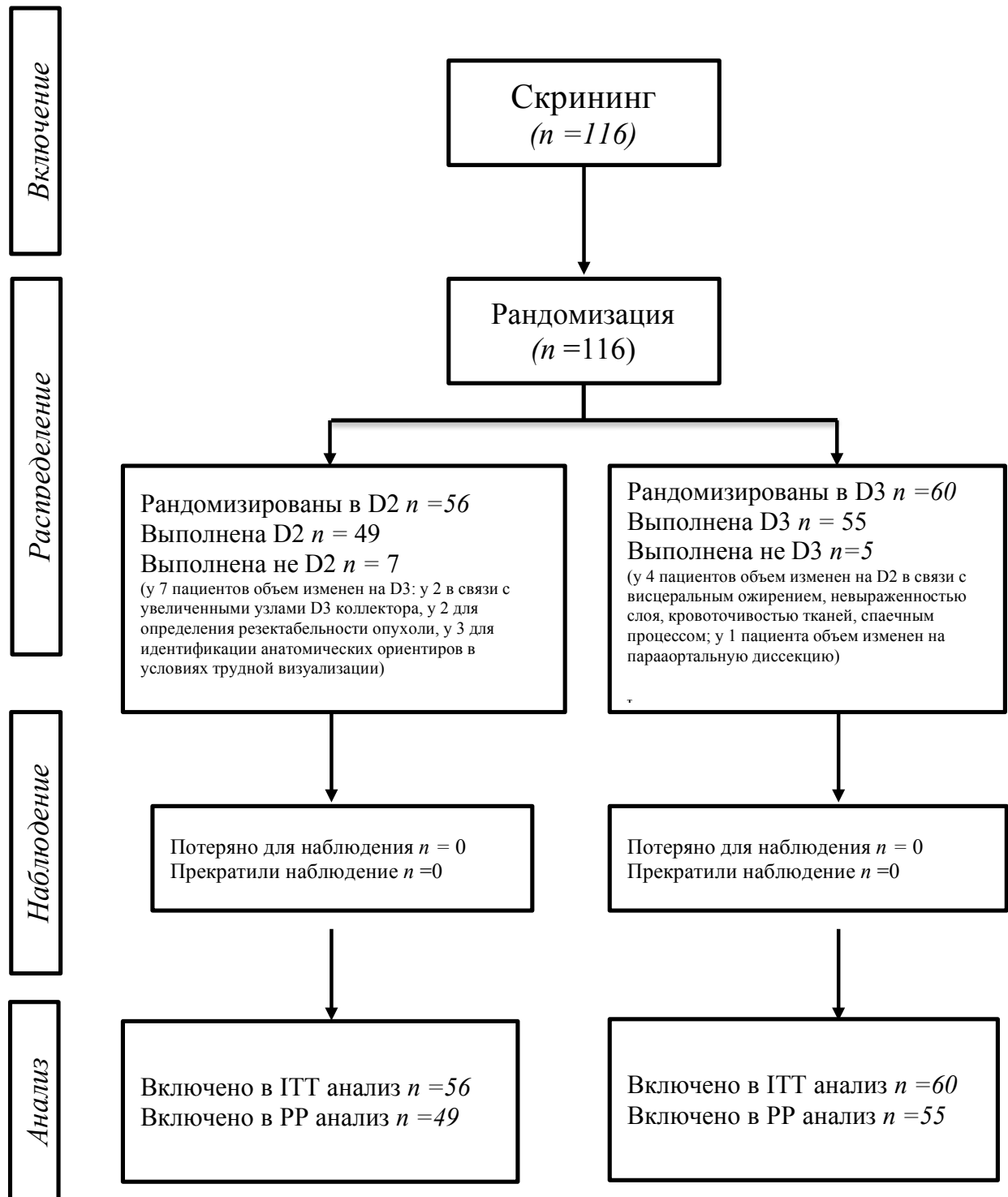


Рисунок 8 — Схема обследования и лечения пациентов в рамках исследования

### 3.2 Демографические данные

Демографические данные о больных представлены в таблице 1. Статистически значимых различий в возрастно-половой структуре, соматическом статусе, а также T- и N-стадиях не обнаружено. Двое больных с резектабельными отдаленными метастазами были рандомизированы в группу D3 при отсутствии таких пациентов в группе D2. Также среди пациентов, рандомизированных в группу D3, чаще отмечалось наличие субкомпенсированного нарушения кишечной проходимости.

Таблица 1 — Характеристика пациентов

	<u>Группа</u> <u>D2 лимфодиссекции</u> <u>(N = 56)</u>	<u>Группа</u> <u>D3 лимфодиссекции</u> <u>(N = 60)</u>
<b>Возраст</b>		
18–44	3 (5,4%)	3 (5,0%)
45–59	11 (19,6%)	13 (21,7%)
60–74	36 (64,3%)	38 (63,3%)
75+	6 (10,7%)	6 (10%)
<b>Пол</b>		
мужской	26 (46,4%)	27 (45%)
женский	30 (53,6%)	33 (55%)
<b>Индекс ECOG</b> <b>(Eastern Cooperative</b> <b>Oncology Group)</b>		
0	30 (53,6%)	28 (46,7%)
1	21 (37,5%)	25 (41,7%)
2	2 (2,6%)	1 (1,6%)
Не определено	3 (5,4%)	6 (10%)
<b>Индекс ASA</b> <b>(American Society</b> <b>of Anesthesiologists)</b>		
I	0	0
II	23 (41,1%)	25 (41,7%)
III	33 (58,9%)	33 (55%)
IV	0	2 (3,3%)
<b>Индекс CCI (Charlson</b> <b>Comorbidity Index)</b>	5,1+/-0,9	5,1+/-1
<b>Средний индекс массы тела</b>	27,8 +/- 4,6	27,4 +/- 4,1

	<u>Группа</u> <u>D2 лимфодиссекции</u> <u>(N = 56)</u>	<u>Группа</u> <u>D3 лимфодиссекции</u> <u>(N = 60)</u>
<b>Локализация первичной опухоли</b>		
слепая кишка	4 (7,1%)	6 (10%)
восходящая ободочная кишка	13 (23,2%)	16 (26,7%)
печеночный изгиб ободочной кишки	5 (8,9%)	2 (3,3%)
поперечная ободочная кишка	2 (3,6%)	3 (5%)
селезеночный изгиб ободочной кишки	2 (3,6%)	3 (5%)
нисходящая ободочная кишка	3 (5,4%)	5 (8,3%)
сигмовидная кишка	27 (48,2%)	25 (41,7%)
<b>T-стадия</b>		
1	1 (1,8%)	0
2	8 (14,3%)	9 (15%)
3	38 (67,9%)	49 (81,7%)
4a	9 (16,1%)	2 (3%)
<b>N-стадия</b>		
0	16 (28,6%)	10 (16,7%)
N+	40 (71,4%)	50 (83,3%)
1a	17 (30,4%)	28 (46,7%)
1b	8 (14,3%)	8 (13,3%)
1c	8 (14,3%)	11 (18,3%)
2a	4 (7,1%)	0
2b	3 (5,4%)	3 (5%)
<b>M-стадия</b>		
0	56 (100%)	58 (96,7%)
1a	0	2 (3,3%)
<b>Средний уровень раково-эмбрионального антигена</b>	3,4 +/- 5,2	5,1 +/- 9,5
<b>Осложнения основного заболевания</b>		
Токсико-анемический синдром	16 (28,6%)	13 (21,7%)

	<u>Группа</u> <u>D2 лимфодиссекции</u> <u>(N = 56)</u>	<u>Группа</u> <u>D3 лимфодиссекции</u> <u>(N = 60)</u>
Субкомпенсированное нарушение кишечной проходимости	4 (7,1%)	14 (23,3%)

Данное различие, являющееся случайным, тем не менее было расценено как фактор, который может повлиять на результаты оперативного лечения и сравнительного анализа. Для уточнения характера этого различия дополнительно изучена встречаемость осложнений (токсико-анемический синдром и субкомпенсированное нарушение кишечной проходимости) в зависимости от локализации опухоли и с учетом группы рандомизации (табл. 2). Также проведен корреляционный анализ с целью выяснения факта наличия корреляции между осложнениями заболевания и другими демографическими характеристиками.

*Таблица 2 — Наличие осложнений основного заболевания в зависимости от локализации первичной опухоли*

Локализация опухоли	Неосложненное течение	Токсико-анемический синдром	Субкомпенсированное нарушение кишечной проходимости
<b>Слепая кишка</b>	D2: 25% (1 из 4) D3: 50% (3 из 6) Всего: 40% (4 из 10)	D2: 75% (3 из 4) D3: 50% (3 из 6) Всего: 60% (6 из 10)	D2: 0 D3: 0 Всего: 0
<b>Восходящая ободочная кишка</b>	D2: 46,2% (6 из 13) D3: 50% (8 из 16) Всего: 48,3% (14 из 29)	D2: 53,8% (7 из 13) D3: 43,8% (7 из 16) Всего: 48,3% (14 из 29)	D2: 0 D3: 6,3% (1 из 16) Всего: 3,6% (1 из 29)
<b>Печеночный изгиб ободочной кишки</b>	D2: 40% (2 из 5) D3: 100% (2 из 2) Всего: 57,1% (4 из 7)	D2: 60% (3 из 5) D3: 0 Всего: 42,9% (3 из 7)	D2: 0 D3: 0 Всего: 0
<b>Поперечная ободочная кишка</b>	D2: 100% (2 из 2) D3: 33,3% (1 из 3) Всего: 60% (3 из 5)	D2: 0 D3: 33,3% (1 из 3) Всего: 20% (1 из 5)	D2: 0 D3: 33,3% (1 из 3) Всего: 20% (1 из 5)
<b>Селезеночный изгиб ободочной кишки</b>	D2: 100% (2 из 2) D3: 66,7% (2 из 3) Всего: 80% (4 из 5)	D2: 0 D3: 33,3% (1 из 3) Всего: 20% (1 из 5)	D2: 0 D3: 0 Всего: 0
<b>Нисходящая ободочная кишка</b>	D2: 100% (3 из 3) D3: 60% (3 из 5) Всего: 75% (6 из 8)	D2: 0 D3: 0 Всего: 0	D2: 0 D3: 40% (2 из 5) Всего: 25% (2 из 8)



Локализация опухоли	Неосложненное течение	Токсико-анемический синдром	Субкомпенсированное нарушение кишечной проходимости
Сигмовидная кишка	D2: 74,1% (20 из 27) D3: 56% (14 из 25) Всего: 65,4% (34 из 52)	D2: 11,1% (3 из 27) D3: 4% (1 из 25) Всего: 7,7% (4 из 52)	D2: 14,8% (4 из 27) D3: 40% (10 из 25) Всего: 26,9% (14 из 52)

При анализе данных из таблицы 2 отмечена большая частота токсико-анемического синдрома при опухолях правой половины ободочной кишки по сравнению с левой половиной. Данная закономерность подтверждена при корреляционном анализе (табл. 3): обнаружена средняя положительная корреляция ( $r = 0,689$ ,  $p < 0,0001$ ) между локализацией опухоли по удаленности от Баугиниевой заслонки и наличием осложнений. При этом для опухолей правой половины ободочной кишки более характерно наличие токсико-анемического синдрома, для опухолей левой половины — субкомпенсированного нарушения кишечной проходимости.

**Таблица 3 — Корреляция (определение коэффициента корреляции с помощью критерия ранговой корреляции Спирмена) между локализацией первичной опухоли, возрастными половыми характеристиками и осложнениями**

		Локализация опухоли	Пол	Осложнение	Возраст
Р <sub>0</sub> Спирмена	Локализация опухоли	1,000	-0,130	<b>0,689**</b>	-0,127
	Знач. (двухсторонняя)		0,166	0,000	0,175
	N	116	116	47	116
Пол	Локализация опухоли	-0,130	1,000	0,080	-0,032
	Знач. (двухсторонняя)	0,166	.	0,591	0,733
	N	116	116	47	116
Осложнение	Локализация опухоли	<b>0,689**</b>	0,080	1,000	-0,123
	Знач. (двухсторонняя)	0,000	0,591	.	0,409
	N	47	47	47	47

		Локализация опухоли	Пол	Осложнение	Возраст
Возраст	Коэффициент корреляции	-0,127	-0,032	-0,123	1,000
	Знач. (двухсторонняя)	0,175	0,733	0,409	.
	N	116	116	47	116

\*\* Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

Таким образом, анализ демографических данных свидетельствует о сопоставимости групп по основным параметрам, что первоначально предопределено случайным характером принадлежности пациентов группе D2 или D3 диссекций вследствие рандомизации. Выявленные различия встречаемости субкомпенсированного нарушения кишечной проходимости были приняты во внимание, хотя носили случайный характер.

### 3.3 Анализ первичной конечной точки

#### 3.3.1 Общая частота послеоперационных осложнений

Сравнение частоты и тяжести осложнений проводилось в рамках ИТТ и РР анализа (табл. 4). 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,  $p = 0,283$ ; разница рисков (RD) составила 9,9% (95% CI 8,1–27,8%). На основании полученных данных (верхняя граница доверительного интервала значения RD меньше 30%) было подтверждено, что, с точки зрения безопасности D3 лимфодиссекция не хуже, чем D2 лимфодиссекция.

В рамках РР анализа общая частота осложнений в группе D2 составила 47% (23 из 49), в группе D3 — 60% (33 из 55),  $p = 0,182$ ; RD 13,1% (95% CI 6–32,1%).

### 3.3.2 Структура осложнений

Послеоперационная 30-дневная летальность составила 1,8% в группе D2 и отсутствовала в группе D3 ( $p = 0,482$ ). Единственный летальный исход вследствие септического шока, развившегося на фоне несостоятельности десцендоректоанастомоза (Clavien-Dindo 5), зарегистрирован в группе D2. Несостоятельность анастомоза наблюдалась у 6 пациентов (10,7%) в группе D2 (5 десцендоректоанастомозов, 1 илеотрансверзоанастомоз) и 1 пациента (1,7%) в группе D3 (илеотрансверзоанастомоз),  $p = 0,055$ . Установлено, что после резекций сигмовидной кишки несостоятельность анастомоза встречалась в 20% случаев (у 5 из 25 пациентов) в группе D2 и отсутствовала в группе D3 среди 23 резекций сигмовидной кишки ( $p = 0,051$ ); после правосторонних резекций несостоятельность анастомоза отмечена у 1 из 17 пациентов (5,9%) в группе D2 и у 1 из 18 пациентов (5,6%) в группе D3 ( $p = 1$ ). Несостоятельств анастомозов, сформированных после расширенных право- и левосторонних гемиколэктомий и левосторонних гемиколэктомий не зарегистрировано.

При дальнейшем анализе структуры нежелательных явлений (табл. 4) обращала на себя внимание большая, по сравнению с группой D2, частота осложнений, классифицированных как Clavien-Dindo 1 в группе расширенной лимфодиссекции: 30,9% (17 из 55) в группе D3 против 14,3% (7 из 49) в группе D2, при этом достоверной разницы в структуре нежелательных явлений не обнаружено ни в рамках ИТТ, ни в ходе РР анализа ( $p = 0,093$  и  $0,234$  соответственно).

**Таблица 4 — Общая характеристика нежелательных явлений в течение 30 дней после операции в зависимости от объема лимфодиссекции**

	<u>Группа</u> <u>D2 лимфодиссекции</u>	<u>Группа</u> <u>D3 лимфодиссекции</u>	<u>P-value</u>
<b>НЯ в течение 30 дней</b>	ИТТ: 51,8% (29 из 56)	ИТТ: 61,7% (37 из 60)	ИТТ: 0,283 <sup>1</sup>
<b>после оперативного</b>			
<b>лечения</b>	РР: 47% (23 из 49)	РР: 60% (33 из 55)	РР: 0,182 <sup>1</sup>

	<u>Группа</u> <u>D2 лимфодиссекции</u>	<u>Группа</u> <u>D3 лимфодиссекции</u>	<u>P-value</u>
<b>Максимальная тяжесть НЯ по классификации Clavien-Dindo</b>			
<b>1</b>	ИТТ: 14,3% (8 из 56) РР: 14,3% (7 из 49)	ИТТ: 30% (18 из 60) РР: 30,9% (17 из 55)	ИТТ: 0,093 <sup>1</sup> РР: 0,234 <sup>1</sup>
<b>2</b>	ИТТ: 16,1% (9 из 56) РР: 14,3% (7 из 49)	ИТТ: 23,3% (14 из 60) РР: 20% (11 из 55)	
<b>3</b>	ИТТ: 16,1% (9 из 56) РР: 12,2% (6 из 49)	ИТТ: 5% (3 из 60) РР: 5,5% (3 из 55)	
<b>4</b>	ИТТ: 3,6% (2 из 56) РР: 4% (2 из 49)	ИТТ: 3,3% (2 из 60) РР: 3,6% (2 из 55)	
<b>5</b>	ИТТ: 1,8% (1 из 56) РР: 2% (1 из 49)	не зарегистрировано	

«1» — критерий согласия Пирсона.

В таблице 5 перечислены максимальные по степени тяжести согласно классификации Clavien-Dindo нежелательные явления, зарегистрированные в группах. Отдельно отмечены нежелательные явления, зарегистрированные у пациентов, которым не удалось выполнить запланированный объем лимфодиссекции.

**Таблица 5 — Общая характеристика структуры нежелательных явлений в течение 30 дней после операции в зависимости от объема лимфодиссекции**

<b>Максимальная тяжесть НЯ по классификации Clavien-Dindo</b>	<u>Группа</u> <u>D2 лимфодиссекции</u>	<u>Группа</u> <u>D3 лимфодиссекции</u>
<b>1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• послеоперационный парез</li> <li>• послеоперационный парез*</li> <li>• постпункционный синдром, купированный стандартной инфузией</li> <li>• нагноение послеоперационной раны, потребовавшие разведения краев раны в перевязочной</li> <li>• анастомозит</li> <li>• макрогематурия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 случаев идиопатической гипертермии</li> <li>• 5 случаев нагноения послеоперационной раны, потребовавшие разведения краев раны в перевязочной</li> <li>• нагноение послеоперационной раны, потребовавшие разведения краев раны в перевязочной*</li> <li>• гематома послеоперационной раны</li> <li>• отек мошонки</li> <li>• снижение гемоглобина без клинической</li> </ul>

Максимальная тяжесть НЯ по классификации Clavien-Dindo	<u>Группа D2 лимфодиссекции</u>	<u>Группа D3 лимфодиссекции</u>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• цистит</li> <li>• идиопатическая гипертермия</li> </ul>	<p>картины кровотечения</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• послеоперационная диарея</li> <li>• неинфекционный сигмоидит после гипертонической клизмы</li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тромбоэмболия легочной артерии</li> <li>• Эпизод стенокардии</li> <li>• Гипертонический криз*</li> <li>• Постпункционный синдром</li> <li>• Кишечное кровотечение, купированное транексамом</li> <li>• острый цистит*</li> <li>• острый цистит</li> <li>• 2 случая нагноения послеоперационной раны, потребовавшие назначения антибактериальной терапии</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 случая тромбоэмболии легочной артерии</li> <li>• пароксизм фибрилляции предсердий</li> <li>• пароксизм фибрилляции предсердий*</li> <li>• гипертонический криз*</li> <li>• парез кишечника</li> <li>• парез кишечника*</li> <li>• пневмония без дыхательной недостаточности</li> <li>• анастомозит, потребовавший назначения антибактериальной терапии</li> <li>• кишечное кровотечение, купированное транексамом</li> <li>• острый цистит</li> <li>• приапизм</li> <li>• постпункционный синдром</li> <li>• грипп А</li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 случая несостоятельности десцендоректоанастомоза</li> <li>• 2 нагноения послеоперационной раны, потребовавшие установки системы контролируемого отрицательного давления</li> <li>• внутрибрюшное кровотечение, потребовавшее дренирования брюшной полости для эвакуации гематомы*</li> <li>• кровотечение из зоны степлерного шва анастомоза, потребовавшее эндоскопического клипирования*</li> <li>• перфорация желчного пузыря, потребовавшая дренирования под УЗ-навигацией*</li> <li>• обструкция уретры, потребовавшая эпицистостомии</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• несостоятельность илеотранзверзоанастомоза</li> <li>• 2 нагноения послеоперационной раны, потребовавшие установки системы контролируемого отрицательного давления</li> </ul>
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• несостоятельность десцендоректоанастомоза</li> <li>• несостоятельность илеотранзверзоанастомоза</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• массивная тромбоэмболия легочной артерии с инфаркт-пневмонией</li> <li>• внутрибрюшной абсцесс, осложнившийся сепсисом</li> </ul>
5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• несостоятельность десцендоректоанастомоза</li> </ul>	не зарегистрировано

\* Осложнение зарегистрировано у пациента, которому выполнен отличный от группы рандомизации объем лимфодиссекции.

Для выявления нежелательных явлений более характерных для расширенной лимфодиссекции произведен сравнительный анализ частоты регистрации

конкретных нежелательных явлений в каждой из групп. Также рассчитаны отношения рисков их возникновения. Результаты расчетов представлены в таблице 6. Статистически значимых различий во встречаемости общехирургических нежелательных явлений не обнаружено. Кроме того, не удалось показать увеличение риска возникновения конкретных нежелательных явлений при выполнении D3 лимфодиссекции. Среди функциональных нарушений также не обнаружено достоверных различий, однако, обращает на себя внимание то, что такие нежелательные явления как приапизм, послеоперационная атония мочевого пузыря, отек мошонки и диарея встречались только у пациентов, перенесших лимфодиссекцию в объеме D3 (двое после правосторонней гемиколэктомии, один после резекции сигмовидной кишки). В то же время лимфорея отмечалась только у пациентов перенесших лимфодиссекцию в объеме D2, а от послеоперационной обстипации страдали пациенты обеих групп. Среди общесоматических нежелательных явлений обращает на себя внимание идиопатическая гипертермия. В рамках ИТТ анализа данное состояние зарегистрировано достоверно чаще в группе D3 — 15% (9 из 60), по сравнению с D2 — у 3,6% (8 из 56),  $p = 0,036$ .

**Таблица 6 — Нежелательные явления, зарегистрированные в течение 30 дней после операции, в зависимости от объема лимфодиссекции**

	<u>Группа</u> <u>D2 лимфодиссекции</u>	<u>Группа</u> <u>D3 лимфодиссекции</u>	<u>Значимость</u> <u>сравнения долей</u>	<u>Отношение рисков</u>
<b>I. Общехирургические нежелательные явления</b>				
<b>Несостоятельность анастомоза</b>	ИТТ: 10,7% (6 из 56)	ИТТ: 1,7% (1 из 60)	ИТТ: 0,055 <sup>1</sup>	RR: 0,16 95% CI: 0,02–1,25 p = 0,080
	PP: 12,2% (6 из 49)	PP: 1,8% (1 из 55)	PP: 0,049 <sup>1</sup>	RR: 0,149 95% CI: 0,02–1,19 p = 0,073
<b>Внутрибрюшной абсцесс</b>	не зарегистрировано	ИТТ: 1,7% (1 из 60)	ИТТ: 1,0 <sup>1</sup>	RR: 2,80 95% CI: 0,11–67,43 p = 0,525
	не зарегистрировано	PP: 1,8% (1 из 55)	PP: 1,0 <sup>1</sup>	RR: 2,68 95% CI: 0,11–64,27 p = 0,543

	<u>Группа D2 лимфодиссекции</u>	<u>Группа D3 лимфодиссекции</u>	<u>Значимость сравнения долей</u>	<u>Отношение рисков</u>
<b>Кровотечение</b>	ITT: 7,1% (4 из 56)	ITT: 1,7% (1 из 60)	ITT: 0,195 <sup>1</sup>	RR: 0,23 95% CI: 0,03–2,03 p = 0,186
	PP: 6,1% (3 из 49)	PP: 1,8% (1 из 55)	PP: 0,617 <sup>1</sup>	RR: 0,29 95% CI: 0,03–2,76 p = 0,286
<b>Острая кишечная непроходимость</b>	не зарегистрировано	не зарегистрировано	ITT: 1,0 <sup>1</sup> PP: 1,0 <sup>1</sup>	RR: 0,93 95% CI: 0,02–46,32 p = 0,972
	не зарегистрировано	не зарегистрировано	ITT: 1,0 <sup>1</sup> PP: 1,0 <sup>1</sup>	RR: 0,89 95% CI: 0,02–44,17 p = 0,954
<b>Нагноение послеоперационной раны</b>	ITT: 10,7% (6 из 56)	ITT: 11,7% (7 из 60)	ITT: 0,862 <sup>2</sup>	RR: 1,09 95% CI: 0,39–3,04 p = 0,871
	PP: 10,2% (5 из 49)	PP: 12,7% (7 из 55)	PP: 0,689 <sup>2</sup>	RR: 1,25 95% CI: 0,42–3,68 p = 0,689
<b>Серома послеоперационной раны</b>	не зарегистрировано	ITT: 6,7% (4 из 60)	ITT: 0,119 <sup>1</sup>	RR: 8,41 95% CI: 0,46–152,75 p = 0,150
	не зарегистрировано	PP: 7,3% (4 из 55)	PP: 0,056 <sup>1</sup>	RR: 8,04 95% CI: 0,44–145,58 p = 0,159
<b>Гематома послеоперационной раны</b>	не зарегистрировано	ITT: 3,3% (2 из 60)	ITT: 0,496 <sup>1</sup>	RR: 4,67 95% CI: 0,23–95,25 p = 0,316
	не зарегистрировано	PP: 3,6% (2 из 55)	PP: 0,243 <sup>1</sup>	RR: 4,46 95% CI: 0,22–90,78 p = 0,330
<b>Анастомозит</b>	ITT: 1,8% (1 из 56)	ITT: 1,7% (1 из 60)	ITT: 1,0 <sup>1</sup>	RR: 0,93 95% CI: 0,06–14,57 p = 0,961
	PP: 2% (1 из 49)	PP: 1,8% (1 из 55)	PP: 1,0 <sup>1</sup>	RR: 0,89 95% CI: 0,06–13,87 p = 0,934

	<u>Группа</u> <u>D2 лимфодиссекции</u>	<u>Группа</u> <u>D3 лимфодиссекции</u>	<u>Значимость</u> <u>сравнения долей</u>	<u>Отношение рисков</u>
<b>II. Функциональные нарушения</b>				
<b>Послеоперационный парез кишки</b>	ITT: 8,9% (5 из 56)	ITT: 8,3% (5 из 60)	ITT: 1,0 <sup>1</sup>	RR: 0,93 95% CI: 0,29–3,05 p = 0,909
	PP: 6,1% (3 из 49)	PP: 3,6% (2 из 55)	PP: 0,664 <sup>1</sup>	RR: 0,59 95% CI: 0,10–3,41 p = 0,559
<b>Гастростаз</b>	ITT: 1,8% (1 из 56)	не зарегистрировано	ITT: 0,482 <sup>1</sup>	RR: 0,31 95% CI: 0,01–7,49 p = 0,472
	не зарегистрировано	не зарегистрировано	PP: 1,0 <sup>1</sup>	RR: 0,89 95% CI: 0,02–44,17 p = 0,954
<b>Послеоперационная диарея</b>	ITT: 1,8% (1 из 56)	ITT: 5% (3 из 60)	ITT: 0,619 <sup>1</sup>	RR: 2,80 95% CI: 0,30–26,14 p = 0,366
	не зарегистрировано	PP: 5,5% (3 из 55)	PP: 0,245 <sup>1</sup>	RR: 6,25 95% CI: 0,33–118,06 p = 0,222
<b>Послеоперационная обстипация</b>	ITT: 1,8% (1 из 56)	ITT: 1,7% (1 из 60)	ITT: 1,0 <sup>1</sup>	RR: 0,93 95% CI: 0,06–14,57 p = 0,961
	PP: 2% (1 из 49)	не зарегистрировано	PP: 0,471 <sup>1</sup>	RR: 0,29 95% CI: 0,01–7,14 p = 0,455
<b>Послеоперационная атония мочевого пузыря</b>	не зарегистрировано	ITT: 3,3% (2 из 60)	ITT: 0,496 <sup>1</sup>	RR: 4,67 95% CI: 0,23–95,25 p = 0,316
	не зарегистрировано	PP: 3,6% (2 из 55)	PP: 0,497 <sup>1</sup>	RR: 4,46 95% CI: 0,22–90,78 p = 0,330
<b>Приапизм</b>	не зарегистрировано	ITT: 1,7% (1 из 60)	ITT: 1,0 <sup>1</sup>	RR: 2,80 95% CI: 0,12–67,43 p = 0,525
	не зарегистрировано	PP: 1,8% (1 из 55)	PP: 1,0 <sup>1</sup>	RR: 2,68 95% CI: 0,11–64,27 p = 0,543



	<u>Группа D2 лимфодиссекции</u>	<u>Группа D3 лимфодиссекции</u>	<u>Значимость сравнения долей</u>	<u>Отношение рисков</u>
<b>Отек мошонки</b>	не зарегистрировано	ИТТ: 1,7% (1 из 60)	ИТТ: 1,0 <sup>1</sup>	RR: 2,80 95% CI: 0,12–67,43 p = 0,525
	не зарегистрировано	PP: 1,8% (1 из 55)	PP: 1,0 <sup>1</sup>	RR: 2,68 95% CI: 0,11–64,27 p = 0,543
<b>Лимфорея</b>	ИТТ: 3,6% (2 из 56)	не зарегистрировано	ИТТ: 0,231 <sup>1</sup>	RR: 0,19 95% CI: 0,009–3,94 p = 0,276
	PP: 2% (1 из 49)	не зарегистрировано	PP: 0,471 <sup>1</sup>	RR: 0,29 95% CI: 0,01–7,14 p = 0,455
<b>III. Общесоматические нежелательные явления</b>				
<b>Повторный перевод в реанимацию</b>	ИТТ: 14,3% (8 из 56)	ИТТ: 6,7% (4 из 60)	ИТТ: 0,178 <sup>2</sup>	RR: 0,47 95% CI: 0,15–1,47 p = 0,191
	PP: 14,3% (7 из 49)	PP: 5,5 % (3 из 55)	PP: 0,184 <sup>1</sup>	RR: 0,38 95% CI: 0,10–1,39 p = 0,146
<b>Тромбоэмболия легочной артерии</b>	ИТТ: 5,4% (3 из 56)	ИТТ: 6,7% (4 из 60)	ИТТ: 1,0 <sup>1</sup>	RR: 1,24 95% CI: 0,29–5,31 p = 0,768
	PP: 4,1% (2 из 49)	PP: 7,3% (4 из 55)	PP: 0,367 <sup>1</sup>	RR: 1,78 95% CI: 0,34–9,31 p = 0,493
<b>Пневмония</b>	ИТТ: 3,6% (2 из 56)	ИТТ: 5% (3 из 60)	ИТТ: 1,0 <sup>1</sup>	RR: 1,40 95% CI: 0,24–8,07 p = 0,707
	не зарегистрировано	PP: 5,5% (3 из 55)	PP: 0,118 <sup>1</sup>	RR: 6,25 95% CI: 0,33–118,06 p = 0,222

