

К вопросу о числе лимфатических узлов, необходимых к изучению при раке толстой кишки II стадии

М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, А.А. Буланов, С.С. Гордеев, Д.В. Кузьмичев,
З.З. Мамедли, Н.А. Козлов, С.А. Тюляндин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinm@mail.ru

Цель исследования – оценка минимального числа лимфатических узлов (ЛУ), имеющих прогностическое значение в отношении общей выживаемости больных раком толстой кишки при II стадии болезни, а также изучение прогностического значения критериев исследования MOSAIC.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации больных раком толстой кишки. Были отобраны пациенты со II стадией рака толстой кишки, получавшие хирургическое лечение в отделении проктологии и, при необходимости, адъювантную химиотерапию в отделении клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2004 по 2013 г. В качестве основного критерия эффективности рассматривали общую выживаемость.

Результаты. Критериям включения в анализ соответствовали 445 больных, 60 (13,5 %) из них проводилась адъювантная химиотерапия. При проведении ROC-анализа ассоциации числа удаленных ЛУ с частотой прогрессирования болезни и смерти среди пациентов со II стадией было показано, что специфичность >80 % достигалась при удалении/изучении как минимум 12 ЛУ. При исследовании 13 ЛУ удается повысить данный показатель еще на 6 %. Дальнейшее увеличение числа удаленных/изученных ЛУ (>13) не приводит к значимому увеличению точности прогнозирования смерти от прогрессирования заболевания. При этом только при удалении 13 и более ЛУ удалось отметить значимое влияние данного показателя на общую выживаемость (отношение рисков (ОР) 0,12; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,02–0,91; $p = 0,04$). При многофакторном анализе значимое влияние на общую выживаемость оказали такие признаки, как осложнения хирургического этапа лечения (ОР 2,4; 95 % ДИ 1,4–4,3; $p < 0,01$), статус рТ4 (ОР 1,2; 95 % ДИ 1,003–1,400; $p = 0,04$) и удаление/изучение 13 и более ЛУ (ОР 0,1; 95 % ДИ 0,02–1,01; $p = 0,05$). При этом при добавлении в анализ данных по числу факторов риска из исследования MOSAIC последние 2 фактора теряли свое независимое прогностическое значение.

Выводы. При II стадии заболевания мы рекомендуем удалять/изучать как минимум 12, а лучше 13 ЛУ с целью адекватного стадирования. В случае наличия факторов риска прогрессирования, таких как удаление <13 ЛУ и/или степень инвазии в стенку кишки Т4, рассматривается проведение адъювантной химиотерапии. Также в повседневной практике при II стадии заболевания можно использовать оценку риска прогрессирования – критериев исследования MOSAIC.

Ключевые слова: рак толстой кишки, II стадия, адъювантная химиотерапия, факторы риска, число лимфатических узлов

Для цитирования: Федянин М.Ю., Трякин А.А., Буланов А.А. и др. К вопросу о числе лимфатических узлов, необходимых к изучению при раке толстой кишки II стадии. Онкологическая колопроктология 2019;9(1):42–50.

DOI: 10.17650/2220-3478-2019-9-1-42-50

Optimal number of lymph nodes to be examined in stage II colon cancer

M. Yu. Fedyanin, A. A. Tryakin, A. A. Bulanov, S. S. Gordeev, D. V. Kuzmichev, Z. Z. Mamedli, N. A. Kozlov, S. A. Tyulandin

N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective: to determine the minimum number of lymph nodes (LN) required for accurate prediction of overall survival in patients with stage II colon cancer and to assess the prognostic value of criteria used in the MOSAIC trial.

Materials and methods. This retrospective study included patients with stage II colon cancer that underwent surgical treatment in the Department of Proctology and received adjuvant chemotherapy (if needed) in the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy of N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology between 2004 and 2013. Overall survival was considered as the main criterion of treatment efficacy.

