

ГРИНКЕВИЧ
Марина Валерьевна

**ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ РЕЗЕКЦИЯ СЛИЗИСТОЙ
С ДИССЕКЦИЕЙ В ПОДСЛИЗИСТОМ СЛОЕ
В ЛЕЧЕНИИ РАННЕГО РАКА ЖЕЛУДКА**

14.01.12 – Онкология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискании ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Клименко Василий Николаевич

Официальные оппоненты:

Павелец Константин Вадимович

доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии им. проф. А.А. Русанова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

Кашенко Виктор Анатольевич

доктор медицинских наук, главный хирург ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова» ФМБА России.

Ведущее научное учреждение:

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2017 г. в _____ часов на заседании Диссертационного Совета Д 208. 052. 01 ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197758, Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, д. 68)

С диссертацией можно ознакомиться в Библиотеке ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ и на сайте <http://www.niioncologii.ru/ru/node/682>.

Автореферат разослан «_____» _____ 2017 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета:

доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Лечение рака желудка остается одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии. Так, заболеваемость раком желудка в России в 2015 году составила 68 чел. на 100 тыс. населения и около 53 % из выявленных, умирает от данного заболевания в течение первого года (Каприн А.Д., 2016). Такие высокие цифры летальности больных раком желудка обусловлены в первую очередь низким процентом выявления ранних форм. На ранние формы рака желудка в России приходится от 5 до 10% (Анурова О.А., 2014). Длительное время концепция стандартных радикальных резекций с Д2 – лимфодиссекцией, предложенная японскими онкологами, считались золотым стандартом лечения рака желудка, в том числе раннего. Однако, столь радикальный подход, обоснованный с онкологической точки зрения, чреват послеоперационными осложнениями и летальными исходами, а также низким качеством жизни пациентов в отдаленном периоде (Федоров Е.Д. и соавт., 2011). Современные концепции предусматривают переход к органосохраняющим операциям. Развитие эндоскопической техники привело к увеличению количества выявленных ранних форм рака желудка и, тем самым, дало начало развитию малоинвазивному эндоскопическому лечению. В конце 1990-х годов для лечения РРЖ, размерами менее 20 мм был разработан метод эндоскопической диссекции в подслизистом слое – ЭДПС. Вместе с тем, применение эндоскопического метода лечения РРЖ вызывает ряд вопросов. В первую очередь данный метод ограничен опасностью как лимфогенного метастазирования, так и местного рецидива опухоли (Анурова О.А., 2014). Так, анализ патоморфологических исследований после ЭДПС показал, что поражение регионарных лимфатических узлов наблюдается от 2,3 до 15% у пациентов ранним раком желудка в зависимости от глубины инвазии (Eleftheriadis N., 2014). Вместе с тем, по данным R.J. Schlemper (2001), риск регионарного метастазирования при раннем раке желудка равен нулю. По результатам исследования Kenji Ishido и Satoshi Tanabe (2016), риск местного рецидива при эндоскопическом лечении раннего рака желудка составляет от 1,7 до 19,8%, в зависимости от показаний к ЭДПС. По данным японских и корейских исследователей риск местного рецидива после

эндоскопической резекции слизистой методом диссекции единым блоком составляет менее чем 1,5% (Park J.C., 2010; Lee J.Y., 2016). По данным О.А. Малиховой и соавт. (2008), показатели радикальных эндоскопических операций желудка по поводу раннего рака колеблются в диапазоне 75-98% в зависимости от макроскопической формы роста и размеров опухоли, вместе с тем по результатам исследования М.К. Choi (2013) отмечена 100% скорректированная выживаемость. Вышеуказанные разногласия свидетельствуют об отсутствии единого мнения авторов по данному вопросу. Также нет единого мнения применения ЭДПС в вопросах показаний и противопоказаний к данному лечению, опасности осложнений и путях их профилактики (Агапов М.Ю., 2015). Вместе с тем данная методика новая и в большей части представлена зарубежными публикациями, в связи с чем имеется необходимость в анализе собственного опыта применения ЭДПС в онкологической практике, с этой целью было проведено настоящее исследование.

Цель исследования

Целью настоящего исследования является улучшение эффективности лечения больных ранним раком желудка с помощью нового, высокотехнологичного и малоинвазивного метода: эндоскопической резекции слизистой с диссекцией в подслизистом слое.