	<u>Группа D2 лимфодиссекции</u>	<u>Группа D3 лимфодиссекции</u>	<u>Значимость сравнения долей</u>	<u>Отношение рисков</u>
<b>Реактивный плеврит</b>	ИТТ: 1,8% (1 из 56)	не зарегистрировано	ИТТ: 0,482 <sup>1</sup>	RR: 0,31 95% CI: 0,01–7,49 p = 0,472
	не зарегистрировано	не зарегистрировано	PP: 1,0 <sup>1</sup>	RR: 0,89 95% CI: 0,02–44,17 p = 0,954
<b>Пароксизм фибрилляции предсердий</b>	не зарегистрировано	ИТТ: 3,3% (2 из 60)	ИТТ: 0,496 <sup>1</sup>	RR: 4,67 95% CI: 0,22–95,25 p = 0,316
	не зарегистрировано	PP: 1,8% (1 из 55)	PP: 1,0 <sup>1</sup>	RR: 2,68 95% CI: 0,11–64,27 p = 0,543
<b>Острый коронарный синдром</b>	ИТТ: 1,8% (1 из 56)	не зарегистрировано	ИТТ: 0,482 <sup>1</sup>	RR: 0,31 95% CI: 0,01–7,49 p = 0,472
	PP: 2% (1 из 49)	не зарегистрировано	PP: 0,471 <sup>1</sup>	RR: 0,29 95% CI: 0,01–7,14 p = 0,455
<b>Отек легких</b>	ИТТ: 1,8% (1 из 56)	не зарегистрировано	ИТТ: 0,482 <sup>1</sup>	RR: 0,31 95% CI: 0,01–7,49 p = 0,472
	PP: 2% (1 из 49)	не зарегистрировано	PP: 0,471 <sup>1</sup>	RR: 0,29 95% CI: 0,01–7,14 p = 0,455
<b>Гипертонический криз</b>	ИТТ: 1,8% (1 из 56)	ИТТ: 3,3% (2 из 60)	ИТТ: 1,0 <sup>1</sup>	RR: 1,87 95% CI: 0,17–20,02 p = 0,606
	не зарегистрировано	PP: 1,8% (1 из 55)	PP: 1,0 <sup>1</sup>	RR: 2,68 95% CI: 0,11–64,27 p = 0,543

	<u>Группа D2 лимфодиссекции</u>	<u>Группа D3 лимфодиссекции</u>	<u>Значимость сравнения долей</u>	<u>Отношение рисков</u>
<b>Постпункционный синдром</b>	ИТТ: 3,6% (2 из 56)	ИТТ: 1,7% (1 из 60)	ИТТ: 0,609 <sup>1</sup>	RR: 0,47 95% CI: 0,04–5,01 p = 0,529
	РР: 4,1% (2 из 49)	РР: 1,8% (1 из 55)	РР: 0,600 <sup>1</sup>	RR: 0,45 95% CI: 0,05–4,76 p = 0,503
<b>Идиопатическая гипертермия</b>	ИТТ: 3,6% (2 из 56)	ИТТ: 15% (9 из 60)	ИТТ: 0,036 <sup>2</sup>	RR: 4,2 95% CI: 0,95–18,6 p = 0,059
	РР: 4,1% (2 из 49)	РР: 14,6% (8 из 55)	РР: 0,098 <sup>1</sup>	RR: 3,56 95% CI: 0,79–15,99 p = 0,097
<b>Обструкция уретры</b>	ИТТ: 1,8% (1 из 56)	не зарегистрировано	ИТТ: 0,482 <sup>1</sup>	RR: 0,31 95% CI: 0,01–7,49 p = 0,472
	РР: 2% (1 из 49)	не зарегистрировано	РР: 0,471 <sup>1</sup>	RR: 0,29 95% CI: 0,01–7,14 p = 0,455
<b>Макрогематурия</b>	ИТТ: 1,8% (1 из 56)	не зарегистрировано	ИТТ: 0,482 <sup>1</sup>	RR: 0,31 95% CI: 0,01–7,49 p = 0,472
	РР: 2% (1 из 49)	не зарегистрировано	РР: 0,471 <sup>1</sup>	RR: 0,29 95% CI: 0,01–7,14 p = 0,455
<b>Острый цистит</b>	ИТТ: 5,4% (3 из 56)	ИТТ: 5% (3 из 60)	ИТТ: 1,0 <sup>1</sup>	RR: 0,93 95% CI: 0,19–4,43 p = 0,931
	РР: 2% (1 из 49)	РР: 5,5% (3 из 55)	РР: 0,620 <sup>1</sup>	RR: 2,67 95% CI: 0,29–24,86 p = 0,388
<b>Острый гастрит</b>	не зарегистрировано	ИТТ: 1,7% (1 из 60)	ИТТ: 1,0 <sup>1</sup>	RR: 2,80 95% CI: 0,12–67,43 p = 0,520
	не зарегистрировано	РР: 1,8% (1 из 55)	РР: 1,0 <sup>1</sup>	RR: 2,68 95% CI: 0,11–64,27 p = 0,543

	<u>Группа D2 лимфодиссекции</u>	<u>Группа D3 лимфодиссекции</u>	<u>Значимость сравнения долей</u>	<u>Отношение рисков</u>
<b>Эпизод Средиземноморской семейной лихорадки</b>	не зарегистрировано	ИТТ: 1,7% (1 из 60)	ИТТ: 1,0 <sup>1</sup>	RR: 2,80 95% CI: 0,12–67,43 p = 0,525
	не зарегистрировано	PP: 1,8% (1 из 55)	PP: 1,0 <sup>1</sup>	RR: 2,68 95% CI: 0,11–64,27 p = 0,543
<b>Грипп А</b>	не зарегистрировано	ИТТ: 1,7% (1 из 60)	ИТТ: 1,0 <sup>1</sup>	RR: 2,80 95% CI: 0,12–67,43 p = 0,525
	не зарегистрировано	PP: 1,8% (1 из 55)	PP: 1,0 <sup>1</sup>	RR: 2,68 95% CI: 0,11–64,27 p = 0,543
<b>Острый лекарственный гепатит</b>	не зарегистрировано	ИТТ: 1,7% (1 из 60)	ИТТ: 1,0 <sup>1</sup>	RR: 2,80 95% CI: 0,12–67,43 p = 0,525
	не зарегистрировано	PP: 1,8% (1 из 55)	PP: 1,0 <sup>1</sup>	RR: 2,68 95% CI: 0,11–64,27 p = 0,543
<b>Рвота</b>	не зарегистрировано	ИТТ: 1,7% (1 из 60)	ИТТ: 1,0 <sup>1</sup>	RR: 2,80 95% CI: 0,12–67,43 p = 0,525
	не зарегистрировано	PP: 1,8% (1 из 55)	PP: 1,0 <sup>1</sup>	RR: 2,68 95% CI: 0,11–64,27 p = 0,543
<b>Неинфекционный колит</b>	не зарегистрировано	ИТТ: 1,7% (1 из 60)	ИТТ: 1,0 <sup>1</sup>	RR: 2,80 95% CI: 0,12–67,43 p = 0,525
	не зарегистрировано	PP: 1,8% (1 из 55)	PP: 1,0 <sup>1</sup>	RR: 2,68 95% CI: 0,11–64,27 p = 0,543
<b>Перфорация желчного пузыря</b>	ИТТ: 1,8% (1 из 56)	не зарегистрировано	ИТТ: 0,482 <sup>1</sup>	RR: 0,31 95% CI: 0,01–7,49 p = 0,472
	не зарегистрировано	не зарегистрировано	PP: 1,0 <sup>1</sup>	RR: 0,89 95% CI: 0,02–44,17 p = 0,954

	<u>Группа</u> <u>D2 лимфодиссекции</u>	<u>Группа</u> <u>D3 лимфодиссекции</u>	<u>Значимость</u> <u>сравнения долей</u>	<u>Отношение рисков</u>
<b>Острый холецистит</b>	не зарегистрировано	ИТТ: 1,7% (1 из 60)	ИТТ: 1,0 <sup>1</sup>	RR: 2,80 95% CI: 0,12–67,43 p = 0,525
	не зарегистрировано	РР: 1,8% (1 из 55)	РР: 1,0 <sup>1</sup>	RR: 2,68 95% CI: 0,11–64,27 p = 0,543
<b>Повторная госпитализация</b>	ИТТ: 3,6% (2 из 56)	ИТТ: 11,7% (7 из 60)	ИТТ: 0,164 <sup>1</sup>	RR: 3,27 95% CI: 0,71–15,07 p = 0,129
	РР: 2% (1 из 49)	РР: 10,9% (6 из 55)	РР: 0,117 <sup>1</sup>	RR: 5,35 95% CI: 0,66–42,86 p = 0,115

«1» — значимость Точного теста Фишера.

«2» — значимость критерия согласия Пирсона.

### 3.3.3 Анализ зависимости частоты осложнений от пред- и интраоперационных факторов

Рассмотрена частота осложнений оперативного лечения в зависимости от вида операции между группами рандомизации — ИТТ (табл. 7) и группами пациентов, перенесших запланированное лечение — РР (табл. 8). При анализе в рамках ИТТ статистически достоверных различий не обнаружено, но отмечена тенденция к наличию различия в структуре тяжести нежелательных явлений, зарегистрированных после выполнения резекции сигмовидной кишки ( $p = 0,083$ ), предположительно, за счет большей доли осложнений, классифицированных как Clavien-Dindo 1:8% (2 из 25) в группе D2 против 39,1% (9 из 23) в группе D3.

**Таблица 7 — Общая характеристика нежелательных явлений в течение 30 дней после операции в зависимости от вида операции и объема лимфодиссекции (ИТТ)**

	<u>ПГК</u> (D2 — 17 D3 — 18)	<u>РПГК</u> (D2 — 6 D3 — 8)	<u>РЛГК</u> (D2 — 2 D3 — 3)	<u>ЛГК</u> (D2 — 6 D3 — 7)	<u>РС</u> (D2 — 25 D3 — 23)
<b>НЯ в течение 30 дней после операции</b>	D2: 58,8% (10) D3: 44,4% (8) Всего: 51,4% (18)  p = 0,396 <sup>1</sup>	D2: 66,7% (4) D3: 75% (6) Всего: 71,4% (10)  p = 1,0 <sup>2</sup>	D2: 50% (1) D3: 100% (3) Всего: 80% (4)  p = 0,399 <sup>2</sup>	D2: 33,3% (2) D3: 42,9% (3) Всего: 38,5% (5)  p = 1,0 <sup>2</sup>	D2: 48% (12) D3: 69,6% (16) Всего: 58,3% (28)  p = 0,130 <sup>1</sup>
<b>Максимальная тяжесть НЯ по классификации Clavien-Dindo</b>					
<b>1</b>	D2: 17,6% (3) D3: 16,7% (3) Всего: 17,1% (6)	D2: 16,7% (1) D3: 25% (2) Всего: 21,4% (3)	D2: 50% (1) D3: 66,7% (2) Всего: 60% (3)	D2: 16,7% (1) D3: 28,6% (2) Всего: 23,1% (3)	D2: 8% (2) D3: 39,1% (9) Всего: 22,9% (11)
<b>2</b>	D2: 17,6% (3) D3: 11,1% (2) Всего: 14,3% (5)	D2: 16,7% (1) D3: 37,5% (3) Всего: 28,6% (4)	D2: 0 D3: 33,3% (1) Всего: 20% (1)	D2: 16,7% (1) D3: 14,3% (1) Всего: 15,4% (2)	D2: 16% (4) D3: 26,1% (6) Всего: 20,8% (10)
<b>3</b>	D2: 17,6% (3) D3: 5,6% (1) Всего: 11,4% (4)	D2: 33,2% (2) D3: 12,5% (1) Всего: 21,4% (3)	D2: 0 D3: 0 Всего: 0	D2: 0 D3: 0 Всего: 0	D2: 16% (4) D3: 4,3 (1) Всего: 10,4% (5)
<b>4</b>	D2: 5,9% (1) D3: 11,1% (2) Всего: 8,6% (3)	D2: 0 D3: 0 Всего: 0	D2: 0 D3: 0 Всего: 0	D2: 0 D3: 0 Всего: 0	D2: 4% (1) D3: 0 Всего: 2,1% (1)
<b>5</b>	D2: 0 D3: 0 Всего: 0  p = 0,723 <sup>1</sup>	D2: 0 D3: 0 Всего: 0  p = 0,517 <sup>1</sup>	D2: 0 D3: 0 Всего: 0  p = 0,750 <sup>2</sup>	D2: 0 D3: 0 Всего: 0  p = 1,0 <sup>2</sup>	D2: 4% (1) D3: 0 Всего: 2,1% (1)  p = 0,083 <sup>1</sup>

«1» — значимость критерия согласия Пирсона.

«2» — значимость Точного теста Фишера.

При рассмотрении результатов сравнения групп пациентов, перенесших запланированное лечение (табл. 8) отмечено, что среди пациентов после резекции сигмовидной кишки, имеется тенденция к наличию различий в общей частоте нежелательных явлений после D2 лимфодиссекции (45,8% (11 из 24)) по сравнению с D3 (72,7% (16 из 22)), p = 0,060, а также в частоте нежелательных

явлений, классифицированных как Clavien-Dindo 1:8,3% (2 из 24) в группе D2 против 40,9% (9 из 22) в группе D3 (достоверных различий в структуре осложнений не обнаружено:  $p = 0,083$ ). Также обращала на себя внимание более высокая частота осложнений тяжестью Clavien Dindo 3 и выше после резекции сигмовидной кишки — 24% (6 из 25 пациентов) в группе D2 и 4,3% (1 из 23 пациентов) в группе D3, при этом различия не достигали статистической достоверности ( $p = 0,1$ ), также различия не были достоверными при PP анализе 25% в группе D2 и 4,5% в группе D3 ( $p = 0,1$ ).

**Таблица 8 — Общая характеристика нежелательных явлений в течение 30 дней после операции в зависимости от вида операции и объема лимфодиссекции (PP)**

	<u>ПГК</u> (D2 — 15 D3 — 17)	<u>РПГК</u> (D2 — 3 D3 — 7)	<u>РЛГК</u> (D2 — 2 D3 — 2)	<u>ЛГК</u> (D2 — 5 D3 — 7)	<u>РС</u> (D2 — 24 D3 — 22)
<b>НЯ в течение 30 дней после операции</b>	D2: 60% (9) D3: 41,2% (7) Всего: 50% (16) $p = 0,287^1$	D2: 33,3% (1) D3: 71,4% (5) Всего: 60% (6) $p = 0,500^2$	D2: 50% (1) D3: 100% (2) Всего: 75% (4) $p = 1,0^2$	D2: 20% (1) D3: 42,9% (3) Всего: 33,3% (4) $p = 0,575^2$	D2: 45,8% (11) D3: 72,7% (16) Всего: 58,7% (27) $p = 0,060^1$
<b>Максимальная тяжесть НЯ по классификации Clavien-Dindo</b>					
<b>Clavien-Dindo 1</b>	D2: 20% (3) D3: 17,6% (3) Всего: 18,8% (6)	D2: 33,3% (1) D3: 28,6% (2) Всего: 30% (3)	D2: 50% (1) D3: 50% (1) Всего: 50% (2)	D2: 0 D3: 28,6% (2) Всего: 16,7% (2)	D2: 8,3% (2) D3: 40,9% (9) Всего: 23,9% (11)
<b>Clavien-Dindo 2</b>	D2: 20% (3) D3: 5,9% (1) Всего: 12,5% (4)	D2: 0 D3: 28,6% (2) Всего: 20% (2)	D2: 0 D3: 50% (1) Всего: 25% (1)	D2: 20% (1) D3: 14,3% (1) Всего: 16,7% (2)	D2: 12,5% (3) D3: 27,3% (6) Всего: 19,6% (9)
<b>Clavien-Dindo 3</b>	D2: 13,3% (2) D3: 5,9% (1) Всего: 9,4% (3)	D2: 0 D3: 14,3% (1) Всего: 10% (1)	D2: 0 D3: 0 Всего: 0	D2: 0 D3: 0 Всего: 0	D2: 16,7% (4) D3: 4,5 (1) Всего: 10,9% (5)
<b>Clavien-Dindo 4</b>	D2: 4% (1) D3: 11,8% (2) Всего: 9,4% (3)	D2: 0 D3: 0 Всего: 0	D2: 0 D3: 0 Всего: 0	D2: 0 D3: 0 Всего: 0	D2: 4,2% (1) D3: 0 Всего: 2,2% (1)

	<u>ПГК</u> <u>(D2 — 15</u> <u>D3 — 17)</u>	<u>РПГК</u> <u>(D2 — 3</u> <u>D3 — 7)</u>	<u>РЛГК</u> <u>(D2 — 2</u> <u>D3 — 2)</u>	<u>ЛГК</u> <u>(D2 — 5</u> <u>D3 — 7)</u>	<u>РС</u> <u>(D2 — 24</u> <u>D3 — 22)</u>
<b>Clavien-Dindo</b>	D2: 0 D3: 0 Всего: 0	D2: 0 D3: 0 Всего: 0	D2: 0 D3: 0 Всего: 0	D2: 0 D3: 0 Всего: 0	D2: 4,2% (1) D3: 0 Всего: 2,2% (1)
<b>5</b>	$p = 0,696^1$	$p = 0,549^1$	$p = 1,0^2$	$p = 1,0^2$	$p = 0,071^1$

«1» — значимость критерия согласия Пирсона.

«2» — значимость Точного теста Фишера.

Учитывая неоднозначные результаты сравнения частоты нежелательных явлений, также проведен расчет отношения рисков их возникновения в зависимости от группы рандомизации (табл. 9) и выполненного объема лимфодиссекции (табл. 10). При оценке в рамках ИТТ анализа ни одно из отношений рисков не признано статистически достоверным.

**Таблица 9 — Отношение рисков возникновения нежелательных явлений в результате выполнения D3 лимфодиссекции по сравнению с D2 (ИТТ)**

<u>Все резекции</u> <u>ободочной кишки</u> <u>(D2 — 56</u> <u>D3 — 60)</u>	<u>ПГК</u> <u>(D2 — 17</u> <u>D3 — 18)</u>	<u>РПГК</u> <u>(D2 — 6</u> <u>D3 — 8)</u>	<u>РЛГК</u> <u>(D2 — 2</u> <u>D3 — 3)</u>	<u>ЛГК</u> <u>(D2 — 6</u> <u>D3 — 7)</u>	<u>РС</u> <u>(D2 — 25</u> <u>D3 — 23)</u>
<b>НЯ в течение 30 дней после операции</b>					
RR: 1,19 95% CI: 0,86– 1,64 $p = 0,287$	RR: 0,76 95% CI: 0,39– 1,45 $p = 0,393$	RR: 1,12 95% CI: 0,56– 2,25 $p = 0,739$	RR: 2,00 95% CI: 0,50– 7,99 $p = 0,327$	RR: 1,28 95% CI: 0,31– 5,31 $p = 0,728$	RR: 1,45 95% CI: 0,89– 2,36 $p = 0,137$
<b>Тяжесть НЯ по Clavien-Dindo</b>					
1 RR: 2,10 95% CI: 0,99– 4,44 $p = 0,052$	RR: 0,94 95% CI: 0,22– 4,05 $p = 0,938$	RR: 1,05 95% CI: 0,17– 12,9 $p = 0,713$	RR: 1,33 95% CI: 0,26– 6,61 $p = 0,725$	RR: 1,71 95% CI: 0,20– 14,5 $p = 0,621$	RR: 1,45 95% CI: 0,89– 2,36 $p = 0,137$
2 RR: 1,45 95% CI: 0,68– 3,09 $p = 0,332$	RR: 0,62 95% CI: 0,12– 3,32 $p = 0,585$	RR: 2,25 95% CI: 0,30– 16,63 $p = 0,427$	RR: 2,25 95% CI: 0,13– 38,09 $p = 0,574$	RR: 0,86 95% CI: 0,06– 10,96 $p = 0,905$	RR: 1,63 95% CI: 0,53– 5,05 $p = 0,397$



	<u>Все резекции</u> <u>ободочной кишки</u>	<u>ПГК</u>	<u>РПГК</u>	<u>РЛГК</u>	<u>ЛГК</u>	<u>РС</u>
	<u>(D2 — 56</u> <u>D3 — 60)</u>	<u>(D2 — 17</u> <u>D3 — 18)</u>	<u>(D2 — 6</u> <u>D3 — 8)</u>	<u>(D2 — 2</u> <u>D3 — 3)</u>	<u>(D2 — 6</u> <u>D3 — 7)</u>	<u>(D2 — 25</u> <u>D3 — 23)</u>
3	RR: 0,31 95% CI: 0,09– 1,09 p = 0,068	RR: 0,31 95% CI: 0,04– 2,74 p = 0,295	RR: 0,38 95% CI: 0,04– 3,23 p = 0,372	RR: 0,75 95% CI: 0,02– 28,08 p = 0,876	RR: 0,88 95% CI: 0,02– 38,59 p = 0,944	RR: 0,27 95% CI: 0,03– 2,26 p = 0,227
4	RR: 0,93 95% CI: 0,14– 6,40 p = 0,944	RR: 1,88 95% CI: 1,88– 18,98 p = 0,589	RR: 0,78 95% CI: 0,08– 34,54 p = 0,896	RR: 0,75 95% CI: 0,02– 28,08 p = 0,876	RR: 0,88 95% CI: 0,02– 38,59 p = 0,944	RR: 0,36 95% CI: 0,02– 8,45 p = 0,526
5	RR: 0,31 95% CI: 0,01– 7,49 p = 0,472	RR: 0,94 95% CI: 0,02– 45,27 p = 0,978	RR: 0,78 95% CI: 0,08– 34,54 p = 0,896	RR: 0,75 95% CI: 0,02– 28,08 p = 0,876	RR: 0,88 95% CI: 0,02– 38,59 p = 0,944	RR: 0,36 95% CI: 0,02– 8,45 p = 0,526

При оценке в рамках РР анализа (табл. 10) обнаружено, что выполнение резекции сигмовидной кишки с D3 лимфодиссекцией достоверно увеличивает риск нежелательных явлений, классифицируемых как Clavien-Dindo 1, по сравнению с D2: RR: 4,91, 95% CI: 1,18–20,29, p = 0,028.

**Таблица 10 — Отношение рисков возникновения нежелательных явлений в результате выполнения D3 лимфодиссекции по сравнению с D2 (РР)**

<u>Все резекции</u> <u>ободочной кишки</u>	<u>ПГК</u>	<u>РПГК</u>	<u>РЛГК</u>	<u>ЛГК</u>	<u>РС</u>
<u>(D2 — 49</u> <u>D3 — 55)</u>	<u>(D2 — 15</u> <u>D3 — 17)</u>	<u>(D2 — 3</u> <u>D3 — 7)</u>	<u>(D2 — 2</u> <u>D3 — 2)</u>	<u>(D2 — 5</u> <u>D3 — 7)</u>	<u>(D2 — 24</u> <u>D3 — 22)</u>
<b>НЯ в течение 30 дней после операции</b>					
RR: 1,30 95% CI: 0,90– 1,89 p = 0,159	RR: 0,69 95% CI: 0,34– 1,39 p = 0,293	RR: 2,14 95% CI: 0,40– 11,35 p = 0,370	RR: 2,00 95% CI: 0,50– 7,99 p = 0,327	RR: 2,14 95% CI: 0,30– 15,07 p = 0,443	RR: 1,59 95% CI: 0,96– 2,63 p = 0,073

	<b>Тяжесть НЯ по Clavien-Dindo</b>					
	<u>Все резекции ободочной кишки</u> <u>(D2 — 49 D3 — 55)</u>	<u>ПГК</u> <u>(D2 — 15 D3 — 17)</u>	<u>РПГК</u> <u>(D2 — 3 D3 — 7)</u>	<u>РЛГК</u> <u>(D2 — 2 D3 — 2)</u>	<u>ЛГК</u> <u>(D2 — 5 D3 — 7)</u>	<u>РС</u> <u>(D2 — 24 D3 — 22)</u>
1	RR: 2,16 95% CI: 0,98– 4,77 p = 0,056	RR: 0,88 95% CI: 0,21– 3,73 p = 0,864	RR: 0,86 95% CI: 0,12– 6,23 p = 0,873	RR: 1,00 95% CI: 0,14– 7,09 p = 1,000	RR: 3,75 95% CI: 0,22– 64,57 p = 0,363	RR: 4,91 95% CI: 1,18– 20,29 p = 0,028
2	RR: 1,40 95% CI: 0,58– 3,33 p = 0,446	RR: 0,29 95% CI: 0,03– 2,53 p = 0,265	RR: 2,50 95% CI: 0,15– 40,66 p = 0,519	RR: 0,33 95% CI: 0,02– 5,33 p = 0,437	RR: 0,71 95% CI: 0,06– 8,91 p = 0,794	RR: 2,18 95% CI: 0,62– 7,69 p = 0,225
3	RR: 0,45 95% CI: 0,12– 1,69 p = 0,233	RR: 0,44 95% CI: 0,04– 4,39 p = 0,485	RR: 1,50 95% CI: 0,07– 29,15 p = 0,789	RR: 1,00 95% CI: 0,03– 35,82 p = 1,000	RR: 0,75 95% CI: 0,02– 32,68 p = 0,881	RR: 0,27 95% CI: 0,03– 2,26 p = 0,228
4	RR: 0,89 95% CI: 0,13– 6,09 p = 0,906	RR: 1,76 95% CI: 1,77– 17,56 p = 0,628	RR: 0,50 95% CI: 0,01– 20,87 p = 0,715	RR: 1,00 95% CI: 0,03– 35,82 p = 1,000	RR: 0,75 95% CI: 0,02– 32,68 p = 0,881	RR: 0,36 95% CI: 0,02– 8,45 p = 0,632
5	RR: 0,29 95% CI: 0,01– 7,14 p = 0,454	RR: 0,89 95% CI: 0,02– 42,26 p = 0,952	RR: 0,50 95% CI: 0,01– 20,87 p = 0,715	RR: 1,00 95% CI: 0,03– 35,82 p = 1,000	RR: 0,75 95% CI: 0,02– 32,68 p = 0,881	RR: 0,36 95% CI: 0,02– 8,45 p = 0,632

Принимая во внимание тот факт, что идиопатическая гипертермия всегда классифицировалась как Clavien-Dindo 1 и именно при сравнении частоты и риска возникновения нежелательных явлений, классифицированных как Clavien-Dindo 1, после резекции сигмовидной кишки обнаружены статистически достоверные различия, отдельно рассмотрена структура осложнений, классифицированных как Clavien-Dindo 1 у пациентов после резекции сигмовидной кишки и частота гипертермии у пациентов, перенесших резекцию сигмовидной кишки. Из 9 случаев идиопатической гипертермии в группе D3 лимфодиссекции 3 зарегистрированы у пациентов, перенесших резекцию сигмовидной кишки (расширенная правосторонняя гемиколэктомия — 2, расширенная левосторонняя

гемиколэктомия — 1, левосторонняя гемиколэктомия — 2, резекция поперечной ободочной кишки — 1): 2 случая классифицированы как Clavien-Dindo 1, еще один эпизод лихорадки зарегистрирован у пациента, ранее перенесшего приапизм (классифицирован как Clavien-Dindo 2). Также в статистику Clavien-Dindo 1 после резекции сигмовидной кишки вошли 4 случая нагноения послеоперационной раны, потребовавшие разведения краев раны в перевязочной, одна гематома послеоперационной раны и один случай отека мошонки в послеоперационном периоде. Таким образом, высокая частота НЯ, классифицированных как Clavien-Dindo 1, после резекции сигмовидной кишки с D3 лимфодиссекцией не обусловлена повышением частоты идиопатической гипертермии.

Учитывая то, что исходно в группе D3 лимфодиссекции отмечалась большая частота субкомпенсированного нарушения кишечной проходимости, что могло повлиять на результаты лечения, построена логистическая регрессионная модель (табл. 11) для оценки влияния дооперационных факторов на вероятность возникновения нежелательных явлений в послеоперационном периоде. В анализ включены данные обо всех пациентах, так как пропущенные значения отсутствовали. При однофакторном анализе ни одна из исследуемых переменных (включая наличие осложнений основного заболевания и группу рандомизации) не была признана фактором прогноза осложнений. При многофакторном анализе фактором прогноза осложнений признан мужской пол: вероятность осложнений у женщин на 42,1% меньше таковой у мужчин.

**Таблица 11 — Оценка влияния демографических и интраоперационных факторов на вероятность возникновения нежелательных явлений**

Переменная	Количество наблюдений (сумма 116)	Частота НЯ	UV OR	95% CI	p	MV OR	95% CI	p
<b>Пол</b>								
мужской	53 (45,7%)	36 (67,9%)	0,445	0,189–1,047	0,064	0,421	0,194–0,915	<b>0,029</b>
женский*	63 (54,4%)	30 (47,6%)						
<b>Возраст</b>								
18–44	6 (5,2%)	4 (66,7%)	1,196	0,116–12,357	0,881	1,233	0,103–14,796	0,869

Переменная	Количество наблюдений (сумма 116)	Частота НЯ	UV OR	95% CI	p	MV OR	95% CI	p
45–59	24 (20,7%)	13 (54,2%)	0,333	0,062–1,792	0,200	0,361	0,065–1,997	0,243
60–74	74 (63,8%)	41 (55,4%)	0,387	0,085–1,770	0,221	0,350	0,071–1,729	0,198
75+*	12 (10,3%)	8 (66,7%)	–	–	0,408	–	–	0,383
<b>Осложнения заболевания</b>								
нет*	69 (59,5%)	39 (56,5%)	–	–	0,612	–	–	0,616
токсико-анемический синдром	29 (25,0%)	15 (51,7%)	0,565	0,155–2,063	0,387	0,621	0,193–1,999	0,425
субкомпенсированное нарушение кишечной проходимости	18 (15,5%)	12 (66,7%)	0,502	0,120–2,100	0,346	0,525	0,143–1,923	0,331
<b>Доступ</b>								
лапароскопия*	105 (90,5%)	57 (54,3%)	0,281	0,050–1,592	0,151	0,363	0,070–1,875	0,226
лапаротомия	11(9,5%)	9 (81,8%)						
<b>Конверсия доступа</b>								
нет	99 (94,3%)	60 (60,6%)	2,496	–	0,999	1,350	–	0,999
да	6 (5,7%)	6 (100%)	E +9			E +9		
<b>Участие зарегистрированно-го хирурга</b>								
оператор	92 (79,3%)	51 (55,4%)	0,332	0,054–2,047	0,235	0,370	0,056–2,437	0,302
камерамен	6 (5,2%)	4 (66,7%)	0,611	0,050–7,439	0,699	0,894	0,068–11,759	0,932
ассистент	6 (5,2%)	4 (66,7%)	0,177	0,010–3,180	0,240	0,503	0,036–7,095	0,611
присутствовал вне состава бригады	5 (4,3%)	2 (40%)	0,168	0,010–2,824	0,215	0,355	0,016–8,054	0,516
отсутствовал*	7 (6%)	5 (71,4%)	–	–	0,655	–	–	0,780
<b>Группа рандомизации</b>								
D2*	56 (48,3%)	29 (51,8%)	1,496	0,635–3,525	0,357	1,577	0,272–3,422	0,249
D3	60 (51,7%)	37 (61,7%)						
<b>ИМТ</b>	-		1,095	0,986–1,215	0,090	1,072	0,981–1,712	0,123

\* Категориальная переменная использовалась как референсная при подсчете.

