

# Отдаленные результаты лечения рака правой половины ободочной кишки с применением мезоколонэктомии и Д3-лимфодиссекции

С. К. Ефетов<sup>1</sup>, И. А. Тулина<sup>1</sup>, А. Ю. Кравченко<sup>1</sup>, Д. Н. Федоров<sup>2</sup>,  
С. В. Ефетов<sup>3</sup>, П. В. Царьков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава РФ, кафедра колопроктологии и эндоскопической хирургии

<sup>2</sup>Российский научный центр хирургии им. Б. В. Петровского РАМН

<sup>3</sup>Крымское республиканское учреждение «Онкологический клинический диспансер им. В. М. Ефетова», отделение колопроктологии, г. Симферополь

## Long-term results of treatment of right-sided colon cancer with mesocolic excision and D3-lymph node dissection

S.K. Efetov<sup>1</sup>, I.A. Tulina<sup>1</sup>, A.Yu. Kravchenko<sup>1</sup>, D.N. Fedorov<sup>2</sup>, S.V. Efetov<sup>3</sup>, P.V. Tsarkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chair of coloproctology and endoscopic surgery. State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

<sup>2</sup>Petrovsky National Research Center of Surgery of Russian Academy of Medical Science

<sup>3</sup>Crimea republic institution «Oncologic clinical dispensary n. a. V.M. Efetov», department of coloproctology, Simferopol

**Цель исследования.** Оценить эффективность Д3-лимфодиссекции с мезоколонэктомией в сравнении со стандартной хирургической техникой правосторонней гемиколэктомии при раке правой половины ободочной кишки в отдаленном периоде.

**Материал и методы.** Проведен сравнительный анализ отдаленных результатов лечения рака правой половины ободочной кишки I–III стадий с применением Д2- и Д3-лимфодиссекции. Традиционная правосторонняя гемиколэктомия с Д2-лимфодиссекцией была выполнена 132 пациентам (контрольная группа). Больные после правосторонней гемиколэктомии с Д3-лимфодиссекцией, мезоколонэктомией и соблюдением принципов «no-touch» были включены в исследуемую группу ( $n=64$ ). Группы были сравнимы по демографическим и клиническим характеристикам, а также по распространенности опухолевого процесса.

**Результаты.** Между контрольной и исследуемой группами были выявлены значимые различия в общей кумулятивной 5-летней выживаемости (69 и 86% соответственно,  $p=0,043$ ) и 5-летней кан-

**Aim of investigation.** To estimate efficacy of D3-lymph node dissection with mesocolic excision in comparison to standard surgical technique of right hemicolectomy for right colon cancer in long-term terms.

**Methods.** Comparative analysis of the long-term results of treatment of right colon cancer at I–III stages with D2- and D3-lymph node dissections was carried out. Traditional right hemicolectomy with D2-lymph node dissection was applied in 132 patients (control group). Patients after right hemicolectomy with D3-lymph node dissection, mesocolic excision with «no-touch» principles have been included to the main group ( $n=64$ ). Groups were comparable by demographic and clinical features, and also by stage of local neoplastic spread.

**Results.** Significant differences in general cumulative 5-years survival rate (69 and 86% respectively,  $p=0,043$ ) and 5-years cancer-specific survival rate (91 and 71% respectively,  $p=0,014$ ) have been revealed between control and main groups. Among patients with involved lymph nodes (III stage) overall 5-years survival

Ефетов Сергей Константинович — кафедра колопроктологии и эндоскопической хирургии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: efetov@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Yefetov Sergey K. — Chair of coloproctology and endoscopic surgery, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: efetov@mail.ru, 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

церспецифичной выживаемости (91 и 71% соответственно,  $p=0,014$ ). Среди пациентов с пораженными лимфоузлами (III стадия) общая 5-летняя выживаемость после стандартной операции (58%) хуже, чем после правосторонней гемиколэктомии с Д3-лимфодиссекцией (83%,  $p=0,042$ ). У пациентов с Д2-лимфодиссекцией поражение регионарных лимфатических узлов является достоверным прогностическим фактором, ухудшающим общую 5-летнюю выживаемость ( $p=0,039$ ), в то время как при выполнении Д3-лимфодиссекции этот фактор не оказывает влияния на прогноз ( $p=0,535$ ).

**Заключение.** При раке правой половины ободочной кишки I–III стадий выполнение Д3-лимфодиссекции является значимым фактором, достоверно улучшающим общую 5-летнюю выживаемость. Расширенная лимфодиссекция является фактором, нивелирующим отрицательное влияние на прогноз метастатического поражения лимфатических узлов, которое может реализовываться за счет профилактики развития местного лимфогенного рецидива опухоли.

**Ключевые слова:** рак ободочной кишки, мезоколонэктомия, Д3-лимфодиссекция, отдаленные результаты.

Особенности развития, анатомии, физиологии и генетики правой половины ободочной кишки позволяют рассматривать ее злокачественное поражение как отдельную нозологическую единицу [12, 19, 26]. На этот отдел ободочной кишки приходится более трети случаев колоректального рака [3]. Сохраняющаяся в настоящее время тенденция к росту заболеваемости колоректальным раком [2] делает исследования в этой области особенно актуальными.

