

Тотальная колэктомия с лимфодиссекцией в объеме D3 при колоректальном раке, развившемся на фоне воспалительных заболеваний кишечника, безопасна и онкологически эффективна (исследование случай – контроль)

П.В. Царьков¹, И.А. Тулина¹, С.К. Ефетов¹, Ю.Е. Киценко¹, Д.Н. Федоров²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

²ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», г. Москва, Российская Федерация

Safety and efficacy of total colectomy with D3 lymph node dissection at colorectal cancer, developed at inflammatory bowel diseases (case control study)

P.V. Tsarkov¹, I.A. Tulina¹, S.K. Efetov¹, Yu.E. Kitsenko¹, D.N. Fedorov²

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

² Federal state government-financed institution «Petrovsky National Research Center of Surgery», Moscow, the Russian Federation

Цель исследования. Сравнить результаты радикального хирургического лечения пациентов со sporadическим колоректальным раком и раком толстой кишки, развившимся на фоне неспецифических воспалительных заболеваний кишечника (НВЗК).

Материал и методы. В первую группу включены пациенты с колоректальным раком, развившимся на фоне НВЗК, во вторую — пациенты со sporadическим колоректальным раком по принципу случай–контроль в соотношении 1:3 по совпадению стадии и локализации опухоли.

Результаты. Выбраны 6 пациентов с колоректальным раком, развившимся на фоне НВЗК, в первую группу и 18 пациентов со sporadическим колоректальным раком во вторую. В первой группе отмечена

Aim of investigation. To compare results of radical surgery in IBD-associated colorectal cancer (IBD-CRC) and sporadic colorectal cancer (spCRC) patients.

Material and methods. The main group included retrospective cases of IBD-CRC with total colectomy and D3 lymph node (LN) dissection. The control group included matched cases of spCRC in 1:3 ratio according to localization and stage.

Results. Overall 6 IBD-CRC and 18 spCRC patients were matched. IBD-CRC patients had longer operation time (313±37 vs 240±16 min, p=0.05), while there was no significant difference in mean volume of blood loss and postoperative stay duration (383±145 and 186±29 ml, p=0.24; 15.7±3.2 and 14.1±0.9 days, p=0.5 respectively). IBD-CRC patients spent longer time in ICU than

Киценко Юрий Евгеньевич — ассистент кафедры колопроктологии и эндоскопической хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: yury@kitsenko.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Kitsenko Yury Ye. — assistant-professor, chair of coloproctology and endoscopic surgery, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: yury@kitsenko.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya Str., 1, bld. 1

Поступила: 28.06.2017 / Received: 28.06.2017

большая длительность операции (313 ± 37 и 240 ± 16 мин соответственно, $p=0,05$), но объем средней кровопотери и послеоперационный койко-день не различались (383 ± 145 и 186 ± 29 мл, $p=0,24$; $15,7\pm 3,2$ и $14,1\pm 0,9$ дня соответственно, $p=0,5$). Пациенты первой группы дольше находились в отделении реанимации и интенсивной терапии ($2,3\pm 0,6$ и $1,17\pm 0,2$ дня, $p=0,02$) и у них дольше восстанавливалась перистальтика ($2,0\pm 0,4$ и $1,3\pm 0,1$ дня, $p=0,02$), хотя первые газы и кал отходили одновременно у больных обеих групп ($2,5\pm 1,4$ и $2,1\pm 0,6$ дня, $p=0,5$; $4,2\pm 3,4$ и $2,4\pm 0,7$ дня, $p=0,3$). Патоморфологические характеристики опухолей в группах не различались. Среднее число лимфатических узлов у пациентов первой и второй групп составило 39 ± 16 и 30 ± 5 ($p=0,6$), а частота их поражения — 33,3% в обеих группах. Средняя продолжительность наблюдения $27,3\pm 5,3$ мес. Отдаленные метастазы выявлены у 33,3 и 16,7% ($p=0,4$) больных соответственно, местных рецидивов не отмечено.

Заключение. Значимых морфологических различий между НВЗК-ассоциированным и спорадическим колоректальным раком не установлено. Результаты колэктомии с лимфодиссекцией в объеме D3, выполненной пациентам с колоректальным раком, развившимся на фоне НВЗК, схож с результатами операций, проведенных при спорадическом раке толстой кишки.