Дополнительно построена логистическая регрессионная модель для оценки влияния дооперационных и интраоперационных факторов на вероятность возникновения нагноения послеоперационной раны (табл. 12). В анализ включены данные только о пациентах, у которых отсутствовали пропущенные значения — 85

человек. Ни при однофакторном, ни при многофакторном анализе ни одна из исследуемых переменных не была признана фактором прогноза.

**Таблица 12 — Оценка влияния демографических и интраоперационных факторов на вероятность возникновения нагноения послеоперационной раны**

Переменная	Количество наблюдений (сумма 85)	Частота НЯ	UV OR	95% CI	P	MV OR	95% CI	P
<b>Пол</b>								
мужской	30 (35,3%)	3 (10%)	0,403	0,051–3,155	0,387	0,432	0,079–2,354	0,332
женский*	55 (64,7%)	7 (12,7%)						
<b>Возраст</b>								
18–44	3 (3,5%)	0	0	0	0,999	0	0	0,999
45–59	15 (17,6%)	1 (6,7%)	0,031	0,001–1,274	0,067	0,167	0,015–1,909	0,150
60–74	57 (67,1%)	6 (10,5%)	0,037	0,003–0,831	<b>0,037</b>	0,224	0,044–1,150	0,073
75+*	10 (11,8%)	3 (30%)	–	–	0,182	–	–	0,296
<b>Осложнения заболевания</b>								
нет*	51 (60%)	6 (11,8%)	–	–	0,435	–	–	0,691
токсико-анемический синдром	21 (24,7%)	2 (9,5%)	0,977	0,067–14,200	0,986	0,871	0,097–7,845	0,902
субкомпенсированное нарушение кишечной проходимости	13 (15,3%)	2 (15,4%)	0,108	0,002–6,543	0,288	0,406	0,039–4,207	0,450
<b>Доступ</b>								
лапароскопия	85 (100%)	10 (11,8%)	0,222	0	1	1,003	0,184–5,480	0,997
лапаротомия*	0	0						
<b>Конверсия доступа</b>								
нет	83 (97,8%)	10 (12%)	0,222	0	1	0,222	0	1
да*	2 (2,2%)	0						
<b>Участие зарегистрированного хирурга</b>								
оператор	68 (80%)	8 (11,8%)	0,439	0,029–6,693	0,554	0,340	0,026–4,393	0,408
камерамен	4 (4,7%)	0	0	0	0,999	0	0	0,999
ассистент	4 (4,7%)	0	0	0	0,999	0	0	0,999
присутствовал вне состава бригады	4 (4,7%)	1 (25%)	0,814	0,011–62,965	0,926	0,701	0,016–30,364	0,853
отсутствовал*	5 (5,9%)	1 (20%)	–	–	0,980	–	–	0,992

Переменная	Количество наблюдений (сумма 85)	Частота НЯ	UV OR	95% CI	p	MV OR	95% CI	p
<b>Группа рандомизации</b>								
D2	43 (50,6%)	5 (11,6%)	1,170	0,162–8,433	0,877	1,003	0,184–5,480	0,997
D3*	42 (49,4%)	5 (11,9%)						
<b>ИМТ</b>	–	–	0,949	0,750–1,202	0,667	0,938	0,776–1,135	0,513
<b>Вид оперативного вмешательства</b>								
Правосторонняя гемиколэктомия	30 (35,3%)	4 (13,3%)	1,301	0,127–13,335	0,825	1,283	0,124–13,316	0,835
Расширенная правосторонняя гемиколэктомия	9 (10,6%)	1 (11,1%)	0,338	0,016–7,213	0,487	0,366	0,017–8,084	0,524
Левосторонняя гемиколэктомия	9 (10,6%)	1 (11,1%)	0	0	0,999	0	0	0,999
Расширенная левосторонняя гемиколэктомия	3 (3,5%)	0	0	0	0,999	0	0	0,999
Резекция сигмовидной кишки*	34 (40%)	4 (11,8%)	–	–	0,963	0	0	0,972
<b>Шовный материал на апоневроз</b>								
Монофиламентный	84 (98,8%)	10 (11,9%)	0,008	0	1	0,014	0	1
Немонофиламентный*	1 (1,2%)	0						
<b>Вид шва апоневроза</b>								
непрерывный	84 (98,8%)	10 (11,9%)	0,008	0	1	0,014	0	1
узловой*	1 (1,2%)	0						
<b>Шовный материал на кожу</b>								
монофиламентный	81 (95,3%)	10 (12,3%)	–	–	1	0,013	0	1
немонофиламентный	3 (3,5%)	0						
скрепки*	1 (1,2%)	0						
<b>Вид шва кожи</b>								
Непрерывный	84 (98,8%)	10 (11,9%)	0	0	1	0	0	1
Узловой*	1 (1,2%)	0						
<b>Был ли шов внутрикожным?</b>								
нет	3(3,5%)	0	0	0	0,999	0	0	0,999
да*	82	10 (12,2%)						

\* Категориальная переменная использовалась как референсная при подсчете.

Таким образом, при анализе первичной конечной точки была отвергнута нулевая гипотеза и подтверждена альтернативная гипотеза о том, что с точки зрения безопасности D3 лимфодиссекция является не худшей по сравнению с D2. Более того, отмечена тенденция к большей частоте тяжелых нежелательных явлений (Clavien Dindo 3 и выше) в группе D2: 21,4% против 8,3% в группе D3, не достигающая статистической достоверности ( $p = 0,093$ ). Данное различие преимущественно было обусловлено большей встречаемостью несостоятельности анастомоза в группе D2: 10,7% против 1,7% — которая имела пограничную статистическую достоверность ( $p = 0,055$ ). Анализ в подгруппе пациентов, перенесших резекции сигмовидной кишки, показал увеличение частоты несостоятельности анастомоза в группе D2 по сравнению с D3: 20% случаев (у 5 из 25 пациентов) в группе D2 и 0 — в группе D3 среди 23 резекций сигмовидной кишки ( $p = 0,051$ ). Различий в осложнениях (лимфорей, диарея, послеоперационный парез кишки и мочевого пузыря), традиционно ассоциируемых с расширенной диссекцией, выявлено не было. Отмечена тенденция к более высокой частоте гипертермии после резекции сигмовидной кишки с D3 лимфодиссекцией.

### **3.4 Анализ вторичных конечных точек**

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

Интраоперационные осложнения были зарегистрированы в 3,6% случаев в группе D2 (2 пациента) и 8,3% в группе D3 (5 пациентов),  $p = 0,441$  (табл. 13). В группе D2 у одного пациента были ошибочно клипированы средние ободочные сосуды, что потребовало выполнения расширенной левосторонней гемиколэктомии вместо резекции сигмовидной кишки, еще у одного пациента зарегистрировано кровотечение из сосудов большого сальника, потребовавшее клипирования. В группе D3 у одного пациента при разделении спаек произошли

многочисленные повреждения стенки тонкой кишки: участок с повреждением более полуокружности резецирован, десерозированные участки ушиты. Также у одного пациента в ходе правосторонней гемиколэктомии зарегистрирована интраоперационная травма подвздошно-ободочной артерии, потребовавшая клипирования. У одного больного произошел интраоперационный надрыв капсулы селезенки, потребовавший аргонно-плазменной коагуляции. Кроме того, зарегистрирован случай ошибочного клипирования левой гонадной артерии и разрыв брыжейки кишки с кровотечением в ходе извлечения препарата.

**Таблица 13 — Распределение частот послеоперационных осложнений по видам операции**

	<b>Объем операции</b>				
	<b><u>ПГК</u></b> <b><u>(D2 — 17</u></b> <b><u>D3 — 18)</u></b>	<b><u>РПГК</u></b> <b><u>(D2 — 6</u></b> <b><u>D3 — 8)</u></b>	<b><u>РЛГК</u></b> <b><u>(D2 — 2</u></b> <b><u>D3 — 3)</u></b>	<b><u>ЛГК</u></b> <b><u>(D2 — 6</u></b> <b><u>D3 — 7)</u></b>	<b><u>РС</u></b> <b><u>(D2 — 25</u></b> <b><u>D3 — 23)</u></b>
<b>Интраоперационные осложнения</b>					
нет	D2: 100% (17) D3: 100% (18)	D2: 100% (6) D3: 75% (6)	D2: 0 D3: 100% (3)	D2: 100% (6) D3: 85,7% (6)	D2: 100% (25) D3: 95,7% (22)
да	D2: 0 D3: 0	D2: 0 D3: 25% (2)	D2: 100% (2) D3: 0	D2: 0 D3: 14,3% (1)	D2: 0 D3: 4,3% (1)
	–	p = 0,473 <sup>1</sup>	p = 0,100 <sup>1</sup>	p = 1,0 <sup>1</sup>	p = 0,479 <sup>1</sup>
<b>Интраоперационная гемотрансфузия</b>					
нет	D2: 88,2% (15) D3: 94,4% (17)	D2: 83,3% (5) D3: 87,5% (7)	D2: 100% (2) D3: 100% (3)	D2: 100% (6) D3: 100% (7)	D2: 96% (24) D3: 95,7% (22)
да	D2: 11,8% (2) D3: 5,6% (1)	D2: 16,7% (1) D3: 12,5% (1)	D2: 0 D3: 0	D2: 0 D3: 0	D2: 4% (1) D3: 4,3% (1)
	p = 0,603 <sup>1</sup>	p = 1,0 <sup>1</sup>	–	–	p = 1,0 <sup>1</sup>

Таким образом, различий в частоте интраоперационных осложнений выявлено не было. Тенденция к увеличению числа интраоперационных осложнений в группе D3 не была статистической достоверной. Случаев повреждения аорты или верхних брыжеечных сосудов при выполнении D3 лимфодиссекции не обнаружено.



### 3.4.2 Выполнимость определенного рандомизацией объема лимфодиссекции

Определенный рандомизацией объем лимфодиссекции был выполнен в 87,5% случаев в группе D2 и в 91,7% случаев в группе D3 лимфодиссекции. При этом в группе D2 ситуаций уменьшения объема лимфодиссекции зарегистрировано не было; в группе D3 в одном случае (1,7%) объем лимфодиссекции был увеличен до систематической парааортальной лимфодиссекции, а в 6,7% (4 случая) был уменьшен до D2.

С целью оценки технической возможности выполнения D3 лимфодиссекции произведено сравнение основных характеристик оперативных вмешательств в зависимости от объема лимфодиссекции (табл. 14), а также отдельно для каждого вида оперативного вмешательства (табл. 15). Не выявлено значимых различий в структуре операций ( $p = 0,909$ ), частоте использования лапароскопического доступа ( $p = 0,531$ ) и доле конверсий ( $p = 0,678$ ). Также не обнаружено различий в таких суррогатах оперативного лечения, как средняя продолжительность операции ( $p = 0,513$ ), интраоперационная кровопотеря ( $p = 0,725$ ) и послеоперационный койко-день ( $p = 0,841$ ).

**Таблица 14 — Оперативное лечение и течение послеоперационного периода**

	<u>Группа</u> <u>D2 лимфодиссекции</u> <u>(N = 56)</u>	<u>Группа</u> <u>D3 лимфодиссекции</u> <u>(N = 60)</u>	<u>P-value</u>
<b>Оперативное вмешательство</b>			
Правосторонняя гемиколэктомия (ПГК)	17 (30,4%)	18 (30%)	0,909 <sup>1</sup>
Расширенная правосторонняя гемиколэктомия (РПГК)	6 (10,7%)	8 (13,3%)	
Левосторонняя гемиколэктомия (ЛГК)	6 (10,7%)	7 (11,7%)	
Расширенная левосторонняя гемиколэктомия (РЛГК)	2 (3,6%)	3 (5%)	

	<u>Группа</u> <u>D2 лимфодиссекции</u> <u>(N = 56)</u>	<u>Группа</u> <u>D3 лимфодиссекции</u> <u>(N = 60)</u>	<u>P-value</u>
Резекция сигмовидной кишки (РС)	25 (44,6%)	23 (38,3%)	
Другое	0	1 (1,7%)	
<b>Оперативный доступ</b>			
Лапароскопия	52 (92,9%)	53 (88,3%)	0,531 <sup>1</sup>
с конверсией доступа	2 (3,6%)	4 (6,7%)	0,678 <sup>1</sup>
Лапаротомия	4 (7,1%)	7 (11,7%)	
<b>Соответствие выполненного объема лимфодиссекции запланированному</b>			
да	49 (87,5%)	55 (91,7%)	0,549 <sup>1</sup>
нет	7 (12,5%)	5 (8,3%)	
<b>Средняя продолжительность операции (мин.)</b>	169,6+/-56,7	160,9+/-46,7	0,513 <sup>3</sup>
<b>Средняя интраоперационная кровопотеря (мл)</b>	65,1+/-48,0	66,3+/-60,3	0,725 <sup>3</sup>
<b>Средняя длина разреза для извлечения препарата</b>	7,8+/-1,8	7,4+/-1,7	0,302 <sup>3</sup>
<b>Интраоперационные осложнения</b>			
нет	54 (96,4%)	55 (91,7%)	0,441 <sup>1</sup>
да	2 (3,6%)	5 (8,3%)	
<b>Интраоперационная гемотрансфузия</b>			
нет	52 (92,9%)	56 (93,3%)	0,710 <sup>1</sup>
да	4 (7,1%)	3 (5%)	
<b>Качество СМЕ по мнению хирурга</b>			
хорошее	35 (62,5%)	44 (73,3%)	0,294 <sup>1</sup>
удовлетворительное	10 (17,9%)	8 (13,3%)	
неудовлетворительное	0	2 (3,3%)	
не оценивалось	11 (19,6%)	6 (10%)	

	<u>Группа</u> <u>D2 лимфодиссекции</u> <u>(N = 56)</u>	<u>Группа</u> <u>D3 лимфодиссекции</u> <u>(N = 60)</u>	<u>P-value</u>
<b>Качество операции по мнению хирурга</b>			
хорошее	30 (53,6%)	42 (70%)	
удовлетворительное	15 (26,8%)	12 (20%)	0,260 <sup>1</sup>
неудовлетворительное	0	0	
не оценивалось	11 (19,6%)	6 (10%)	
<b>Средний послеоперационный койко-день (сутки)</b>	11,1+/-10,2	10,3+/-5,7	0,841 <sup>3</sup>

«1» — значимость Точного теста Фишера.

«2» — значимость критерия согласия Пирсона.

«3» — значимость U-критерия Манна-Уитни.

При сравнении аналогичных параметров для каждого вида операции статистически значимых различий также получено не было (табл. 15).

*Таблица 15 — Основные суррогаты выполнения D2 и D3 лимфодиссекций в зависимости от вида операции*

	<u>Объем операции</u>				
	<u>ПГК</u> <u>(D2 — 17</u> <u>D3 — 18)</u>	<u>РПГК</u> <u>(D2 — 6</u> <u>D3 — 8)</u>	<u>РЛГК</u> <u>(D2 — 2</u> <u>D3 — 3)</u>	<u>ЛГК</u> <u>(D2 — 6</u> <u>D3 — 7)</u>	<u>РС</u> <u>(D2 — 25</u> <u>D3 — 23)</u>
<b>Оперативный доступ</b>					
Лапароскопия	D2: 94,1% (16) D3: 100% (18) p = 0,486	D2: 66,7% (4) D3: 87,5% (7) p = 0,538	D2: 100% (2) D3: 66,7% (2) p = 1,0	D2: 83,3% (5) D3: 57,1% (4) p = 0,559	D2: 100% (25) D3: 95,7% (22) p = 0,479 <sup>1</sup>
с конверсией доступа	D2: 6,25% (1) D3: 0 p = 0,471	D2: 25% (1) D3: 14,3% (1) p = 1,0	D2: 0 D3: 100% (2) p = 0,333	D2: 0 D3: 0 p = 0,462	D2: 0 D3: 4,6% (1) p = 0,468 <sup>1</sup>
Лапаротомия	D2: 5,9% (1) D3: 0	D2: 33,3% (2) D3: 12,5% (1)	D2: 0 D3: 33,3% (1)	D2: 16,7% (1) D3: 42,9% (3)	D2: 0 D3: 4,3% (1)

		<b>Объем операции</b>				
		<b><u>ПГК</u></b> <b><u>(D2 — 17</u></b> <b><u>D3 — 18)</u></b>	<b><u>РПГК</u></b> <b><u>(D2 — 6</u></b> <b><u>D3 — 8)</u></b>	<b><u>РЛГК</u></b> <b><u>(D2 — 2</u></b> <b><u>D3 — 3)</u></b>	<b><u>ЛГК</u></b> <b><u>(D2 — 6</u></b> <b><u>D3 — 7)</u></b>	<b><u>РС</u></b> <b><u>(D2 — 25</u></b> <b><u>D3 — 23)</u></b>
<b>Соответствие выполненного объема лимфодиссекции запланированному</b>						
да	D2: 88,2% (15) D3: 94,4% (17)	D2: 50% (3) D3: 87,5% (7)	D2: 100% (2) D3: 66,7% (2)	D2: 83,3% (5) D3: 100% (7)	D2: 96% (24) D3: 95,7% (22)	
нет	D2: 11,8% (2) D3: 5,6% (1)	D2: 50% (3) D3: 12,5% (1)	D2: 0 D3: 33,3% (1)	D2: 16,7% (1) D3: 0	D2: 4% (1) D3: 4,3% (1)	
	p = 0,603 <sup>1</sup>	p = 0,245 <sup>1</sup>	p = 1,0 <sup>1</sup>	p = 0,462 <sup>1</sup>	p = 1,0 <sup>1</sup>	
<b>Средняя продолжительность операции (мин.)</b>	D2: 148,8+/-52,5 D3: 147,1+/-32,3 p = 0,709 <sup>3</sup>	D2: 193,3+/-68,3 D3: 161,9+/-29,0 p = 0,126 <sup>4</sup>	D2: 212,4+/-31,8 D3: 247,5+/-76,4 p = 1,0 <sup>3</sup>	D2: 210,3+/-48,2 D3: 186,6+/-63,4 p = 0,445 <sup>3</sup>	D2: 164,0+/-54,4 D3: 147,0+/-32,3 p = 0,837 <sup>4</sup>	
<b>Средняя интраоперационная кровопотеря (мл)</b>	D2: 78,6+/-54,5 D3: 52,9+/-44,9 p = 0,186 <sup>3</sup>	D2: 78,3+/-47,1 D3: 51,3+/-69,8 p = 0,115 <sup>4</sup>	D2: - D3: 133,1+/-57,7 p = 1,0 <sup>3</sup>	D2: 50,1+/-40,8 D3: 100+/-97,7 p = 0,412 <sup>3</sup>	D2: 55,0+/-46 D3: 63,0+/-55 p = 0,625 <sup>3</sup>	
<b>Средняя длина разреза для извлечения препарата (см)</b>	D2: 8,4+/-1,5 D3: 8,1+/-1,5 p = 0,630 <sup>3</sup>	D2: 8,5+/-1,7 D3: 8,4+/-1,8 p = 1,0 <sup>3</sup>	D2: 8,25+/-1,1 D3: -	D2: 8,9+/-1,8 D3: 6,5+/-1,3 p = 0,063 <sup>3</sup>	D2: 6,97+/-1,9 D3: 6,6+/-1,6 p = 0,843 <sup>3</sup>	
<b>Качество СМЕ по мнению хирурга</b>						
хорошее	D2: 70,6% (12) D3: 100% (18)	D2: 66,7% (4) D3: 62,5% (5)	D2: 100% (2) D3: 33,3% (1)	D2: 50% (3) D3: 42,9% (3)	D2: 56% (14) D3: 69,6% (16)	
удовлетворительное	D2: 11,8% (2) D3: 0	D2: 16,7% (1) D3: 0	D2: 0 D3: 33,3% (1)	D2: 16,7% (1) D3: 28,6% (2)	D2: 24% (6) D3: 21,7% (5)	
неудовлетворительное	D2: 0 D3: 0	D2: 0 D3: 0	D2: 0 D3: 0	D2: 0 D3: 14,3% (1)	D2: 0 D3: 4,3% (1)	
не оценивалось	D2: 17,6% (3) D3: 0	D2: 16,7% (1) D3: 37,5% (3)	D2: 0 D3: 0	D2: 33,3% (2) D3: 14,3% (1)	D2: 20% (5) D3: 4,3% (1)	
	p = 0,183 <sup>3</sup>	p = 1,0 <sup>3</sup>	p = 1,0 <sup>3</sup>	p = 0,615 <sup>3</sup>	p = 0,568 <sup>2</sup>	
<b>Качество операции по мнению хирурга</b>						
хорошее	D2: 47% (8) D3: 77,8% (14)	D2: 66,7% (4) D3: 62,5% (5)	D2: 50% (1) D3: 66,7% (2)	D2: 50% (3) D3: 57,1% (4)	D2: 56% (14) D3: 69,6% (16)	
удовлетворительное	D2: 35,3% (6) D3: 22,2% (4)	D2: 16,7% (1) D3: 0	D2: 50% (1) D3: 0	D2: 16,7% (1) D3: 28,6% (2)	D2: 24% (6) D3: 26,1% (6)	
неудовлетворительное	D2: 0 D3: 0	D2: 0 D3: 0	D2: 0 D3: 0	D2: 0 D3: 0	D2: 0 D3: 0	
не оценивалось	D2: 17,6% (3) D3: 0	D2: 16,7% (1) D3: 37,5% (3)	D2: 0 D3: 33,3% (1)	D2: 33,3% (2) D3: 16,7% (1)	D2: 20% (5) D3: 1 (4,3%)	
	p = 0,267 <sup>2</sup>	p = 1,0 <sup>2</sup>	p = 1,0 <sup>2</sup>	p = 1,0 <sup>2</sup>	p = 1,0 <sup>2</sup>	

	<b>Объем операции</b>				
	<b><u>ПГК</u></b> <b><u>(D2 — 17</u></b> <b><u>D3 — 18)</u></b>	<b><u>РПГК</u></b> <b><u>(D2 — 6</u></b> <b><u>D3 — 8)</u></b>	<b><u>РЛГК</u></b> <b><u>(D2 — 2</u></b> <b><u>D3 — 3)</u></b>	<b><u>ЛГК</u></b> <b><u>(D2 — 6</u></b> <b><u>D3 — 7)</u></b>	<b><u>РС</u></b> <b><u>(D2 — 25</u></b> <b><u>D3 — 23)</u></b>
<b>Средний</b> <b>послеоперационный</b> <b>койко-день (сутки)</b>	D2: 11,5+/-6,1 D3: 10,2+/-8,1 p = 0,412 <sup>3</sup>	D2: 12+/-7,7 D3: 11,9+/-5,5 p = 0,206 <sup>4</sup>	D2: 7,0+/-1,4 D3: 10,0+/-1,7 p = 0,200 <sup>3</sup>	D2: 16,7+/-26,7 D3: 11,3+/-6,9 p = 0,476 <sup>3</sup>	D2: 9,1+/-3,3 D3: 9,7+/-4,1 p = 0,768 <sup>3</sup>

«1» — значимость Точного теста Фишера.

«2» — значимость критерия согласия Пирсона.

«3» — значимость U-критерия Манна-Уитни.

«4» — значимость t-Критерия Стьюдента для независимых выборок.

При интраоперационной ревизии у пяти пациентов из группы D2 была выявлена инвазия соседних органов, что потребовало выполнения комбинированных операций. Двум пациентам выполнена резекция тонкой кишки: по поводу инвазии брыжейки тощей кишки и по поводу инвазии стенки подвздошной и двенадцатиперстной кишки соответственно. У двух больных произведена резекция боковой стенки живота в связи с инвазией париетальной брюшины. У одной пациентки в конгломерат опухоли сигмовидной кишки были включены левые гонадные сосуды, стенка мочевого пузыря и брюшина боковой стенки таза, что потребовало их резекции. Также в группе D2 одному пациенту выполнена симультанная холецистэктомия по поводу желчнокаменной болезни.

При интраоперационной ревизии среди пациентов группы D3 у пятерых обнаружена инвазия париетальной брюшины, потребовавшая резекции боковой стенки живота. Одному больному выполнена резекция пряди большого сальника, еще одному — брыжейки тонкой кишки по поводу инвазии. У одного из пациентов в группе D3 опухоль была удалена в объеме резекции поперечной ободочной кишки, так как ранее при выполнении правосторонней гемиколэктомии не вошла в препарат. Также одному пациенту из группы D3 одновременно с левосторонней гемиколэктомией выполнена резекция купола слепой кишки: ликвидация цекостомы, наложенной ранее по поводу острой кишечной непроходимости. Среди пациентов, которым планировалось выполнить лапароскопическое вмешательство, конверсия доступа была произведена в 6 случаях: у двух пациентов из группы D2

(3,6%) и 4 пациентов из группы D3 (6,7%),  $p = 0,678$ . В группе D2 обе конверсии были стратегическими и связаны с выраженным висцеральным ожирением и большими размерами опухолевого конгломерата, затрудняющими визуализацию анатомических ориентиров, соответственно. Пациентам из группы D3 в двух случаях выполнена стратегическая конверсия (в связи со спаечным процессом и ожирением соответственно) и в двух случаях — реактивная, вызванная кровотечением и травмой брыжейки при извлечении кишки через минилапаротомную рану.

Дополнительно изучена частота нежелательных явлений в зависимости от оперативного доступа и, в том числе, после конверсий (табл. 16). Обращает на себя внимание большая доля нежелательных явлений среди пациентов после лапаротомии (100%) и лапароскопии с конверсией доступа (81,2%) по сравнению с группой лапароскопии (54,3%).

**Таблица 16 — Общая характеристика нежелательных явлений в течение 30 дней после операции в зависимости от доступа**

	<u>Группа лапароскопии</u> (N = 105)	<u>Лапароскопия с конверсией доступа</u> (N = 6)	<u>Группа лапаротомии</u> (N = 11)
<b>НЯ в течение 30 дней после операции</b>	54,3% (47)	100% (6)	81,2% (9)
<b>Тяжесть НЯ по классификации Clavien-Dindo</b>			
<b>1</b>	20% (21)	33,3% (2)	45,5% (5)
<b>2</b>	20% (21)	50% (3)	18,2% (2)
<b>3</b>	10,5% (11)	16,7% (1)	9,1% (1)
<b>4</b>	2,9% (3)	0	9,1% (1)
<b>5</b>	1% (1)	0	0

Также проведен расчет отношения рисков возникновения нежелательных явлений в зависимости от оперативного доступа (табл. 17). 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.

**Таблица 17 — Отношение рисков возникновения нежелательных явлений в зависимости от оперативного доступа**

Лапаротомия/ лапароскопия	Лапароскопия с конверсией/лапароскопия	Лапаротомия/лапароскопия с конверсией
RR: 1,83 95% CI: 1,29–2,59 $p = 0,0007$	RR: 2,23 95% CI: 1,8–2,76 $P < 0,0001$	RR: 0,75 95% CI: 0,61–1,08 $p = 0,158$

Выполнено сравнение оценок хирургом качества мезоколонэктомии и операции: различий между исследуемыми группами не выявлено ( $p = 0,294$  и  $p = 0,260$ ). Кроме того проанализирована структура вариантов участия зарегистрированного хирурга в операции (табл. 18): различий также не выявлено ( $p = 0,540$ ).

**Таблица 18 — Варианты участия зарегистрированного хирурга**

Вид участия зарегистрированного хирурга	<u>Группа D2</u> <u>лимфодиссекции</u>	<u>Группа D3</u> <u>лимфодиссекции</u>	<u>P-value</u>
<b>Оператор</b>	73,2% (41 из 56)	85% (51 из 60)	0,540 <sup>1</sup>
<b>Камерамен</b>	7,1% (4 из 56)	3,3% (2 из 60)	
<b>Ассистент</b>	5,4% (3 из 56)	5% (3 из 60)	
<b>Присутствовал вне состава бригады</b>	5,4% (3 из 56)	3,3% (2 из 60)	
<b>Отсутствовал</b>	8,9% (5 из 56)	3,3% (2 из 60)	

«1» — значимость Точного теста Фишера.

Таким образом, определенная рандомизацией D3 лимфодиссекция была выполнена в 91,7% случаев. Учитывая, что в одном случае объем лимфодиссекции был расширен, технически D3 лимфодиссекция была выполнена в 93,3% случаев. Невыполнимость D3 лимфодиссекции была обусловлена выраженным висцеральным ожирением, невыраженностью эмбрионального слоя диссекции,

кровоточивостью тканей, массивным спаечным процессом. Важно отметить, что в 5,4% случаев в группе D2 лимфодиссекции была выполнена D3, как более удобная и безопасная по мнению хирурга в условиях сомнительной резектабельности и трудностей определения анатомических ориентиров. Выполнение D3 лимфодиссекции лапароскопическим доступом приводило к меньшему числу осложнений по сравнению с открытыми операциями и операциями с конверсией доступа.

### 3.4.3 Восстановление пациентов после операции

Для оценки динамики восстановления пациентов после выполнения D3 лимфодиссекции по сравнению с D2 выполнено сравнение времени от оперативного вмешательства до основных этапов восстановления работы кишечника: появления перистальтики, газов и стула, а также начала приема жидкостей и пищи (табл. 19) — статистически достоверных различий между группами не обнаружено. Послеоперационный койко-день и время активизации также не различались. При проведении аналогичного сравнения основных этапов восстановления между пациентами, перенесшими лапароскопические и открытые вмешательства (табл. 20), 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 ( $p = 0,005$ ).