Несмотря на широкий спектр онкологических способов воздействия на опухоли, единственным радикальным методом лечения рака ободочной кишки остается хирургический [4]. В течение долгих лет принципы лечения рака правых отделов ободочной кишки не менялись и заключались в выполнении правосторонней гемиколэктомии с перевязкой и пересечением стволов подвздошно-ободочной и правой ободочной артерии в непосредственной близости от места их отхождения от верхней брыжеечной артерии [1, 5].

В России и многих странах западного мира традиционно принято выполнять Д2-лимфодиссекцию [1], в свою очередь на востоке, в частности в Японии, применение Д3-лимфодиссекции уже является стандартным компонентом хирургического лечения рака ободочной кишки [2], кроме этого, единичные исследователи из Европы, опираясь на логическую обоснованность Д3-лимфодиссекции, в последнее время стали сторонниками данной методики для лечения рака толстой кишки [15].

**Целью** исследования являлась оценка эффективности Д3-лимфодиссекции с мезоколонэктомией в сравнении со стандартной хирургической

rate after standard surgery (58%) was worse, than after right hemicolectomy with D3-lymph node dissection (83%,  $p=0,042$ ). In patients with D2-lymph node dissection the involvement of regional lymph nodes was significant prognostic factor deteriorating overall 5-years survival rate ( $p=0,039$ ) while at D3-lymph node dissection this factor had no effect on the prognosis ( $p=0,535$ ).

**Conclusion.** At right colon cancer of I–III stages D3-lymph node dissection is the major factor significantly improving overall 5-years survival rate. Extended lymph node dissection is the factor levelling negative prognostic effect of metastatic lymph node involvement which can be accomplished by prevention of local lymphogenic relapse of tumor.

**Key words:** colon cancer, mesocolic excision, D3-lymph node dissection, long-term results.

техникой правосторонней гемиколэктомии при раке правой половины ободочной кишки.

## Материал и методы исследования

Настоящее исследование является ретроспективно-проспективным, сравнительным. Для анализа выбраны больные раком правой половины ободочной кишки I–III стадий, которым была выполнена резекционная операция с радикальными намерениями. К опухолям правой половины ободочной кишки относили новообразования, локализованные в слепой, восходящей ободочной кишке, а также в печеночном изгибе и правой половине поперечной ободочной кишки.

В первую группу сравнения вошли больные, находившиеся на лечении в проктологическом отделении Крымского республиканского учреждения «Онкологический клинический диспансер» (Украина, г. Симферополь) с 2002 по 2006 г. Вторую группу составили пациенты, оперированные в отделении колопроктологии и хирургии тазового дна РНЦХ им. Б.В. Петровского РАМН (Россия, г. Москва) с 2006 по 2012 г. Набор больных во вторую группу осуществляли в проспективном порядке, используя материалы проспективно собираемой базы данных. В первую группу пациентов отбирали ретроспективно по материалам архивных историй болезней.

## Хирургическая техника

Отличительными особенностями традиционной правосторонней гемиколэктомии, выполняемой у пациентов первой группы, являются:

— последовательность этапов операции, не соответствующая принципам «no-touch» («не трогай» опухоль): 1) мобилизация кишки с опухолью и брыжейкой, 2) пересечение сосудов, 3) пересечение кишки проксимальнее и дистальнее опухоли, 4) удаление препарата;

— выполнение Д2-лимфодиссекции с перевязкой и пересечением сосудистых структур на неопределенном уровне по отношению к их основанию;

— при отделении ободочной кишки и брыжейки от забрюшинного пространства целостности мезоколональной фасции не придается особого значения.

Во второй группе пациентов хирургическое вмешательство выполнялось согласно принципам «no-touch», а также с расширенной лимфодиссекцией и мезоколонэктомией:

— последовательность оперативных приемов, соответствующая технике «no-touch» [24]: 1) выполнение лимфодиссекции и пересечение питающих сосудов, 2) пересечение кишки проксимальнее и дистальнее опухоли, 3) мобилизация брыжейки ободочной кишки с опухолью, 4) удаление препарата;

— выполнение Д3-лимфодиссекции со скелетизацией верхней брыжеечной вены и пересечением сосудистых структур у их основания;

— сохранение целостности мезоколической фасции при мобилизации и отделении правой половины ободочной кишки.

Подробное описание техники операции было опубликовано нами ранее [6].

В послеоперационном периоде пациентам с III стадией и II стадией высокого риска рекомендовали проведение химиотерапии с применением препаратов группы фторпиримидинов. Окончательное решение о химиотерапевтическом лечении принималось онкологом по месту жительства.

### Патоморфологическое исследование

Удаленный материал отправляли для патоморфологического и гистологического исследований, которые проводились по стандартному протоколу в первой группе и по расширенному протоколу во второй группе. При этом расширенный протокол подразумевал кроме стандартно оцениваемых параметров (степень дифференцировки и роста опухоли в пределах кишечной стенки, поражение лимфатического узлов метастазами) определение циркулярной границы резекции и целостности мезоколической фасции [10, 25].