Ключевые слова: неспецифические воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, колоректальный рак, расширенная лимфодиссекция.

spCRC (2.3 ± 0.6 and 1.17 ± 0.2 days, $p=0.02$) and had later bowel peristalsis restoration (2.0 ± 0.4 and 1.3 ± 0.1 days, $p=0.02$), however, time to first gas and stool discharge via stoma didn't differ (2.5 ± 1.4 and 2.1 ± 0.6 days, $p=0.5$; 4.2 ± 3.4 and 2.4 ± 0.7 days, $p=0.3$). Tumor grade, histological type and adenoma rate didn't differ between groups. Average number of involved LN in IBD-CRC and spCRC was 39 ± 16 and 30 ± 5 ($p=0.6$). The rate of metastatic LN was 33.3% in both groups. The mean follow-up time was 27.3 ± 5.3 months. Distant metastases were detected in 33.3% and 16.7% of IBD-CRC and spCRC cases respectively ($p=0.4$), without local recurrence in both groups.

Conclusion. Tumor and LN characteristics in spCRC and IBD-CRC were similar, therefore radical surgery with extended LN dissection is recommended for IBD-CRC patients.

Key words: inflammation bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, colorectal cancer, extended lymphadenectomy.

Для цитирования: Царьков П.В., Тулина И.А., Ефетов С.К., Киценко Ю.Е., Федоров Д.Н. Тотальная колэктомия с лимфодиссекцией в объеме D3 при колоректальном раке, развившемся на фоне воспалительных заболеваний кишечника, безопасна и онкологически эффективна: (исследование случай–контроль). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(6):87-95
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-87-95

For citation: Tsarkov P.V., Tulina I.A., Efetov S.K., Kitsenko Yu.E., Fedorov D.N. Safety and efficacy of total colectomy with D3 lymph node dissection at colorectal cancer, developed at inflammatory bowel diseases (case control study). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(6):87-95
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-87-95

Актуальность

Риск развития колоректального рака у больных с длительно существующими *неспецифическими воспалительными заболеваниями кишечника* (НВЗК) выше, чем у лиц, не имеющих таких заболеваний, и возрастает с увеличением длительности анамнеза заболевания. В настоящее время у пациентов, у которых язвенный колит наблюдается в течение 10 лет, вероятность развития рака толстой кишки составляет 1,5%, а при длительности анамнеза заболевания 30 лет — 15,8% [1]. Результаты единственного популяционного исследования, проведенного в США, свидетельствуют о том, что клинические проявления и исходы рака толстой кишки, возникшего на фоне НВЗК, в целом не отличаются от таковых спорадического колоректального рака [2]. Тем не

менее опубликованных данных по данному вопросу недостаточно для того, чтобы сделать выводы о наличии или отсутствии особенностей клинической картины и течения колоректального рака, развившегося на фоне НВЗК. Так, согласно данным, полученным японскими исследователями, выживаемость пациентов при III стадии колоректального рака, возникшего на фоне НВЗК, ниже, чем при спорадическом колоректальном раке, что может быть связано с более старшим возрастом пациентов и особенностями протоколов лечения до 1990 г. [3]. Вопрос о необходимости и возможности применения специальных протоколов, в том числе хирургического лечения колоректального рака, развившегося на фоне НВЗК, недостаточно освещен: лишь в единичных публикациях предложены алгоритмы выбора объема вмешательства при хирургическом лечении злокачественных

новообразований толстой кишки на фоне язвенного колита и болезни Крона [4].

Цель исследования — сравнить непосредственные и отдаленные результаты радикального лечения больных колоректальным раком, развившимся на фоне язвенного колита и болезни Крона, и пациентов со sporadическим раком толстой кишки.

Материал и методы исследования

Для формирования выборки использована проспективно собираемая база данных о пациентах, находившихся на лечении в Клинике колопроктологии и малоинвазивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» и отделения колопроктологии ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского».

Для анализа были отобраны пациенты, соответствовавшие следующим критериям включения:

- наличие первичного аденогенного колоректального рака I–III стадии согласно результатам послеоперационного патоморфологического исследования, в том числе первично-множественного синхронного поражения;
- выполнение планового радикального хирургического лечения с расширенной лимфодиссекцией в объеме D3 согласно классификации Японского общества по изучению колоректального рака [5].

Для проведения исследования случай–контроль из полученной выборки пациентов в первую группу были отобраны больные, у которых колоректальный рак возник на фоне язвенного колита или болезни Крона, во вторую группу — пациенты со sporadическим колоректальным раком. После этого из второй группы по принципу случай–контроль попарно отобраны пациенты, соответствовавшие больным из первой группы по стадии и локализации новообразования (в случае первично-множественного синхронного рака учитывали локализацию всех новообразований). Отбор пациентов производили в соотношении 1:3, т.е. к одному больному первой группы были подобраны три соответствующих пациента из второй группы.