**Таблица 19 — Течение послеоперационного периода в зависимости от объема лимфодиссекции**

<u>событие</u> <u>послеоперационного</u> <u>периода</u>	<u>Группа</u> <u>D2 лимфодиссекции</u> <u>(ИТТ = 56</u> <u>РР = 49)</u>	<u>Группа</u> <u>D3 лимфодиссекции</u> <u>(ИТТ = 60</u> <u>РР = 55)</u>	<u>P-value</u>
начало перистальтики (количество дней после операции)	ИТТ: 0,9+/-0,3 РР: 0,9+/-0,2	ИТТ: 1,0+/-0,4 РР: 1,0+/-0,4	0,311 <sup>1</sup> 0,251 <sup>1</sup>
отхождение газов (количество дней после операции)	ИТТ: 1,7+/-0,7 РР: 1,8+/-0,7	ИТТ: 1,7+/-0,7 РР: 1,7+/-0,8	0,672 <sup>1</sup> 0,442 <sup>1</sup>
первый стул (количество дней после операции)	ИТТ: 3,4+/-1,6 РР: 3,3+/-1,5	ИТТ: 4,6+/-5,4 РР: 4,6+/-5,6	0,472 <sup>1</sup> 0,502 <sup>1</sup>
пациент начал пить (количество дней после операции)	ИТТ: 1,1+/-0,3 РР: 1,1+/-0,2	ИТТ: 1,0+/-0,2 РР: 1,0+/-0,2	0,474 <sup>1</sup> 0,785 <sup>1</sup>
пациент начал есть (количество дней после операции)	ИТТ: 1,1+/-0,3 РР: 1,1+/-0,2	ИТТ: 1,0+/-0,2 РР: 1,0+/-0,2	0,474 <sup>1</sup> 0,785 <sup>1</sup>
пациент начал ходить (количество дней после операции)	ИТТ: 1,27+/-0,6 РР: 1,2+/-0,6	ИТТ: 1,2+/-0,4 РР: 1,2+/-0,4	0,454 <sup>1</sup> 0,965 <sup>1</sup>
послеоперационный койко-день (количество дней после операции)	ИТТ: 11,1+/-10,2 РР: 9,43+/-4,62	ИТТ: 10,3 +/- 5,7 РР: 10,3+/-5,8	0,841 <sup>1</sup> 0,624 <sup>1</sup>

«1» — значимость U-критерия Манна-Уитни.

**Таблица 20 — Течение послеоперационного периода в зависимости от оперативного доступа**

<u>событие</u> <u>послеоперационного</u> <u>периода</u>	<u>Лапароскопия</u> <u>(N = 105)</u>	<u>Лапаротомия</u> <u>(N = 11)</u>	<u>P-value</u>
начало перистальтики (количество дней после операции)	1,0+/-0,2	0,+/-0,4	0,202 <sup>1</sup>

<u>событие</u> <u>послеоперационного</u> <u>периода</u>	<u>Лапароскопия</u> <u>(N = 105)</u>	<u>Лапаротомия</u> <u>(N = 11)</u>	<u>P-value</u>
отхождение газов (количество дней после операции)	1,7+/-0,7	1,7+/-0,5	0,681 <sup>1</sup>
первый стул (количество дней после операции)	4,1+/-4,3	4,1+/-2,1	0,466 <sup>1</sup>
пациент начал пить (количество дней после операции)	1,1+/-0,2	1,0+/-0	0,541 <sup>1</sup>
пациент начал есть (количество дней после операции)	1,1+/-0,2	1,0+/-0	0,541 <sup>1</sup>
пациент начал ходить (количество дней после операции)	1,2+/-0,5	1,6+/-0,9	0,157 <sup>1</sup>
послеоперационный койко-день (количество дней после операции)	9,6+/-5,1	20,1+/-19,0	0,005 <sup>1</sup>

«1» — значимость U-критерия Манна-Уитни.

Таким образом, выполнение D3 лимфодиссекции не оказывало влияния на динамику восстановления пациентов в послеоперационном периоде. Использование лапароскопического доступа было ассоциировано с меньшей продолжительностью послеоперационного койко-дня.

#### 3.4.4 Патоморфологическое исследование операционного материала: оценка качества препарата

В рамках анализа операционного материала сравнивались основные морфометрические характеристики препарата, качество тотальной мезоколонэктомии, а также количество удаленных и доля пораженных лимфатических узлов в каждой группе согласно японской классификации. Сравнение проводилось как между группами рандомизации, так и среди пациентов,

которым выполнено запланированное лечение. Также выполнен сравнительный анализ в зависимости от вида операции. В таблице 21 представлены патоморфологические характеристики и результаты сравнения параметров между группами D2 и D3 лимфодиссекций в рамках ИТТ и РР анализа. В таблицах 22 и 23 — патоморфологические характеристики и результаты сравнения в зависимости от вида операции в рамках ИТТ и РР анализа соответственно.

Обращает на себя внимание то, что ни при одном из вариантов анализа не обнаружено различий в линейных размерах препаратов и площади удаленной мезоколон. Единственным статистически достоверным морфометрическим различием является расстояние от места перевязки магистрального сосуда до стенки кишки и опухоли, причем данная закономерность определяется как при ИТТ, так и при РР анализе. При рассмотрении в зависимости от вида операции это различие определяется среди препаратов после резекции сигмовидной кишки и расширенной правосторонней гемиколэктомии. Различий в качестве выполнения тотальной мезоколонэктомии не обнаружено. Кроме того, не удалось показать наличие различий в количестве удаляемых лимфатических узлов ни суммарно, ни по коллекторам. Частота патоморфологической N+ суммарно и по уровням лимфооттока также не отличалась.

**Таблица 21 — Общая характеристика качества удаленных препаратов**

	<u>Группа</u> <u>D2 лимфодиссекции</u>	<u>Группа</u> <u>D3 лимфодиссекции</u>	<u>P-value</u>
<b>Площадь удаленной мезоколон (мм<sup>2</sup>)</b>	ИТТ: 22751,8+/-11062,0 РР: 22747,8+/-10768,6	ИТТ: 21032,3+/-10558,4 РР: 20068,0+/-9254,3	ИТТ: 0,572 <sup>1</sup> РР: 0,330 <sup>1</sup>
<b>Расстояние от края опухоли до проксимального края резекции кишки (см)</b>	ИТТ: 16,6+/-15,1 РР: 14,6+/-8,8	ИТТ: 14,8+/-11,7 РР: 13,5+/-8,7	ИТТ: 0,498 <sup>1</sup> РР: 0,430 <sup>1</sup>
<b>Расстояние от края опухоли до дистального края резекции кишки (см)</b>	ИТТ: 11,9+/-6,8 РР: 11,9+/-7,0	ИТТ: 13,3+/-8,2 РР: 13,4+/-8,5	ИТТ: 0,357 <sup>1</sup> РР: 0,348 <sup>1</sup>

	<u>Группа</u> <u>D2 лимфодиссекции</u>	<u>Группа</u> <u>D3 лимфодиссекции</u>	<u>P-value</u>
Расстояние от края опухоли до циркулярного края резекции кишки (мм)	ITT: 5,0+/-3,5 PP: 5,1+/-3,2	ITT: 4,13+/-2,6 PP: 4,3+/-2,6	ITT: 0,548 <sup>1</sup> PP: 0,612 <sup>1</sup>
Длина удаленной толстой кишки (см)	ITT: 25,7+/-10,3 PP: 25,5+/-10,5	ITT: 26,7+/-11,5 PP: 26,7+/-11,8	ITT: 0,998 <sup>1</sup> PP: 0,949 <sup>1</sup>
Длина удаленной тонкой кишки (см)	ITT: 7,7+/-15,0 PP: 5,4+/-7,6	ITT: 6,7+/-9,9 PP: 5,4+/-7,0	ITT: 0,907 <sup>1</sup> PP: 0,804 <sup>1</sup>
Расстояние от места перевязки магистрального сосуда до стенки кишки (см)	ITT: 10,3+/-3,8 PP: 10,7+/-3,4	ITT: 12,4+/-3,6 PP: 12,21+/-3,6	<b>ITT: 0,003<sup>2</sup></b> <b>PP: 0,026<sup>3</sup></b>
Расстояние от места перевязки магистрального сосуда до края опухоли (см)	ITT: 10,8+/-3,8 PP: 11,2+/-3,6	ITT: 13,3+/-3,4 PP: 13,7+/-3,7	<b>ITT: &lt;0,001<sup>2</sup></b> <b>PP: 0.005<sup>3</sup></b>
Количество удаленных лимфатических узлов	ITT: 24,2+/-11,6 PP: 22,4+/-9,4	ITT: 25,9+/-11,3 PP: 26,2+/-11,6	ITT: 0,432 <sup>2</sup> PP: 0,072 <sup>3</sup>
Среднее количество удаленных лимфатических узлов D1 коллектора	ITT: 15,2+/-9,1 PP: 14,3+/-7,8	ITT: 14,0+/-8,7 PP: 14,0+/-9,0	ITT: 0,458 <sup>1</sup> PP: 0,629 <sup>1</sup>
Среднее количество удаленных лимфатических узлов D2 коллектора	ITT: 8,2+/-4,1 PP: 7,9+/-3,9	ITT: 7,6+/-4,2% PP: 7,8+/-4,2	ITT: 0,645 <sup>1</sup> PP: 0,899 <sup>1</sup>
Среднее количество удаленных лимфатических узлов D3 коллектора	ITT: 3,5+/-4,0 PP: 2,0+/-1,3	ITT: 4,45+/-3,7 PP: 4,5+/-3,8	ITT: 0,161 <sup>1</sup> PP: 0,081 <sup>1</sup>
N+ статус по данным патоморфологического исследования	ITT: 41,1% (23 из 56) PP: 38,8% (19 из 49)	ITT: 50% (30 из 60) PP: 52,7% (29 из 55)	ITT: 0,334 <sup>3</sup> PP: 0,172 <sup>3</sup>
Частота поражения D1 коллектора	ITT: 35,7% (20 из 56) PP: 32,7% (16 из 49)	ITT: 43,3% (26 из 60) PP: 45,5% (25 из 55)	ITT: 0,402 <sup>3</sup> PP: 0,182 <sup>3</sup>

	<u>Группа</u> <u>D2 лимфодиссекции</u>	<u>Группа</u> <u>D3 лимфодиссекции</u>	<u>P-value</u>
<b>Частота поражения D2 коллектора</b>	ИТТ: 14,3% (8 из 56) РР: 14,3% (7 из 49)	ИТТ: 20% (12 из 60) РР: 21,8% (12 из 55)	ИТТ: 0,416 <sup>3</sup> РР: 0,321 <sup>3</sup>
<b>Частота поражения D3 коллектора</b>	ИТТ: 0 РР: 0	ИТТ: 1,7% (1 из 60) РР: 1,8% (1 из 55)	ИТТ: 1,0 <sup>4</sup> РР: 1,0 <sup>4</sup>
<b>Качество СМЕ</b>	<u>хорошее</u>	ИТТ: 78% (44 из 56) РР: 77,6% (38 из 49)	ИТТ: 0,822 <sup>3</sup> РР: 0,203 <sup>3</sup>
	<u>удовлетворительное</u>	ИТТ: 19,6% (11 из 56) РР: 22,4% (11 из 49)	
	<u>неудовлетворительное</u>	ИТТ: 1,8% (10 из 56) РР: 0	
	<u>не оценивалось</u>	ИТТ: 0 РР: 0	
		ИТТ: 81,7% (49 из 60) РР: 85,5% (47 из 55)	
		ИТТ: 15% (9 из 60) РР: 10,9% (6 из 55)	
		ИТТ: 1,7% (1 из 60) РР: 1,8% (1 из 55)	
		ИТТ: 1,7% (1 из 60) РР: 1,8% (1 из 55)	

«1» — значимость U-критерия Манна-Уитни.

«2» — значимость t-Критерия Стьюдента для независимых выборок.

«3» — значимость критерия согласия Пирсона.

**Таблица 22 — Характеристики удаленного препарата в зависимости вида операции (ИТТ)**

	<u>ПГК</u> <u>(D2 — 17</u> <u>D3 — 18)</u>	<u>РПГК</u> <u>(D2 — 6</u> <u>D3 — 8)</u>	<u>РЛГК</u> <u>(D2 — 2</u> <u>D3 — 3)</u>	<u>ЛГК</u> <u>(D2 — 6</u> <u>D3 — 7)</u>	<u>РС</u> <u>(D2 — 25</u> <u>D3 — 23)</u>
<b>Площадь удаленной мезоколон (мм<sup>2</sup>)</b>	D2: 20922,1+/-7583,2 D3: 18655,9+/-5651,9 p = 0,322 <sup>1</sup>	D2: 31357,2+/-12140,0 D3: 33564,3+/-16553,7 p = 0,465 <sup>2</sup>	D2: 30045,5+/-712,1 D3: 37282,0+/-7098,1 p = 0,200 <sup>1</sup>	D2: 29954,9+/-10816,9 D3: 22824,0+/-10739,1 p = 0,394 <sup>1</sup>	D2: 19345,9+/-11788,4 D3: 15809,9+/-5057,6 p = 0,609 <sup>1</sup>
<b>Расстояние от края опухоли до проксимального края резекции кишки (см)</b>	D2: 19,3+/-10,1 D3: 14,3+/-6,9 p = 0,097 <sup>1</sup>	D2: 41,3+/-31,7 D3: 30,4+/-22,1 p = 0,662 <sup>1</sup>	D2: 16,0+/-16,9 D3: 15,3+/-7,6 p = 1,0 <sup>1</sup>	D2: 7,5+/-2,9 D3: 15,0+/-10,4 p = 0,116 <sup>2</sup>	D2: 11,0+/-4,7 D3: 9,3+/-4,2 p = 0,176 <sup>2</sup>
<b>Расстояние от края опухоли до дистального края резекции кишки (мм)</b>	D2: 11,6+/-6,2 D3: 12,6+/-5,4 p = 0,588 <sup>1</sup>	D2: 13,9+/-4,9 D3: 14,3+/-11,3 p = 0,947 <sup>2</sup>	D2: 23,5+/-12,0 D3: 14,5+/-3,0 p = 0,800 <sup>1</sup>	D2: 16,6+/-4,1 D3: 25,7+/-10,8 p = 0,079 <sup>2</sup>	D2: 9,6+/-6,5 D3: 9,5+/-4,2 p = 0,576 <sup>1</sup>
<b>Расстояние от края опухоли до циркулярного края резекции кишки (см)</b>	D2: 6,2+/-3,2 D3: 4,24+/-2,5 p = 0,130 <sup>1</sup>	D2: 4,14+/-5,2 D3: 5,4+/-0,9 p = 0,564 <sup>2</sup>	D2: 2,2+/-1,1 D3: 5,5+/-5,0 p = 1,0 <sup>1</sup>	D2: 3,7+/-1,5 D3: 2,2+/-2,2 p = 0,275 <sup>1</sup>	D2: 6,2+/-4,8 D3: - p = 0,500 <sup>1</sup>
<b>Длина удаленной толстой кишки (см)</b>	D2: 20,8+/-7,4 D3: 20,5+/-5,6 p = 0,895 <sup>1</sup>	D2: 31,2+/-9,6 D3: 34,6+/-10,8 p = 0,547 <sup>2</sup>	D2: 43,0+/-28,3 D3: 35,7+/-11,6 p = 1,0 <sup>1</sup>	D2: 31,9+/-5,9 D3: 46,5+/-15,2 p = 0,132 <sup>1</sup>	D2: 28,4+/-9,3 D3: 22,6+/-5,5 p = 0,340 <sup>2</sup>
<b>Длина удаленной тонкой кишки (см)</b>	D2: 13,4+/-5,8 D3: 10,0+/-4,8 p = 0,072 <sup>1</sup>	D2: 29,1+/-34,3 D3: 15,1+/-16,4 p = 0,228 <sup>1</sup>	D2: 0 D3: 0 p = 1,0	D2: 0 D3: 5,7+/-13,9 p = 0,699 <sup>1</sup>	D2: 0 D3: 0 -

	<u>ПГК</u> <u>(D2 — 17</u> <u>D3 — 18)</u>	<u>РПГК</u> <u>(D2 — 6</u> <u>D3 — 8)</u>	<u>РЛГК</u> <u>(D2 — 2</u> <u>D3 — 3)</u>	<u>ЛГК</u> <u>(D2 — 6</u> <u>D3 — 7)</u>	<u>РС</u> <u>(D2 — 25</u> <u>D3 — 23)</u>
<b>Расстояние от места перевязки магистрального сосуда до стенки кишки (см)</b>	D2: 10,1+/-2,7 D3: 10,7+/-2,4 p = 0,463 <sup>2</sup>	D2: 3,7+/-1,9 D3: 9,9+/-3,4 p = 0,002 <sup>2</sup>	D2: 10,5+/-2,1 D3: 10,5+/-5,5 p = 1,0 <sup>1</sup>	D2: 11,3+/-5,1 D3: 13,8+/-4,1 p = 0,285 <sup>2</sup>	D2: 11,8+/-2,6 D3: 14,4+/-3,2 p = 0,004 <sup>2</sup>
<b>Расстояние от места перевязки магистрального сосуда до края опухоли (см)</b>	D2: 11,2+/-3,7 D3: 12,3+/-2,7 p = 0,354 <sup>2</sup>	D2: 4,2+/-2,3 D3: 11,8+/-3,9 p = 0,003 <sup>1</sup>	D2: 11,5+/-3,5 D3: 11,7+/-5,3 p = 1,0 <sup>1</sup>	D2: 12,0+/-5,1 D3: 14,7+/-5,2 p = 0,365 <sup>2</sup>	D2: 11,7+/-2,0 D3: 14,5+/-2,5 p < 0,001 <sup>2</sup>
<b>Среднее количество удаленных лимфатических узлов</b>	D2: 25,2+/-10,7 D3: 28,3+/-12,1 p = 0,437 <sup>2</sup>	D2: 35,2+/-18,2 D3: 30,8+/-11,6 p = 0,599 <sup>2</sup>	D2: 18,0+/-9,9 D3: 26,0+/-16,1 p = 1,0 <sup>1</sup>	D2: 21,2+/-7,0 D3: 22,6+/-8,1 p = 0,746 <sup>2</sup>	D2: 22,0+/-10,3 D3: 23,0+/-10,8 p = 0,755 <sup>2</sup>
<b>Среднее количество удаленных лимфатических узлов D1 коллектора</b>	D2: 17,4+/-10,5 D3: 15,6+/-10,1 p = 0,056 <sup>1</sup>	D2: 20,3+/-11,6 D3: 16,8+/-7,4 p = 0,493 <sup>2</sup>	D2: 12,0+/-7,1 D3: 15,3+/-13,1 p = 1,0 <sup>1</sup>	D2: 15,2+/-8,0 D3: 12,9+/-6,9 p = 0,585 <sup>2</sup>	D2: 12,8+/-4,4 D3: 11,8+/-8,2 p = 0,476 <sup>1</sup>
<b>Среднее количество удаленных лимфатических узлов D2 коллектора</b>	D2: 7,5+/-2,6 D3: 6,9+/-4,6 p = 0,649 <sup>1</sup>	D2: 10,7+/-6,2 D3: 7,0+/-2,3 p = 0,150 <sup>2</sup>	D2: 6,0+/-2,8 D3: 6,3+/-1,5 p = 1,0 <sup>1</sup>	D2: 5,7+/-3,0 D3: 7,1+/-3,8 p = 0,460 <sup>2</sup>	D2: 8,8+/-4,4 D3: 8,6+/-4,7 p = 0,893 <sup>1</sup>
<b>Среднее количество удаленных лимфатических узлов D3 коллектора</b>	D2: 2,0+/-1,0 D3: 6,1+/-3,4 p = 0,028 <sup>1</sup>	D2: 6,3+/-6,6 D3: 7,12+/-5,8 p = 0,570 <sup>1</sup>	D2: 0 D3: 4,3+/-4,0 p = 1,0 <sup>1</sup>	D2: 0 D3: 3,0+/-1,4 p = 0,571 <sup>1</sup>	D2: 2,4+/-1,7 D3: 2,7+/-2,3 p = 0,800 <sup>2</sup>
<b>N+ статус по данным патоморфологического исследования</b>	D2: 29,4% (5 из 17) D3: 72,2% (13 из 18) p = 0,011 <sup>3</sup>	D2: 50% (3 из 6) D3: 12,5% (1 из 8) p = 0,244 <sup>4</sup>	D2: 50% (1 из 2) D3: 0 p = 1,0 <sup>4</sup>	D2: 16,7% (1 из 6) D3: 57,1% (4 из 7) p = 0,265 <sup>4</sup>	D2: 56% (14 из 25) D3: 52,2% (12 из 23) p = 0,791 <sup>3</sup>
<b>Частота поражения D1 коллектора</b>	D2: 23,5% (4 из 17) D3: 61,1% (11 из 18) p = 0,025 <sup>3</sup>	D2: 33,3% (2 из 6) D3: 12,5% (1 из 8) p = 0,538 <sup>4</sup>	D2: 50% (1 из 2) D3: 0 p = 1,0 <sup>4</sup>	D2: 16,7% (1 из 6) D3: 42,9% (3 из 7) p = 0,559 <sup>4</sup>	D2: 48% (12 из 25) D3: 47,8% (11 из 23) p = 0,990 <sup>3</sup>
<b>Частота поражения D2 коллектора</b>	D2: 17,6% (3 из 17) D3: 27,8% (5 из 18) p = 0,476 <sup>3</sup>	D2: 0 D3: 12,5% (1 из 8) p = 1,0 <sup>4</sup>	D2: 50 D3: 0 p = 1,0 <sup>4</sup>	D2: 0 D3: 57,1% (1 из 7) p = 1,0 <sup>4</sup>	D2: 56% (5 из 25) D3: 52,2% (5 из 23) p = 0,883 <sup>3</sup>
<b>Частота поражения D3 коллектора</b>	D2: 0 D3: 0 p = 1,0 <sup>4</sup>	D2: 0 D3: 12,5% (1 из 8) p = 1,0 <sup>4</sup>	D2: 50 D3: 0 p = 1,0 <sup>4</sup>	D2: 0 D3: 0 p = 1,0 <sup>4</sup>	D2: 0 D3: 0 p = 1,0 <sup>4</sup>

		<u>ПГК</u> <u>(D2 — 17</u> <u>D3 — 18)</u>	<u>РПГК</u> <u>(D2 — 6</u> <u>D3 — 8)</u>	<u>РЛГК</u> <u>(D2 — 2</u> <u>D3 — 3)</u>	<u>ЛГК</u> <u>(D2 — 6</u> <u>D3 — 7)</u>	<u>РС</u> <u>(D2 — 25</u> <u>D3 — 23)</u>
<b>Качество СМЕ</b>	<u>хорошее</u>	D2: 94,1% (16 из 17) D3: 88,9% (16 из 18)	D2: 100% (6 из 6) D3: 75% (6 из 8)-0т6	D2: 100% (2 из 2) D3: 100% (3 из 3)	D2: 50% (3 из 6) D3: 85,7% (6 из 7)	D2: 68% (17 из 25) D3: 78,3% (18 из 23)
	<u>удовлетворительное</u>	D2: 5,9% (1 из 17) D3: 11,1% (2 из 18)	D2: 0 D3: 25% (2 из 8)	D2: 0 D3:	D2: 33,3% (2 из 6) D3: 0	D2: 32% (8 из 25) D3: 17,4% (4 из 23)
	<u>неудовлетворительное</u>	D2: 0 D3: 0	D2: 0 D3: 0	D2: 0 D3:	D2: 16,7% (1 из 6) D3: 14,3% (1 из 7)	D2: 0 D3: 0
	<u>не оценивалось</u>	D2: 0 D3: 0	D2: 0 D3: 0	D2: 0 D3: 0	D2: 0 D3: 0	D2: 0 D3: 4,3% (1 из 23)
		p = 1,0 <sup>4</sup>	p = 0,473 <sup>4</sup>	p = 1,0 <sup>4</sup>	p = 0,230 <sup>3</sup>	p = 0,331 <sup>4</sup>

«1» — значимость U-критерия Манна-Уитни.

«2» — значимость t-Критерия Стьюдента для независимых выборок.

«3» — значимость критерия согласия Пирсона.

«4» — значимость Точного теста Фишера.

**Таблица 23 — Характеристики удаленного препарата в зависимости вида операции (РР)**

	<u>ПГК</u> <u>(D2 — 15</u> <u>D3 — 17)</u>	<u>РПГК</u> <u>(D2 — 3</u> <u>D3 — 7)</u>	<u>РЛГК</u> <u>(D2 — 2</u> <u>D3 — 2)</u>	<u>ЛГК</u> <u>(D2 — 5</u> <u>D3 — 7)</u>	<u>РС</u> <u>(D2 — 24</u> <u>D3 — 22)</u>
<b>Площадь удаленной мезоколон (мм<sup>2</sup>)</b>	D2: 21394,1+/-7946,9 D3: 18657,2+/-5825,9 p = 0,272 <sup>2</sup>	D2: 31121,7+/-3676,6 D3: 29197,2+/-12985,6 p = 1,0 <sup>1</sup>	D2: 30045,5+/-712,1 D3: 39104,5+/-8990,9 p = 0,333 <sup>1</sup>	D2: 32317,5+/-10217,3 D3: 22824,0+/-10739,1 p = 0,247 <sup>1</sup>	D2: 19690,6+/-11946,6 D3: 15573,2+/-5081,0 p = 0,448 <sup>1</sup>
<b>Расстояние от края опухоли до проксимального края резекции кишки (см)</b>	D2: 19,8+/-9,9 D3: 14,1+/-7,0 p = 0,069 <sup>2</sup>	D2: 27,7+/-1,2 D3: 23,7+/-12,5 p = 0,833 <sup>1</sup>	D2: 16,0+/-16,9 D3: 17,0+/-19,9 p = 1,0 <sup>1</sup>	D2: 7,8+/-3,1 D3: 15,0+/-10,4 p = 0,149 <sup>1</sup>	D2: 11,0+/-4,8 D3: 9,0+/-4,1 p = 0,139 <sup>2</sup>
<b>Расстояние от края опухоли до дистального края резекции кишки (мм)</b>	D2: 12,0+/-6,5 D3: 12,6+/-5,6 p = 0,551 <sup>1</sup>	D2: 13,0+/-5,3 D3: 14,7+/-12,1 p = 0,517 <sup>1</sup>	D2: 23,5+/-12,0 D3: 16,3+/-0,4 p = 1,0 <sup>1</sup>	D2: 16,6+/-4,6 D3: 25,7+/-10,8 p = 0,106 <sup>1</sup>	D2: 9,7+/-6,6 D3: 9,5+/-4,3 p = 0,921 <sup>2</sup>
<b>Расстояние от края опухоли до циркулярного края резекции кишки (см)</b>	D2: 6,5+/-3,7 D3: 4,5+/-2,4 p = 0,130 <sup>2</sup>	D2: 5,6+/-1,5 D3: 5,7+/-0,6 p = 0,036 <sup>1</sup>	D2: 2,2+/-1,1 D3: 5,5+/-5,0 p = 1,0 <sup>1</sup>	D2: 4,0+/-1,4 D3: 2,2+/-2,2 p = 0,190 <sup>1</sup>	D2: 6,3+/-4,8 D3: - p = 0,500 <sup>1</sup>
<b>Длина удаленной толстой кишки (см)</b>	D2: 21,0+/-7,8 D3: 20,7+/-5,7 p = 0,904 <sup>2</sup>	D2: 30,3+/-9,5 D3: 34,1+/-11,6 p = 0,517 <sup>1</sup>	D2: 43,0+/-28,3 D3: 39,5+/-13,4 p = 1,0 <sup>1</sup>	D2: 32,6+/-6,3 D3: 46,5+/-15,2 p = 0,177 <sup>1</sup>	D2: 24,8+/-9,5 D3: 22,4+/-5,5 p = 0,299 <sup>2</sup>
<b>Длина удаленной тонкой кишки (см)</b>	D2: 13,7+/-5,6 D3: 9,8+/-4,8 p = 0,016 <sup>1</sup>	D2: 13,2+/-6,4 D3: 9,4+/-2,7 p = 0,667 <sup>1</sup>	D2: 0 D3: 0 p = 1,0 <sup>1</sup>	D2: 0 D3: 0 p = 1,0 <sup>1</sup>	D2: 0 D3: 0 p = 1,0 <sup>1</sup>