Results. A total of 445 patients met the inclusion criteria; of them, 60 (13.5 %) patients received adjuvant chemotherapy. The receiver operating characteristic (ROC) analysis was employed to evaluate the predictive value of the number of removed LN for disease progression and death in patients with stage II colon cancer. We found that specificity of >80 % was achieved by removing/examining at least 12 LN. The examination of 13 LN increases specificity by another 6 %. Further increase in the number of removed/examined LN (>13) did not significantly improve prognostic accuracy for death from the moment of disease progression. Only the removal of 13 or more LN ensured

a significant impact on overall survival (hazard ratio (HR) 0.12; 95 % confidence interval (CI) 0.02–0.91; $p = 0.04$). At multivariate analysis, the following factors were found to affect overall survival: postoperative complications (HR 2.4; 95 % CI 1.4–4.3; $p < 0.01$), pT4 stage (HR 1.2; 95 % CI 1.003–1.400; $p = 0.04$), and removal/examination of 13 or more LN (HR 0.1; 95 % CI 0.02–1.01; $p = 0.05$). However, after the inclusion of the variable reflecting the number of factors from the MOSAIC trial into the multivariate model, the last 2 covariates lost their statistical significance as independent prognostic factors.

Conclusion. We recommend removing/examining at least 12 (preferable 13) LN in patients with stage II colon cancer in order to ensure proper staging. For patients with high risk of disease progression (those with < 13 LN removed and/or presented a T4 depth of invasion in the intestinal wall), adjuvant chemotherapy should be considered. For routine clinical practice, we recommend assessing the risk of progression using the criteria from the MOSAIC trial for patients with stage II colon cancer.

Key words: colon cancer, stage II, adjuvant chemotherapy, risk factors, number of lymph nodes

For citation: Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A., Bulanov A.A. et al. Optimal number of lymph nodes to be examined in stage II colon cancer. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2019;9(1):42–50.

Введение

Изучение поражения лимфатических узлов (ЛУ) метастазами в послеоперационном морфологическом материале является краеугольным камнем стадирования рака толстой кишки (РТК), поскольку при наличии метастазов в регионарных ЛУ диагностируется III стадия заболевания, требующая назначения адъювантной химиотерапии (в большинстве своем в виде комбинации оксалиплатина и фторпиримидинов). При II стадии только при наличии факторов риска (статус pT4, перфорация кишки или операция на фоне кишечной непроходимости, лимфоваскулярная или периневральная инвазия, удаление < 12 ЛУ) рассматривается назначение адъювантного лечения. Данные факторы риска являлись критериями отбора пациентов со II стадией заболевания в исследовании MOSAIC для оценки необходимости добавления оксалиплатина к фторпиримидинам [1].

В 1991 г. комитетом по стадированию РТК в рамках Всемирного конгресса по гастроэнтерологии, эндоскопии желудочно-кишечного тракта и колопроктологии была принята рекомендация по необходимости изучения как минимум 12 ЛУ в препарате после хирургического лечения [2]. Данный вывод основывался на результатах исследований 1970–80-х годов, в соответствии с которыми чем больше изучается ЛУ, тем чаще обнаруживаются больные с наличием регионарных метастазов [3–5]. В дальнейшем показатель 12 ЛУ был одобрен к рекомендациям Национальным противораковым институтом США [6] и вошел в рекомендации по лечению колоректального рака по всему миру. Однако проспективной валидации данного параметра в качестве критерия отбора пациентов для проведения химиотерапии не было выполнено. Проведено большое число исследований (обычно суммарно I–III стадий) для оценки прогностической роли числа удаленных ЛУ. При этом пороговый прогностический минимум по результатам данных работ варьировал от 6 до 12 ЛУ [7].

Цель данного исследования – оценка минимального числа ЛУ, имеющих прогностическое значение

в отношении общей выживаемости больных РТК при II стадии болезни, а также изучение прогностического значения критериев исследования MOSAIC.

Материалы и методы

Нами проведен анализ результатов лечения больных РТК II стадии, которым выполнялись хирургические вмешательства в отделении проктологии и, при необходимости, адъювантная химиотерапия в отделении клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2004 по 2013 г.

Критерии включения в исследование:

- пациенты со стадией опухолевого процесса II;
- выполнение хирургического удаления первичной опухоли;
- отсутствие любого варианта предоперационного лечения.

На амбулаторном этапе и/или при поступлении в стационар больному выполнялись следующие исследования: пальцевое исследование прямой кишки, ирригография, колоноскопия, ультразвуковое исследование брюшной полости и малого таза, забрюшинного пространства, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, стандартные анализы крови и мочи. Части больных выполняли трансректальное ультразвуковое исследование, компьютерную томографию органов брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансную томографию малого таза, определяли онкомаркеры крови: раково-эмбриональный антиген, СА-19-9.