Оценке подвергали интра-, послеоперационные и отдаленные результаты, а также результаты патоморфологических исследований и общие демографические данные.

На интраоперационном этапе сравнение проведено по следующим параметрам: длительность оперативного вмешательства, объем кровопотери, наличие интраоперационных осложнений. В раннем послеоперационном периоде проведено сравнение длительности пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также в стационаре после операции, частоты возникновения и характера послеоперационных осложнений, сроков до удаления дренажа

из брюшной полости, восстановления активности кишечника (появление перистальтики, отхождение газов и кала), продолжительности проведения инфузионной терапии. Осложнения были сгруппированы согласно классификации хирургических осложнений Clavien–Dindo [6].

При оценке результатов патоморфологических исследований учитывали следующие данные: степень дифференцировки аденокарциномы [7]: G1 — высокодифференцированная, G2 — умеренно дифференцированная, G3 — низкодифференцированная, наличие слизееобразования, наличие тубуловорсинчатых аденом толстой кишки. Важной частью патоморфологического исследования является оценка общего количества выявленных лимфатических узлов и количества пораженных метастатическими клетками лимфатических узлов, которые разделяют по порядкам согласно классификации Японского общества по изучению колоректального рака: 1-го порядка — параколические, 2-го порядка — промежуточные, 3-го порядка — апиальные [5].

В качестве отдаленных результатов оценена частота местного рецидивирования и отдаленного метастазирования.

Особенности хирургической тактики

Хирургическая тактика при sporadическом колоректальном раке и раке толстой кишки, развившемся на фоне НВЗК, имеет определенные различия.

Согласно современным стандартам, объем резекции кишки при sporadическом раке ободочной кишки составляет не менее 10 см проксимальнее и дистальнее опухоли, а при раке прямой кишки — не менее 2 см дистальнее опухоли с выполнением тотальной либо парциальной мезоректумэктомии. При этом обязательно требуются сохранение целостности мезоколической и/или мезоректальной фасции, а также использование техники «no-touch» [8, 9]. Лимфодиссекция в объеме D3 подразумевает удаление вместе с препаратом параколических, промежуточных и апиальных лимфатических узлов по ходу питающих опухоль основных сосудов [10]. При раке левой половины ободочной кишки и прямой кишки таковым является нижняя брыжеечная артерия, при раке правых отделов ободочной кишки — верхняя брыжеечная артерия. При локализации новообразования в поперечной ободочной кишке лимфодиссекцию выполняют по обеим указанным артериям.

При колоректальном раке, развившемся на фоне язвенного колита или болезни Крона, объем лимфодиссекции соответствовал таковому при sporadическом колоректальном раке, однако из-за наличия фонового воспалительного заболевания кишечника требовалась резекция кишки в объеме тотальной либо субтотальной колэктомии.

У большей части пациентов с язвенным колитом в случае отсутствия противопоказаний возможно одновременное формирование илеорезервуара. При болезни Крона выполняли резекцию кишки, несущей опухоль, а также при необходимости — пораженных участков кишки в пределах здоровых тканей.

Статистический анализ

Использованы следующие методы статистической обработки:

- прямое сравнение средних величин и стандартного отклонения;
- U-критерий Манна—Уитни для сравнения выборок параметров в первой и второй группах;
- корреляционный анализ с оценкой коэффициента корреляции Пирсона r : при значении $r > 0,7$ корреляцию считали сильной, $0,7 > r > 0,5$ — средней, $r < 0,5$ — слабой.

Результат признавали статистически достоверным при $p < 0,05$.

Результаты исследования

За период с 2008 по 2016 г. из базы данных согласно критериям включения были первично отобраны 986 пациентов. Из них 6 больных была произведена радикальная операция с выполнением расширенной лимфодиссекции в объеме D3 по поводу колоректального рака, развившегося на фоне НВЗК (первая группа). Язвенный колит был диагностирован у 4 пациентов, болезнь Крона — у 2. Соотношение мужчины: женщины составило 4:2. Средний возраст, в котором отмечено первое проявление заболевания, $43,8 \pm 6,6$ года. Средняя продолжительность консервативного лечения в стационарах гастроэнтерологического профиля и амбулаторно-поликлинических учреждениях составила $95,8 \pm 37,3$ мес. Консервативная терапия у данных пациентов включала гормональный препарат (преднизолон) и месалазин (салофальк), при лечении одного больного применяли азатиоприн.