Задачи исследования

1. Разработать и уточнить показания и противопоказания к эндоскопической резекции слизистой с диссекцией в подслизистом слое в лечении раннего рака желудка.
2. Оценить лечебную эффективность эндоскопической резекции слизистой с диссекцией в подслизистом слое в лечении раннего рака желудка.
3. Провести сравнительную оценку непосредственных результатов эндоскопической резекции слизистой с диссекцией в подслизистом слое со стандартными хирургическими операциями при лечении раннего рака желудка.
4. Разработать алгоритм эндоскопической диагностики и лечения раннего рака желудка методом ЭДПС.

Научная новизна

Выполненная работа явилась комплексным исследованием, предложившим научно обоснованные пути решения актуальной задачи клинической онкологии – повышения эффективности лечения раннего рака желудка на основании использования современного, высокотехнологичного метода – ЭДПС.

Впервые в отечественной онкологической практике, на репрезентативном клиническом материале, определены показания и противопоказания к ЭДПС, дана научно обоснованная оценка лечебной значимости эндоскопической резекции слизистой при лечении раннего рака желудка.

Научно доказана малая инвазивность ЭДПС, определена степень риска данной операции, характер возможных осложнений и пути их профилактики.

Предложен и апробирован в клинике рациональный алгоритм диагностики и лечения больных ранним раком желудка.

Впервые внедрен в онкологическую практику способ эндоскопической резекции слизистой путем ЭДПС в сочетании с удалением сигнального лимфатического узла, позволяющий снизить риски регионарного метастазирования при раннем раке желудка.

Практическая значимость

В результате проведенного исследования получены данные, имеющие важное практическое значение:

1. Обоснована высокая эффективность использования ЭДПС в лечении раннего рака желудка.

2. На основании полученных данных разработан рациональный алгоритм диагностики и проведения эндоскопической резекции слизистой путем ЭДПС.

3. В ходе выполненного исследования определены показания и противопоказания к эндоскопической резекции слизистой путем ЭДПС в лечении больных ранним раком желудка.

4. Оценена и доказана малая инвазивность и относительная безопасность ЭДПС при лечении раннего рака желудка.

5. Опыт использования эндоскопической резекции слизистой путем ЭДПС при раннем раке желудка, позволяет рекомендовать данную медицинскую технологию к широкому применению в онкологических учреждениях практического здравоохранения.

Положения, выносимые на защиту

1. Эндоскопическая резекция слизистой с диссекцией в подслизистом слое является высокоэффективным и относительно безопасным методом радикального лечения раннего рака желудка.
2. Эндоскопическая резекция слизистой с диссекцией в подслизистом слое является методом выбора при лечении раннего рака желудка.
3. Непосредственные результаты эндоскопической резекции слизистой путем ЭДПС по радикализму сопоставимы с таковыми при выполнении стандартных хирургических вмешательств по поводу раннего рака желудка.
4. Применение эндоскопической резекции слизистой путем ЭДПС при раннем раке желудка, способствует снижению количества осложнений, сокращению периода медицинской и социальной реабилитации и сохранению высокого качества жизни пациентов после проведенного лечения.

Апробация диссертации

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на LXXVI, LXXVII, LXXVIII ежегодной итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины» (Санкт-Петербург, 2015, 2016, 2017); Онкологическом форуме «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2015, 2016, 2017). Публикации охватывают все разделы работы.

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 4 – в отечественных журналах, рекомендованных ВАК для кандидатских диссертаций. Автор лично принял участие в проведении эндоскопической резекции слизистой путем ЭДПС при раннем раке желудка более чем у 60 анализируемых больных. Автор самостоятельно выполняет эндоскопическую резекцию слизистой путем ЭДПС при раннем раке желудка.

Внедрение результатов работы

Разработанный способ лечения раннего рака желудка освоен и активно применяется в работе эндоскопического отделения ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Положительные результаты применения эндоскопической резекции слизистой путем ЭДПС нашли отражение в

обучающих материалах кафедры онкологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова.

Личный вклад соискателя

Диссертант самостоятельно проанализировал работы отечественных и зарубежных авторов по теме исследования, сформировал базу данных и выполнил её статистическую обработку. Автор участвовал в курации больных на всех этапах лечения, самостоятельно выполнял оперативные вмешательства и написал ряд научных статей по теме диссертации.