Объем хирургического лечения определялся локализацией и степенью местного распространения РТК, наличием осложнений течения заболевания. После оперативного лечения часть пациентов наблюдалась в поликлинике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, часть – по месту жительства. По показаниям пациентам назначали адъювантную химиотерапию, которая включала или капецитабин

в дозах 1650–2500 мг/м²/сут разово однократно с 1-го по 14-й дни терапии 1 раз в 3 нед общим числом 6–8 курсов, или режим Mayo, или режимы с оксалиплатином: XELOX, mFOLFOX6, FLOX. Большинство пациентов получали химиотерапию по месту жительства, в связи с чем число курсов химиотерапии, а также интенсивность дозового режима изучить не удалось, телефонный опрос пациентов или их родственников позволил определить, проводилась или нет химиотерапия в послеоперационном периоде.

В качестве основного критерия эффективности рассматривали общую выживаемость, рассчитывавшуюся с момента хирургического вмешательства до даты смерти от любой причины или даты последнего наблюдения. Ситуации, когда пациент не умер, рассматривали как цензурированные события. Выживаемость рассчитывали по методу Kaplan–Meier. Сравнение групп больных по выживаемости проводили с помощью *log-rank*-теста, теста Breslow–Wilcoxon или Cox-анализа в зависимости от статистической ситуации. Для переменных, отражающих различные признаки, применяли методы описательной статистики. Для сравнения групп больных по частоте встречаемости признаков, представленных непараметрическими (номинальными) переменными, применяли тест χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, при небольших выборках (5 и менее пациентов) применяли метод Fisher. Сравнение групп больных по факторам, представленным численными переменными, проводили в зависимости от распределения признака. При нормальном распределении использовали *t*-критерий Стьюдента, при неправильном распределении независимых признаков – тест Mann–Whitney. При использовании перечисленных методов статистики применяли 95 % доверительный интервал и значение двустороннего *p*. Многофакторный анализ проводили с помощью пошагового регрессионного Cox-анализа. Изучали влияние на выживаемость следующих факторов: возраст, пол, индекс массы тела, наличие первично-множественных опухолей, отягощенного наследственного анамнеза, сопутствующей патологии (ишемической болезни сердца, сахарного диабета, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, артериальной гипертензии, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, варикозной болезни вен нижних конечностей, язвенного колита, полипов толстой кишки), стадия заболевания, локализация опухоли в кишке, уровни раково-эмбрионального антигена и СА-19-9, показатели общего (абсолютное число лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, лимфоцитов, отношение нейтрофилов к лимфоцитам и тромбоцитов к лимфоцитам, уровень гемоглобина) и биохимического анализов крови (уровни креатинина, общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы) перед операцией, вид оперативного вмешательства, наличие осложнений

в послеоперационном периоде. Изучали влияние и морфологических признаков: патоморфологической стадии болезни, снижения стадии заболевания, характера краев резекции, изменений в ЛУ (синусгистиоцитоз, липоматоз, гиперплазия фолликулов, наличие реактивных или любых неопухолевых изменений), степени дифференцировки, наличия муцинозного или перстневидно-клеточного компонента в опухоли, наличия перинеуральной инвазии, инвазии в кровеносные и лимфатические сосуды, воспалительных изменений в стенке кишки, числа удаленных ЛУ. Статистический анализ проводили с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPSS® Statistics v. 20).

Результаты

Критериям включения в анализ соответствовали 445 больных, 60 (13,5 %) из них проводилась адьювантная химиотерапия. Среди 60 больных 28 (46,7 %) пациентов получали комбинацию фторпиримидинов с оксалиплатином. Характеристика больных в зависимости от назначения адьювантной химиотерапии представлена в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что пациенты, получавшие адьювантную химиотерапию, были моложе, однако по частоте сопутствующей патологии не отличались от пациентов, оставленных под наблюдением. Также для пациентов, получавших при II стадии РТК адьювантную химиотерапию, была характерна локализация первичной опухоли в ободочной кишке (98,3 % против 88,8 %), стадия заболевания T4N0M0 (66,7 % против 27,5 %). Последнее определило и более частое выполнение резекций смежных органов (38,3 % против 11,7 %), наличие лейкоцитоза (38,6 % против 21,5 %) и большее количество удаленных/изученных ЛУ (31,7 % против 20 %). Однако это не отразилось на частоте послеоперационных осложнений. Также адьювантная химиотерапия чаще назначалась при таких классических факторах риска прогрессирования при II стадии заболевания, как сосудистая инвазия, наличие перинеурального или периваскулярного роста. Следует подчеркнуть, что у 391 (87,8 %) пациента со II стадией РТК имелись факторы риска прогрессирования, из них у 349 (89,2 %) больных таким негативным прогностическим фактором выступало изучение/удаление <12 ЛУ.