	<u>ПГК</u> <u>(D2 — 15</u> <u>D3 — 17)</u>	<u>РПГК</u> <u>(D2 — 3</u> <u>D3 — 7)</u>	<u>РЛГК</u> <u>(D2 — 2</u> <u>D3 — 2)</u>	<u>ЛГК</u> <u>(D2 — 5</u> <u>D3 — 7)</u>	<u>РС</u> <u>(D2 — 24</u> <u>D3 — 22)</u>
<b>Расстояние от места перевязки магистрального сосуда до стенки кишки (см)</b>	D2: 10,1+/-2,8 D3: 10,7+/-2,4 p = 0,604 <sup>2</sup>	D2: 22,7+/-0,3 D3: 9,4+/-3,2 p = 0,017 <sup>1</sup>	D2: 10,5+/-2,1 D3: 10,5+/-7,8 p = 1,0 <sup>1</sup>	D2: 11,6+/-4,1 D3: 13,8+/-4,1 p = 0,383 <sup>2</sup>	D2: 11,8+/-2,6 D3: 14,2+/-3,1 p = 0,007 <sup>2</sup>
<b>Расстояние от места перевязки магистрального сосуда до края опухоли (см)</b>	D2: 11,4+/-3,8 D3: 12,2+/-2,7 p = 0,493 <sup>2</sup>	D2: 2,8+/-0,3 D3: 11,2+/-3,9 p = 0,017 <sup>1</sup>	D2: 11,5+/-3,5 D3: 12,3+/-7,4 p = 1,0 <sup>1</sup>	D2: 13,1+/-4,8 D3: 14,7+/-5,2 p = 0,599 <sup>2</sup>	D2: 11,7+/-2,0 D3: 14,2+/-2,2 p = <0,001 <sup>2</sup>
<b>Среднее количество удаленных лимфатических узлов</b>	D2: 23,8+/-9,1 D3: 29,2+/-11,8 p = 0,164 <sup>2</sup>	D2: 19,7+/-10,1 D3: 32,3+/-11,7 p = 0,267 <sup>1</sup>	D2: 18,0+/-9,9 D3: 28,5+/-21,9 p = 1,0 <sup>1</sup>	D2: 23,2+/-5,5 D3: 22,6+/-8,1 p = 0,876 <sup>2</sup>	D2: 22,1+/-10,5 D3: 22,9+/-11,1 p = 0,797 <sup>2</sup>
<b>Среднее количество удаленных лимфатических узлов D1 коллектора</b>	D2: 16,0+/-8,9 D3: 15,9+/-10,4 p = 0,823 <sup>1</sup>	D2: 11,7+/-9,1 D3: 17,7+/-7,4 p = 0,183 <sup>1</sup>	D2: 12,0+/-7,1 D3: 17,5+/-17,7 p = 1,0 <sup>1</sup>	D2: 17,6+/-5,9 D3: 12,9+/-6,9 p = 0,240 <sup>2</sup>	D2: 13,0+/-7,5 D3: 11,5+/-8,2 p = 0,327 <sup>1</sup>
<b>Среднее количество удаленных лимфатических узлов D2 коллектора</b>	D2: 7,7+/-2,7 D3: 7,2+/-4,6 p = 0,752 <sup>1</sup>	D2: 7,3+/-6,5 D3: 6,9+/-2,5 p = 0,833 <sup>1</sup>	D2: 6,0+/-2,8 D3: 7,0+/-1,4 p = 1,0 <sup>1</sup>	D2: 5,6+/-3,4 D3: 7,1+/-3,8 p = 0,485 <sup>2</sup>	D2: 8,8+/-4,4 D3: 8,9+/-4,6 p = 0,651 <sup>1</sup>
<b>Среднее количество удаленных лимфатических узлов D3 коллектора</b>	D2: 0 D3: 6,1+/-3,4 p = 0,260 <sup>1</sup>	D2: 0 D3: 7,7+/-6,0 p = 0,250 <sup>1</sup>	D2: 0 D3: 4,0+/-5,7 -	D2: 0 D3: 3,0+/-1,4 -	D2: 2,0+/-1,6 D3: 2,7+/- 2,4 p = 0,748 <sup>2</sup>
<b>N+ статус по данным патоморфологического исследования</b>	D2: 26,7% (4 из 15) D3: 76,5% (13 из 17) p = 0,004 <sup>3</sup>	D2: 0 D3: 14,3% (1 из 7) p = 1,0 <sup>4</sup>	D2: 50% (1 из 2) D3: 0 p = 1,0 <sup>4</sup>	D2: 20% (1 из 5) D3: 57,1% (4 из 7) p = 0,292 <sup>4</sup>	D2: 51,2% (13 из 24) D3: 50% (11 из 22) p = 1,0 <sup>4</sup>
<b>Частота поражения D1 коллектора</b>	D2: 20% (3 из 15) D3: 35,2% (6 из 17) p = 0,011 <sup>3</sup>	D2: 0 D3: 14,3% (1 из 7) p = 1,0 <sup>4</sup>	D2: 50% (1 из 2) D3: 0 p = 1,0 <sup>4</sup>	D2: 20% (1 из 5) D3: 42,8% (3 из 7) p = 0,576 <sup>4</sup>	D2: 45,8% (11 из 24) D3: 45,5% (10 из 22) p = 0,979 <sup>3</sup>
<b>Частота поражения D2 коллектора</b>	D2: 13,3% (2 из 15) D3: 29,4% (5 из 17) p = 0,272 <sup>3</sup>	D2: 0 D3: 14,3% (1 из 7) p = 1,0 <sup>4</sup>	D2: 0 D3: 0 p = 1,0 <sup>4</sup>	D2: 0 D3: 14,3% (1 из 7) p = 1,0 <sup>4</sup>	D2: 20,8% (5 из 24) D3: 22,7% (5 из 22) p = 0,876 <sup>3</sup>
<b>Частота поражения D3 коллектора</b>	D2: 0 D3: 0 p = 1,0 <sup>4</sup>	D2: 0 D3: 14,3% (1 из 7) p = 1,0 <sup>4</sup>	D2: 0 D3: 0 p = 1,0 <sup>4</sup>	D2: 0 D3: 0 p = 1,0 <sup>4</sup>	D2: 0 D3: 0 p = 1,0 <sup>4</sup>



		<u>ПГК</u> <u>(D2 — 15</u> <u>D3 — 17)</u>	<u>РПГК</u> <u>(D2 — 3</u> <u>D3 — 7)</u>	<u>РЛГК</u> <u>(D2 — 2</u> <u>D3 — 2)</u>	<u>ЛГК</u> <u>(D2 — 5</u> <u>D3 — 7)</u>	<u>РС</u> <u>(D2 — 24</u> <u>D3 — 22)</u>
<b>Качество СМЕ</b>	<u>хорошее</u>	D2: 93,3% (14 из 15) D3: 88,2% (15 из 17)	D2: 100% (3 из 3) D3: 85,7% (6 из 7)	D2: 100% (2 из 2) D3: 100% (2 из 2)	D2: 60% (3 из 5) D3: 85,7% (6 из 7)	D2: 66,7% (16 из 24) D3: 81,8% (18 из 22)
	<u>удовлетворительное</u>	D2: 6,7% (1 из 15) D3: 11,8% (2 из 17)	D2: 0 D3: 14,3% (1 из 7)	D2: 0 D3:	D2: 40% (2 из 5) D3: 0	D2: 33,3% (8 из 24) D3: 13,6% (3 из 22)
	<u>неудовлетворительное</u>	D2: 0 D3: 0	D2: 0 D3: 0	D2: 0 D3:	D2: 0 D3: 14,3% (1 из 7)	D2: 0 D3: 0
	<u>не оценивалось</u>	D2: 0 D3: 0	D2: 0 D3: 0	D2: 0 D3: 0	D2: 0 D3: 0	D2: 0 D3: 4,3% (1 из 23)
		p = 0,621 <sup>4</sup>	p = 0,490 <sup>4</sup>	p = 1,0 <sup>4</sup>	p = 0,152 <sup>3</sup>	p = 0,138 <sup>3</sup>

«1» — значимость U-критерия Манна-Уитни.

«2» — значимость t-Критерия Стьюдента для независимых выборок.

«3» — значимость критерия согласия Пирсона.

«4» — значимость Точного теста Фишера.

Для анализа структуры лимфогенного метастазирования опухолей ободочной кишки проведено исследование среднего количества удаленных лимфатических узлов (табл. 24) и частоты поражения групп лимфатических узлов (табл. 25) в зависимости от локализации первичной опухоли.

Метастаз в D3 коллекторе был обнаружен в 1 случае (1,7%) в 223 группе и, предположительно, являлся skip-метастазом: поражения 221 и 222 групп не отмечено (но имелись метастазы в 211 и 212 группах); опухоль располагалась в печеночном изгибе. Обращает на себя внимание то, что ни в одном из двух случаев, когда в группе D2 объем лимфодиссекции был увеличен в связи с визуализацией подозрительных узлов, не было обнаружено метастазов в дополнительных удаленных узлах.

Характер поражения лимфатических узлов D2 коллектора отличался в зависимости от локализации первичной опухоли. При опухолях слепой и восходящей ободочной кишки поражались узлы, расположенные по ходу подвздошно-ободочной артерии (33,3% и 17,9% соответственно). Поражение 212 группы отмечалось при опухоли печеночного изгиба ободочной кишки (25%). При опухолях нисходящей ободочной кишки отмечалось поражение коллектора по ходу левой ободочной артерии (14,3%), также в одном случае обнаружен skip-

метастаз в 252а группе. При опухолях сигмовидной кишки в равных долях поражались 242 и 252а группы (10,4% и 10,2% соответственно), а 252б группа в два раза реже — 4,4%. Лимфатические узлы D1 коллекторов, одноименных участкам кишки, пораженным опухолью, были метастатически измененными во всех случаях pN+.

**Таблица 24 — Среднее количество обнаруживаемых лимфатических узлов различных групп в зависимости от локализации первичной опухоли**

Номер группы лимфатических узлов	Локализация первичной опухоли							Среднее
	Слепая кишка (10 пациентов)	Восходящая ободочная кишка (29 пациентов)	Печеночный изгиб ободочной кишки (7 пациентов)	Поперечная ободочная кишка (5 пациентов)	Селезеночный изгиб ободочной кишки (5 пациентов)	Нисходящая ободочная кишка (8 пациентов)	Сигмовидная Кишка (52 пациента)	
<u>201</u>	12,6+/-5,4	14,2+/-7,8	6,6+/-4,6	10,8+/-7,9	-	-	-	12,5+/-7,3
<u>202</u>	5,6+/-2,6	7,0+/-3,7	6,0+/-2,8	4,0+/-2,5	-	-	-	6,3+/-3,4
<u>203</u>	4,8+/-2,7	5,1+/-1,9	2,5+/-3,0	4,3+/-4,2	-	-	-	4,6+/-3,6
<u>211</u>	1,8+/-1,3	4,8+/-7,8	10,3+/-9,6	1,7+/-1,2	-	-	-	5,1+/-7,1
<u>212</u>	3,5+/-1,3	1,7+/-1,3	3,8+/-2,2	1,0+/-0	-	-	-	2,5+/-1,7
<u>213</u>	4,0+/-1,4	1,8+/-1,7	2,3+/-2,2	-	-	-	-	2,3+/-1,6
<u>221</u>	-	3,6+/-3,1	4,5+/-0,6	5,8+/-3,3	2,0+/-0	3,4+/-3,2	1,0+/-0	3,4+/-2,7
<u>222</u>	-	2,4+/-1,8	2,3+/-1,9	1,6+/-0,6	3,0+/-1,0	-	-	2,1+/-1,6
<u>223</u>	-	3,0+/-1,4	1,5+/-0,6	6,0+/-5,6	3,0+/-4,2	-	-	3,0+/-3,0
<u>231</u>	-	-	-	-	12,4+/-11,1	9,6+/-6,5	2,8+/-2,7	5,7+/-6,6
<u>232</u>	-	-	-	-	3,0+/-4,2	3,3+/-1,5	2,0+/-1,4	2,7+/-1,6
<u>241</u>	-	-	-	-	2,7+/-1,5	3,1+/-2,4	10,0+/-7,2	8,8+/-7,1
<u>242</u>	-	-	-	-	-	1,8+/-1,6	3,8+/-3,2	3,6+/-3,1
<u>251</u>	-	-	-	-	-	-	2,1+/-3,0	2,1+/-3,0

Номер группы лимфатических узлов	Локализация первичной опухоли							Среднее
	Слепая кишка (10 пациентов)	Восходящая ободочная кишка (29 пациентов)	Печеночный изгиб ободочной кишки (7 пациентов)	Поперечная ободочная кишка (5 пациентов)	Селезеночный изгиб ободочной кишки (5 пациентов)	Нисходящая ободочная кишка (8 пациентов)	Сигмовидная Кишка (52 пациента)	
<u>252a</u>	-	-	-	-	-	2,4+/-2,1	3,2+/-2,4	3,1+/-2,3
<u>252b</u>	-	-	-	-	-	1,7+/-	2,1+/-2,0	2,1+/-1,9
<u>253</u>	-	-	-	-	2,3+/-2,5	2,3+/-1,0	2,7+/-2,1	2,6+/-2,0

Таблица 25 — Частота поражения различных групп лимфатических узлов в зависимости от локализации первичной опухоли

Номер группы лимфатических узлов	Локализация первичной опухоли							Среднее
	Слепая кишка (10 пациентов)	Восходящая ободочная кишка (29 пациентов)	Печеночный изгиб ободочной кишки (7 пациентов)	Поперечная ободочная кишка (5 пациентов)	Селезеночный изгиб ободочной кишки (5 пациентов)	Нисходящая ободочная кишка (8 пациентов)	Сигмовидная Кишка (52 пациента)	
<u>201</u>	50% (5 из 10)	34,5% (10 из 29)	28,6% (2 из 7)	0% (0 из 4)	-	-	-	34% (17 из 50)
<u>202</u>	33,3% (3 из 9)	17,9% (5 из 28)	0% (0 из 6)	0% (0 из 4)	-	-	-	17% (8 из 47)
<u>203</u>	0% (0 из 5)	0% (0 из 20)	0% (0 из 4)	0% (0 из 3)	-	-	-	0% (0 из 32)
<u>211</u>	0% (0 из 5)	0% (0 из 20)	50% (3 из 6)	0% (0 из 3)	-	-	-	8,8% (3 из 34)
<u>212</u>	0% (0 из 4)	0% (0 из 7)	25% (1 из 4)	0% (0 из 2)	-	-	-	5,9% (1 из 17)
<u>213</u>	0% (0 из 2)	0% (0 из 4)	0% (0 из 3)	0% (0 из 1)	-	-	-	0% (0 из 10)
<u>221</u>	0% (0 из 1)	0% (0 из 5)	0% (0 из 4)	0% (0 из 4)	0% (0 из 4)	20% (1 из 5)	0% (0 из 2)	4% (1 из 25)
<u>222</u>	0% (0 из 1)	0% (0 из 8)	0% (0 из 7)	0% (0 из 5)	0% (0 из 3)	-	0% (0 из 1)	0% (0 из 25)
<u>223</u>	-	0% (0 из 2)	25% (1 из 4)	0% (0 из 2)	0% (0 из 2)	-	-	10% (1 из 10)
<u>231</u>	-	-	-	0% (0 из 1)	0% (0 из 5)	28,6% (2 из 7)	5% (1 из 20)	9,1% (3 из 33)

Номер группы лимфатических узлов	<u>Локализация первичной опухоли</u>							<u>Среднее</u>
	<i>Слепая кишка (10 пациентов)</i>	<i>Восходящая ободочная кишка (29 пациентов)</i>	<i>Печеночный изгиб ободочной кишки (7 пациентов)</i>	<i>Поперечная ободочная кишка (5 пациентов)</i>	<i>Селезеночный изгиб ободочной кишки (5 пациентов)</i>	<i>Нисходящая ободочная кишка (8 пациентов)</i>	<i>Сигмовидная Кишка (52 пациента)</i>	
<u>232</u>	-	-	-	-	0% (0 из 5)	14,3% (1 из 7)	0% (0 из 9)	4,8% (1 из 21)
<u>241</u>	-	-	-	-	0% (0 из 3)	12,5% (1 из 8)	43,1% (22 из 51)	37,1% (23 из 62)
<u>242</u>	-	-	-	-	0% (0 из 1)	0% (0 из 5)	10,4% (5 из 48)	9,3% (5 из 54)
<u>251</u>	-	-	-	-	-	0% (0 из 1)	2,8% (1 из 36)	2,7% (1 из 37)
<u>252a</u>	-	-	-	-	0% (0 из 1)	20% (1 из 5)	10,2% (5 из 49)	11% (6 из 55)
<u>252b</u>	-	-	-	-	-	0% (0 из 3)	4,4% (2 из 45)	4,2% (2 из 48)
<u>253</u>	-	-	-	-	0% (0 из 3)	0% (0 из 4)	0% (0 из 30)	0% (0 из 37)

С целью оценки наличия, характера и силы связи между основными патоморфологическими характеристиками опухоли проведен корреляционный анализ (табл. 26). При проведении корреляционного анализа (критерий ранговой корреляции Спирмена) обнаружена слабая положительная корреляция между глубиной инвазии опухоли (pT) и наличием периневральной инвазии ( $r = 0,442$ ,  $p < 0,001$ ) и очень слабая положительная корреляция между наличием лимфоваскулярной и периневральной инвазии ( $r = 0,327$ ,  $p = 0,003$ ). Корреляция глубины инвазии опухоли с наличием и количеством пораженных лимфатических узлов также признана очень слабо положительной ( $r=0,209$ ,  $p=0,026$ ).

**Таблица 26 — Корреляция (Критерий ранговой корреляции Спирмена) между основными патоморфологическими характеристиками опухоли**

		<b>pT</b>	<b>pN</b>	<b>Степень дифференцировки</b>	<b>Стадия tumor budding</b>	<b>Наличие лимфоваскулярной инвазии</b>	<b>Наличие периневральной инвазии</b>
<b>pT</b>	Корреляция Пирсона	1	<b>0,209*</b>	0,048	0,102	0,184	<b>0,442**</b>
	Знач. (двухсторонняя)		0,026	0,613	0,313	0,091	0,000
	N	114	113	113	99	86	79
<b>pN</b>	Корреляция Пирсона	<b>0,209*</b>	1	0,136	-0,092	0,178	0,153
	Знач. (двухсторонняя)	0,026		0,152	0,368	0,101	0,180
	N	113	115	113	99	86	79
<b>Степень дифференцировки</b>	Корреляция Пирсона	0,048	0,136	1	0,004	-0,019	0,070
	Знач. (двухсторонняя)	0,613	0,152		0,967	0,865	0,538
	N	113	113	114	99	86	79
<b>Стадия tumor budding</b>	Корреляция Пирсона	0,102	-0,092	0,004	1	0,012	0,132
	Знач. (двухсторонняя)	0,313	0,368	0,967		0,911	0,244
	N	99	99	99	100	87	80
<b>Наличие лимфоваскулярной инвазии</b>	Корреляция Пирсона	0,184	0,178	-0,019	0,012	1	<b>0,327**</b>
	Знач. (двухсторонняя)	0,091	0,101	0,865	0,911		0,003
	N	86	86	86	87	87	78
<b>Наличие периневральной инвазии</b>	Корреляция Пирсона	<b>0,442**</b>	0,153	0,070	0,132	<b>0,327**</b>	1
	Знач. (двухсторонняя)	0,000	0,180	0,538	0,244	0,003	
	N	79	79	79	80	78	80

\* Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя).

\*\* Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

С целью более подробного исследования характера связи между глубиной инвазии опухоли и наличием поражения регионарных лимфатических узлов, частоты поражения лимфатических узлов рассмотрены применительно к pT стадии (табл. 27). Обращает на себя внимание прямая зависимость между увеличением глубины инвазии и частотой поражения лимфатических узлов, что согласуется с результатами корреляционного анализа.

**Таблица 27 — Частота поражения регионарных лимфатических узлов в зависимости от глубины инвазии опухоли**

	Глубина инвазии опухоли (pT)					
	0	1	2	3	4a	4b
0	100% (1)	80% (4)	76,9% (10)	52,6% (41)	28,6% (4)	0
1a	-	20% (1)	7,7% (1)	9% (7)	14,3% (2)	0
1b	-	0	7,7% (1)	19,2% (15)	14,3% (2)	100% (2)
pN 1c	-	0	0	2,6% (2)	7,1% (1)	0
2a	-	0	0	9% (7)	21,4% (3)	0
2b	-	0	7,7% (1)	6,4% (5)	14,3% (2)	0
«pN+»	0	20% (1)	23,1% (3)	47,4% (37)	71,4% (10)	100% (2)
Всего	1	5	13	78	14	2

Таким образом, метастаз в D3 лимфатических узлах был выявлен у одного больного в группе D3 диссекции (1,7% случаев). Среди дополнительно удаленных подозрительных узлов D3 коллектора в группе D2 метастазов обнаружено не было. При сравнении морфометрических характеристик препаратов было выявлено большее расстояния от стенки кишки до клипсы на средней и нижней брыжеечной артериях. Прямая нелинейная зависимость между увеличением глубины инвазии опухоли и частотой регионарной лимфаденопатии показана при рассмотрении частоты поражения лимфатических узлов и подтверждена по результатам корреляционного анализа.

### 3.4.5 Оценка качества жизни

Оценка качества жизни проводилась при помощи опросников на этапе скрининга, а также через 30 дней и 3 месяца после операции. При сопоставлении

значений шкал QLQ-C30 с референсными значениями [139] не удалось выявить значимых различий. Значения шкал QLQ-CR29 не сравнивались с референсными в связи с отсутствием последних. В таблице 28 представлены итоги сравнения значений функциональных и симптоматических шкал пациентов между группами рандомизации. Обнаружены отличия в образе тела через 30 дней после операции (77,1% в группе D2, 85,2% в группе D3,  $p = 0,046$ ) и когнитивном функционировании через 3 месяца (92,8% в группе D2, 88,3% в группе D3,  $p = 0,046$ ).

**Таблица 28 — Качество жизни пациентов, в зависимости от перенесенного объема лимфодиссекции**

<u>Шкала</u>	<u>до операции</u>	<u>30 дней после операции</u>	<u>3 месяца после операции</u>
<b>QLQ-C30</b>			
<u>Функциональные шкалы</u>			
Физическое функционирование	D2: 79,1% D3: 84,3% $p = 0,076$	D2: 83,7% D3: 86,1% $p = 0,625$	D2: 90% D3: 86,4% $p = 0,148$
Роловое функционирование	D2: 95,3% D3: 96,8% $p = 0,038$	D2: 88,7% D3: 84,2% $p = 0,255$	D2: 91,7% D3: 86,7% $p = 0,122$
Эмоциональное функционирование	D2: 76,4% D3: 74,6% $p = 0,480$	D2: 86,8% D3: 86,3% $p = 0,381$	D2: 88,3% D3: 86,2% $p = 0,145$
Когнитивное функционирование	D2: 88,7% D3: 88,3% $p = 0,699$	D2: 93,7% D3: 92,7% $p = 0,847$	D2: 92,8% D3: 88,3% $p = 0,043$
Социальное функционирование	D2: 85,5% D3: 86,7% $p = 0,679$	D2: 91,7% D3: 92,7% $p = 0,834$	D2: 91,7% D3: 92,5% $p = 0,506$
<u>Симптоматические шкалы</u>			
Усталость	D2: 31% D3: 26,9% $p = 0,419$	D2: 24,6% D3: 26,3% $p = 0,447$	D2: 26,7% D3: 23,9% $p = 0,147$
Тошнота и рвота	D2: 4,7% D3: 3,2% $p = 0,338$	D2: 2,33% D3: 3,3% $p = 0,504$	D2: 4% D3: 3,5% $p = 0,597$
Боль	D2: 18,7% D3: 16,9% $p = 0,216$	D2: 18,3% D3: 13,7% $p = 0,686$	D2: 10% D3: 12,2% $p = 0,893$

<u>Шкала</u>	<u>до операции</u>	<u>30 дней после операции</u>	<u>3 месяца после операции</u>
Одышка	D2: 24,4% D3: 19,3% p = 0,323	D2: 18% D3: 12% p = 0,382	D2: 11,7% D3: 12,7% p = 0,949
Бессонница	D2: 34% D3: 27% p = 0,126	D2: 20,3% D3: 16,3% p = 0,486	D2: 24,7% D3: 28,7% p = 0,394
Нарушение аппетита	D2: 15,7% D3: 14,7% p = 0,740	D2: 9,3% D3: 10,3% p = 0,576	D2: 7,3% D3: 8% p = 0,842
Запоры	D2: 27,7% D3: 19,7% p = 0,092	D2: 16,7% D3: 8% p = 0,087	D2: 13,3% D3: 13,3% p = 0,712
Диарея	D2: 18,3% D3: 18% p = 0,847	D2: 8,7% D3: 9% p = 0,932	D2: 16% D3: 12% p = 0,388
Финансовые проблемы	D2: 24% D3: 24,7% p = 0,754	D2: 17% D3: 18,3% p = 0,603	D2: 16,7% D3: 22,3% p = 0,364
Качество жизни	D2: 56% D3: 58,3% p = 0,412	D2: 65% D3: 65,8% p = 0,987	D2: 67,8% D3: 68,3% p = 0,730
<b>QLQ-CR29</b>			
<u>Функциональные шкалы</u>			
Образ тела	D2: 78,1% D3: 82,2% p = 0,144	D2: 77,1% D3: 85,2% p = 0,046	D2: 62,2% D3: 89,4% p = 0,084
Тревожность	D2: 43% D3: 31,7% p = 0,444	D2: 54% D3: 47% p = 0,309	D2: 58,6% D3: 54,7% p = 0,600
Вес	D2: 63,3% D3: 68,7% p = 0,444	D2: 27% D3: 81,3% p = 0,273	D2: 82,3% D3: 83,3% p = 0,780
Сексуальный интерес (мужчины)	D2: 70% D3: 64% p = 0,532	D2: 72,3% D3: 66,7% p = 0,442	D2: 65% D3: 70,7% p = 0,461
Сексуальный интерес (женщины)	D2: 87,3% D3: 87,3% p = 0,962	D2: 96,3% D3: 89,3% p = 0,272	D2: 89,3% D3: 91,7% p = 0,795
<u>Симптоматические шкалы</u>			
Частота мочеиспускания	D2: 35,7% D3: 29,7% p = 0,167	D2: 21,5% D3: 26,2% p = 0,356	D2: 18,3% D3: 21,6% p = 0,449
Кровь и слизь в стуле	D2: 12,5% D3: 15% p = 0,645	D2: 3,5% D3: 2,5% p = 0,558	D2: 1,33% D3: 1,2% p = 0,752
Частота стула	D2: 17% D3: 9% p = 0,986	D2: 9,8% D3: 11,7% p = 0,373	D2: 7,8% D3: 17% p = 0,645



<b>Шкала</b>	<b>до операции</b>	<b>30 дней после операции</b>	<b>3 месяца после операции</b>
Недержание мочи	D2: 4% D3: 3% p = 0,844	D2: 1,3% D3: 2,33% p = 0,612	D2: 2,33% D3: 0,7% p = 0,354
Дизурия	D2: 4% D3: 3,7% p = 0,840	D2: 7,7% D3: 2,3% p = 0,114	D2: 1,3% D3: 0% p = 0,174
Боли в животе	D2: 29,3% D3: 26,3% p = 0,427	D2: 20% D3: 19,3% p = 0,878	D2: 16% D3: 19% p = 0,545
Боль в ягодицах	D2: 8% D3: 12% p = 0,358	D2: 5% D3: 3,3% p = 0,361	D2: 7,3% D3: 12% p = 0,308
Вздутие живота	D2: 23,7% D3: 26,7% p = 0,542	D2: 11% D3: 26,7% p = 0,403	D2: 11% D3: 18,3% p = 0,230
Сухость во рту	D2: 20% D3: 22,3% p = 0,593	D2: 14,3% D3: 19,3% p = 0,295	D2: 6,7% D3: 20,3% p = 0,257
Выпадение волос	D2: 6,3% D3: 2% p = 0,203	D2: 3% D3: 2,3% p = 0,633	D2: 10% D3: 13,7% p = 0,243
Изменение вкуса	D2: 3,3% D3: 4,3% p = 0,871	D2: 5% D3: 16% p = 0,886	D2: 4% D3: 10,3% p = 0,225
Метеоризм	D2: 21,3% D3: 18,3% p = 0,696	D2: 14,3% D3: 16% p = 0,482	D2: 13% D3: 21% p = 0,068
Недержание стула	D2: 3,7% D3: 3,3% p = 0,809	D2: 3,7% D3: 2,3% p = 0,955	D2: 3,3% D3: 1% p = 0,314
Раздражение кожи	D2: 8,3% D3: 10% p = 0,590	D2: 6,7% D3: 5,3% p = 0,892	D2: 4,3% D3: 10% p = 0,083
Смущение	D2: 7,7% D3: 9,3% p = 0,732	D2: 5,3% D3: 4,3% p = 0,725	D2: 5% D3: 4,3% p = 1,0
Проблемы с уходом за стомой	-	-	-
Импотенция	D2: 22,7% D3: 24,3% p = 0,943	D2: 11,7% D3: 21,7% p = 0,424	D2: 8,3% D3: 19% p = 0,275
Диспареуния	D2: 3,3% D3: 3% p = 0,925	D2: 4,7% D3: 5,7% p = 1,0	D2: 6% D3: 0% p = 0,740

Отдельно рассмотрена динамика изменения значений функциональных и симптоматических шкал в зависимости от объема лимфодиссекции (табл. 29). Показано, что после выполнения D2 лимфодиссекции физическое функционирование достоверно улучшается через 3 месяца после операции (79,1%

до операции против 90% после операции,  $p = 0,0$ ); после D3 лимфодиссекции такой закономерности не отмечено (84,3% против 86,4%,  $p = 0,243$ ). Обратная ситуация наблюдается с частотой мочеиспускания и вздутием живота: они достоверно уменьшаются через 3 месяца после операции у пациентов из группы D2 (35,7 и 23,7% до операции против 18,3 и 11% после операции,  $p = 0,001$  и  $p = 0,004$  соответственно) и не изменяются в послеоперационном периоде у пациентов из группы D3 (29,7 и 23,7% до операции против 21,6 и 18,3% после операции,  $p = 0,403$  и  $p = 0,086$  соответственно). Выпадение волос достоверно более выражено через 3 месяца после операции, чем до операции, у пациентов, перенесших D3 лимфодиссекцию (2% до операции против 13,7% после операции,  $p = 0,005$ ); различие при D2 лимфодиссекции статистически недостоверно (6,3% до операции против 10% после операции,  $p = 1,0$ ).