Структура и объём диссертации

Работа состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 123 страницах текста, иллюстрирована 15 таблицами, 19 рисунками. Список литературы включает 168 источников, в том числе 20 отечественных и 148 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика клинических наблюдений и методов исследования

Материалом для настоящего исследования послужили данные историй болезни 78 больных, среди них 48 мужчин и 30 женщин (основная группа), которым была выполнена эндоскопическая резекция слизистой с диссекцией в подслизистом слое по поводу раннего рака желудка, госпитализированных в отделение абдоминальной онкологии НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова в период с 2012 по 2016 г. Подавляющее большинство пациентов 60 (77%) были в возрасте от 60 лет и старше, средний возраст составил 66 лет. По результатам эндоскопического исследования установлено, что у 38 больных – 48,7 % опухоль локализовалась в теле желудка, в антральном отделе – у 30 (38,5%), кардиальном – 10 (12,8%). По макроскопической картине формы опухолевого роста подавляющее большинство опухолей представлено плоским типом (82%), а экзофитный тип встретился только у 18% больных. У всех пациентов основной группы опухоли были дифференцированного типа, из них высокодифференцированная аденокарцинома встретилась у 52 (66,6%) больных, умереннодифференцированная аденокарцинома – у 19 (24,3%), низкодифференцированная – у 7 (9,1%), из них перстневидноклеточный рак

отмечен в двух случаях (2,5%) (рисунок 1). По данным ультрасонографии установлено, что у подавляющего (83,4%) числа больных опухоль локализовалась в слизистом слое желудка T1a и всего у 16,6% инвазировала в подслизистую основу не более, чем на 500 мкн (T1b1). ЭДПС по поводу аденокарциномы дифференцированного гистологического типа размерами менее 2 см была выполнена 55 (70,5%) больным, ЭДПС по поводу аденокарциномы дифференцированного гистологического типа размерами более 2 см, без признаков инвазии в подслизистую основу выполнялась 23 (29,5%) пациентам.

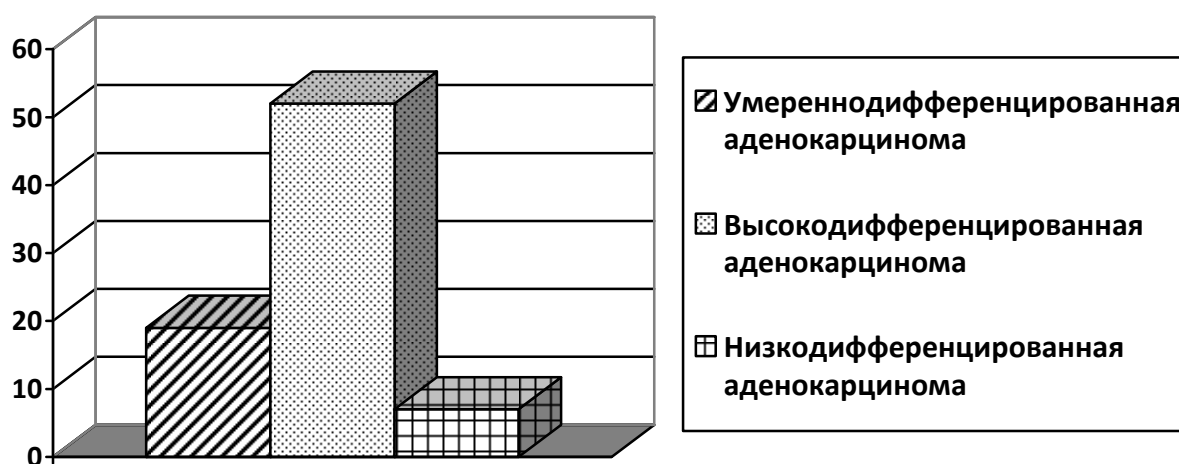


Рисунок 1 – Распределение больных основной группы по гистологическому типу опухоли.

По результатам проведенной эндоскопической ультрасонографии из 78 пациентов основной группы у 36 больных отмечались лимфатические узлы менее 1 см, нормальной эхо-структуры. У 4 пациентов лимфатические узлы по данным ЭУС были размерами 0,8-1,3 см, имели округлую форму, гомогенную эхо-структуру, что позволяло предположить их метастатическую природу. Вышеуказанным четырем пациентам для исключения регионарного метастазирования выполнялась ЭДПС с лапароскопическим забором сигнального лимфатического узла.

По результатам КТ органов брюшной полости с контрастом, выполненное 78 больным основной группы, данных за отдаленное и регионарное метастазирование не получено. Вместе с тем, у 5 пациентов выявлено увеличение плотности лимфатического узла по периферии и аваскулярная гиподенсная зона в центре, что позволяло заподозрить их метастатический их

характер. Данным пациентам для исключения регионарного метастазирования регионарного метастазирования так же выполнялась ЭДПС с лапароскопическим забором сигнального лимфатического узла.