При оценке влияния факторов на общую выживаемость больных со II стадией РТК нами отдельно изучен вопрос по оптимальному количеству ЛУ, которые нужно удалить/изучить для полноценного стадирования заболевания II стадии в группе пациентов, не получавших адьювантную химиотерапию. При проведении ROC-анализа ассоциации числа удаленных ЛУ с частотой прогрессирования болезни и смерти среди пациентов со II стадией было показано, что специфичность >80 % достигалась при удалении/изучении как минимум 12 ЛУ. При исследовании 13 ЛУ удается

Таблица 1. Характеристика пациентов со II стадией заболевания в зависимости от назначения адъювантной химиотерапии
Table 1. Characteristics of patients with stage II disease depending on whether they received adjuvant chemotherapy

Фактор Factor	Адъювантная химиотерапия Adjuvant chemotherapy		p
	Нет (n = 385) No (n = 385)	Да (n = 60) Yes (n = 60)	
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	188 (48,8) 197 (51,2)	27 (45) 33 (55)	0,6
Возраст, лет, n (%): Age, years, n (%): <60 60–74 ≥75	128 (33,2) 188 (48,8) 69 (17,9)	34 (56,7) 23 (38,3) 3 (5,0)	<0,01
Сопутствующая патология, n (%): Concomitant diseases, n (%): нет no да yes	143 (37,1) 242 (62,9)	19 (31,7) 41 (68,3)	0,4
Локализация первичной опухоли, n (%): Primary tumor location, n (%): ободочная кишка colon прямая кишка rectum	342 (88,8) 43 (11,2)	59 (98,3) 1 (1,7)	0,03
Уровень раково-эмбрионального антигена до операции (нг/мл), n (%): Preoperative level of oncofetal antigen (ng/mL), n (%): <5 ≥5 нет данных no data	64 (16,6) 37 (9,6) 284 (73,8)	9 (15,0) 8 (13,3) 43 (71,7)	0,7
Уровень СА-19-9 до операции (Ед/мл), n (%): Preoperative level of CA-19-9 (U/mL), n (%): <37 ≥37 нет данных no data	85 (22,1) 5 (1,3) 295 (76,6)	14 (23,3) 1 (1,7) 45 (75,0)	1,0
Уровень лейкоцитов до операции, n (%): Preoperative white blood cell count, n (%): <9000 в 1 мкл <9000 cells/μL ≥9000 в 1 мкл ≥9000 cells/μL	295 (78,5) 81 (21,5)	35 (61,4) 22 (38,6)	<0,01
Резекция других органов, n (%): Resection of other organs, n (%): нет no да yes	340 (88,3) 45 (11,7)	37 (61,7) 23 (38,3)	<0,01
Осложнения хирургии, n (%): Postoperative complications, n (%): нет no да yes	339 (88,1) 46 (11,9)	50 (83,3) 10 (16,7)	0,3
pTNM, n (%): pT3N0M0 pT4N0M0	279 (72,5) 106 (27,5)	20 (33,3) 40 (66,7)	<0,01