### Оценка непосредственных и отдаленных результатов

Ранним послеоперационным периодом считали первые 30 суток после операции. Время с 31-х суток и до последнего дня наблюдения определя-

ли как отдаленный послеоперационный период. Среди параметров отдаленного послеоперационного периода оценивали: число летальных исходов, частоту рецидивирования опухоли, показатели общей и безрецидивной кумулятивной и истинной выживаемости. Также проведен унивариантный анализ влияния различных факторов на кумулятивную общую 5-летнюю выживаемость.

### Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США). Для статистической обработки количественных параметров использовали *t*-критерий Стьюдента, при сравнении категориальных значений — точный тест Фишера. Выживаемость рассчитывали по методу Каплана—Майера. Сравнение графиков выживаемости проводили с помощью логарифмического рангового (log-rank) критерия. Унивариантный анализ выполняли методом сравнения кривых выживаемости с учетом значимости различий при log-rank  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Всего для участия в исследовании отобраны 196 пациентов, из них 132 вошли в первую группу и 64 — во вторую. Характеристика больных обеих групп представлена в табл. 1, статистически значимых различий между ними по полу, возрасту, стадии заболевания и морфологическому типу опухоли не выявлено. Учитывая незначительное число пациентов с I стадией рака в обеих группах, больные с I и II стадиями были объединены.

В случае местно распространенного характера новообразования приходилось расширять объем оперативного вмешательства для достижения отрицательных (без опухолевого роста) границ резекции. Всего выполнено 9 комбинированных вмешательств в исследуемой группе и 19 — в контрольной. По характеру дополнительно резецируемых органов в двух группах значимых различий не найдено.

В основной группе у 37 пациентов не было выявлено измененных лимфатических узлов (стадия N0), а лимфоузлы с метастазами обнаружены у 27 больных (стадия N1). В то же время после стандартной правосторонней гемиколэктомии пациентов без метастазов в лимфоузлах было 83, а с метастазами — 49. Среднее количество удаленных и исследованных лимфоузлов во второй группе составило  $25 \pm 4$ .

Летальность в раннем послеоперационном периоде была одинакова в обеих группах (1,5%). У 2 больных первой группы смерть наступила от осложнений лечения (сердечно-сосудистая недостаточность и перитонит вследствие несостоятельности анастомоза). Один пациент второй группы умер на фоне нарастающей полиорганной недоста-

Таблица 1

## Сравнительная характеристика пациентов обеих групп

| Критерий                                                                      | Группа       |    |               |    | p     |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------|----|---------------|----|-------|
|                                                                               | вторая, n=64 |    | первая, n=132 |    |       |
|                                                                               | Абс. число   | %  | Абс. число    | %  |       |
| Демографические характеристики                                                |              |    |               |    |       |
| Мужской пол                                                                   | 33           | 52 | 53            | 40 | 0,133 |
| Женский пол                                                                   | 31           | 48 | 79            | 60 | 0,133 |
| Возраст (среднее ± статистическое отклонение)                                 | 62±2         | —  | 64±1          | —  | 0,378 |
| Локализация первичного опухолевого очага                                      |              |    |               |    |       |
| Слепая кишка и восходящая ободочная кишка                                     | 51           | 80 | 93            | 71 | 0,173 |
| Печеночный изгиб ободочной кишки и правая половина поперечной ободочной кишки | 13           | 20 | 39            | 29 | 0,173 |
| Клиническая стадия                                                            |              |    |               |    |       |
| I—II                                                                          | 37           | 58 | 83            | 63 | 0,493 |
| III                                                                           | 27           | 42 | 49            | 37 | 0,493 |
| Степень дифференцировки опухоли                                               |              |    |               |    |       |
| Высокодифференцированная                                                      | 4            | 7  | 8             | 6  | 0,820 |
| Умереннодифференцированная                                                    | 39           | 73 | 98            | 74 | 0,779 |
| Низкодифференцированная                                                       | 11           | 20 | 26            | 20 | 0,914 |
| Характер комбинированного вмешательства                                       |              |    |               |    |       |
| Резекция забрюшинной клетчатки                                                | 3            | 5  | 5             | 4  | 0,766 |
| Резекция двенадцатиперстной кишки                                             | 2            | 3  | 1             | 1  | 0,223 |
| Резекция подвздошной кишки                                                    | 1            | 2  | 2             | 2  | 0,957 |
| Резекция правой доли печени                                                   | 1            | 2  | 2             | 2  | 0,957 |
| Аднексэктомия справа                                                          | 0            | 0  | 1             | 1  | 0,474 |
| Резекция передней брюшной стенки                                              | 2            | 3  | 8             | 6  | 0,585 |
| Адьювантное лечение                                                           |              |    |               |    |       |
| Проводилась химиотерапия                                                      | 9            | 14 | 10            | 8  | 0,144 |
| Химиотерапия не проводилась                                                   | 55           | 86 | 122           | 92 | 0,144 |

точности из-за несостоятельности анастомоза. Эти пациенты были исключены из анализа отдаленных послеоперационных результатов.

В отдаленном послеоперационном периоде среди больных контрольной группы было прослежено 121 из 130 (93%). В различные сроки после операции 9 человек (7%) выбыли из наблюдения по причине смены места жительства. Минимальный срок прослеженности составил 82 мес, максимальный — 129 мес, медиана прослеженности — 89 мес. Во второй группе в отдаленном периоде прослежены все пациенты, срок прослеженности находился в пределах от 3 до 80 мес, медиана — 33 мес.