**Таблица 29 — Изменение качества жизни пациентов после операции в зависимости от перенесенного объема лимфодиссекции**

<u>Шкала</u>	<u>до операции</u>	<u>30 дней после операции</u>	<u>3 месяца после операции</u>	<u>30 дней / до операции</u>	<u>3 месяца / до операции</u>	<u>3 месяца / 30 дней</u>
<b>QLQ-C30</b>						
<u>Функциональные шкалы</u>						
Физическое функциональное	D2: 79,1% D3: 84,3%	D2: 83,7% D3: 86,1%	D2: 90% D3: 86,4%	$p = 0,066$ $p = 0,688$	<b><math>p = 0,000</math></b> $p = 0,243$	<b><math>p = 0,000</math></b> $p = 0,381$
Ролевое функциональное	D2: 95,3% D3: 96,8%	D2: 88,7% D3: 84,2%	D2: 91,7% D3: 86,7%	<b><math>p = 0,032</math></b> <b><math>p = 0,000</math></b>	$p = 0,240$ <b><math>p = 0,001</math></b>	$p = 0,749$ $p = 0,134$
Эмоциональное функциональное	D2: 76,4% D3: 74,6%	D2: 86,8% D3: 86,3%	D2: 88,3% D3: 86,2%	<b><math>p = 0,003</math></b> <b><math>p = 0,040</math></b>	<b><math>p = 0,000</math></b> <b><math>p = 0,001</math></b>	$p = 0,973$ $p = 0,965$
Когнитивное функциональное	D2: 88,7% D3: 88,3%	D2: 93,7% D3: 92,7%	D2: 92,8% D3: 88,3%	$p = 0,128$ $p = 0,274$	$p = 0,298$ $p = 0,596$	$p = 0,106$ $p = 0,190$
Социальное функциональное	D2: 85,5% D3: 86,7%	D2: 91,7% D3: 92,7%	D2: 91,7% D3: 92,5%	$p = 0,325$ $p = 0,662$	$p = 0,323$ $p = 0,106$	$p = 0,873$ <b><math>p = 0,026</math></b>
<u>Симптоматические шкалы</u>						
Усталость	D2: 31% D3: 26,9%	D2: 24,6% D3: 26,3%	D2: 26,7% D3: 23,9%	$p = 0,203$ $p = 0,171$	<b><math>p = 0,015</math></b> $p = 0,280$	$p = 0,189$ $p = 0,148$
Тошнота и рвота	D2: 4,7% D3: 3,2%	D2: 2,33% D3: 3,3%	D2: 4% D3: 3,5%	$p = 0,527$ $p = 0,222$	$p = 0,560$ $p = 0,454$	$p = 0,212$ $p = 0,582$

<u>Шкала</u>	<u>до операции</u>	<u>30 дней после операции</u>	<u>3 месяца после операции</u>	<u>30 дней / до операции</u>	<u>3 месяца / до операции</u>	<u>3 месяца / 30 дней</u>
Боль	D2: 18,7% D3: 16,9%	D2: 18,3% D3: 13,7%	D2: 10% D3: 12,2%	p = 0,660 p = 0,504	p = 0,074 p = 0,396	p = <b>0,024</b> p = 0,135
Одышка	D2: 24,4% D3: 19,3%	D2: 18% D3: 12%	D2: 11,7% D3: 12,7%	p = 0,133 p = 0,433	p = <b>0,006</b> p = <b>0,014</b>	p = 0,480 p = 1,0
Бессонница	D2: 34% D3: 27%	D2: 20,3% D3: 16,3%	D2: 24,7% D3: 28,7%	p = <b>0,002</b> p = 0,338	p = <b>0,023</b> p = 1,0	p = 0,180 p = 0,204
Нарушение аппетита	D2: 15,7% D3: 14,7%	D2: 9,3% D3: 10,3%	D2: 7,3% D3: 8%	p = <b>0,049</b> p = 0,971	p = 0,162 p = 0,123	p = 0,822 p = 0,265
Запоры	D2: 27,7% D3: 19,7%	D2: 16,7% D3: 8%	D2: 13,3% D3: 13,3%	p = <b>0,046</b> p = <b>0,021</b>	p = <b>0,001</b> p = <b>0,049</b>	p = 0,305 p = 0,377
Диарея	D2: 18,3% D3: 18%	D2: 8,7% D3: 9%	D2: 16% D3: 12%	p = <b>0,043</b> p = <b>0,033</b>	p = 0,489 p = 0,417	p = 0,007 p = 0,763
Финансовые проблемы	D2: 24% D3: 24,7%	D2: 17% D3: 18,3%	D2: 16,7% D3: 22,3%	p = 0,147 p = 0,782	p = 0,060 p = 0,572	p = 0,771 p = 0,465
Качество жизни	D2: 56% D3: 58,3%	D2: 65% D3: 65,8%	D2: 67,8% D3: 68,3%	p = <b>0,029</b> p = <b>0,041</b>	p = <b>0,009</b> p = <b>0,004</b>	p = 0,335 p = 0,129
<b>QLQ-CR29</b>						
<u>Функциональные шкалы</u>						
Образ тела	D2: 78,1% D3: 82,2%	D2: 77,1% D3: 85,2%	D2: 62,2% D3: 89,4%	p = 0,459 p = 0,480	p = 0,098 p = <b>0,010</b>	p = <b>0,032</b> p = 0,048
Тревожность	D2: 43% D3: 31,7%	D2: 54% D3: 47%	D2: 58,6% D3: 54,7%	p = 0,052 p = <b>0,035</b>	p = <b>0,007</b> p = <b>0,001</b>	p = 0,499 p = 0,060
Вес	D2: 63,3% D3: 68,7%	D2: 27% D3: 81,3%	D2: 82,3% D3: 83,3%	p = <b>0,037</b> p = 0,068	p = <b>0,002</b> p = <b>0,003</b>	p = 0,197 p = 0,317
Сексуальный интерес (мужчины)	D2: 70% D3: 64%	D2: 72,3% D3: 66,7%	D2: 65% D3: 70,7%	p = 1,0 p = 0,157	p = 0,102 p = 0,655	p = 0,405 p = 0,564
Сексуальный интерес (женщины)	D2: 87,3% D3: 87,3%	D2: 96,3% D3: 89,3%	D2: 89,3% D3: 91,7%	p = 0,102 p = 1,0	p = 1,0 p = 1,0	p = 0,059 p = 1,0
<u>Симптоматические шкалы</u>						
Частота мочеиспускания	D2: 35,7% D3: 29,7%	D2: 21,5% D3: 26,2%	D2: 18,3% D3: 21,6%	p = <b>0,003</b> p = 0,808	p = <b>0,001</b> p = 0,403	p = 0,313 p = 0,230
Кровь и слизь в стуле	D2: 12,5% D3: 15%	D2: 3,5% D3: 2,5%	D2: 1,33% D3: 1,2%	p = <b>0,001</b> p = <b>0,003</b>	p = <b>0,000</b> p = <b>0,000</b>	p = 0,196 p = 0,109
Частота стула	D2: 17% D3: 9%	D2: 9,8% D3: 11,7%	D2: 7,8% D3: 17%	p = 0,052 p = 0,447	p = 0,095 p = 0,140	p = 0,850 p = 0,132
Недержание мочи	D2: 4% D3: 3%	D2: 1,3% D3: 2,33%	D2: 2,33% D3: 0,7%	p = 0,334 p = 1,0	p = 0,480 p = 0,257	p = 0,317 p = 0,564
Дизурия	D2: 4% D3: 3,7%	D2: 7,7% D3: 2,3%	D2: 1,3% D3: 0%	p = 0,140 p = 0,480	p = 0,180 p = 0,102	p = <b>0,038</b> p = 0,317

<u>Шкала</u>	<u>до операции</u>	<u>30 дней после операции</u>	<u>3 месяца после операции</u>	<u>30 дней / до операции</u>	<u>3 месяца / до операции</u>	<u>3 месяца / 30 дней</u>
Боли в животе	D2: 29,3% D3: 26,3%	D2: 20% D3: 19,3%	D2: 16% D3: 19%	<b>p = 0,039</b> p = 0,813	p = 0,008 p = 0,275	p = 0,400 <b>p = 0,033</b>
Боль в ягодицах	D2: 8% D3: 12%	D2: 5% D3: 3,3%	D2: 7,3% D3: 12%	p = 0,319 p = 0,710	p = 0,589 p = 0,765	p = 0,366 p = 0,739
Вздутие живота	D2: 23,7% D3: 26,7%	D2: 11% D3: 26,7%	D2: 11% D3: 18,3%	<b>p = 0,034</b> p = 0,253	<b>p = 0,004</b> p = 0,086	p = 0,617 p = 0,617
Сухость во рту	D2: 20% D3: 22,3%	D2: 14,3% D3: 19,3%	D2: 6,7% D3: 20,3%	p = 0,190 p = 0,674	p = 0,285 p = 0,718	p = 0,166 p = 0,334
Выпадение волос	D2: 6,3% D3: 2%	D2: 3% D3: 2,3%	D2: 10% D3: 13,7%	p = 0,157 p = 0,655	p = 1,0 <b>p = 0,005</b>	p = 0,058 <b>p = 0,009</b>
Изменение вкуса	D2: 3,3% D3: 4,3%	D2: 5% D3: 16%	D2: 4% D3: 10,3%	p = 0,257 p = 0,564	p = 0,166 p = 0,109	p = 0,157 p = 0,477
Метеоризм	D2: 21,3% D3: 18,3%	D2: 14,3% D3: 16%	D2: 13% D3: 21%	p = 0,181 p = 0,782	p = 0,132 p = 0,415	p = 0,248 p = 0,225
Недержание стула	D2: 3,7% D3: 3,3%	D2: 3,7% D3: 2,3%	D2: 3,3% D3: 1%	p = 1,0 p = 0,655	p = 0,480 p = 0,317	p = 0,891 p = 0,157
Раздражение кожи	D2: 8,3% D3: 10%	D2: 6,7% D3: 5,3%	D2: 4,3% D3: 10%	p = 0,623 p = 1,0	p = 0,480 p = 0,739	p = 0,564 p = 0,083
Смущение	D2: 7,7% D3: 9,3%	D2: 5,3% D3: 4,3%	D2: 5% D3: 4,3%	p = 0,366 p = 1,0	p = 0,317 p = 0,429	p = 0,257 p = 0,414
Проблемы с уходом за стомой	-	-	-			
Импотенция	D2: 22,7% D3: 24,3%	D2: 11,7% D3: 21,7%	D2: 8,3% D3: 19%	p = 0,314 p = 0,197	p = 0,279 p = 0,317	p = 1,0 p = 0,317
Диспареуния	D2: 3,3% D3: 3%	D2: 4,7% D3: 5,7%	D2: 6% D3: 0%	p = 1,0 p = 0,157	p = 0,655 p = 1,0	p = 0,317 p = 1,0

Таким образом, при анализе опросников качества жизни, в том числе с анкетами колоректального модуля, не было выявлено значимых функциональных различий за исключением образа тела через 30 дней и когнитивных функций через 3 месяца. В плане тенденций изменения качества жизни после перенесенного оперативного лечения D3 лимфодиссекция, в отличие от D2, не приводит в улучшению физического функционирования, уменьшению частоты мочеиспускания и вздутия живота. Выпадение волос через 3 месяца после оперативного лечения достоверно отличалось от дооперационного только у пациентов из группы D3 лимфодиссекции.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Потенциальным, но еще не доказанным преимуществом расширения объема лимфодиссекции является увеличение общей выживаемости за счет более радикального удаления брыжейки кишки со всеми лимфатическими узлами и лимфогенными метастазами. Одним из путей реализации этого эффекта является более адекватное стадирование и назначение адъювантного лечения. В то же время, D3 лимфодиссекция является более сложным и травматичным вмешательством, что может быть сопряжено с большим числом осложнений по сравнению с D2.

Таким образом, расширение объема лимфодиссекции сопряжено как с лучшими отдаленными результатами, так и, возможно, с худшими непосредственными. Настоящее исследование было проведено с целью оценки безопасности D3 лимфодиссекции путем проверки гипотезы о том, что D3 лимфодиссекция не хуже D2 — исследование non-inferiority. Это связано с тем, что использование D3 лимфодиссекции для достижения предположительно более благоприятных отдаленных результатов возможно только в случае доказательства ее безопасности.

В рамках данного исследования была сформирована выборка, состоящая из экспериментальной группы (D3 лимфодиссекция) и группы сравнения (D2 лимфодиссекция). Определение групп лимфодиссекции проводилось путем рандомизации, что позволило значительно повысить степень доказательности полученных данных по сравнению с ретроспективными исследованиями, где на объем лимфодиссекции влияло множество факторов, что создавало потенциал для двойственности или вовсе делало группы несопоставимыми. Такие вмешивающиеся факторы обнаруживаются в большинстве опубликованных исследований, посвященных отдаленным результатам выполнения расширенной лимфодиссекции или СМЕ, начиная с Hohenberger, который популяризировал термин СМЕ и распространил среди западных хирургов идею высокой перевязки сосудов. Авторы исследовали перспективную методику тотальной мезоколонэктомии, сопоставляя проспективно полученные результаты специально

обученных хирургов с ретроспективной базой, как Vokey и Hohenberger, либо с данными, полученными из других центров и другими хирургами, как Storli и Bertelson. Этот прием обеспечивал схожесть, но не сопоставимость сравниваемых групп больных. Несмотря на аналогичные выводы, недостатки дизайна во всех перечисленных случаях ставят под сомнение полученные результаты и требуют их проверки.

В рамках данного исследования в ходе оценки демографических данных выяснено, что возрастно-половые характеристики групп рандомизации идентичны между собой и соответствуют таковым в генеральной совокупности: соответствуют данным Федеральной службы государственной статистики [1]. На этом основании выборка признана репрезентативной.

#### **4.1 Оценка результатов анализа первичной конечной точки**

Ключевым вопросом возможности рутинного выполнения расширенной лимфодиссекции является безопасность метода, которая может быть оценена по частоте послеоперационных нежелательных явлений. Сравнение частоты и структуры нежелательных явлений проводилось в рамках анализа в соответствии с исходно назначенным лечением (Intention-to-treatment analysis — ИТТ) и анализа в соответствии с протоколом (Per protocol analysis — РР). В ИТТ анализ вошли данные обо всех рандомизированных пациентах. Результаты ИТТ анализа позволяют сформировать представление о том, какие последствия несет рутинное стремление к выполнению D3 лимфодиссекции и выяснить ее потенциальные ограничения. Проведение РР-анализа, в свою очередь, позволяет исключить влияние результатов лечения пациентов, перенесших незапланированный объем диссекции, на общую картину течения послеоперационного периода и избежать недооценки нежелательных явлений, специфичных для D3 лимфодиссекции.

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,  $p = 0,283$  (РР: D2 47% (23 из 49), D3 60% (33 из 55),  $p = 0,182$ ). Для ИТТ анализа разница рисков (RD) составила 9,9%

(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 нежелательных явлений. При PP анализе: RD 13,1% (95% CI 6–32,1%). Кроме того, показано, что выполнение D3 лимфодиссекции не повышает риск возникновения нежелательных явлений по сравнению с D2 (ITT: RR = 1,19, 95% CI 0,86–1,64,  $p = 0,287$ ; PP: RR = 1,3, 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.

При рассмотрении частот и отношения рисков отдельных нежелательных явлений различия между группами также не обнаружены, кроме идиопатической гипертермии. В рамках ITT анализа данное состояние зарегистрировано у 3,6% (8 из 56) пациентов из группы D2 и 15% (9 из 60) из группы D3 лимфодиссекции,  $p = 0,036$ . Даже несмотря на то, что данное различие недостоверно в рамках PP анализа ( $p = 0,098$ ) и не удалось достоверно показать увеличение риска данного нежелательного явления при выполнении D3 лимфодиссекции, складывается впечатление, что D3 лимфодиссекция более, чем D2, ассоциирована с возникновением идиопатической гипертермии в послеоперационном периоде.

Интересным представляется то, что при исследовании риска послеоперационных нежелательных явлений в зависимости от перенесенного оперативного вмешательства и тяжести по классификации Clavien-Dindo показано, что выполнение резекции сигмовидной кишки с D3 лимфодиссекцией достоверно увеличивает риск нежелательных явлений, классифицируемых как Clavien-Dindo 1, по сравнению с D2: RR: 4,91, 95% CI: 1,18–20,29,  $p = 0,028$ . В условиях того, что, дооперационные факторы, в том числе наличие субкомпенсированного нарушения кишечной проходимости, доказано не являются факторами прогноза осложнений, причины данного различия не вполне понятны. Также не удалось выявить нежелательных явлений, специфичных для пациентов, перенесших резекцию сигмовидной кишки.

По данным литературы, выполнение расширенной лимфодиссекции может

быть ассоциировано не только с увеличением частоты послеоперационных нежелательных явлений, но и с функциональными нарушениями, являющимися следствием денервации тонкой кишки при резекции правых отделов ободочной кишки и органов мочеполовой сферы при резекции левых отделов [146, 163]. Однако в литературе отсутствуют данные о частоте этих нежелательных явлений. Интересным представляется то, что в рамках данного исследования перечисленные специфические для расширенной лимфодиссекции осложнения встречались редко (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 РР анализа)) и статистически не чаще, чем в группе D2. Приапизм, послеоперационная атония мочевого пузыря и диарея были зарегистрированы только у пациентов, перенесших D3 лимфодиссекцию: один, два и три случая соответственно — слишком редко, чтобы утверждать, что данные нежелательные явления не характерны для D2 лимфодиссекции. Таким образом, складывается впечатление, что частота и опасность функциональных нарушений после D3 лимфодиссекции соответствуют таковым после D2.

Учитывая то, что в данном исследовании первичной конечной точкой являлась частота нежелательных явлений в послеоперационном периоде, исследовались все факторы, которые могли увеличить риск их возникновения.

При сравнении исходных данных обращала на себя внимание большая частота субкомпенсированного нарушения кишечной проходимости в группе D3 (23,3% против 7,1% в группе D2). При рассмотрении в зависимости от локализации опухоли, установлено, что данное различие справедливо только для опухолей сигмовидной кишки (14,8% в группе D2 против 40% в группе D3), а встречаемость субкомпенсированного нарушения кишечной проходимости обладает прямой положительной корреляцией с удаленностью опухоли от Баугиниевой заслонки ( $r = 0,689$ ,  $p < 0,0001$ ). Обнаруженное различие в частоте субкомпенсированного нарушения кишечной проходимости без сомнения являлось случайным вследствие того, что распределение по группам проводилось при помощи рандомизации. Более



того, встречаемость в обеих группах соответствовала литературным данным: 26,4–69% [4, 61]. Тем не менее, данное различие могло отразиться на частоте нежелательных явлений в послеоперационном периоде и повлиять на результаты оценки первичной конечной точки. В связи с этим было принято решение о необходимости исследования возможности влияния различных факторов на риск возникновения осложнений оперативного лечения. При проведении однофакторного и многофакторного регрессионного анализа факт наличия и вариант осложнения (токсико-анемический синдром или субкомпенсированное нарушение кишечной проходимости) не были признаны факторами прогноза осложнений (UV OR = 0,565, 95% CI 0,155–2,063,  $p = 0,387$  и UV OR = 0,502, 95% CI 0,120–2,100,  $p = 0,346$ ).

Кроме осложнений основного заболевания, на результаты оценки первичной конечной точки также могли влиять и другие демографические характеристики (пол, возраст, ИМТ) и интраоперационные факторы (оперативный доступ, факт конверсии, форма участия зарегистрированного хирурга) — они все были проверены на предмет влияния на риск возникновения осложнений в послеоперационном периоде. При многофакторном анализе фактором прогноза осложнений признан мужской пол: вероятность осложнений у женщин на 42,1% меньше таковой у мужчин.

#### **4.2 Оценка результатов анализа вторичных конечных точек**

Особый интерес представляют техническая возможность и интраоперационная безопасность выполнения D3 лимфодиссекции. Это связано с тем, что по данным литературы, расширенная лимфодиссекция с тотальной мезоколонэктомией является технически более сложной, чем стандартная [193], и может быть качественно и безопасно выполнена только опытным хирургом. А вариант лапароскопического выполнения D3 лимфодиссекции в свою очередь является более сложным, чем открытая операция [154].

Учитывая техническую сложность операции, в исследовании была

предусмотрена процедура регистрации хирургов. Только специалисты, выполнившие более 20 D2 и 20 D3 лимфодиссекций были допущены к участию — описанное ограничение исключало нахождение хирурга на кривой обучения и обеспечивало постоянство результатов вмешательства. Важной особенностью исследования являлось то, что хирург определялся на этапе скрининга до определения объема лимфодиссекции. В результате этого все хирурги случайным образом выполняли как D2, так и D3 лимфодиссекции.

В ряде других исследований определение объема вмешательства происходило до назначения хирурга, что являлось значимым недостатком, потенциально приводящим к ошибочным выводам — наиболее часто в пользу новой методики. Так, в исследовании лапароскопического доступа при хирургическом лечении рака ободочной кишки A. Lacy были получены лучшие результаты в лапароскопической группе. Однако в лапароскопической группе все операции были выполнены группой хирургов под руководством самого A. Lacy, в то время как в группе сравнения операции выполнялись остальными хирургами в клинике [95]. За этот недостаток дизайна в дальнейшем исследование было подвергнуто критике [30, 49, 91, 97, 180].

Назначение хирурга до рандомизации, таким образом, позволяет избежать ошибочного улучшения результатов в пользу новой методики. В рамках данного исследования участие зарегистрированного опытного хирурга в операции не ограничивалось ролью оператора, он также мог являться ассистентом или камераменом. Это связано с тем, что по данным N. West результаты оперативного лечения, выполненного профессионалами и обучающимися при условии наличия профессионала в бригаде, не отличаются [176]. Случаи присутствия хирурга вне состава бригады или отсутствия регистрировались отдельно.

Соотношение вариантов участия зарегистрированного хирурга представляло интерес, так как у зарегистрированных хирургов была возможность изменить свою роль в бригаде уже зная запланированный объем лимфодиссекции. То есть, в данном аспекте вполне ожидаемо было наблюдать диспропорцию в участии зарегистрированного хирурга в пользу D3 лимфодиссекции. Однако достоверных

различий в комплаентности хирургов между группами рандомизации не обнаружено (в группе D2: присутствие вне состава бригады 5,4% (3 из 56), отсутствие 8,9% (5 из 56); в группе D3: присутствие вне состава бригады 2,4% (2 из 60), отсутствие 2,4% (2 из 60),  $p = 0,540$ ), и ни один из вариантов участия или отсутствие хирурга не был признан фактором прогноза осложнений ни при однофакторном, ни при многофакторном анализе.

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 лимфодиссекции было связано с необходимостью визуализации анатомических ориентиров (стенки верхней брыжеечной вены или аорты) в условиях нестандартной анатомии или плохой выраженности эмбрионального слоя диссекции.

Интраоперационная безопасность оценивалась по частоте и структуре 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). Таким образом, не получено данных о том, что при условии выполнения опытным хирургом интраоперационная безопасность выполнения D3 лимфодиссекции отличается от таковой при D2. Более того, D3 лимфодиссекция, в отличие от D2, выполняется по четким анатомическим ориентирам и нередко является выбором хирурга в случаях нестандартной анатомии или плохой выраженности эмбрионального слоя

диссекции.

Отдельно рассматривался вопрос оперативного доступа и конверсий. Ни один из видов доступа не был признан независимым фактором прогноза НЯ, однако 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 1,8–2,76,  $p < 0,0001$ ) соответственно. Кроме того, обнаружено, что послеоперационный койко-день после открытых операций достоверно длиннее: 20,1+/-19,0 против 9,6+/-5,1 в группе лапароскопии,  $p = 0,005$ , что является следствием большей частоты нежелательных явлений (54,3% в группе лапароскопии и 81,2% в группе лапаротомии,  $p = 0,019$ ). Эта закономерность уже описывалась ранее в рамках нескольких зарубежных исследований [24, 34, 161]. Таким образом, учитывая то, что лапаротомный доступ ассоциирован с большей, по сравнению с лапароскопией, частотой нежелательных явлений в послеоперационном периоде и большей, по литературным данным, летальностью [24, 34, 161], складывается впечатление, что выполнение не только D2, но и D3 лимфодиссекции лапароскопически является более безопасным для пациента, чем лапаротомия.

Однако, важно отметить, что в рамках данного исследования доступ не являлся предметом рандомизации и лапаротомия преимущественно выполнялась пациентам, у которых по совокупности дооперационных факторов принималось решение о невозможности лапароскопии. Это группа больных после нескольких лапаротомий в анамнезе, с крупной опухолью, с разгрузочной стомой, с выраженным ожирением, — пациенты с изначально высоким риском послеоперационных осложнений. Большинство конверсий (67%) являлись стратегическими вследствие интраоперационно обнаруженных факторов, затрудняющих лапароскопию, — тех же, что влияли на дооперационное решение о лапаротомии (спаечный процесс, крупная опухоль, выраженное ожирение). Таким образом, указанные закономерности могли являться вмешивающимися факторами и повлиять на результаты.

Отдельно оценивались темпы восстановления и качество жизни пациентов.

Течение послеоперационного периода, сроки активизации пациентов и начала работы желудочно-кишечного тракта между группами рандомизации не различались. Обращает на себя внимание тот факт, что значимых различий в качестве жизни также не обнаружено, кроме образа тела через 30 дней после операции (77,1% в группе D2, 85,2% в группе D3,  $p = 0,046$ ) и когнитивного функционирования через 3 месяца (92,8% в группе D2, 88,3% в группе D3,  $p = 0,046$ ). В плане тенденций изменения качества жизни после перенесенного оперативного лечения D3 лимфодиссекция, в отличие от D2, не приводила к улучшению физического функционирования (D2: 79,1% до операции против 90% после операции,  $p = 0,0$ ; D3: 84,3% против 86,4%,  $p = 0,243$ ), уменьшению частоты мочеиспускания и вздутия живота (D2: 35,7 и 23,7% до операции против 18,3 и 11% после операции,  $p = 0,001$  и  $0,004$ ; D3: 29,7 и 23,7% до операции против 21,6 и 18,3% после операции,  $p = 0,403$  и  $0,086$  соответственно). Выпадение волос через 3 месяца после оперативного лечения достоверно отличалось от дооперационного только у пациентов из группы D3 лимфодиссекции (D2: 6,3% до операции против 10% после операции,  $p = 1,0$ ; D3: 2% до операции против 13,7% после операции,  $p = 0,005$ ).

Важно отметить, что различий в значениях функциональных и симптоматических шкал, отражающих ожидаемые после расширенной лимфодиссекции последствия денервации тонкой кишки и тазовых органов, не обнаружено. 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.

При патоморфологическом исследовании послеоперационного материала особое внимание уделялось качеству препарата: измерялись и сравнивались все края резекции и оценивалось качество тотальной мезоколонэктомии. Различий в измерениях 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. По данным N. West, качество тотальной мезоколонэктомии оказывает прямое влияние на отдаленные результаты лечения [179]. Одинаково высокое качество тотальной мезоколонэктомии указывает на то, что D3 лимфодиссекция, несмотря на большую, по сравнению с D2, техническую сложность и необходимость работы вне эмбриональных слоев на этапе обработки сосудов, совместима с принципами футлярности.

Учитывая тот факт, что D3 лимфодиссекция состоит в удалении большего, по сравнению с D2, количества клетчатки, содержащей лимфатические узлы, и перевязке основного питающего сосуда у основания, особый интерес при анализе представляло сравнение линейных размеров препаратов и количества удаляемых лимфатических узлов. В связи с тем, что по литературным данным, одним из преимуществ расширения объема лимфодиссекции является увеличение вероятности обнаружения хотя бы одного метастатически пораженного лимфатического узла и назначения адьювантного лечения [96, 98], проведен анализ частоты pN+.

Линейные размеры препаратов статистически достоверно отличались лишь в аспекте расстояния от клипсы на питающем сосуде до стенки кишки и опухоли (PP D2: 10,7+/-3,4 и 11,2+/-3,6 , PP D3: 12,2+/-3,6 и 13,7+/-3,7 ,  $p = 0,026$  и  $0,005$  соответственно). Причем, при рассмотрении препаратов в зависимости от объема операции показано, что данное различие не распространяется на обработку подвздошно-ободочной артерии (по всей видимости, из-за отсутствия конкретных анатомических ориентиров при D2 хирурги лигируют сосуд на уровне обработки брыжейки, а он, в свою очередь, определяется необходимостью произвести диссекцию до уровня двенадцатиперстной кишки и головки поджелудочной железы, что достаточно близко к истоку артерии и тому уровню обработки, который необходим при D3) и левой ободочной артерии (из-за того, что она обрабатывается на одном и том же уровне вне зависимости от объема лимфодиссекции), а для средней ободочной и нижней брыжеечной артерии

справедливо.

Для средней ободочной артерии расстояние от клипсы на сосуде до стенки кишки: D2 —  $2,7 \pm 0,3$ , D3 —  $9,4 \pm 3,2$ ,  $p = 0,017$ , до опухоли: D2 —  $2,8 \pm 0,3$ , D3 —  $11,2 \pm 3,2$ ,  $p = 0,017$ . Брыжейка поперечной ободочной кишки имеет сложную конфигурацию: начавшись у места отхождения средней ободочной артерии от верхней брыжеечной, она вначале несколько сантиметров проходит в краниальном направлении, фиксированная к ретроперитонеальной фасции, затем меняет направление на горизонтальное и участвует в формировании нижней стенки сальниковой сумки, и наконец, направляясь каудально, соединяется рыхлой волокнистой тканью с задней поверхностью большого сальника и крепится к брыжеечному краю поперечной ободочной кишки. 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 6–7 см основного ствола сосуда.

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

Таким образом, можно предположить, что при условии соблюдения принципов эмбрионально-ориентированной хирургии, онкологической радикальности и выполнения СМЕ, отличия в непосредственных и отдаленных результатах лечения между D2 и D3 лимфодиссекциями могут быть обусловлены не столько фактом удаления центральных лимфатических узлов, сколько отличающейся техникой операции, в первую очередь, при выполнении

расширенных гемиколэктомий (с обработкой средней ободочной артерии). Это связано с тем, что при выполнении D2 лимфодиссекции на средней ободочной артерии оставляется протяженный участок сосуда и вместе с ним не только центральные, но и частично мезоколические лимфатические узлы.

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 [68, 96, 98]. Также не отличалась частота обнаружения метастатически пораженных лимфатических узлов, кроме D1 коллектора при правосторонней гемиколэктомии, что повлияло на статистику всей группы правосторонней гемиколэктомии: частота поражения D1 23,5% против 61,1%,  $p = 0,025$ ; частота N+ 29,4% против 72,2%,  $p = 0,011$ . Причины данного различия не ясны, вероятно, оно является случайным.

Метастаз в D3 коллекторе зарегистрирован в 1 случае (1,7%). Эти данные привлекают внимание, так как по литературным данным частота поражения D3 коллектора при правосторонней локализации опухоли составляет 5,8–11% [168]. Возможно, различие в цифрах является случайным и обусловлено небольшим объемом выборки, так как при аналогичных критериях включения на популяции больных из разных центров нами ранее было получена частота поражения D3 коллектора 5,7% [80].

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.

Также в рамках данного исследования рассмотрена частота поражения различных групп лимфатических узлов в зависимости от T-стадии опухоли и связь N-статуса с другими характеристиками опухоли: выяснено, что имеется слабая положительная корреляция между pT и наличием периневральной инвазии ( $r = 0,442$ ,  $p = 0,026$ ), очень слабая положительная корреляция между наличием лимфоваскулярной и периневральной инвазии ( $r = 0,327$ ,  $p = 0,003$ ) и очень слабая



положительная корреляция между pT и pN стадиями ( $r = 0,209$ ,  $p < 0,0001$ ). Такой вариант связи вызван, по всей видимости, тем, что зависимость частоты поражения лимфатических узлов от T-стадии является прямой но нелинейной: при T1-2 частота N+ составляет 20–23,1%, при T3 — 47,4%, при T4a — 71,4%, при T4b — 100%. Эти данные представляют интерес, так как на сегодняшний день очень мало исследований, посвященных изучению зависимости характера лимфогенного метастазирования в зависимости от характеристик опухоли. [24, 114, 187].

Таким образом, в результате проведенного рандомизированного исследования получены данные высокой степени достоверности о безопасности и выполнимости D3 лимфодиссекции при резекции ободочной кишки по поводу рака. Установлены различия морфометрических характеристик удаленного препарата. Не выявлено различий в восстановлении пациентов после операции и качестве жизни больных в исследуемых группах. Полученные данные согласуются с данными ряда публикаций результатов ретроспективных нерандомизированных исследований, однако проспективный рандомизированный характер настоящего исследования делает полученные результаты уникальными в имеющейся литературе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным литературы, выполнение D3 лимфодиссекции сопряжено с увеличением частоты послеоперационных осложнений [131-134], при этом пациенты с верифицированным метастатическим поражением лимфатических узлов D3 коллектора имеют худший прогноз [143]. В то же время техника тотальной мезоколонэктомии является обоснованной с точки зрения эмбриологии [42, 44, 57], позволяет улучшить онкологические результаты лечения, даже сочетаясь с D2 лимфодиссекцией [75], и является стандартизуемой и воспроизводимой [75, 175, 177-179]. Данных о результатах выполнения СМЕ в сочетании с D3 лимфодиссекцией в литературе недостаточно [48, 153], а результаты сравнения D2 и D3 лимфодиссекций в сочетании с СМЕ отсутствуют.