Окончание табл. 1
End of the table 1

Фактор Factor	Адьювантная химиотерапия Adjuvant chemotherapy		p
	Нет (n = 385) No (n = 385)	Да (n = 60) Yes (n = 60)	
Периневральный/периваскулярный рост, n (%): Perineural/perivascular growth, n (%):			
нет no	383 (99,5)	58 (96,7)	0,09
да yes	2 (0,5)	2 (3,3)	
Непроходимость/перфорация стенки кишки, n (%): Obstruction/gastrointestinal perforation, n (%):			
нет no	369 (95,8)	59 (98,3)	0,5
да yes	16 (4,2)	1 (1,7)	
Инвазия в сосуды, n (%): Vascular invasion, n (%):			
нет no	367 (95,3)	49 (81,7)	<0,01
да yes	18 (4,7)	11 (18,3)	
Степень дифференцировки, n (%): Tumor differentiation grade, n (%):			
низкая low	32 (8,7)	4 (7,3)	0,9
умеренная moderate	278 (75,3)	43 (78,2)	
высокая high	59 (16,0)	8 (14,5)	
нет данных no data	0	0	
Число удаленных лимфатических узлов, n (%): Number of lymph nodes removed, n (%):			
<2	308 (80,0)	41 (68,3)	0,04
≥12	77 (20,0)	19 (31,7)	
Факторы риска при II стадии (MOSAIC), n (%): Risk factors in individuals with stage II disease (MOSAIC), n (%):			
нет no	52 (13,5)	2 (3,3)	0,03
да yes	333 (86,5)	58 (96,7)	
Число факторов риска (II стадия) (MOSAIC), n (%): Number of risk factors (stage II) (MOSAIC), n (%):			
0	49 (12,7)	2 (3,3)	<0,01
1	203 (52,7)	23 (38,3)	
≥2	133 (34,5)	35 (58,3)	

повысить данный показатель еще на 6 %. Дальнейшее увеличение числа удаленных/изученных ЛУ (>13) не приводит к значимому увеличению точности прогнозирования прогрессирования заболевания. При этом только при удалении 13 и более ЛУ удалось показать значимое влияние данного показателя на общую выживаемость (табл. 2, рис. 1).

Из рис. 2 хорошо видно, что при увеличении числа удаленных/изучаемых ЛУ удается выделить группу пациентов с истинной II стадией заболевания.

В случае небольшого числа удаленных/изученных ЛУ выживаемость приближается к таковой при III стадии заболевания, т.е. требуется назначение профилактической химиотерапии.

Также на данной выборке больных отдельно проведена валидация критериев исследования MOSAIC для отбора пациентов для проведения адьювантной химиотерапии. Следует отметить, что существующая система оценки факторов риска прогрессирования при II стадии РТК, предложенная по результатам

Таблица 2. Влияние числа удаленных лимфатических узлов на общую выживаемость пациентов со II стадией заболевания, оставленных под наблюдением

Table 2. Impact of the number of lymph nodes removed on the overall survival of patients with stage II that were followed up

Фактор Factor	Отноше- ние рисков (95 % дове- рительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	<i>p</i>
Удаление 6 и более лимфатиче- ских узлов Removal of 6 or more lymph nodes	0,9 (0,59– 41,51)	0,8
Удаление 10 и более лимфатиче- ских узлов Removal of 10 or more lymph nodes	0,66 (0,36– 1,21)	0,2
Удаление 12 и более лимфатиче- ских узлов Removal of 12 or more lymph nodes	0,48 (0,21– 1,11)	0,08
Удаление 13 и более лимфатиче- ских узлов Removal of 13 or more lymph nodes	0,12 (0,02– 0,91)	0,04

исследования MOSAIC (удаление <12 ЛУ, низкая степень дифференцировки, инвазия в сосуды, операция на фоне непроходимости/перфорации, степень инвазии стенки кишки T4, сосудистая или перинеуральная инвазия), в нашем исследовании не показала выраженного различия в выживаемости между группами больных ($p = 0,2$; отношение рисков 1,31; 95 % доверительный интервал 0,83–2,11) (см. рис. 2). Однако если разделить больных по числу факторов риска из исследования MOSAIC, мы получим значимое

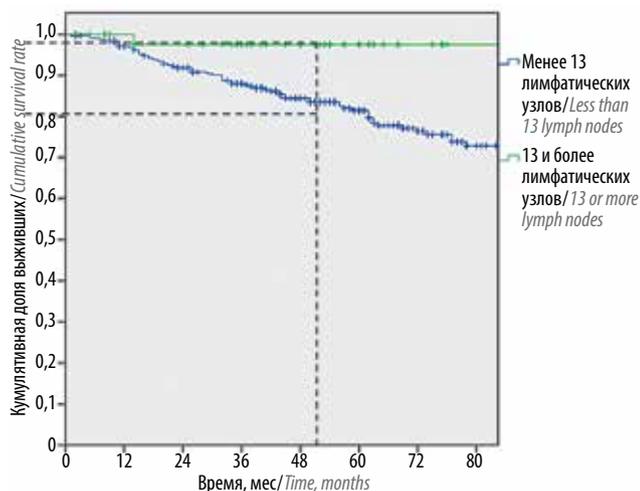


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов со II стадией заболевания в зависимости от числа удаленных/изученных лимфатических узлов