Адьювантное химиотерапевтическое лечение получили 10 пациентов первой группы (20% от числа лиц с III стадией опухоли) и 9 пациентов второй группы (33% от числа пациентов с III стадией заболевания) —  $p=0,212$ . Во многих наблюдениях в проведении адьювантного лечения было отказано по различным причинам (возраст, сопутствующие заболевания и т. д.).

За весь период наблюдения зафиксировано 49 случаев смерти в первой группе и 8 — во второй (табл. 2). Летальные исходы, обусловленные распространением опухолевого процесса, значительно преобладали у перенесших стандартное хирургическое вмешательство ( $p=0,031$ ).

Во второй группе у 4 больных диагностирован возврат заболевания. У одного пациента через 5,5 года после операции обнаружен лимфогенный рецидив в парааортальной области с канцероматозом брюшины и метастазами в печени, еще у одного через 16 мес выявлены метастатический узел в брыжейке кишки в области анастомоза и метастазы в печени, которые удалось удалить хирургическим методом. В другом наблюдении через 18 мес после хирургического вмешательства был диагностирован местный рецидив в зоне анастомоза и в большом сальнике. Еще у одного пациента через 7 мес после операции на первичном очаге был выявлен метастаз в печени, однако учитывая старческий возраст больного (80 лет), специфиче-

Таблица 2

Причины смерти в отдаленном послеоперационном периоде

| Исследуемый фактор                                       | Группа       |   |               |    | Р     | Всего |
|----------------------------------------------------------|--------------|---|---------------|----|-------|-------|
|                                                          | вторая, n=63 |   | первая, n=130 |    |       |       |
|                                                          | Абс. число   | % | Абс. число    | %  |       |       |
| Смерть, вызванная прогрессированием опухолевого процесса | 4            | 6 | 36            | 28 | 0,031 | 40    |
| Смерть, не связанная с онкологическим процессом          | 4            | 6 | 13            | 10 | 0.593 | 17    |

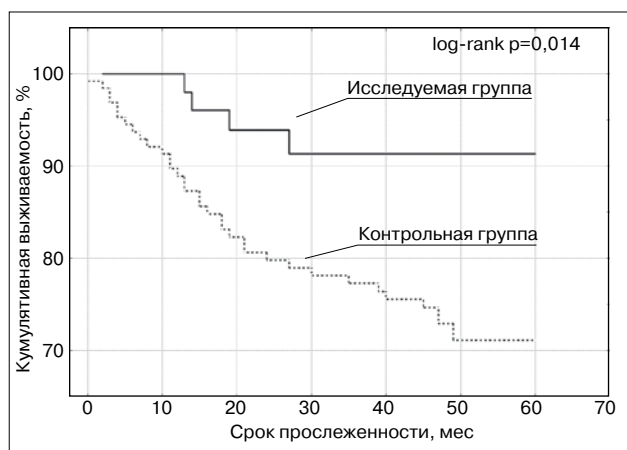


Рис. 1. Кумулятивная канцерспецифичная выживаемость пациентов обеих групп

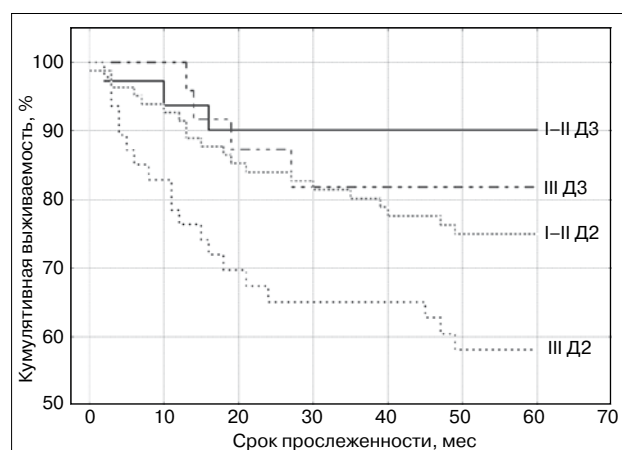


Рис. 2. Общая кумулятивная выживаемость пациентов обеих групп в зависимости от стадии первичной опухоли

ское лечение не проводилось. Первоначально у 3 из этих пациентов установлена III стадия рака и у одного — II стадия.

В группе больных, которым была выполнена традиционная правосторонняя гемиколэктомия, местный рецидив диагностирован у 5 (в двух наблюдениях рецидивный рост опухоли затрагивал двенадцатиперстную кишку, в других двух — рецидивный опухолевый конгломерат находился в области илео-трансверзоанастомоза, еще в одном опухоль обнаружена в правом боковом канале). У 7 человек при жизни выявлены отдаленные метастазы (в трех наблюдениях — в печень, в двух — в кости, в других двух — канцероматоз брюшины). У остальных пациентов, смерть которых была связана с прогрессированием опухолевого процесса, вариант прогрессирования не был зафиксирован. Рецидивы возникали в сроки от 2 до 38 мес, а метастазы — от 2 до 51 мес. У 7 из этих 12 пациентов установлена III стадия рака и у 5 — II стадия при первичном обращении.