У остальных 980 пациентов оперативное вмешательство выполнено по поводу sporadического колоректального рака. Из них были отобраны 18 пациентов согласно описанным выше критериям случай—контроль в соотношении 1:3 (вторая группа). В данной группе соотношение мужчины: женщины составило 10:8.

На момент выполнения операции средний возраст пациентов с колоректальным раком, развившимся на фоне НВЗК, был значимо меньше, чем больных sporadическим колоректальным раком ($53,8 \pm 4,8$ и $67,8 \pm 2,3$ года соответственно; $p = 0,008$). Значимых различий между первой и второй группами по индексу массы тела ($25,0 \pm 2,4$ и $28,1 \pm 0,8$; $p = 0,12$) и полу ($0,67 \pm 0,2$ и $0,56 \pm 0,12$; $p = 0,65$) не выявлено.

Непосредственные результаты

В первой группе были выполнены следующие оперативные вмешательства: колпроктэктомия с концевой илеостомой ($n=1$), колпроктэктомия с J-образным илеорезервуаром ($n=3$), субтотальная колэктомия с формированием илеоректальной анастомоза ($n=2$).

Лапароскопически оперативное вмешательство выполнено у одного больного (16,7%) первой группы и 5 (27,8%) больных второй группы. Конверсий доступа не отмечено.

У одного пациента первой группы выявлена ятрогенная перфорация толстой кишки. Дефект стенки кишки ушит узловым швом, в дальнейшем скомпрометированный участок удален вместе с препаратом. Во второй группе интраоперационных осложнений не отмечено.

Средняя продолжительность оперативных вмешательств в первой группе была значимо больше, чем во второй (313 ± 37 и 240 ± 16 мин соответственно; $p = 0,05$). Средний объем кровопотери значимо не различался (383 ± 145 и 186 ± 29 мл; $p = 0,24$).

Результаты раннего послеоперационного периода

Пациенты первой группы находились в отделении реанимации и интенсивной терапии после операции значимо дольше, чем пациенты второй группы ($2,3 \pm 0,6$ и $1,17 \pm 0,2$ сут соответственно; $p = 0,02$). Более длительное лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии коррелировало с развитием осложнений в послеоперационном периоде ($r = 0,4$; $p = 0,05$, степень корреляции слабая). Пациенты, оперированные по поводу колоректального рака, развившегося на фоне НВЗК, несколько дольше находились в стационаре после операции, чем пациенты, проходившие лечение по поводу sporadического рака толстой кишки, однако различия были незначимыми ($15,7 \pm 3,2$ и $14,1 \pm 0,9$ сут соответственно; $p = 0,5$).

Всего осложнения отмечены у 7 больных из 24 (3 в первой и 4 во второй группах). Повторное оперативное вмешательство в условиях операционной не потребовалось ни одному больному. В первой группе возникли два осложнения II степени согласно классификации Clavien—Dindo и одно — IIIa степени, во второй группе отмечены одно осложнение I степени и три — II степени.

Средний срок удаления дренажей из брюшной полости у пациентов второй группы составил $9,1 \pm 0,8$ сут, что было несколько больше, чем у больных первой группы ($7,8 \pm 0,3$ сут; $p = 0,17$). Длительное наличие дренажной трубки также коррелировало с возникновением осложнений ($r = 0,41$; $p = 0,05$, степень корреляции слабая).

У пациентов первой группы восстановление перистальтики кишечника происходило значимо позже, чем у пациентов второй группы ($2,0 \pm 0,4$

Таблица 1

Патоморфологические характеристики удаленных препаратов

Характеристика	Первая группа (n=6)	Вторая группа (n=18)	p
Дифференцировка опухоли:			
G1	2 (33)	7 (39)	0,8
G2	3 (50)	9 (50)	1,0
G3	1 (17)	2 (11)	0,7
Слизеобразование	3 (50)	7 (39)	0,7
Тубуловорсинчатые аденомы	3 (50)	6 (33)	0,5
Среднее количество выявленных лимфатических узлов:			
общее	39±16	30±5	0,5
узлов 1-го порядка	26±13	16±2,5	0,2
узлов 2-го порядка	10±5	9±2	0,8
узлов 3-го порядка	3±2	5±2	0,5
Среднее количество пораженных лимфатических узлов:			
общее	0,5±0,4	0,6±0,3	0,8
узлов 1-го порядка	0,5±0,4	0,6±0,3	0,9
узлов 2-го порядка	0	0,1±0,1	0,6
узлов 3-го порядка	0	0	—
Число больных с пораженными лимфатическими узлами:			
общее	2 (33)	6 (33)	0,8
с узлами 1-го порядка	2 (33)	6 (33)	0,9
с узлами 2-го порядка	0	1 (6)	0,6
с узлами 3-го порядка	0	0	—

Примечание. Результаты приведены в виде: «абсолютное значение» или «среднее значение ± стандартное отклонение», в скобках — процентное отношение к общему количеству в группе.