Для сравнительной оценки непосредственных и отдаленных результатов лечения больных ранним раком желудка была сформирована контрольная группа больных, куда вошли пациенты, подвергшиеся хирургическому лечению в объеме субтотальных резекций желудка или гастрэктомий. Контрольная группа составила 45 больных, из них 19 женщин и 26 мужчин. Средний возраст пациентов – 58 лет в интервале от 27 до 79 лет. По результатам эндоскопического исследования пациентов контрольной группы установлено, что наиболее часто опухоль встречалась в теле желудка (46,6%) и антральном отделе (46,6%), реже поражала кардиальную зону (6,8%). У всех пациентов контрольной группы опухоли были дифференцированного типа. По глубине инвазии опухоли с прорастанием в подслизистый слой (T1b) встретились у 31 (68,8%) пациентов, внутрислизистые опухоли (T1a) у 14 (31,2%) больных. Пациенты контрольной группы подвергались: видеоассистированным вмешательствам – 32 (71,2%); открытым операциям – 13 (28,8%). Полученные в процессе исследования медико-биологические данные, обрабатывались с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.5 Лиц. №АХХR402С29502 3FA). Сравнение количественных параметров, в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни. Доверительные интервалы для частотных показателей рассчитывались с использованием точного метода Фишера. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

Методика и техника выполнения эндоскопической резекции слизистой с диссекцией в подслизистом слое

Всем пациентам на дооперационном этапе проводилось тщательное комплексное клиничко-рентгенологическое обследование. Все эндоскопические операции выполнялись под эндотрахеальным наркозом. Эндоскопическая

диссекция в подслизистом слое проводилась в специально оборудованной операционной. Операционная бригада состояла из эндоскописта, выполняющего операцию, ассистента и специально подготовленной для эндоскопических манипуляций медицинской сестры. При эндоскопическом вмешательстве использовалась видеосистема OLIMPUS EVIS EXERA III (Olympus, Япония) и эндоскопы этого же производителя – видеогастроскоп Olympus GIF-N180J, а также электрохирургический блок VIO 200D (ERBE Elektromedizin, Германия) с устройством для подачи воды, аспиратор. Все эндоскопические диссекции в подслизистом слое выполнялись под обязательной инсуффляцией углекислого газа. Положение больного на операционном столе выбиралось стандартное для эндоскопических манипуляций. Диссекция в подслизистом слое выполнялась по стандартной методике с использованием дистального колпачка, соответствующего наружному диаметру эндоскопа (Olympus, D-201-11804), ножа для выполнения диссекции. Видеогастроскоп вводился в желудок. После выявления образования в белом свете и выведения его в поле зрения, выполнялся осмотр в узкоспектральном режиме (NBI). Затем границы образования маркировались кончиком ножа в режиме Soft Coagulation (эффект 5-6, 100 Вт). После маркировки в подслизистый слой инъектором вводилась жидкость (коллоидный раствор) окрашенная 1,0% раствором индигокармина с целью лифтинга. Далее с использованием электрокоагуляции (режим Endo Cut Q) рассекалась слизистая оболочка и кончик ножа вводится в подслизистый слой, где проводилось рассечение слизистой вокруг опухоли. Затем выполнялся этап диссекции в подслизистом слое (режим режим Endo cut Q). Нож позиционировался на некотором расстоянии от мышечной оболочки, параллельно или под углом к ней. При обнаружении крупных сосудов подслизистого слоя для их коагуляции использовались коагуляционные щипцы (Coagrasper FD-411UR, Olympus), либо щипцы для горячей биопсии (NE6122-G ENDO-FLEX GERMANY) в режиме Soft Coagulation (эффект 6, 100 Вт). После удаления опухоль извлекалась и направлялась на патоморфологическое исследование. Дефект слизистой в зоне диссекции оценивался на наличие кровотечений и перфорации. Проводилась профилактическая коагуляция или клипирование видимых крупных сосудов в дне раны. При наличии признаков дефекта мышечного слоя выполнялось сведение зоны разволоknений и

перфораций эндоклипсами. Антибактериальная и обезболивающая терапия проводилась по показаниям.