При сравнении 5-летней общей кумулятивной выживаемости выявлено, что данный показатель достоверно выше у пациентов второй группы (86,1%) по сравнению с таковым в первой группе (68,8%,  $p=0,043$ ). Аналогичная тенденция отмечается и при оценке 5-летней канцерспецифичной выживаемости (КСВ): 91,2% против 71,2% во второй и первой группах соответственно

( $p=0,014$ ) — рис. 1. При этом при сравнении общей 5-летней выживаемости по стадиям (рис. 2) обнаружено, что у пациентов с I–II стадиями рака статистически значимых различий между группами не имелось ( $p=0,208$ ), а у больных с III стадией в первой группе общая 5-летняя выживаемость была ниже, чем во второй группе ( $p=0,042$ ). Следует отметить, что ход кривых выживаемости, построенных для I–II стадий в первой группе и для III стадии во второй группе в целом совпадал ( $p=0,607$ ) — см. рис. 2. Общая кумулятивная 5-летняя выживаемость пациентов, перенесших стандартное хирургическое вмешательство, достоверно отличалась при I–II стадиях (75%) и III стадии (58%,  $p=0,039$ ). В то же время достоверной разницы у перенесших операцию с расширенной лимфодиссекцией обнаружено не было (90 и 83% при I–II и III стадиях соответственно,  $p=0,535$ ).

Учитывая, что медиана наблюдения второй группы не достигает 3 лет, была рассчитана истинная 1-летняя и 2-летняя общая и канцерспецифичная выживаемость. Истинная 1-летняя КСВ составила 89,8% в первой и 100% во второй группе ( $p=0,023$ ). Для пациентов с I и II стадиями опухоли значимых различий в истинной выживаемости не выявлено (табл. 3).

Для III стадии рака правой половины ободочной кишки обнаружены значимые различия

Таблица 3

Истинная выживаемость пациентов контрольной и исследуемой групп, %

| Оцениваемый параметр                      | Группа |        | Р     |
|-------------------------------------------|--------|--------|-------|
|                                           | вторая | первая |       |
| Все пациенты                              |        |        |       |
| Однолетняя канцерспецифичная выживаемость | 100    | 89,8   | 0,023 |
| Однолетняя общая выживаемость             | 93,9   | 85,8   | 0,151 |
| Двухлетняя канцерспецифичная выживаемость | 92,7   | 80,7   | 0,081 |
| Двухлетняя общая выживаемость             | 82,9   | 76,6   | 0,397 |
| Пациенты с I—II стадиями рака             |        |        |       |
| Однолетняя канцерспецифичная выживаемость | 100    | 93,5   | 0,214 |
| Однолетняя общая выживаемость             | 90,9   | 88,0   | 0,656 |
| Двухлетняя канцерспецифичная выживаемость | 100    | 86,3   | 0,114 |
| Двухлетняя общая выживаемость             | 80,0   | 83,8   | 0,650 |
| Пациенты с III стадией опухоли            |        |        |       |
| Однолетняя канцерспецифичная выживаемость | 100    | 80,4   | 0,010 |
| Однолетняя общая выживаемость             | 100    | 76,1   | 0,020 |
| Двухлетняя канцерспецифичная выживаемость | 85,7   | 68,2   | 0,085 |
| Двухлетняя общая выживаемость             | 85,7   | 63,6   | 0,047 |

Таблица 4

Унивариантный анализ прогностических факторов, влияющих на выживаемость

| Исследуемый фактор        | Группа               |      |                       |      |                      |      |                       |      |                      |       |                       |      |
|---------------------------|----------------------|------|-----------------------|------|----------------------|------|-----------------------|------|----------------------|-------|-----------------------|------|
|                           | общая, n=193         |      |                       |      | первая, n=130        |      |                       |      | вторая, n=63         |       |                       |      |
|                           | 5-летняя<br>ОВ,<br>% | Р    | 2-летняя<br>КСВ,<br>% | Р    | 5-летняя<br>ОВ,<br>% | Р    | 2-летняя<br>КСВ,<br>% | Р    | 5-летняя<br>ОВ,<br>% | Р     | 2-летняя<br>КСВ,<br>% | Р    |
| Стадия:                   |                      |      |                       |      |                      |      |                       |      |                      |       |                       |      |
| I–II                      | 81                   | 0,02 | 90                    | 0,01 | 75                   | 0,04 | 86                    | 0,02 | 90                   | 0,535 | 100                   | 0,06 |
| III                       | 67                   |      | 77                    |      | 58                   |      | 68                    |      | 83                   |       | 85                    |      |
| Вид операции:             |                      |      |                       |      |                      |      |                       |      |                      |       |                       |      |
| ДЗ-лимфодиссекция         | 86                   | 0,04 | 93                    | 0,08 | —                    | —    | —                     | —    | —                    | —     | —                     | —    |
| Д2-лимфодиссекция         | 69                   |      | 81                    |      | —                    | —    | —                     | —    | —                    | —     | —                     | —    |
| Адьювантная химиотерапия: |                      |      |                       |      |                      |      |                       |      |                      |       |                       |      |
| проводилась               | 55                   | 0,19 | 83                    | 0,93 | 50                   | 0,14 | 70                    | 0,44 | 80                   | 0,53  | 100                   | 0,45 |
| не проводилась            | 78                   |      | 85                    |      | 73                   |      | 81                    |      | 93                   | —     | 93                    |      |

**Примечание:** ОВ — общая выживаемость, КСВ — канцерспецифичная выживаемость.

в показателях 1-летней и 2-летней общей выживаемости — 100% против 76,1% и 85,7% против 63,3% в первой и второй группах соответственно и различия 1-летней канцерспецифичной выживаемости — 100% против 80,4% для первой и второй групп соответственно (см. табл. 3).