и $1,3 \pm 0,1$ сут; $p=0,02$). Однако по времени до первого отхождения газов и кала достоверных различий между первой и второй группами не выявлено ($2,5 \pm 0,6$ и $2,1 \pm 0,1$ сут, $p=0,5$; $4,2 \pm 1,4$ и $2,4 \pm 0,2$ сут, $p=0,3$ соответственно).

Активную инфузионную терапию пациентам первой группы проводили в течение незначительно большего периода времени, чем пациентам второй группы ($9,3 \pm 2,3$ и $7,1 \pm 0,5$ сут; $p=0,37$). Необходимость длительного внутривенного введения больших объемов растворов коррелировала с отсроченным восстановлением перистальтики ($r=0,6$; $p<0,01$, степень корреляции средняя) и резко ограниченной возможностью приема жидкости внутрь.

Результаты патоморфологических исследований

Патоморфологическое исследование удаленных препаратов не показало значимых различий между пациентами, оперированными по поводу колоректального рака, развившегося на фоне НВЗК, и больными со спорадическим колоректальным раком по степени дифференцировки опухоли, слизеобразованию, наличию тубуловорсинчатых аденом в препарате, а также общему количеству

лимфатических узлов в препарате и количеству пораженных лимфатических узлов 1–3-го порядка (табл. 1). Феномен skip-метастазирования не отмечался. Более подробные данные о пациентах первой группы с указанием исходов заболевания представлены в табл. 2.

Отдаленные результаты

В отдаленном периоде обследованы все пациенты (средняя продолжительность наблюдения $27,3 \pm 5,3$ мес), из них 4 пациента в настоящее время уже пережили 5-летний срок. В послеоперационном периоде адьювантная химиотерапия была проведена в первой группе 2 (33%) больным по схеме FOLFOX-6, во второй — 8 (44%) пациентам по схемам FOLFOX-6 и XELOX.

Согласно результатам обследований, в первой группе из 6 пациентов у 4 не отмечено признаков рецидива заболевания. У одного больного при плановом обследовании, проведенном через 5 мес после субтотальной колэктомии по поводу рака сигмовидной кишки III стадии, развившегося на фоне болезни Крона, диагностировано билобарное метастатическое поражение печени, в связи с чем в настоящее время он получает химиотерапевтическое лечение по схеме FOLFOX-6. Еще у одной

Таблица 2

Результаты патоморфологических исследований препаратов и исход заболевания в первой группе

№	Т	N	Тип	G	ТВА	ЛУ			СО	Исход	Время наблюдения или до исхода, мес
						1-й	2-й	3-й			
1	3	0	ЯК	2	0	78/0	10/0	8/0	Да	Нет рецидива	100
2	3	0	ЯК	3	1	5/0	0/0	0/0	Да	Метастазы, умерла	55
3	2	0	ЯК	1	0	2/0	0/0	0/0	Нет	Нет рецидива	28
4	3	0	БК	1	1	7/0	3/0	1/0	Нет	Нет рецидива	36
5	3	1a	БК	2	1	57/1	15/0	0/0	Нет	Метастазы, жив	18
6	3	1b	ЯК	2	0	9/3	33/0	6/0	Да	Нет рецидива	6

Примечание. Т – стадия Т, N – стадия N, тип – тип НВЗК, ЯК – язвенный колит, БК – болезнь Крона, ЛУ – лимфатические узлы (общее количество исследованных/общее количество пораженных), 1–3-й – порядок ЛУ, G – степень дифференцировки аденокарциномы, ТВА – тубуловорсинчатые аденомы, СО – слизееобразование.

больной через 5 лет после тотальной колпроктэктомии с формированием J-образного илеорезервуара по поводу рака прямой кишки ПА стадии и ворсинчатой аденомы печеночного изгиба ободочной кишки с дисплазией II степени, развившихся на фоне язвенного колита, диагностированы множественные метастазы в легких и метастаз в головном мозге. Оперативное вмешательство по поводу метастатического поражения не производили, через 2 мес после обнаружения рецидива заболевания больная умерла от прогрессии заболевания. Это единственный случай летального исхода среди пациентов обеих групп.