Fig. 1. Overall survival of patients with stage II disease depending on the number of removed/examined lymph nodes

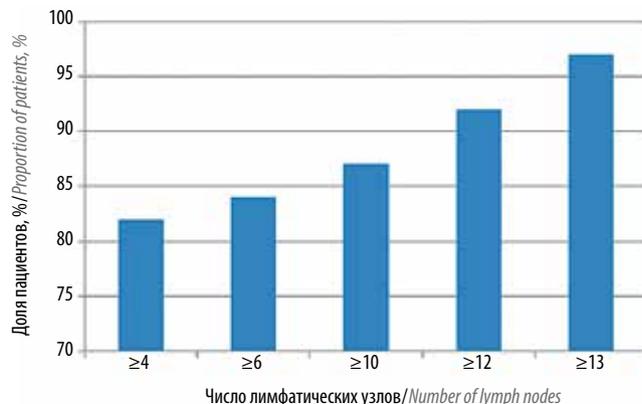


Рис. 2. Показатели 5-летней общей выживаемости пациентов со II стадией заболевания, не получавших адъювантную химиотерапию, в зависимости от числа удаленных/изученных лимфатических узлов

Fig. 2. Five-year overall survival of patients with stage II disease not receiving adjuvant chemotherapy depending on the number of removed/examined lymph nodes

влияние на общую выживаемость наличия 2 и более неблагоприятных факторов прогноза (рис. 3).

Нами проведен однофакторный, а затем и многофакторный анализ влияния признаков на общую выживаемость. Изучение влияния факторов на общую выживаемость среди больных со II стадией РТК также проводилось в группе пациентов, не получавших адъювантную химиотерапию. Результаты многофакторного анализа представлены в табл. 3.

При II стадии РТК не удалось выявить влияния факторов, отражающих местную или системную воспалительную реакцию, на прогноз течения заболевания. При многофакторном анализе значимое влияние сохранили лишь признаки осложнения хирургического этапа лечения, статус pT4 и удаление/изучение <13 ЛУ (см. табл. 3). При этом если добавить в анализ данные по числу факторов риска из исследования MOSAIC, последние 2 фактора теряют свое значение. Это логично, так как они входят в критерии оценки риска по исследованию MOSAIC.

Обсуждение

При I–III стадиях РТК принципиальным для определения послеоперационной тактики является правильное стадирование заболевания, что обеспечивается изучением адекватного числа удаленных ЛУ. Мы показали, что при II стадии болезни в случае удаления/изучения >13 ЛУ прогноз течения заболевания ближе к таковому при I стадии, в таких условиях можно избежать назначения адъювантной химиотерапии при отсутствии других факторов риска.

Также показано, что основным фактором неблагоприятного прогноза при II стадии РТК (по крайней мере в нашей клинике) является недостаточное количество изучаемых/удаляемых ЛУ. Последнее не является спецификой только нашего лечебного учреждения, а отражает общую тенденцию к недостаточному