Унивариантный анализ прогностических факторов (табл. 4) позволил установить, что расширение объема лимфодиссекции служит независимым значимым фактором, улучшающим прогноз: общая 5-летняя кумулятивная выживаемость после операций с ДЗ-лимфодиссекцией, была достоверно выше (86%), чем после стандартного

объема вмешательства (69%,  $p=0,04$ ). Кроме того, выявлено, что проведение химиотерапии не является значимым фактором, влияющим на прогноз заболевания как в общей когорте больных, так и в исследуемых группах. Показано, что поражение лимфатических узлов служит достоверным фактором, ухудшающим как 5-летнюю общую, так и 2-летнюю канцерспецифичную выживаемость в общей когорте больных раком правой половины ободочной кишки. Однако при отдельном анализе влияния этого фактора на выживаемость в группах с различным объемом хирургического вмешательства обнаружено, что при стандартном объеме

оперативного вмешательства (первая группа) метастатическое поражение лимфоузлов является значимым фактором ухудшения выживаемости, в то время как при выполнении расширенного модифицированного объема операции (вторая группа) он теряет свою значимость.

### Обсуждение результатов исследования

История хирургического лечения колоректального рака насчитывает более 120 лет. Несмотря на то, что первая резекция ободочной кишки по поводу рака была выполнена раньше, чем резекция прямой кишки, основные пути развития хирургии прямой и ободочной кишки проходили параллельно. К концу XX века сформировалось определенное устоявшееся представление о технике хирургического лечения рака правых отделов ободочной кишки [1]. Правостороннюю гемиколэктомию чаще всего считают достаточно простым и хорошо отработанным оперативным вмешательством. В ряде клиник именно этот вид операции доверяют выполнять молодым специалистам в ходе их становления в колопроктологии или абдоминальной хирургии. Результаты лечения рака ободочной кишки долгое время оставались на более высоком уровне по сравнению с результатами лечения рака прямой кишки [7, 16].

Однако предложенное британским хирургом В. J. Heald усовершенствование техники оперативного вмешательства при раке прямой кишки в виде выполнения тотальной мезоректумэктомии позволило значительно уменьшить частоту местного рецидивирования (до 4–5%) и увеличить 5-летнюю общую и безрецидивную выживаемость до 68 и 80% соответственно [14, 18].

Благодаря выделению прямой кишки в пределах эмбриональных слоев полностью сохраняется фасциальный покров мезоректальной клетчатки, таким образом минимизируется вероятность оставления параректальных лимфатических узлов и уменьшается риск развития местного рецидива.

На фоне улучшения прогноза лечения рака прямой кишки при использовании современных методов оперирования результаты лечения рака ободочной кишки с применением традиционных подходов оказались значительно хуже [7, 16]. В связи с этим возникла необходимость в усовершенствовании методов хирургического лечения рака ободочной кишки и разработке новых стандартов терапии при опухолях данной локализации.

Для этого постулируемые профессором В. J. Heald принципы лечения рака прямой кишки были перенесены в хирургию рака ободочной кишки. Немецкий хирург W. Hohenberger одним из первых описал технику выделения правой половины ободочной кишки в межфасциальном эмбриональном слое с сохранением целостности

мезоколической фасции и высоким пересечением питающих опухоль сосудов [15]. По сравнению со стандартным хирургическим подходом удаление кишки единым блоком с мезоколической клетчаткой, заключенной в сохранную висцеральную фасцию (мезоколонэктомия), и зонами регионарного лимфооттока по ходу стволов основных сосудов (высокая перевязка или ДЗ-лимфодиссекция) характеризуется достоверно более высоким показателем 5-летней выживаемости больных раком правой половины ободочной кишки — 86% против 69% ( $p=0,04$ ).

Поражение регионарных лимфатических узлов при раке ободочной кишки является доказанным фактором, негативно влияющим на прогноз заболевания [8, 9, 20]. Между тем во многих исследованиях, в том числе популяционных, было продемонстрировано, что чем больше удалено регионарных лимфоузлов, тем лучше выживаемость больных раком ободочной кишки как III [23], так и I–II стадий [22].

Уже на протяжении длительного времени в Японии расширенная лимфодиссекция в объеме ДЗ входит в национальные стандарты хирургического лечения рака ободочной кишки [21]. При раке правой половины ободочной кишки «высокая» перевязка основных толстокишечных ветвей верхних брыжеечных артерии и вены у места их основания позволяет удалить единым блоком с препаратом всю периваскулярную клетчатку с содержащимися в ней лимфатическими узлами. Данный подход может быть обоснован с нескольких позиций.