Во второй группе из 18 пациентов отдаленные метастазы были выявлены у 3 (17%): у 2 – метастазы в печени, у одного – в большом сальнике. Средний срок до момента выявления метастатического очага составил $3,7 \pm 1,5$ (1–6) мес.

Развитие местных рецидивов в обеих группах не зафиксировано.

Обсуждение результатов исследования

Результаты исследования демонстрируют техническую возможность и выполнимость лимфодиссекции в объеме D3 у пациентов с НВЗК-ассоциированным колоректальным раком. Оперативные вмешательства в объеме тотальной/субтотальной колэктомии с расширенной лимфодиссекцией при раке толстой кишки, развившемся на фоне НВЗК, не приводят к увеличению частоты послеоперационных осложнений и длительности пребывания пациентов в стационаре, хотя в непосредственном послеоперационном периоде могут потребоваться более тщательное наблюдение за такими больными и более интенсивная терапия.

Установлена схожесть патоморфологических характеристик аденокарцином, возникших на фоне НВЗК, и спорадических аденокарцином.

Впервые у пациентов с НВЗК-ассоциированным колоректальным раком детально описано общее количество выявленных и количество пораженных лимфатических узлов по порядкам согласно классификации Японского общества по изучению колоректального рака, что можно сделать только при исследовании препарата, полученного при выполнении лимфодиссекции в объеме D3. Колоректальный рак, возникший на фоне НВЗК, не отличается более «агрессивными» характеристиками первичной опухоли и более распространенным поражением лимфатических узлов.

Существенным ограничением данного исследования является небольшой размер выборки. В первую очередь это обусловлено тем, что в России, в отличие от западных стран, распространенность НВЗК в целом небольшая [11, 12] и, следовательно, число пациентов, у которых колоректальный рак развивается на фоне этих заболеваний, также крайне мало. В настоящей работе представлен уницентричный опыт хирургического лечения рака толстой кишки, развившегося на фоне НВЗК. В России технологии расширенной лимфодиссекции при спорадическом колоректальном раке и раке толстой кишки, возникшем на фоне НВЗК, применяют крайне редко – лишь в единичных центрах. В связи с этим единственной возможностью увеличить численность выборки является объединение данных, полученных в разных центрах, однако из-за отсутствия единого регистра больных с НВЗК, значительной разнородности ретроспективных данных, применения различных протоколов лечения в разных центрах такое объединение данных в настоящее время невозможно. Тем не менее в настоящем исследовании был применен метод формирования выборки по принципу случай–контроль в соотношении 1:3, что позволило в определенной степени преодолеть это ограничение объема выборки и сделать сравнение групп возможным.

На сегодняшний день имеются результаты только одного мета-анализа 20 исследований, опубликованных с 1978 по 2015 г., в котором изучены результаты лечения 571278 больных колоректальным раком, возникшим на фоне НВЗК [13]. Исследователи, сравнив sporadический и НВЗК-ассоциированный рак толстой кишки, пришли к выводу, что последний характеризуется более частым опухолевым поражением ободочной кишки, чем прямой кишки, более низкой степенью дифференцировки опухоли, одинаковой частотой метастазирования в лимфатические узлы и отдаленные органы, а также схожестью 5-летней выживаемости с таковой при sporadическом раке. Результаты проведенного нами исследования в целом подтвердили эти положения, однако нами не выявлена склонность к более низкой дифференцировке аденокарцином, возникших на фоне НВЗК, по сравнению со sporadическими аденокарциномами.

Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что метастазирование в лимфатические узлы 1-го порядка, т.е. наиболее приближенные к опухоли, происходит с одинаковой частотой как при sporadическом, так и при НВЗК-ассоциированном колоректальном раке. Особенностью исследования является отсутствие метастатического поражения лимфатических узлов 2-го и 3-го порядка (промежуточных и апикальных) у пациентов с раком толстой кишки, возникшим на фоне НВЗК, в отличие от больных sporadическим колоректальным раком, среди которых у одного (6%) пациента обнаружены метастатические клетки в лимфатических узлах 2-го порядка. При этом следует отметить, что поражение лимфатических узлов 3-го порядка, т.е. наиболее удаленных от опухоли и расположенных по ходу стволов основных питающих сосудов, не выявлено ни в первой, ни во второй группе.