Результаты лечения основной группы пациентов после ЭДПС по поводу раннего рака желудка

ЭДПС проводилось 78 пациентам основной группы. Продолжительность операций ЭДПС по поводу раннего рака желудка в нашем исследовании составила 105 ± 30 минут. По результатам проведенного исследования эффективность эндоскопической резекции слизистой методом диссекции в подслизистом слое по поводу раннего рака желудка составила 98,7%. Среди пациентов основной группы у 77 из 78 больных, опухоль была удалена радикально, что подтвердили результаты морфологического исследования и наблюдений. Нерадикально в нашем исследовании ЭДПС была выполнена одному пациенту по поводу умереннодифференцированной аденокарциномы кардиального отдела желудка, диаметром 3 см, у которого, по результатам послеоперационного гистологического исследования, обнаружены опухолевые клетки в горизонтальном крае резекции. Пациенту была выполнена проксимальная резекция желудка с лимфодиссекцией. Нерадикально проведенная данному больному ЭДПС, в первую очередь связана с наличием в проекции опухоли рубцовых изменений, явившихся следствием многократно произведенных биопсий незадолго до операции. В связи с чем необходимо отметить, что риск нерадикального удаления первичной опухоли на фоне выраженных рубцовых изменений методом ЭДПС возрастает. В нашем исследовании в основной группе единым блоком ЭДПС была выполнена 77 (98,8%) пациентам, а одному больному опухоль была удалена пофрагментарно, ввиду выраженного фиброза подслизистого слоя на фоне множества ранее выполняемых попыток эндоскопического удаления опухоли. Данную пофрагментарную резекцию методом диссекции можно отнести к радикальной, так как, по результатам послеоперационного гистологического заключения опухоль была удалена в пределах здоровых тканей, опухолевые клетки ни в одном из краев резекции обнаружены не были.

ЭДПС, совмещенная с удалением сигнального лимфатического узла, в нашем исследовании была выполнена 9 пациентам. Показанием к выполнению

данного вмешательства явились выявленные при КТ обследовании органов брюшной полости и эндосонографии увеличенные регионарные лимфатические узлы, размеры которых, варьировали от 8 до 13 мм, характеризующиеся округлой формой, что могло являться косвенными признаками их опухолевого поражения. По результатам исследования у этих больных, данных за метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов выявлено не было.

В период послеоперационного наблюдения отмечено два случая (2,5%) местного рецидива опухоли в области ранее выполненной радикальной эндоскопической диссекции в подслизистом слое. У данных пациентов эндоскопическое лечение было проведено по поводу опухолей дифференцированного гистологического типа, в том числе у одного из них был перстневидноклеточный вариант опухоли. Необходимо отметить, что в нашем исследовании перстневидноклеточный тип опухоли наблюдался у двух пациентов, и у одного из них был получен местный рецидив.

Больные в основной группе находились под наблюдением с июля 2012 года по ноябрь 2016 года, медиана наблюдения составила 24 месяца (в интервале от 2 до 45 месяцев).

Интраоперационными осложнениями в нашем исследовании явились кровотечения – у 4 (5,1%) больных и перфорации – у 8 (10,2%). Осложнениями послеоперационного периода были кровотечения – у 5 (5,1%) больных и рубцовые стенозы – у 6 (7,6%) пациентов. Следует обратить особое внимание на то, что все интраоперационные и послеоперационные осложнения были разрешены эндоскопически, без конверсии доступа. Интраоперационные и послеоперационные кровотечения не требовали гемотрансфузии и не приводили к снижению уровня гемоглобина более чем на 15 г/л от исходного. Рубцовые стенозы разрешались сеансами эндоскопической баллонной дилатации не позднее 3 месяцев с момента операции. Для оценки тяжести послеоперационных осложнений нами взята классификация Clavien-Dindo от 2004 года. Так, согласно данной классификации, диспептический синдром встретился 16 (20,5%) больных после ЭДПС и у большинства из них был связан с формированием рубцовых стриктур и классифицировался как осложнение I ст. Из этого следует, что

большинство осложнений послеоперационного периода основной группы являются осложнениями легкой степени, и лишь у 7 (8%) больных встретились осложнения IIIa ст. Из функциональных нарушений в послеоперационном периоде отмечено снижение аппетита у 8 (10,2%) пациентов, дискомфорт после приема пищи – у 6 (7,6%) больных, снижение массы тела было выявлено у 4 пациентов (5,1%). Важно добавить, что вышеуказанные жалобы были кратковременными, и к дооперационным показателям пациенты вернулись в течении 4 месяцев с момента выполнения ЭДПС.