В рамках ИТТ анализа была доказана безопасность выполнения D3 лимфодиссекции: общая частота осложнений составила 51,8% в группе D2 (29 из 56) и 61,7% (37 из 60) в группе D3,  $p = 0,283$ , разница рисков (RD) составила 9,8% (95% CI 8,1–27,8%). Учитывая то, что верхняя граница доверительного интервала менее 30%, была принята альтернативная гипотеза: D3 лимфодиссекция не хуже D2 в аспекте частоты послеоперационных нежелательных явлений.

Также в рамках данного исследования удалось показать, что при условии выполнения опытным хирургом интраоперационная безопасность выполнения D3 лимфодиссекции вполне соответствует таковой при D2. Более того, D3 лимфодиссекция, в отличие от D2, выполняется по четким анатомическим ориентирам и представляется более безопасной в случаях нестандартной анатомии или плохой выраженности эмбрионального слоя диссекции. Одинаково высокое качество тотальной мезоколонэктомии указывает на то, что D3 лимфодиссекция, несмотря на большую, по сравнению с D2, техническую сложность и необходимость работы вне эмбриональных слоев на этапе обработки сосудов, совместима с принципами футлярности и не несет рисков нарушения абластики. Кроме того, учитывая то, что лапаротомный доступ ассоциирован с большей, по сравнению с лапароскопией, частотой нежелательных явлений, выполнение не

только D2, но и D3 лимфодиссекции лапароскопически является более безопасным для пациента, чем лапаротомия. И наконец, D3 лимфодиссекция не снижает темпы восстановления в послеоперационном периоде и не ухудшает качество жизни пациентов в сравнении с D2.

Таким образом, выполнение расширенной (D3) лимфодиссекции в сочетании с тотальной мезоколонэктомией при раке ободочной кишки является безопасным для пациента и может быть рекомендовано в качестве рутинного объема лимфодиссекции при резекции ободочной кишки по поводу рака.

## 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 лимфорея, парез кишечника, диарея и атония мочевого пузыря.
4. Частота поражения лимфатических узлов D3 составляет 1,7%. Выполнение D3 лимфодиссекции не ухудшает качество тотальной мезоколнэктомии. 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.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ**

1. Андреев Е. М., Воробьева О. Д., Денисенко М. Б., Елизаров В. В., Иванова А. Е., Ионцев В. А., Любова Г. А., Рахманинова М. В., Харьковская Т. Л., Чудиновских О. С., Чумарина В. Ж. Демографический ежегодник России. изд. Москва: Росстат, 2017. 263 с.
2. Аюпов Р. Т., Сафиуллин Р. И., Гарипов М. Р., Феоктистов Д. В., Тарасов Н. А., Гарипова А. А., Гарипов Р. Р. Первичные результаты D3-лимфодиссекции при хирургическом лечении рака правой ободочной кишки // Креативная хирургия и онкология. 2018. Т. 8, № 2. С. 142-146.
3. Башеев В. Х., Мутык М. Г., Балабан В. В. Предварительные результаты лечения рака правой половины ободочной кишки с использованием полной мезоколонэктомии и D3 лимфодиссекции в Республиканском онкологическом центре им. проф. Г. В. Бондаря // Новообразование. 2017. Т. 9, № 2. С. 97-105.
4. Денисенко В. Л., Гаин Ю. М. Осложнения колоректального рака: проблемы и перспективы // Новости хирургии. 2011. Т. 19, № 1. С. 103-111.
5. 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, № 7. С. 11-19.
6. Петрова Г. В., Каприн А. Д., Грецова О. П., Старинский В. В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) изд. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с.
7. Пэттен Б. М. Эмбриология человека. 2-е изд. М.: Медгиз, 1957. 769 с.
8. Раков А. И. Принципы анатомической зональности и футлярности при удалении злокачественных опухолей // Труды института онкологии АМН СССР. 1960. № 3. С. 5-13.
9. Расулов А. О., Малихов А. Г., Рахимов О. А., Козлов Н. А., Малихова О. А. Непосредственные результаты правосторонней гемиколэктомии с тотальной

мезоколонэктомией и D3 лимфодиссекцией при лечении рака правой половины ободочной кишки // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017. № 8. С. 79-86.

10. Сахаров А. А., Роман Л. Д., Шостка К. Г., Павленко А. Н., Арутюнян К. В., Ильин К. С., Привалова К. В., Градусов А. А., Синенченко Г. И. Разработка и стандартизация техники тотальной мезоколектomie с целью профилактики интраоперационных и послеоперационных осложнений // Профилактическая и клиническая медицина. 2017. Т. 64, № 3. С. 59-65.

11. Allardyce R. A., Bagshaw P. F., Frampton C. M., Frizelle F. A., Hewett P. J., Rieger N. A., Smith S., Solomon M. J., Stevenson A. R. Australian and New Zealand study comparing laparoscopic and open surgeries for colon cancer in adults: organization and conduct // ANZ J Surg. 2008. Vol. 78, № 10. P. 840-847.

12. Athanasiou C. D., Markides G. A., Kotb A., Jia X., Gonsalves S., Miskovic D. Open compared with laparoscopic complete mesocolic excision with central lymphadenectomy for colon cancer: a systematic review and meta-analysis // Colorectal Dis. 2016. Vol. 18, № 7. P. 224-235.

13. Bae S. U., Yang S. Y., Min B. S. Totally robotic modified complete mesocolic excision and central vascular ligation for right-sided colon cancer: technical feasibility and mid-term oncologic outcomes // Int J Colorectal Dis. 2019. Vol. 34, № 3. P. 471-479.

14. Bae S. U., Saklani A. P., Lim D. R., Kim D. W., Hur H., Min B. S., Baik S. H., Lee K. Y., Kim N. K. Laparoscopic-assisted versus open complete mesocolic excision and central vascular ligation for right-sided colon cancer // Ann Surg Oncol. 2014. Vol. 21, № 7. P. 2288-2294.

15. Bagshaw P. F., Allardyce R. A., Frampton C. M., Frizelle F. A., Hewett P. J., McMurrick P. J., Rieger N. A., Smith J. S., Solomon M. J., Stevenson A. R. Long-term outcomes of the Australasian randomized clinical trial comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments for colon cancer: the Australasian Laparoscopic Colon Cancer Study trial // Ann Surg. 2012. Vol. 256, № 6. P. 915-919.

16. Baxter N. N., Ricciardi R., Simunovic M., Urbach D. R., Virnig B. A. An evaluation of the relationship between lymph node number and staging in pT3 colon cancer using population-based data // Dis Colon Rectum. 2010. Vol. 53, № 1. P. 65-70.

17. Bertelsen C. A. Complete mesocolic excision an assessment of feasibility and outcome // *Dan Med J*. 2017. Vol. 64, № 2: B5334. P. 1-24.
18. Bertelsen C. A., Neuenschwander A. U., Jansen J. E., Wilhelmsen M., Kirkegaard-Klitbo A., Tenma J. R., Bols B., Ingeholm P., Rasmussen L. A., Jepsen L. V., Iversen E. R., Kristensen B., Gogenur I. Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: a retrospective, population-based study // *Lancet Oncol*. 2015. Vol. 16, № 2. P. 161-168.
19. Bertelsen C. A., Bols B., Ingeholm P., Jansen J. E., Neuenschwander A. U., Vilandt J. Can the quality of colonic surgery be improved by standardization of surgical technique with complete mesocolic excision? // *Colorectal Dis*. 2011. Vol. 13, № 10. P. 1123-1129.
20. Bilimoria K. Y., Bentrem D. J., Merkow R. P., Nelson H., Wang E., Ko C. Y., Soper N. J. Laparoscopic-assisted vs. open colectomy for cancer: comparison of short-term outcomes from 121 hospitals // *J Gastrointest Surg*. 2008. Vol. 12, № 11. P. 2001-2009.
21. Bilimoria K. Y., Bentrem D. J., Nelson H., Stryker S. J., Stewart A. K., Soper N. J., Russell T. R., Ko C. Y. Use and outcomes of laparoscopic-assisted colectomy for cancer in the United States // *Arch Surg*. 2008. Vol. 143, № 9. P. 832-839.
22. Bokey E. L., Chapuis P. H., Dent O. F., Mander B. J., Bissett I. P., Newland R. C. Surgical technique and survival in patients having a curative resection for colon cancer // *Dis Colon Rectum*. 2003. Vol. 46, № 7. P. 860-866.
23. Bokey L., Chapuis P. H., Chan C., Stewart P., Rickard M. J., Keshava A., Dent O. F. Long-term results following an anatomically based surgical technique for resection of colon cancer: a comparison with results from complete mesocolic excision // *Colorectal Dis*. 2016. Vol. 18, № 7. P. 676-683.
24. Bosker R. J. I., Van't Riet E., de Noo M., Vermaas M., Karsten T. M., Pierie J. P. Minimally Invasive versus Open Approach for Right-Sided Colectomy: A Study in 12,006 Patients from the Dutch Surgical Colorectal Audit // *Dig Surg*. 2019. Vol. 36, № 1. P. 27-32.
25. Bracale U., Merola G., Pignata G., Corcione F., Pirozzi F., Cuccurullo D., De Palma G. D., Cassinotti E., Sciuto A., Boni L. Laparoscopic resection with complete mesocolic



excision for splenic flexure cancer: long-term follow-up data from a multicenter retrospective study // *Surg Endosc.* 2019.10.1007/s00464-019-07078-1.

26. Brouwer N. P. M., Stijns R. C. H., Lemmens V., Nagtegaal I. D., Beets-Tan R. G. H., Futterer J. J., Tanis P. J., Verhoeven R. H. A., de Wilt J. H. W. Clinical lymph node staging in colorectal cancer; a flip of the coin? // *Eur J Surg Oncol.* 2018. Vol. 44, № 8. P. 1241-1246.

27. Buchanan G. N., Cohen C. R., Nicholls R. J. Randomized clinical trial of the costs of open and laparoscopic surgery for colonic cancer (*Br J Surg* 2004; 91: 409-417) // *Br J Surg.* 2004. Vol. 91, № 9. P. 1202.

28. Buchanan G. N., Malik A., Parvaiz A., Sheffield J. P., Kennedy R. H. Laparoscopic resection for colorectal cancer // *Br J Surg.* 2008. Vol. 95, № 7. P. 893-902.

29. Burns P. B., Rohrich R. J., Chung K. C. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine // *Plast Reconstr Surg.* 2011. Vol. 128, № 1. P. 305-310.

30. Ceulemans R., Henri M., Dutson E., Leroy J., Marescaux J. Open versus laparoscopy assisted colectomy // *Lancet.* 2003. Vol. 361, № 9351. P. 75-76.

31. Chang G. J., Rodriguez-Bigas M. A., Skibber J. M., Moyer V. A. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review // *J Natl Cancer Inst.* 2007. Vol. 99, № 6. P. 433-441.

32. Chen S. L., Iddings D. M., Scheri R. P., Bilchik A. J. Lymphatic mapping and sentinel node analysis: current concepts and applications // *CA Cancer J Clin.* 2006. Vol. 56, № 5. P. 292-309.

33. Chen S. L., Bilchik A. J. More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study // *Ann Surg.* 2006. Vol. 244, № 4. P. 602-610.

34. Chiu C. C., Hsu W. T., Choi J. J., Galm B., Lee M. G., Chang C. N., Liu C. C., Lee C. C. Comparison of outcome and cost between the open, laparoscopic, and robotic surgical treatments for colon cancer: a propensity score-matched analysis using nationwide hospital record database // *Surg Endosc.* 2019. Vol. 33, № 11. P. 3757-3765.

35. Cho M. S., Baek S. J., Hur H., Soh Min B., Baik S. H., Kyu Kim N. Modified complete mesocolic excision with central vascular ligation for the treatment of right-sided colon

- cancer: long-term outcomes and prognostic factors // *Ann Surg.* 2015. Vol. 261, № 4. P. 708-715.
36. Chow C. F., Kim S. H. Laparoscopic complete mesocolic excision: West meets East // *World J Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, № 39. P. 14301-14307.
37. Clinicaltrials.gov [Электронный ресурс]: Investigate the Radical Extent of Lymphadenectomy of Laparoscopic Right Colectomy for Colon Cancer(RELARC). 2015. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02619942> (дата обращения: 20.10.19).
38. Clinicaltrials.gov [Электронный ресурс]: Standardization of Laparoscopic Surgery for Right Hemi Colon Cancer (SLRC). 2017. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02942238> (дата обращения: 20.10.19).
39. Clinicaltrials.gov [Электронный ресурс]: Comparison of D2 vs D3 Lymph Node Dissection for Right Colon Cancer (RICON). 2017. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03200834> (дата обращения: 20.10.19).
40. Clinicaltrials.gov [Электронный ресурс]: Laparoscopic Complete Mesocolic Excision on Colon Cancer. 2012. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01628250> (дата обращения: 16.10.19).
41. Cong J., Chen C., Feng Y., Ma M., Xia Z., Liu D. Comparison of short-term outcomes between laparoscopic and open complete mesocolic excision/D3 radical operation for stage II/III right hemicolon carcinoma. // *Chin J Clin Oncol.* 2014. Vol. 41. P. 1591–1596.
42. Congdon E. D., R. B., Henry W. Fasciae of fusion and elements of the fused enteric mesenteries in the human adult. // *Am J Anat* 1942. P. 251-279.
43. Culligan K., Walsh S., Dunne C., Walsh M., Ryan S., Quondamatteo F., Dockery P., Coffey J. C. The mesocolon: a histological and electron microscopic characterization of the mesenteric attachment of the colon prior to and after surgical mobilization // *Ann Surg.* 2014. Vol. 260, № 6. P. 1048-1056.
44. Culligan K., Coffey J. C., Kiran R. P., Kalady M., Lavery I. C., Remzi F. H. The mesocolon: a prospective observational study // *Colorectal Dis.* 2012. Vol. 14, № 4. P. 421-428.
45. Dewulf M., Kalmar A., Vandenberg B., Muysoms F., Defoort B., Claeys D., Pletinckx P. Complete mesocolic excision does not increase short-term complications in

- laparoscopic left-sided colectomies: a comparative retrospective single-center study // *Langenbecks Arch Surg.* 2019. Vol. 404, № 5. P. 557-564.
46. Dindo D., Demartines N., Clavien P. A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey // *Ann Surg.* 2004. Vol. 240, № 2. P. 205-213.
47. Eiholm S., Ovesen H. Total mesocolic excision versus traditional resection in right-sided colon cancer - method and increased lymph node harvest // *Dan Med Bull.* 2010. Vol. 57, № 12. P. A4224.
48. Emmanuel A., Haji A. Complete mesocolic excision and extended (D3) lymphadenectomy for colonic cancer: is it worth that extra effort? A review of the literature // *Int J Colorectal Dis.* 2016. Vol. 31, № 4. P. 797-804.
49. Evrard S., Mathoulin-Pelissier S., Kramar A. Open versus laparoscopy-assisted colectomy // *Lancet.* 2003. Vol. 361, № 9351. P. 75-76.
50. Faerden A. E., Sjo O. H., Bukholm I. R., Andersen S. N., Svindland A., Nesbakken A., Bakka A. Lymph node micrometastases and isolated tumor cells influence survival in stage I and II colon cancer // *Dis Colon Rectum.* 2011. Vol. 54, № 2. P. 200-206.
51. Faerden A. E., Sjo O. H., Andersen S. N., Hauglann B., Nazir N., Gravdehaug B., Moberg I., Svinland A., Nesbakken A., Bakka A. Sentinel node mapping does not improve staging of lymph node metastasis in colonic cancer // *Dis Colon Rectum.* 2008. Vol. 51, № 6. P. 891-896.
52. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Mathers C., Parkin D. M., Pineros M., Znaor A., Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods // *Int J Cancer.* 2019. Vol. 144, № 8. P. 1941-1953.
53. Fleiss J. L., Tytun A., Ury H. K. A simple approximation for calculating sample sizes for comparing independent proportions // *Biometrics.* 1980. Vol. 36, № 2. P. 343.
54. Galizia G., Lieto E., De Vita F., Ferraraccio F., Zamboli A., Mabilia A., Auricchio A., Castellano P., Napolitano V., Orditura M. Is complete mesocolic excision with central vascular ligation safe and effective in the surgical treatment of right-sided colon cancers? A prospective study // *Int J Colorectal Dis.* 2014. Vol. 29, № 1. P. 89-97.

55. Gao Z., Ye Y., Zhang W., Shen D., Zhong Y., Jiang K., Yang X., Yin M., Liang B., Tian L., Wang S. An anatomical, histopathological, and molecular biological function study of the fascias posterior to the interperitoneal colon and its associated mesocolon: their relevance to colonic surgery // *J Anat.* 2013. Vol. 223, № 2. P. 123-132.
56. Goh N., Fong S. S., How K. Y., Wong K. Y., Loong T. H., Tay G. T. Apical lymph node dissection of the inferior mesenteric artery // *Colorectal Dis.* 2016. Vol. 18, № 6. P. 206-209.
57. Goligher J. *Surgery of the Anus, Rectum and Colon*, 5th edition. London: Bailliere Tindall, 1984. 1186 p.
58. Gouvas N., Agalianos C., Papaparaskeva K., Perrakis A., Hohenberger W., Xynos E. Surgery along the embryological planes for colon cancer: a systematic review of complete mesocolic excision // *Int J Colorectal Dis.* 2016. Vol. 31, № 9. P. 1577-1594.
59. Green B. L., Marshall H. C., Collinson F., Quirke P., Guillou P., Jayne D. G., Brown J. M. Long-term follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer // *Br J Surg.* 2013. Vol. 100, № 1. P. 75-82.
60. Guan G. X., Liu X., Jiang W. Z., Chen Z. F., Lu H. S. Short-term efficacy of laparoscopic-assisted right hemicolectomy with D3 lymph node dissection in colon cancer // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2010. Vol. 13, № 12. P. 917-920.
61. Guillem J., Philip P., Cohen A. Surgical treatment of colorectal cancer. // *CA Cancer J Clin* Vol. 47, № 2. P. 113—128.
62. Guo P., Ye Y. J., Jiang K. W., Gao Z. D., Wang T., Yin M. J., Wang Y. L., Xie Q. W., Yang X. D., Qu J., Liang B., Shen K., Xie F., Yang H. P., Wang S. Learning curve of complete mesocolic excision for colon cancer // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2012. Vol. 15, № 1. P. 28-31.
63. Guo W., Zou Y. B., Ma Z., Niu H. J., Jiang Y. G., Zhao Y. P., Gong T. Q., Wang R. W. One surgeon's learning curve for video-assisted thoracoscopic esophagectomy for esophageal cancer with the patient in lateral position: how many cases are needed to reach competence? // *Surg Endosc.* 2013. Vol. 27. P. 1346-1352.

64. Hameed I., Aggarwal P., Weiser M. R. Robotic Extended Right Hemicolectomy with Complete Mesocolic Excision and D3 Lymph Node Dissection // *Ann Surg Oncol*. 2019. Vol. 26, № 12. P. 3990-3991.
65. Hameed I., Aggarwal P., Weiser M. R. Robotic Right Hemicolectomy With Complete Mesocolic Excision and D3 Lymph Node Dissection // *Dis Colon Rectum*. 2020. Vol. 63, № 1. P. 115.
66. Han D. P., Lu A. G., Feng H., Wang P. X., Cao Q. F., Zong Y. P., Feng B., Zheng M. H. Long-term outcome of laparoscopic-assisted right-hemicolectomy with D3 lymphadenectomy versus open surgery for colon carcinoma // *Surg Today*. 2014. Vol. 44, № 5. P. 868-674.
67. Hashiguchi Y., Hase K., Ueno H., Mochizuki H., Shinto E., Yamamoto J. Optimal margins and lymphadenectomy in colonic cancer surgery // *Br J Surg*. 2011. Vol. 98, № 8. P. 1171-1178.
68. Hashiguchi Y., Hase K., Ueno H., Mochizuki H., Kajiwara Y., Ichikura T., Yamamoto J. Prognostic significance of the number of lymph nodes examined in colon cancer surgery: clinical application beyond simple measurement // *Ann Surg*. 2010. Vol. 251, № 5. P. 872-881.
69. Hashiguchi Y., Hase K., Kotake K., Ueno H., Shinto E., Mochizuki H., Yamamoto J., Sugihara K. Evaluation of the seventh edition of the tumour, node, metastasis (TNM) classification for colon cancer in two nationwide registries of the United States and Japan // *Colorectal Dis*. 2012. Vol. 14, № 9. P. 1065-1074.
70. Hewett P. J., Allardyce R. A., Bagshaw P. F., Frampton C. M., Frizelle F. A., Rieger N. A., Smith J. S., Solomon M. J., Stephens J. H., Stevenson A. R. Short-term outcomes of the Australasian randomized clinical study comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments for colon cancer: the ALCCaS trial // *Ann Surg*. 2008. Vol. 248, № 5. P. 728-738.
71. Hida J., Yasutomi M., Maruyama T., Fujimoto K., Uchida T., Okuno K. The extent of lymph node dissection for colon carcinoma: the potential impact on laparoscopic surgery // *Cancer*. 1997. Vol. 80, № 2. P. 188-192.

72. Hida J., Okuno K., Yasutomi M., Yoshifuji T., Uchida T., Tokoro T., Shiozaki H. Optimal ligation level of the primary feeding artery and bowel resection margin in colon cancer surgery: the influence of the site of the primary feeding artery // *Dis Colon Rectum*. 2005. Vol. 48, № 12. P. 2232-2237.
73. Hida J., Okuno K., Yasutomi M., Yoshifuji T., Matsuzaki T., Uchida T., Ishimaru E., Tokoro T., Shiozaki H. Number versus distribution in classifying regional lymph node metastases from colon cancer // *J Am Coll Surg*. 2005. Vol. 201, № 2. P. 217-222.
74. Hida K., Yamaguchi T., Hata H., Kuroyanagi H., Nagayama S., Tada H., Teramukai S., Fukushima M., Koizumi K., Sakai Y. Risk factors for complications after laparoscopic surgery in colorectal cancer patients: experience of 401 cases at a single institution // *World J Surg*. 2009. Vol. 33, № 8. P. 1733-1740.
75. Hohenberger W., Weber K., Matzel K., Papadopoulos T., Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome // *Colorectal Dis*. 2009. Vol. 11, № 4. P. 354-364.
76. Jamieson J. K., Dobson J. F. The Lymphatics of the Colon // *Proc R Soc Med*. 1909. Vol. 2, № Surg Sect. P. 149-174.
77. Jamieson J. K., Dobson J. F. VII. Lymphatics of the Colon: With Special Reference to the Operative Treatment of Cancer of the Colon // *Ann Surg*. 1909. Vol. 50, № 6. P. 1077-1090.
78. Japanese Research Society for Cancer of the Colon and Rectum D. J. General rules for clinical and pathological studies on cancer of the colon, rectum and anus. Part II. Histopathological classification. Japanese Research Society for Cancer of the Colon and Rectum // *Jpn J Surg*. 1983. Vol. 13, № 6. P. 574-598.
79. Kanemitsu Y., Hirai T., Komori K., Kato T. Survival benefit of high ligation of the inferior mesenteric artery in sigmoid colon or rectal cancer surgery // *Br J Surg*. 2006. Vol. 93, № 5. P. 609-615.
80. Karachun A., Petrov A., Panaiotti L., Achkasov S., Chernikovskiy I., Gevorkyan Y., Sidorov D., Pavlenko A. Welcome Posters // *Colorectal Disease*. 2018. Vol. 20, № S4. P. 18-32.

81. Kataoka K., Ysebaert H., Shiozawa M., Reynders D., Ikeda M., Tomita N., Goetghebeur E., Ceelen W. Prognostic significance of number versus location of positive mesenteric nodes in stage iii colon cancer // *Eur J Surg Oncol*. 2019. Vol. 45, № 10. P. 1862-1869.
82. Kessler H., Hohenberger W. Extended lymphadenectomy in colon cancer is crucial // *World J Surg*. 2013. Vol. 37, № 8. P. 1789-1798.
83. Killeen S., Mannion M., Devaney A., Winter D. C. Complete mesocolic resection and extended lymphadenectomy for colon cancer: a systematic review // *Colorectal Dis*. 2014. Vol. 16, № 8. P. 577-594.
84. Killeen S., Kessler H. Complete mesocolic excision and central vessel ligation for right colon cancers // *Tech Coloproctol*. 2014. Vol. 18, № 11. P. 1129-1131.
85. Kim J. C., Lee K. H., Yu C. S., Kim H. C., Kim J. R., Chang H. M., Kim J. H., Kim J. S., Kim T. W. The clinicopathological significance of inferior mesenteric lymph node metastasis in colorectal cancer // *Eur J Surg Oncol*. 2004. Vol. 30, № 3. P. 271-279.
86. Kitano S., Inomata M., Mizusawa J., Katayama H., Watanabe M., Yamamoto S., Ito M., Saito S., Fujii S., Konishi F., Saida Y., Hasegawa H., Akagi T., Sugihara K., Yamaguchi T., Masaki T., Fukunaga Y., Murata K., Okajima M., Moriya Y., Shimada Y. Survival outcomes following laparoscopic versus open D3 dissection for stage II or III colon cancer (JCOG0404): a phase 3, randomised controlled trial // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017. Vol. 2, № 4. P. 261-268.
87. Kobayashi H., West N. P., Takahashi K., Perrakis A., Weber K., Hohenberger W., Quirke P., Sugihara K. Quality of surgery for stage III colon cancer: comparison between England, Germany, and Japan // *Ann Surg Oncol*. 2014. Vol. 21 Suppl 3. P. 398-404.
88. Kobayashi H., Mochizuki H., Morita T., Kotake K., Teramoto T., Kameoka S., Saito Y., Takahashi K., Hase K., Ohya M., Maeda K., Hirai T., Kameyama M., Shirouzu K., Sugihara K. Timing of relapse and outcome after curative resection for colorectal cancer: a Japanese multicenter study // *Dig Surg*. 2009. Vol. 26, № 3. P. 249-255.
89. Kobayashi Y., Fujita S., Yamaguchi T., Yamamoto S., Akasu T., Moriya Y. Optimum lymph node dissection in clinical T1 and clinical T2 colorectal cancer // *Dis Colon Rectum*. 2009. Vol. 52, № 5. P. 942-949.

90. Kontovounisios C., Kinross J., Tan E., Brown G., Rasheed S., Tekkis P. Complete mesocolic excision in colorectal cancer: a systematic review // *Colorectal Dis.* 2015. Vol. 17, № 1. P. 7-16.
91. Koretz R. L. Look ma, no blades // *Gastroenterology.* 2003. Vol. 124, № 7. P. 1991-1993.
92. Kotake K., Mizuguchi T., Moritani K., Wada O., Ozawa H., Oki I., Sugihara K. Impact of D3 lymph node dissection on survival for patients with T3 and T4 colon cancer // *Int J Colorectal Dis.* 2014. Vol. 29, № 7. P. 847-852.
93. Kotake K., Honjo S., Sugihara K., Hashiguchi Y., Kato T., Kodaira S., Muto T., Koyama Y. Number of lymph nodes retrieved is an important determinant of survival of patients with stage II and stage III colorectal cancer // *Jpn J Clin Oncol.* 2012. Vol. 42, № 1. P. 29-35.
94. Kuwabara K., Matsuda S., Fushimi K., Ishikawa K. B., Horiguchi H., Fujimori K. Quantitative comparison of the difficulty of performing laparoscopic colectomy at different tumor locations // *World J Surg.* 2010. Vol. 34, № 1. P. 133-139.
95. Lacy A. M., Garcia-Valdecasas J. C., Delgado S., Castells A., Taura P., Pique J. M., Visa J. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial // *Lancet.* 2002. Vol. 359, № 9325. P. 2224-2229.
96. Le Voyer T. E., Sigurdson E. R., Hanlon A. L., Mayer R. J., Macdonald J. S., Catalano P. J., Haller D. G. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089 // *J Clin Oncol.* 2003. Vol. 21, № 15. P. 2912-2919.
97. Lehnert T., Abel U., Kienle P., Hinz U. Open versus laparoscopy assisted colectomy // *Lancet.* 2003. Vol. 361, № 9351. P. 75-6.
98. Li Destri G., Di Carlo I., Scilletta R., Scilletta B., Puleo S. Colorectal cancer and lymph nodes: the obsession with the number 12 // *World J Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, № 8. P. 1951-1960.
99. Liang J., Fazio V., Lavery I., Remzi F., Hull T., Strong S., Church J. Primacy of surgery for colorectal cancer // *Br J Surg.* 2015. Vol. 102, № 7. P. 847-852.



100. Liang J. T., Lai H. S., Huang J., Sun C. T. Long-term oncologic results of laparoscopic D3 lymphadenectomy with complete mesocolic excision for right-sided colon cancer with clinically positive lymph nodes // *Surg Endosc.* 2015. Vol. 29, № 8. P. 2394-2401.
101. Liang J. T., Huang J., Chen T. C., Hung J. S. The Toldt fascia: A historic review and surgical implications in complete mesocolic excision for colon cancer // *Asian J Surg.* 2019. Vol. 42, № 1. P. 1-5.
102. Lu J. Y., Xu L., Xue H. D., Zhou W. X., Xu T., Qiu H. Z., Wu B., Lin G. L., Xiao Y. The Radical Extent of lymphadenectomy - D2 dissection versus complete mesocolic excision of Laparoscopic Right Colectomy for right-sided colon cancer (RELARC) trial: study protocol for a randomized controlled trial // *Trials.* 2016. Vol. 17, № 1. P. 582.
103. Matsuda T., Iwasaki T., Mitsutsuji M., Hirata K., Maekawa Y., Tanaka T., Shimada E., Kakeji Y. Cranial-to-caudal approach for radical lymph node dissection along the surgical trunk in laparoscopic right hemicolectomy // *Surg Endosc.* 2015. Vol. 29, № 4. P. 1001.
104. Maurer C. A., Renzulli P., Kasperek M. S., Hager F., Tabrizi S. A., Mazzucchelli L., Buchler M. W. [The role of lymph nodes in colon carcinoma] // *Zentralbl Chir.* 2000. Vol. 125, № 10. P. 863-869.
105. McCombie A. M., Frizelle F., Bagshaw P. F., Frampton C. M., Hewett P. J., McMurrick P. J., Rieger N., Solomon M. J., Stevenson A. R. The ALCCaS Trial: A Randomized Controlled Trial Comparing Quality of Life Following Laparoscopic Versus Open Colectomy for Colon Cancer // *Dis Colon Rectum.* 2018. Vol. 61, № 10. P. 1156-1162.
106. Melich G., Jeong D. H., Hur H., Baik S. H., Faria J., Kim N. K., Min B. S. Laparoscopic right hemicolectomy with complete mesocolic excision provides acceptable perioperative outcomes but is lengthy--analysis of learning curves for a novice minimally invasive surgeon // *Can J Surg.* 2014. Vol. 57, № 5. P. 331-336.
107. Merrie A. E., van Rij A. M., Dennett E. R., Phillips L. V., Yun K., McCall J. L. Prognostic significance of occult metastases in colon cancer // *Dis Colon Rectum.* 2003. Vol. 46, № 2. P. 221-231.