Только в одной публикации, включенной в указанный выше мета-анализ, оценивали поражение лимфатических узлов [14]. Согласно результатам этого исследования, проведенного по принципу случай–контроль, в которое были включены 33 пациента с колоректальным раком, возникшим на фоне НВЗК, и 165 пациентов со sporadическим колоректальным раком, составивших группу сравнения, частота поражения лимфатических узлов в группах в целом значительно не различалась. При этом в работе не указан объем лимфодиссекции, а поражение лимфатических узлов оценено в совокупности, без разделения их на группы в зависимости от удаления от первичной опухоли. Также, по данным авторов, у пациентов с НВЗК и раком толстой кишки чаще, чем при sporadическом колоректальном раке, отмечаются анемия и послеоперационные осложнения (парез кишечника, несостоятельность швов анастомоза, эвентрация), а в отдален-

ном периоде – местные рецидивы заболевания. J.E. Ngrabe и соавт. [15] в исследовании, также выполненном по принципу случай–контроль, получены схожие результаты, однако оценку объема лимфодиссекции и поражения лимфатических узлов в этом случае не проводили [15].

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют, что при радикальном хирургическом лечении колоректального рака, возникшего на фоне НВЗК, больше вероятность развития послеоперационных осложнений, но частота местного рецидивирования не выше, чем при выполнении аналогичных вмешательств пациентам со sporadическим колоректальным раком. Однако следует отметить, что увеличение частоты послеоперационных осложнений может быть связано не только с наличием фонового заболевания, но и с увеличением объема, длительности и сложности основного этапа оперативного вмешательства (в объеме субтотальной или тотальной колэктомии) у больных колоректальным раком, возникшим на фоне НВЗК.

Вопрос о необходимом объеме лимфодиссекции при раке толстой кишки, возникшем на фоне НВЗК, мало обсуждается в научной литературе. В обзоре американских исследователей [16] рекомендовано при выявлении колоректального рака выполнение «адекватного объема лимфодиссекции» без уточнения уровня перевязки сосудов. L. Gentilini и соавт. [4] описывают выполнение расширенной лимфодиссекции с тотальной мезоректумэктомией и перевязкой всех сосудов, питающих толстую кишку, однако уровень перевязки сосудов также не указан. При этом авторы ссылаются на исследование, проведенное S.L. Chen и A.J. Bilchik [17], в котором адекватность лимфодиссекции оценивали исключительно по общему количеству лимфатических узлов, выявленных в удаленном препарате.

В нашей практике пациентам со sporadическим колоректальным раком, у которых в дооперационном периоде выявлены опухоли стадии Т3 и/или, согласно результатам предоперационной диагностики, имеются пораженные лимфатические узлы в брыжейке участка кишки с опухолью, показано выполнение расширенной лимфодиссекции в объеме D3 в соответствии с рекомендациями Японского общества по изучению колоректального рака [10]. С учетом данных, полученных в настоящем исследовании, выбор объема лимфодиссекции при раке толстой кишки, развившемся на фоне НВЗК, необходимо осуществлять индивидуально.

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют, что ни у одного пациента с колоректальным раком, развившимся на фоне НВЗК, не обнаружено пораженных промежуточных и апикальных лимфатических узлов и лишь у 2 (33%) из 6 пациентов были выявлены пораженные

параколические лимфатические узлы. С одной стороны, это может быть аргументом в пользу возможности выполнения ограниченной лимфодиссекции у пациентов с колоректальным раком, развившимся на фоне НВЗК, и отсутствия необходимости удалять промежуточные и апикальные лимфатические узлы. Таким образом, объем оперативного вмешательства у пациентов с НВЗК и НВЗК-ассоциированным колоректальным раком может быть практически одинаковым. С другой стороны, следует признать, что, несмотря на большие возможности современных методов предоперационной диагностики, точность определения стадии Т и стадии N с использованием КТ при раке ободочной кишки остается достаточно низкой и напрямую зависит от опыта специалиста, выполняющего исследование.

У больных раком толстой кишки, возникшим на фоне НВЗК, в предоперационном периоде еще сложнее точно определить его стадию, так как хроническое воспаление в стенке кишки еще больше затрудняет определение глубины прорастания опухоли (стадии Т), в результате чего может быть обнаружено большее количество увеличенных вследствие воспалительного процесса лимфатических узлов в брыжейке кишки, что приведет к гипердиагностике (стадия N) [18]. Применение МРТ может способствовать более точному стадированию по сравнению с КТ, но требования к опыту и квалификации специалиста сохраняются [19]. Таким образом, отсутствие на сегодняшний день точных методов предоперационного стадирования рака толстой кишки, возникшего на фоне НВЗК, затрудняет обоснованный выбор

между ограниченной и расширенной лимфодиссекцией.