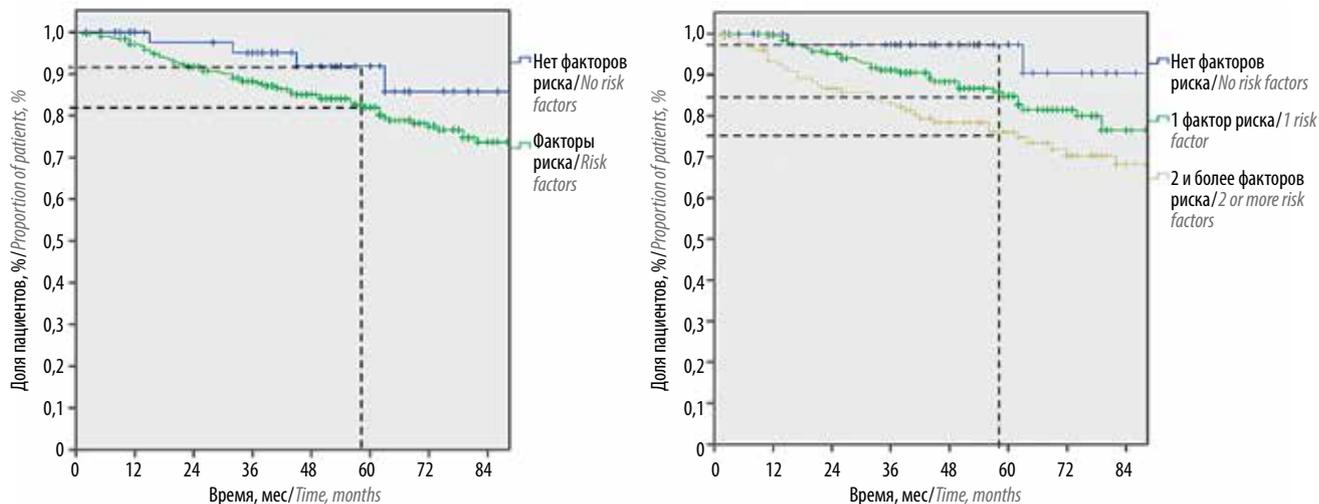


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов со II стадией заболевания в зависимости от наличия хотя бы 1 фактора риска (MOSAIC)

Fig. 3. Overall survival of patients with stage II disease depending on the presence of at least 1 risk factor (MOSAIC)

Таблица 3. Многофакторный анализ признаков, влияющих на общую выживаемость при II стадии заболевания без назначения адъювантной химиотерапии

Table 3. Multivariate analysis of factors affecting overall survival in patients with stage II disease not receiving adjuvant chemotherapy

Фактор Factor	B	p	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	
				Нижняя граница Lower limit	Верхняя граница Upper limit
Без критериев MOSAIC Without MOSAIC criteria					
Осложнения хирургии Postoperative complications	0,89	<0,01	2,4	1,4	4,3
Статус pT4 pT4 stage	0,16	0,04	1,2	1,003	1,4
Удаление 13 и более лимфатических узлов Removal of 13 or more lymph nodes	-1,97	0,05	0,1	0,02	1,01
С критериями MOSAIC With MOSAIC criteria					
Осложнения хирургии Postoperative complications	0,87	<0,01	2,4	1,4	4,2
Число факторов риска (MOSAIC) Number of risk factors (MOSAIC)	0,53	<0,01	1,7	1,1	2,5

контролю морфологического материала по стране. К аналогичному выводу пришли и авторы из Канады, которые показали, что в клиниках провинции Онтарио доля пациентов, у которых описывалось >12 ЛУ, составила лишь 22 %, за 5 лет работы удалось увеличить данный показатель до 31 %. При этом при проведении аудита работы клиник данный показатель увеличился за 5 лет до 62,3 % [8]. Дальнейшая работа по внедрению аудита в медицинские центры провинции Онтарио позволила увеличить долю больных с адекватным числом изученных ЛУ до 86 %. В Испании при

анализе 1166 наблюдений среднее число ЛУ в препарате составило лишь $9,16 \pm 6,16$ [9].

Ряд исследователей приходят к различным выводам по необходимому минимуму ЛУ, которые следует удалять при оперативном вмешательстве. В нескольких работах таким пороговым значением названо число 14 ЛУ [9, 10], в нашем же исследовании – 13 ЛУ. В перечисленных работах, как и в нашем исследовании, дальнейшее увеличение числа изученных/удаленных ЛУ не привело к улучшению показателей выживаемости. В работе же С. Peeples и соавт. пороговым

числом ЛУ, имевшим прогностическое значение при II стадии РТК, явились 24 ЛУ, при III стадии – 36 [11]. В систематическом обзоре 17 исследований, выполненных G.J. Chang и соавт., показана значимая ассоциация между числом изучаемых/удаляемых ЛУ и выживаемостью пациентов: чем больше ЛУ удаляется, тем дольше живет пациент [7]. Видимо, такое расхождение в результатах определяется работой не только хирурга, но и патоморфолога. По-видимому, при работе опытного колоректального хирурга необходимо изучение патоморфологом минимум 12 ЛУ, и дальнейшее увеличение их числа не приведет к улучшению выживаемости пациентов.