108. Merrie A. E., Phillips L. V., Yun K., McCall J. L. Skip metastases in colon cancer: assessment by lymph node mapping using molecular detection // *Surgery*. 2001. Vol. 129, № 6. P. 684-691.
109. Merrie A. E., van Rij A. M., Phillips L. V., Rossaak J. I., Yun K., McCall J. L. Diagnostic use of the sentinel node in colon cancer // *Dis Colon Rectum*. 2001. Vol. 44, № 3. P. 410-417.
110. Mohamed F. Colon cancer surgery: is it what you do, or the way you do it that matters? // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017. Vol. 2, № 4. P. 237-238.
111. Monga D. K., O'Connell M. J. Surgical adjuvant therapy for colorectal cancer: current approaches and future directions // *Ann Surg Oncol*. 2006. Vol. 13, № 8. P. 1021-1034.
112. Mori S., Baba K., Yanagi M., Kita Y., Yanagita S., Uchikado Y., Arigami T., Uenosono Y., Okumura H., Nakajo A., Maemuras K., Ishigami S., Natsugoe S. Laparoscopic complete mesocolic excision with radical lymph node dissection along the surgical trunk for right colon cancer // *Surg Endosc*. 2015. Vol. 29, № 1. P. 34-40.
113. Mori S., Kita Y., Baba K., Yanagi M., Okumura H., Natsugoe S. Laparoscopic complete mesocolic excision via reduced port surgery for treatment of colon cancer // *Dig Surg*. 2015. Vol. 32, № 1. P. 45-51.
114. Morikawa E., Yasutomi M., Shindou K., Matsuda T., Mori N., Hida J., Kubo R., Kitaoka M., Nakamura M., Fujimoto K., et al. Distribution of metastatic lymph nodes in colorectal cancer by the modified clearing method // *Dis Colon Rectum*. 1994. Vol. 37, № 3. P. 219-223.
115. Morikawa T., Tanaka N., Kuchiba A., Nosho K., Yamauchi M., Hornick J. L., Swanson R. S., Chan A. T., Meyerhardt J. A., Huttenhower C., Schrag D., Fuchs C. S., Ogino S. Predictors of lymph node count in colorectal cancer resections: data from US nationwide prospective cohort studies // *Arch Surg*. 2012. Vol. 147, № 8. P. 715-723.
116. Mukai M., Nakamura M., Kishima K., Ninomiya H., Nomura N., Sato H., Kato N., Machida T., Nakasaki H., Makuuchi H. Local recurrence and occult neoplastic cells in the extranodal fat of dissected lymph nodes in patients with curatively resected primary colorectal cancer // *Oncol Rep*. 2007. Vol. 17, № 6. P. 1365-1369.

117. Mukai M., Ito I., Mukoyama S., Tajima T., Saito Y., Nakasaki H., Sato S., Makuuchi H. Improvement of 10-year survival by Japanese radical lymph node dissection in patients with Dukes' B and C colorectal cancer: a 17-year retrospective study // *Oncol Rep.* 2003. Vol. 10, № 4. P. 927-934.
118. Nagasaki T., Akiyoshi T., Fujimoto Y., Konishi T., Nagayama S., Fukunaga Y., Arai M., Ueno M. Prognostic Impact of Distribution of Lymph Node Metastases in Stage III Colon Cancer // *World J Surg.* 2015. Vol. 39, № 12. P. 3008-3015.
119. Nagtegaal I. D., van Krieken J. H. Colorectal cancer: Is the new era of colorectal cancer classification finally here? // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013. Vol. 10, № 7. P. 391-393.
120. Nagtegaal I. D., Marijnen C. A., Kranenbarg E. K., van de V. e. C., van Krieken J. H. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit // *Am J Surg Pathol.* 2002. Vol. 26, № 3. P. 350-357.
121. Nelson H. Laparoscopic colectomy for colon cancer--a trial update // *Swiss Surg.* 2001. Vol. 7, № 6. P. 248-251.
122. Nesgaar J. M., Stimec B. V., Bakka A. O., Edwin B., Bergamaschi R., Ignjatovic D. Right Colectomy with Extended D3 Mesenterectomy: Anterior and Posterior to the Mesenteric Vessels // *Surg Technol Int.* 2019. Vol. 35. P. 138-142.
123. Numata M., Sawazaki S., Aoyama T., Tamagawa H., Sato T., Saeki H., Saigusa Y., Taguri M., Mushiake H., Oshima T., Yukawa N., Shiozawa M., Rino Y., Masuda M. D3 lymph node dissection reduces recurrence after primary resection for elderly patients with colon cancer // *Int J Colorectal Dis.* 2019. Vol. 34, № 4. P. 621-628.
124. Ouyang M., Luo Z., Wu J., Zhang W., Tang S., Lu Y., Hu W., Yao X. Comparison of outcomes of complete mesocolic excision with conventional radical resection performed by laparoscopic approach for right colon cancer // *Cancer Manag Res.* 2019. Vol. 11. P. 8647-8656.
125. Paquette I. M., Madoff R. D., Sigurdson E. R., Chang G. J. Impact of Proximal Vascular Ligation on Survival of Patients with Colon Cancer // *Ann Surg Oncol.* 2018. Vol. 25, № 1. P. 38-45.

126. Park I. J., Choi G. S., Kang B. M., Lim K. H., Jun S. H. Lymph node metastasis patterns in right-sided colon cancers: is segmental resection of these tumors oncologically safe? // *Ann Surg Oncol*. 2009. Vol. 16, № 6. P. 1501-1506.
127. Park S. J., Lee K. Y., Kim S. Y. Clinical significance of lymph node micrometastasis in stage I and II colon cancer // *Cancer Res Treat*. 2008. Vol. 40, № 2. P. 75-80.
128. Perrakis A., Weber K., Merkel S., Matzel K., Agaimy A., Gebbert C., Hohenberger W. Lymph node metastasis of carcinomas of transverse colon including flexures. Consideration of the extramesocolic lymph node stations // *Int J Colorectal Dis*. 2014. Vol. 29, № 10. P. 1223-1229.
129. Perrakis A., Vassos N., Weber K., Matzel K. E., Papadopoulos K., Koukis G., Perrakis E., Croner R. S., Hohenberger W. Introduction of complete mesocolic excision with central vascular ligation as standardized surgical treatment for colon cancer in Greece. Results of a pilot study and bi-institutional cooperation // *Arch Med Sci*. 2019. Vol. 15, № 5. P. 1269-1277.
130. Pramateftakis M. G. Optimizing colonic cancer surgery: high ligation and complete mesocolic excision during right hemicolectomy // *Tech Coloproctol*. 2010. Vol. 14 Suppl 1. P. 49-51.
131. Rosenberg I. L., Graham N. G., De Dombal F. T., Goligher J. C. Preparation of the intestine in patients undergoing major large-bowel surgery, mainly for neoplasms of the colon and rectum // *Br J Surg*. 1971. Vol. 58, № 4. P. 266-269.
132. Rosenberg J. Laparoscopic colonic surgery // *Ugeskr Laeger*. 2005. Vol. 167, № 32. P. 2857.
133. Rosenberg R., Friederichs J., Schuster T., Gertler R., Maak M., Becker K., Grebner A., Ulm K., Hofler H., Nekarda H., Siewert J. R. Prognosis of patients with colorectal cancer is associated with lymph node ratio: a single-center analysis of 3,026 patients over a 25-year time period // *Ann Surg*. 2008. Vol. 248, № 6. P. 968-978.
134. Rosenberg R., Friess H. Should total number of lymph nodes be used as a quality of care measure for stage III colon cancer? // *Ann Surg*. 2010. Vol. 251, № 1. P. 183-185.
135. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. 8th edition. Boston: Cengage Learning, 2006. 927 p.

136. Rouffet F., Hay J. M., Vacher B., Fingerhut A., Elhadad A., Flamant Y., Mathon C., Gainant A. Curative resection for left colonic carcinoma: hemicolectomy vs. segmental colectomy. A prospective, controlled, multicenter trial. French Association for Surgical Research // *Dis Colon Rectum*. 1994. Vol. 37, № 7. P. 651-659.
137. Rouffet F., Mathon C., Vendroux J. Extend of colonic excision in the curative treatment of cancers of the left colon. Left or segmental hemicolectomy? A controlled prospective multicenter study // *Chirurgie*. 1990. Vol. 116, № 4-5. P. 419-423.
138. Schulte Am Esch J., Iosivan S. I., Steinfurth F., Mahdi A., Forster C., Wilkens L., Nasser A., Sarikaya H., Benhidjeb T., Kruger M. A standardized suprapubic bottom-to-up approach in robotic right colectomy: technical and oncological advances for complete mesocolic excision (CME) // *BMC Surg*. 2019. Vol. 19, № 1. P. 72.
139. Scott N. W., Fayers P. M., Aaronson N. K. EORTC QLQ-C30 Reference Values. Second edition. Brussels, Belgium: EORTC Quality of Life Group, 2008. 427 p.
140. Scott N. W., Bjordal K. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Third edition. Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, 2001. 73 p.
141. Shin J. W., Amar A. H., Kim S. H., Kwak J. M., Baek S. J., Cho J. S., Kim J. Complete mesocolic excision with D3 lymph node dissection in laparoscopic colectomy for stages II and III colon cancer: long-term oncologic outcomes in 168 patients // *Tech Coloproctol*. 2014. Vol. 18, № 9. P. 795-803.
142. Siani L. M., Garulli G. The importance of the mesofascial interface in complete mesocolic excision // *Surgeon*. 2017. Vol. 15, № 4. P. 240-249.
143. Siani L. M., Pulica C. Laparoscopic complete mesocolic excision with central vascular ligation in right colon cancer: Long-term oncologic outcome between mesocolic and non-mesocolic planes of surgery // *Scand J Surg*. 2015. Vol. 104, № 4. P. 219-226.
144. Siani L. M., Pulica C. Stage I-IIIc right colonic cancer treated with complete mesocolic excision and central vascular ligation: quality of surgical specimen and long term oncologic outcome according to the plane of surgery // *Minerva Chir*. 2014. Vol. 69, № 4. P. 199-208.

145. Sobin L. H., Gospodarowicz M. K., Wittekind C. International Union Against Cancer TNM Classification of Malignant Tumours. 7th edition. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2009. 336 p.
146. Sondenaa K., Quirke P., Hohenberger W., Sugihara K., Kobayashi H., Kessler H., Brown G., Tudyka V., D'Hoore A., Kennedy R. H., West N. P., Kim S. H., Heald R., Storli K. E., Nesbakken A., Moran B. The rationale behind complete mesocolic excision (CME) and a central vascular ligation for colon cancer in open and laparoscopic surgery : proceedings of a consensus conference // *Int J Colorectal Dis.* 2014. Vol. 29, № 4. P. 419-428.
147. Spasojevic M., Stimec B. V., Dyrbekk A. P., Tepavcevic Z., Edwin B., Bakka A., Ignjatovic D. Lymph node distribution in the d3 area of the right mesocolon: implications for an anatomically correct cancer resection. A postmortem study // *Dis Colon Rectum.* 2013. Vol. 56, № 12. P. 1381-1387.
148. Spasojevic M., Stimec B. V., Gronvold L. B., Nesgaard J. M., Edwin B., Ignjatovic D. The anatomical and surgical consequences of right colectomy for cancer // *Dis Colon Rectum.* 2011. Vol. 54, № 12. P. 1503-1509.
149. Storli K., Sondenaa K., Furnes B., Leh S., Nesvik I., Bru T., Gudlaugsson E., Bukholm I., Norheim-Andersen S., Eide G. Improved lymph node harvest from resected colon cancer specimens did not cause upstaging from TNM stage II to III // *World J Surg.* 2011. Vol. 35, № 12. P. 2796-2803.
150. Storli K., Lindboe C. F., Kristoffersen C., Kleiven K., Sondenaa K. Lymph node harvest in colon cancer specimens depends on tumour factors, patients and doctors, but foremost on specimen handling // *Apmis.* 2011. Vol. 119, № 2. P. 127-134.
151. Storli K. E., Sondenaa K., Bukholm I. R., Nesvik I., Bru T., Furnes B., Hjelmeland B., Iversen K. B., Eide G. E. Overall survival after resection for colon cancer in a national cohort study was adversely affected by TNM stage, lymph node ratio, gender, and old age // *Int J Colorectal Dis.* 2011. Vol. 26, № 10. P. 1299-1307.
152. Storli K. E., Sondenaa K., Furnes B., Eide G. E. Outcome after introduction of complete mesocolic excision for colon cancer is similar for open and laparoscopic surgical treatments // *Dig Surg.* 2013. Vol. 30, № 4-6. P. 317-327.

153. Storli K. E., Sondena K., Furnes B., Nesvik I., Gudlaugsson E., Bukholm I., Eide G. E. Short term results of complete (D3) vs. standard (D2) mesenteric excision in colon cancer shows improved outcome of complete mesenteric excision in patients with TNM stages I-II // *Tech Coloproctol.* 2014. Vol. 18, № 6. P. 557-564.
154. Sun Y. W., Chi P., Lin H. M., Lu X. R., Huang Y., Xu Z. B., Huang S. H. Comparison of efficacy between laparoscopic versus open complete mesocolic excision for colon cancer // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2012. Vol. 15, № 1. P. 24-27.
155. Tagliacozzo S., Accordino M., Tocchi A. Extended lymphadenectomy during resection of cancer of the right colon // *Eur J Surg.* 1994. Vol. 160, № 3. P. 179-181.
156. Takemasa I., Uemura M., Nishimura J., Mizushima T., Yamamoto H., Ikeda M., Sekimoto M., Doki Y., Mori M. Feasibility of single-site laparoscopic colectomy with complete mesocolic excision for colon cancer: a prospective case-control comparison // *Surg Endosc.* 2014. Vol. 28, № 4. P. 1110-1118.
157. Tan K. Y., Kawamura Y. J., Mizokami K., Sasaki J., Tsujinaka S., Maeda T., Nobuki M., Konishi F. Distribution of the first metastatic lymph node in colon cancer and its clinical significance // *Colorectal Dis.* 2010. Vol. 12, № 1. P. 44-47.
158. Tanis P. J. H., R.; Bemelman, W. A. Commentary on 'Complete mesocolic excision (CME) in right sided colon cancer does not increase severe short term postoperative adverse events' // *Colorectal Dis.* 2018. Vol. 20, № 5. P. 389-390.
159. Taranu T., Taranu T., Varlam H., Marta G. M., Antohe D. S. The arterial system of the greater omentum // *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 1998. Vol. 102, № 1-2. P. 139-142.
160. Temesi R., Sikorszki L., Bezsilla J., Botos A., Kovacs J., Tihanyi T. Impact of positive intraabdominal lavage cytology on the long-term prognosis of colorectal cancer patients // *World J Surg.* 2012. Vol. 36, № 11. P. 2714-2721.
161. The 2017 and 2015 European Society of Coloproctology (ESCP) collaborating groups. The impact of conversion on the risk of major complication following laparoscopic colonic surgery: an international, multicentre prospective audit // *Colorectal Dis.* 2018. Vol. 20 Suppl 6. P. 69-89.

162. Thorsen Y., Stimec B. V., Lindstrom J. C., Nesgaard J. M., Oresland T., Ignjatovic D. Bowel Motility After Injury to the Superior Mesenteric Plexus During D3 Extended Mesenterectomy // *J Surg Res.* 2019. Vol. 239. P. 115-124.
163. Thorsen Y., Stimec B., Andersen S. N., Lindstrom J. C., Pfeffer F., Oresland T., Ignjatovic D. Bowel function and quality of life after superior mesenteric nerve plexus transection in right colectomy with D3 extended mesenterectomy // *Tech Coloproctol.* 2016. Vol. 20, № 7. P. 445-453.
164. Titu L. V., Nicholson A. A., Hartley J. E., Breen D. J., Monson J. R. Routine follow-up by magnetic resonance imaging does not improve detection of resectable local recurrences from colorectal cancer // *Ann Surg.* 2006. Vol. 243, № 3. P. 348-352.
165. Titu L. V., Tweedle E., Rooney P. S. High tie of the inferior mesenteric artery in curative surgery for left colonic and rectal cancers: a systematic review // *Dig Surg.* 2008. Vol. 25, № 2. P. 148-157.
166. Titu L. V., Breen D. J., Nicholson A. A., Hartley J., Monson J. R. Is routine magnetic resonance imaging justified for the early detection of resectable liver metastases from colorectal cancer? // *Dis Colon Rectum.* 2006. Vol. 49, № 6. P. 810-815.
167. Toldt C. *An Atlas of Human Anatomy for Students and Physicians, Revised edition.* New York: Rebman Company, 1919. 407 p.
168. Toyota S., Ohta H., Anazawa S. Rationale for extent of lymph node dissection for right colon cancer // *Dis Colon Rectum.* 1995. Vol. 38, № 7. P. 705-711.
169. Tsai H. L., Lu C. Y., Hsieh J. S., Wu D. C., Jan C. M., Chai C. Y., Chu K. S., Chan H. M., Wang J. Y. The prognostic significance of total lymph node harvest in patients with T2-4N0M0 colorectal cancer // *J Gastrointest Surg.* 2007. Vol. 11, № 5. P. 660-665.
170. Ueno H., Shirouzu K., Shimazaki H., Kawachi H., Eishi Y., Ajioka Y., Okuno K., Yamada K., Sato T., Kusumi T., Kushima R., Ikegami M., Kojima M., Ochiai A., Murata A., Akagi Y., Nakamura T., Sugihara K. Histogenesis and prognostic value of myenteric spread in colorectal cancer: a Japanese multi-institutional study // *J Gastroenterol.* 2014. Vol. 49, № 3. P. 400-407.
171. Ueno H., Shirouzu K., Eishi Y., Yamada K., Kusumi T., Kushima R., Ikegami M., Murata A., Okuno K., Sato T., Ajioka Y., Ochiai A., Shimazaki H., Nakamura T.,



Kawachi H., Kojima M., Akagi Y., Sugihara K. Characterization of perineural invasion as a component of colorectal cancer staging // *Am J Surg Pathol*. 2013. Vol. 37, № 10. P. 1542-1549.

172. Wang C., Gao Z., Shen K., Shen Z., Jiang K., Liang B., Yin M., Yang X., Wang S., Ye Y. Safety, quality and effect of complete mesocolic excision vs non-complete mesocolic excision in patients with colon cancer: a systemic review and meta-analysis // *Colorectal Dis*. 2017. Vol. 19, № 11. P. 962-972.

173. Watanabe T., Itabashi M., Shimada Y., Tanaka S., Ito Y., Ajioka Y., Hamaguchi T., Hyodo I., Igarashi M., Ishida H., Ishihara S., Ishiguro M., Kanemitsu Y., Kokudo N., Muro K., Ochiai A., Oguchi M., Ohkura Y., Saito Y., Sakai Y., Ueno H., Yoshino T., Boku N., Fujimori T., Koinuma N., Morita T., Nishimura G., Sakata Y., Takahashi K., Tsuruta O., Yamaguchi T., Yoshida M., Yamaguchi N., Kotake K., Sugihara K., Japanese Society for Cancer of the C., Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer // *Int J Clin Oncol*. 2015. Vol. 20, № 2. P. 207-239.

174. Watanabe T., Muro K., Ajioka Y., Hashiguchi Y., Ito Y., Saito Y., Hamaguchi T., Ishida H., Ishiguro M., Ishihara S., Kanemitsu Y., Kawano H., Kinugasa Y., Kokudo N., Murofushi K., Nakajima T., Oka S., Sakai Y., Tsuji A., Uehara K., Ueno H., Yamazaki K., Yoshida M., Yoshino T., Boku N., Fujimori T., Itabashi M., Koinuma N., Morita T., Nishimura G., Sakata Y., Shimada Y., Takahashi K., Tanaka S., Tsuruta O., Yamaguchi T., Yamaguchi N., Tanaka T., Kotake K., Sugihara K. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer // *Int J Clin Oncol*. 2018. Vol. 23, № 1. P. 1-34.

175. West N. P., Kobayashi H., Takahashi K., Perrakis A., Weber K., Hohenberger W., Sugihara K., Quirke P. Understanding optimal colonic cancer surgery: comparison of Japanese D3 resection and European complete mesocolic excision with central vascular ligation // *J Clin Oncol*. 2012. Vol. 30, № 15. P. 1763-1769.

176. West N. P., Kennedy R. H., Magro T., Luglio G., Sala S., Jenkins J. T., Quirke P. Morphometric analysis and lymph node yield in laparoscopic complete mesocolic

excision performed by supervised trainees // *Br J Surg*. 2014. Vol. 101, № 11. P. 1460-1467.

177. West N. P., Sutton K. M., Ingeholm P., Hagemann-Madsen R. H., Hohenberger W., Quirke P. Improving the quality of colon cancer surgery through a surgical education program // *Dis Colon Rectum*. 2010. Vol. 53, № 12. P. 1594-1603.

178. West N. P., Hohenberger W., Weber K., Perrakis A., Finan P. J., Quirke P. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon // *J Clin Oncol*. 2010. Vol. 28, № 2. P. 272-278.

179. West N. P., Morris E. J., Rotimi O., Cairns A., Finan P. J., Quirke P. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study // *Lancet Oncol*. 2008. Vol. 9, № 9. P. 857-865.

180. Whelan R. L. Open versus laparoscopy assisted colectomy // *Lancet*. 2003. Vol. 361, № 9351. P. 75-76.

181. Willaert W., Cosyns S., Ceelen W. Biology-Based Surgery: The Extent of Lymphadenectomy in Cancer of the Colon // *Eur Surg Res*. 2018. Vol. 59, № 5-6. P. 371-379.

182. Willaert W., Mareel M., Van De Putte D., Van Nieuwenhove Y., Pattyn P., Ceelen W. Lymphatic spread, nodal count and the extent of lymphadenectomy in cancer of the colon // *Cancer Treat Rev*. 2014. Vol. 40, № 3. P. 405-413.

183. Willaert W., Ceelen W. Extent of surgery in cancer of the colon: is more better? // *World J Gastroenterol*. 2015. Vol. 21, № 1. P. 132-138.

184. Wong S. L., Ji H., Hollenbeck B. K., Morris A. M., Baser O., Birkmeyer J. D. Hospital lymph node examination rates and survival after resection for colon cancer // *Jama*. 2007. Vol. 298, № 18. P. 2149-2154.

185. Yada H., Sawai K., Taniguchi H., Hoshima M., Katoh M., Takahashi T. Analysis of vascular anatomy and lymph node metastases warrants radical segmental bowel resection for colon cancer // *World J Surg*. 1997. Vol. 21, № 1. P. 109-115.

186. Yamamoto S., Inomata M., Katayama H., Mizusawa J., Etoh T., Konishi F., Sugihara K., Watanabe M., Moriya Y., Kitano S. Short-term surgical outcomes from a randomized

controlled trial to evaluate laparoscopic and open D3 dissection for stage II/III colon cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0404 // *Ann Surg.* 2014. Vol. 260, № 1. P. 23-30.

187. Yamaoka Y., Kinugasa Y., Shiomi A., Yamaguchi T., Kagawa H., Yamakawa Y., Furutani A., Manabe S. The distribution of lymph node metastases and their size in colon cancer // *Langenbecks Arch Surg.* 2017. Vol. 402, № 8. P. 1213-1221.

188. Yao H. W., Liu Y. H. Re-examination of the standardization of colon cancer surgery // *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2013. Vol. 1, № 2. P. 113-118.

189. Yeom S. S., Lee S. Y., Kim C. H., Kim H. R., Kim Y. J. The prognostic effect of adjuvant chemotherapy in the colon cancer patients with solitary lymph node metastasis // *Int J Colorectal Dis.* 2019. Vol. 34, № 8. P. 1483-1490.

190. Yi X., Li H., Lu X., Wan J., Diao D. "Caudal-to-cranial" plus "artery first" technique with beyond D3 lymph node dissection on the right midline of the superior mesenteric artery for the treatment of right colon cancer: is it more in line with the principle of oncology? // *Surg Endosc.* 2019.10.1007/s00464-019-07171-5.

191. Yozgatli T. K., Aytac E., Ozben V., Bayram O., Gurbuz B., Baca B., Balik E., Hamzaoglu I., Karahasanoglu T., Bugra D. Robotic Complete Mesocolic Excision Versus Conventional Laparoscopic Hemicolectomy for Right-Sided Colon Cancer // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2019.10.1089/lap.2018.0348.

192. Zhao L. Y., Chi P., Ding W. X., Huang S. R., Zhang S. F., Pan K., Hu Y. F., Liu H., Li G. X. Laparoscopic vs open extended right hemicolectomy for colon cancer // *World J Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, № 24. P. 7926-7932.

193. Zheng M., Ma J., Fingerhut A., Adamina M. P., Atroschenko A., Bergamaschi R., Berho M., Boni L., Chadi S. A., Chen W. T., Delaney C. P., Dapri G., Khatkov I. E., Kim N. K., Kim S. H., Karachun A., Lomanto D., MacRae H., Milone M., Morino M., Remzi F. H., Uranues S., Watanabe M., S. W. Complete mesocolic excision for colonic cancer: Society for Translational Medicine expert consensus statement. // *Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery.* 2018. Vol. 3, № 68. P. 16.

194. Zou L., Xiong W., Mo D., He Y., Li H., Tan P., Wang W., Wan J. Laparoscopic Radical Extended Right Hemicolectomy Using a Caudal-to-Cranial Approach // Ann Surg Oncol. 2016. Vol. 23, № 8. P. 2562-2563.

**ПРИЛОЖЕНИЕ****Список иллюстративного материала**

Рисунок 1 — Система нумерации групп лимфатических узлов по JSCCR [174]...	17
Рисунок 2 — Уровни лимфооттока в рамках параколического коллектора [157].	18
Рисунок 3 — Частота метастатического поражения параколических лимфатических узлов [67].....	18
Рисунок 4 — Изменения синтопии брыжейки толстой кишки в процессе эмбриогенеза [7].....	24
Рисунок 5 — Схема поворота кишки [7] .....	25
Рисунок 6 — Препараты с размеченными группами лимфатических узлов .....	52
Рисунок 7 — Примеры уровней обработки магистральных артерий в зависимости от уровня лимфодиссекции.....	53
Рисунок 8 — Схема обследования и лечения пациентов в рамках исследования .	61

### Список таблиц

Таблица 1 — Характеристика пациентов .....	62
Таблица 2 — Наличие осложнений основного заболевания в зависимости от локализации первичной опухоли .....	64
Таблица 3 — Корреляция (определение коэффициента корреляции с помощью критерия ранговой корреляции Спирмена) между локализацией первичной опухоли, возрастно-половыми характеристиками и осложнениями .....	65
Таблица 4 — Общая характеристика нежелательных явлений в течение 30 дней после операции в зависимости от объема лимфодиссекции .....	67
Таблица 5 — Общая характеристика структуры нежелательных явлений в течение 30 дней после операции в зависимости от объема лимфодиссекции .....	68
Таблица 6 — Нежелательные явления, зарегистрированные в течение 30 дней после операции, в зависимости от объема лимфодиссекции .....	70
Таблица 7 — Общая характеристика нежелательных явлений в течение 30 дней после операции в зависимости от вида операции и объема лимфодиссекции (ITT) .....	78
Таблица 8 — Общая характеристика нежелательных явлений в течение 30 дней после операции в зависимости от вида операции и объема лимфодиссекции (PP)	79
Таблица 9 — Отношение рисков возникновения нежелательных явлений в результате выполнения D3 лимфодиссекции по сравнению с D2 (ITT) .....	80
Таблица 10 — Отношение рисков возникновения нежелательных явлений в результате выполнения D3 лимфодиссекции по сравнению с D2 (PP) .....	81
Таблица 11 — Оценка влияния демографических и интраоперационных факторов на вероятность возникновения нежелательных явлений .....	83
Таблица 12 — Оценка влияния демографических и интраоперационных факторов на вероятность возникновения нагноения послеоперационной раны .....	85

Таблица 13 — Распределение частот послеоперационных осложнений по видам операции .....	88
Таблица 14 — Оперативное лечение и течение послеоперационного периода .....	89
Таблица 15 — Основные суррогаты выполнения D2 и D3 лимфодиссекций в зависимости от вида операции .....	91
Таблица 16 — Общая характеристика нежелательных явлений в течение 30 дней после операции в зависимости от доступа .....	94
Таблица 17 — Отношение рисков возникновения нежелательных явлений в зависимости от оперативного доступа.....	95
Таблица 18 — Варианты участия зарегистрированного хирурга .....	95
Таблица 19 — Течение послеоперационного периода в зависимости от объема лимфодиссекции .....	97
Таблица 20 — Течение послеоперационного периода в зависимости от оперативного доступа.....	97
Таблица 21 — Общая характеристика качества удаленных препаратов.....	99
Таблица 22 — Характеристики удаленного препарата в зависимости вида операции (ITT).....	101
Таблица 23 — Характеристики удаленного препарата в зависимости вида операции (PP) .....	103
Таблица 24 — Среднее количество обнаруживаемых лимфатических узлов различных групп в зависимости от локализации первичной опухоли .....	106
Таблица 25 — Частота поражения различных групп лимфатических узлов в зависимости от локализации первичной опухоли .....	107
Таблица 26 — Корреляция (Критерий ранговой корреляции Спирмена) между основными патоморфологическими характеристиками опухоли.....	109
Таблица 27 — Частота поражения регионарных лимфатических узлов в зависимости от глубины инвазии опухоли.....	110

Таблица 28 — Качество жизни пациентов, в зависимости от перенесенного объема лимфодиссекции .....	111
Таблица 29 — Изменение качества жизни пациентов после операции в зависимости от перенесенного объема лимфодиссекции .....	114