Накопленный нами опыт свидетельствует, что выполнение расширенной лимфодиссекции при колоректальном раке, возникшем на фоне НВЗК, технически возможно и не приводит к значимому увеличению частоты развития интра- и послеоперационных осложнений, в связи с чем ее можно рассматривать как вариант оперативного вмешательства наряду с ограниченной лимфодиссекцией. Однако окончательный объем операции должна определить мультидисциплинарная команда с обязательным участием пациента на основании всех имеющихся данных диагностики с учетом неблагоприятных и благоприятных факторов прогноза и ожиданий пациента.

Заключение

Результаты субтотальной/тотальной колэктомии с лимфодиссекцией в объеме D3 у пациентов с колоректальным раком, возникшим на фоне НВЗК, схожи с результатами операций, выполняемых при sporadическом раке толстой кишки. Значимых морфологических различий между НВЗК-ассоциированным и sporadическим колоректальным раком не отмечено. Отдаленные результаты свидетельствуют о высокой онкологической эффективности этих операций. Таким образом, выполнение субтотальной/тотальной колэктомии с лимфодиссекцией в объеме D3 можно рассматривать в качестве варианта хирургического лечения НВЗК-ассоциированного колоректального рака.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Список литературы / References

1. Rutter M.D., Saunders B.P., Wilkinson K.H., Rumbles S., Schofield G., Kamm M.A. et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006;130(4):1030-8.
2. Cheddani H., Dauchet L., Fumery M., Charpentier C., Marie Bouvier A., Dupas J.L. et al. Cancer in Elderly Onset Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol* 2016;111(10):1428-36.
3. Watanabe T., Konishi T., Kishimoto J., Kotake K., Muto T., Sugihara K. et al. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer shows a poorer survival than sporadic colorectal cancer: a nationwide Japanese study. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(3):802-8.
4. Gentilini L., Coscia M., Laureti S., Poggioli G. Surgery in presence of dysplasia in IBD. *Ann Ital Chir* 2011;82(1):37-40.
5. Japanese Classification of Colorectal Carcinoma. Japanese Research Society for Cancer of the Colon and Rectum. 2nd English edition ed. Tokyo: Kanehara & Co., Ltd; 2009.
6. 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;240(2):205-13.
7. Edge S.B. American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer; 2010. xiv, 648 p.
8. 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;11(4):354-64; discussion 64-5.
9. Turnbull R.B. Jr. Cancer of the colon. The five- and ten-year survival rates following resection utilizing the isolation technique. *Ann R Coll Surg Engl* 1970;46(5):243-50.
10. Watanabe T., Muro K., Ajioka Y., Hashiguchi Y., Ito Y., Saito Y. et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2017.
11. Bitton A., Buie D., Enns R., Feagan B.G., Jones J.L., Marshall J.K. et al. Treatment of hospitalized adult

- patients with severe ulcerative colitis: Toronto consensus statements. *Am J Gastroenterol* 2012;107(2):179-94; author reply 95.
12. Златкина А.Р., Белоусова Е.А., Никулина И.В. Эпидемиологические аспекты воспалительных заболеваний кишечника в Московской области. Альманах клин мед 1999;2:41-50.
 13. Reynolds I.S., O'Toole A., Deasy J., McNamara D.A., Burke J.P. A meta-analysis of the clinicopathological characteristics and survival outcomes of inflammatory bowel disease associated colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2017.
 14. Renz B.W., Thasler W.E., Preissler G., Heide T., Khalil P.N., Mikhailov M. et al. Clinical outcome of IBD-associated versus sporadic colorectal cancer: a matched-pair analysis. *J Gastrointest Surg* 2013;17(5):981-90.
 15. Hrabec J.E., Byrn J.C., Button A.M., Zamba G.K., Kapadia M.R., Mezhir J.J. A matched case-control study of IBD-associated colorectal cancer: IBD portends worse outcome. *J Surg Oncol* 2014;109(2):117-21.
 16. Stucchi A.F., Aarons C.B., Becker J.M. Surgical approaches to cancer in patients who have inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2006;35(3):641-73.
 17. 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;244(4):602-10.
 18. Rollven E., Abraham-Nordling M., Holm T., Blomqvist L. Assessment and diagnostic accuracy of lymph node status to predict stage III colon cancer using computed tomography. *Cancer Imaging* 2017;17(1):3.
 19. Zhou L., Wang J.Z., Wang J.T., Wu Y.J., Chen H., Wang W.B. et al. Correlation analysis of MR/CT on colorectal cancer lymph node metastasis characteristics and prognosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(6):1219-25.