Возвращаясь к работе G.J. Chang и соавт., следует отметить, что были выделены 3 основные группы факторов, влияющих на число удаляемых ЛУ: особенности хирурга, методы работы морфолога и факторы, ассоциированные с пациентом (левосторонняя локализация опухоли, пожилой возраст, наличие сопутствующей патологии и т.д.) [7]. В недавних работах одним из основных факторов, ассоциированных с увеличением числа описываемых ЛУ в материале, также выступала операция, выполненная колопроктологами, в сравнении с таковой, проведенной хирургами общей практики [12].

Недостатками нашей работы могут являться ее ретроспективный характер, отсутствие пересмотра гистологического материала в современных патоморфологических условиях, невозможность оценки

такого прогностического фактора, как уровень раково-эмбрионального антигена до и после хирургического вмешательства.

Несмотря на недостатки, по результатам работы можно четко озвучить необходимость как улучшения работы администрации клиник с целью внесения изменений в организацию работы патоморфологических отделений лечебных учреждений, как и непрерывного аудита для повышения качества хирургического пособия больных РТК ранних стадий. Такой подход определит улучшение показателей выживаемости пациентов без необходимости закупок дорогостоящих противоопухолевых лекарственных препаратов, так как большинство больных со II стадией не будут нуждаться в проведении адъювантной химиотерапии.

Выводы

Таким образом, руководствуясь анализом результатов лечения больных со II стадией РТК, находившихся под наблюдением, мы рекомендуем удалять/изучать как минимум 12, а лучше 13 ЛУ с целью адекватного стадирования. В случае наличия факторов прогрессирования, таких как удаление <13 ЛУ и/или степень инвазии в стенку кишки T4, рассматривается назначение адъювантной химиотерапии. Также в повседневной практике можно использовать оценку риска прогрессирования при II стадии из исследования MOSAIC.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. André T., de Gramont A., Vernerey D. et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol* 2015;33(35):4176–87. PMID: 26527776. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.4238.
2. Fielding L.P., Arsenault P.A., Chapuis P.H. et al. Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6(4):325–44. PMID: 1912440.
3. Pickren J.W. Current concepts in cancer. Nodal clearance and detection. *JAMA* 1975;231(9):969–71. PMID: 1173109.
4. Cawthorn S.J., Gibbs N.M., Marks C.G. Clearance technique for the detection of lymph nodes in colorectal cancer. *Br J Surg* 1986;73(1):58–60. PMID: 3512023.
5. Scott K.W., Grace R.H. Detection of lymph node metastases in colorectal carcinoma before and after fat clearance. *Br J Surg* 1989;76(11):1165–7. PMID: 2688803.
6. Nelson H., Petrelli N., Carlin A. et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(8):583–96. PMID: 11309435.
7. 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;99(6):433–41. PMID: 17374833. DOI: 10.1093/jnci/djk092.
8. Porter G.A., Urquhart R., Bu J. et al. The impact of audit and feedback on nodal harvest in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2011;11:2. PMID: 21199578. DOI: 10.1186/1471-2407-11-2.
9. Del Paggio J.C., Nanji S., Wei X. et al. Lymph node evaluation for colon cancer in routine clinical practice: a population-based study. *Curr Oncol* 2017;24(1):e35–43. PMID: 28270730. DOI: 10.3747/co.24.3210.
10. Rivadulla-Serrano M.I., Martínez-Ramos D., Armengol-Carrasco M. et al. Impact of the total number of harvested lymph nodes after colon cancer resections on survival in patients without involved lymph node. *Rev Esp Enferm Dig* 2010;102:296–301. PMID: 20524756.
11. Peebles C., Shellnut J., Wasvary H. et al. Predictive factors affecting survival in stage II colorectal cancer: is lymph node harvesting relevant? *Dis Colon Rectum* 2010;53(11):1517–23. PMID: 20940600. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181f20116.
12. Moro-Valdezate D., Pla-Mart V., Martín-Arevalo J. et al. Factors related to lymph node harvest: does a recovery of more than 12 improve the outcome of colorectal cancer? *Colorectal Dis* 2013;15(10):1257–66. PMID: 24103076. DOI: 10.1111/codi.12424.

ORCID авторов/ORCID of authors

М.Ю. Федянин/M. Yu. Fedyanin: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

А.А. Трякин/A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

С.С. Гордеев/S.S. Gordeev: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

З.З. Мамедли/Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>

С.А. Тюляндин/S.A. Tjulandin: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 04.02.2019. **Принята к публикации:** 07.03.2019.

Article received: 04.02.2019. **Accepted for publication:** 07.03.2019.