*Во-первых*, изучение всех регионарных лимфатических узлов делает возможным адекватное стадирование опухолевого процесса и определение дальнейшей тактики адъювантного лечения. Если во время оперативного вмешательства удаляются не все регионарные лимфоузлы (что происходит при Д2-лимфодиссекции), то существует вероятность установления неправильной стадии заболевания. Указанный феномен получил название «миграции стадии» [11]. Он характеризуется тем, что при ограниченной лимфодиссекции патологоанатомическому исследованию подвергаются не все регионарные лимфатические узлы, так как часть из них (в основном апикальные лимфоузлы) остается в организме пациента. Если среди исследованных лимфатических узлов, вошедших в препарат, метастатического поражения не найдено, но опухолевые клетки присутствуют в оставленных лимфоузлах, то стадия заболевания «занижается» и пациент получает неадекватное адъювантное лечение или не получает его вовсе. Соответственно это приводит к неожиданно плохим отдаленным результатам при кажущейся благоприятной «низкой» стадии.

Примером «миграции стадии» может быть продемонстрированное в настоящем исследовании

близкое расположение кривых истинной канцер-специфичной выживаемости у больных раком правой половины ободочной кишки I–II стадий после выполнения Д2-лимфодиссекции и у больных с III стадией опухоли после выполнения Д3-лимфодиссекции. С одной стороны, данный результат свидетельствует о том, что расширенная лимфодиссекция является эффективной мерой воздействия на метастатически пораженные лимфатические узлы. С другой стороны, достаточно низкий показатель 2-летней канцерспецифичной выживаемости (86%) у больных раком правой половины ободочной кишки I–II стадий, перенесших стандартное хирургическое вмешательство, может указывать на «занижение» стадии заболевания вследствие недостаточно тщательного изучения лимфатического аппарата удаленных препаратов.

*Во-вторых*, даже при метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов на макро- или микроуровне логично предположить, что их полное удаление во время выполнения Д3-лимфодиссекции может значительно улучшить прогноз заболевания за счет профилактики развития местного лимфогенного рецидива. В проведенном исследовании объем лимфодиссекции является значимым фактором прогноза: расширение объема операции за счет Д3-лимфодиссекции достоверно улучшает 5-летнюю общую выживаемость. К такому же заключению пришли и немецкие хирурги группы W. Hohenberger [15], которые при проведении мультивариантного анализа установили, что исследование более 28 лимфатических узлов в препарате (что опосредованно свидетельствует о выполнении расширенной Д3-лимфодиссекции) является независимым прогностическим фактором, улучшающим общую 5-летнюю выживаемость.

Необходимо отметить и некоторые ограничения настоящего исследования. Проведенный анализ построен на сравнении двух нерандомизированных групп пациентов, находившихся в разных специализированных клиниках. Для максимально достоверного сравнения двух вариантов лечения идеальным выглядит проведение контролируемо-

го рандомизированного исследования, в котором вид операции для каждого больного выбирается методом «слепой» рандомизации. Однако в условиях продемонстрированной более высокой эффективности Д3-лимфодиссекции по сравнению с Д2-лимфодиссекцией выполнение подобного исследования с этических позиций не представляется возможным.

Более длительный средний период наблюдения за пациентами первой группы по сравнению с пациентами второй группы может негативно сказываться на оценке отдаленных результатов, так как большее число летальных исходов может быть следствием более долгого срока прослеженности, а не особенностей хирургической техники. Для нивелирования этого влияния в дополнение к оценке показателей общей и канцерспецифичной кумулятивной выживаемости был проведен анализ показателей истинной 1-летней и 2-летней выживаемости. Различные результаты лечения больных из двух клиник могут отражать влияние не только специфики хирургической техники, но и других компонентов диагностики и лечения, включая патологоанатомическое исследование удаленного препарата. Между тем выбранная для сравнения клиника является типичным представителем онкологической службы на постсоветском пространстве, и полученные различия демонстрируют, что изменение только хирургической техники способно привести к улучшению онкологических результатов лечения рака правой половины ободочной кишки.

## Заключение

При раке правой половины ободочной кишки I–III стадий выполнение Д3-лимфодиссекции является значимым фактором, достоверно улучшающим общую 5-летнюю выживаемость. Расширенная лимфодиссекция нивелирует отрицательное влияние на прогноз метастатического поражения лимфатических узлов, что может реализовываться за счет профилактики развития местного лимфогенного рецидива опухоли.

## Список литературы

1. Барсуков Ю.А., Кныш В.И. Современные возможности лечения колоректального рака // Практическая онкология. — 2006. — № 2. — С. 7–16.
1. Barsukov Yu.A., Knysh V.I. Modern options of treatment of colorectal cancer // Prakticheskaya onkologiya. — 2006. — N 2. — P. 7–16.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2008 г. // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2010. — Т. 21, № 2 (прил. 1). — С. 52–86.
2. Davydov M.I., Aksel E.M. Incidence of malignant neoplasms in population of Russia and CIS countries in 2008 // Vestn. ROSC im. N.N. Blokhina RAMN. — 2010. — Vol. 21, N 2 (suppl. 1). — P. 52–86.
3. Мартынюк В.В. Рак ободочной кишки (заболеваемость, смертность, факторы риска, скрининг) // Практическая онкология. — 2000. — № 1. — С. 3–9.
3. Martynyuk V.V. Cancer of the colon (morbidity, mortality, risk factors, screening diagnostics) // Prakticheskaya onkologiya. — 2000. — N 1. — P. 3–9.
4. Моисеенко В.М., Орлова Р.В. Адьювантное лечение больных раком ободочной кишки // Практическая онкология. — 2000. — № 1. — С. 19–23.
4. Moiseyenko V.M., Orlova R.V. Adjuvant treatment of patients with colon cancer // Prakticheskaya onkologiya. — 2000. — N 1. — P. 19–23.
5. Симонов Н.Н., Правосудов И.В., Гуляев А.В. и др. Современные принципы хирургического лечения рака

- ободочной кишки // Практическая онкология. — 2000. — № 1. — С. 14–18.
5. *Simonov N. N., Pravosudov I. V., Gulyayev A. V., et al.* Modern principles of surgical treatment of cancer of the colon // *Prakticheskaya onkologiya*. — 2000. — N 1. — С. 14–18.
6. *Царьков П. В., Башанкаев Б. Н., Кравченко А. Ю., Тулина И. А.* Оценка безопасности и эффективности D3-лимфодиссекции в лечении опухолей правой половины толстой кишки // *Креативная хирургия и онкология*. — 2010. — № 4. — С. 15–19.
6. *Tsarkov P. V., Bashankayev B. N., Kravchenko A. Yu., Tulina I. A.* Rating of safety and efficacy of D3-lymph node dissection in treatment of tumors of right-side of the colon // *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya*. — 2010. — N 4. — P. 15–19.
7. *Birgisson H.* et al. Improved survival in cancer of the colon and rectum in Sweden // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2005. — Vol. 31. — P. 845–853.
8. *Chapuis P. H., Dent O. F., Fisher R.* et al. A multivariate analysis of clinical and pathologic variables in prognosis after resection of large bowel cancer // *Br. J. Surg.* — 1985. — Vol. 72. — P. 698–702.
9. *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. — P. 433–441.
10. *Compton C. C.* Updated protocol for the examination of specimens removed from patients with carcinomas of the colon and rectum excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix: a basis for checklists // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2000. — Vol. 124. — P. 1016–1025.
11. *Derwinger K.* et al. Stage migration in colorectal cancer related to improved lymph node assessment // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2007. — Vol. 33 (7). — P. 849–853.
12. *Gervaz P., Bucher P., Morel P.* Two colons-two cancers: paradigm shift and clinical implications // *J. Surg. Oncol.* — 2004. — Vol. 88 (4). — P. 261–266.
13. *Heald R. J.* The «Holy Plane» of rectal surgery // *J. R. Soc. Med.* — 1988. — Vol. 81. — P. 503–508.
14. *Heald R. J.* et al. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997 // *Arch. Surg.* — 1998. — Vol. 133 (8). — P. 894–899.
15. *Hohenberger W.* Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation-technical notes and outcome // *Colorectal Dis.* — 2009. — Vol. 11 (4). — P. 354–364.
16. *Iversen L. H., Norgaard M., Jepsen P.* et al. Trends in colorectal cancer survival in northern Denmark: 1985–2004 // *Colorectal Dis.* — 2007. — Vol. 9. — P. 210–217.
17. *Kanemitsu Y.* et al. D3 lymph node dissection in right hemicolectomy with a no-touch isolation technique in patients with colon cancer // *Dis. Colon Rectum.* — 2013. — Vol. 56 (7). — P. 815–24.
18. *Kapiteijn E., Putter H., van de Velde C. J.* Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in The Netherlands. Cooperative investigators of the Dutch ColoRectal Cancer Group // *Br. J. Surg.* — 2002. — Vol. 89 (9). — P. 1142–1149.
19. *Kluth D., Jaeschke-Melli S., Fiegel H.* The embryology of gut rotation // *Semin. Pediatr. Surg.* — 2003. — Vol. 12 (4). — P. 275–279.
20. *Mammen J. M., James L. E., Molloy M.* et al. The relationship of lymph node dissection and colon cancer survival in the Veterans Affairs Central Cancer Registry // *Am. J. Surg.* — 2007. — Vol. 194. — P. 349–354.
21. *Okuno K.* Surgical treatment for digestive cancer. Current issues — colon cancer // *Dig. Surg.* — 2007. — Vol. 24. — P. 108–114.
22. *Swanson R. S.* et al. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined // *Ann. Surg. Oncol.* — 2003. — Vol. 10 (1). — P. 65–71.
23. *Tang R.* et al. Survival impact of lymph node metastasis in TNM stage III carcinoma of the colon and rectum // *J. Am. Coll. Surg.* — 1995. — Vol. 180 (6). — P. 705–712.
24. *Turnbull R. B. Jr., Kyle K., Watson F. R.* et al. Cancer of the colon: the influence of the no-touch technique on survival rates // *Ann. Surg.* — 1967. — Vol. 166. — P. 420–427.
25. *Williams G. T., Quirke P., Shepherd N. A.* (2007a) Dataset for colorectal cancer (2nd edition). <http://www.rcpath.org/resources/pdf/G049-ColorectalDataset-Sep07.pdf>.
26. *Yamauchi M., Lochhead P., Morikawa T.* et al. Colorectal cancer: a tale of two sides or a continuum? // *Gut* (2012). doi:10.1136/gutjnl-2012-302014.