На основании полученных результатов можно заключить, что ЭДПС является высокоэффективным (98,8%) методом радикального лечения раннего рака желудка. С учетом низкого числа интраоперационных (15,3%) и послеоперационных осложнений (7,6%), ранней активизацией больных после операции (1-1,5 час), а также короткий восстановительный период (1 сут.), характеризуют ЭДПС как относительно безопасный и малотравматичный метод.

Результаты контрольной группы пациентов после стандартных хирургических операций по поводу раннего рака желудка

В контрольную группу было включено 45 пациентов, из них 19 женщин и 26 мужчины. Средний возраст пациентов был $58,8 \pm 1,0$ год в интервале от 27 до 79 лет. Пациенты контрольной группы подвергались видеоассистированным вмешательствам в 32 (71,2%) случаях и открытым операциям в 13 (28,8%).

У всех пациентов контрольной группы опухоли были дифференцированного типа, из них высокодифференцированная аденокарцинома отмечена – у 19 (42,2%) больных, умереннодифференцированная аденокарцинома – у 8 (17,7%) больных, низкодифференцированная – у 16 (38%) больных из них перстневидноклеточный гистологический тип опухоли был зафиксирован у 11 (24,4%) пациентов. По глубине инвазии T1a опухоли встречались у 14 (31,1%) больных, опухоли с прорастанием в подслизистый слой (T1b1) у 32 (71,1%) пациентов. Продолжительность хирургических операций в среднем составило 127 ± 30 минут.

По результатам проведенного исследования эффективность хирургических операций (радикальная резекция) по поводу раннего рака желудка составила 100%, однако зафиксирован 1 (2,2%) летальный исход у пациента, перенесшего

гастрэктомии с лимфодиссекцией D1+, что говорит о показателе послеоперационной летальности, равному 2,2%.

В контрольной группе больные наблюдались с января 2012 года по апрель 2016 года, медиана наблюдения – 22 месяца (в интервале от 9 до 45 месяцев).

Интраоперационные осложнения у больных контрольной группы отмечены у 6 (13,3%) пациентов, среди которых: несостоятельность аппаратного шва культи двенадцатиперстной кишки – 1 (2,2%), потребовавшее конверсии доступа; точечное ранение селезенки, не потребовавшее конверсии – 1 (2,2%); кровотечение при диссекции ворот селезенки, остановленное клипированием артерии – 1 (2,2%); артериальное кровотечение, потребовавшее конверсии – 1 (2,2%); интраоперационное ранение селезенки с последующей конверсией доступа – 1 (2,2%); кровотечение из зоны гастроэнтероанастомоза, остановленное прошиванием – 1 (2,2%). Средняя интраоперационная кровопотеря составила 156 ± 100 мл. Интраоперационная гемотрансфузия потребовалась 5 (11%) пациентам. Согласно классификации послеоперационных осложнений Clavien-Dindo от 2004 года в раннем послеоперационном периоде осложнения II степени встретились у 5 (11%) пациентов, осложнения IV степени у одного (2,2%), и осложнение V степени, повлекшее смертельный исход, отмечено у 1 больного (2,2%).

Осложнения позднего послеоперационного периода в контрольной группе пациентов отмечены у 22 (48,8%) больных. Из них, согласно классификации послеоперационных осложнений Clavien-Dindo от 2004 года, частота осложнений I-II степени составила 28% (13 пациентов), осложнения III степени, требующие каких-либо хирургических вмешательств (включая эндоскопические) встретились у 7 пациентов (15,5%), тяжелые осложнения, с нарушением функции органов и систем, требующие интенсивной терапии, IV степени по классификации зафиксированы у 2 пациентов (4%).

Ранний восстановительный период в группе хирургических операций в среднем составил 3-5 суток.

Выраженный диспептический синдром, сохраняющийся на протяжении более 6 месяцев после операции, встретился у 13 больных, что составляет 28% от всех пациентов перенесших стандартное хирургическое лечение по поводу

раннего рака желудка и был обусловлен рефлюкс-гастритами у 10 (22%) пациентов, рефлюкс-эзофагитами у 3 (6,6%) пациентов.

Анализируя отдаленные результаты лечения основной и контрольной группы нашего исследования, мы приходим к заключению о сопоставимости эффективности двух сравниваемых методик лечения раннего рака желудка. Так, эффективность и радикальность в основной группе ЭДПС составила 98,7%, в контрольной группе этот показатель равен 100%, однако послеоперационная выживаемость контрольной группы составила лишь 97,7%, что уравнивает показатели эффективности сравниваемых методик. Трехлетняя безрецидивная выживаемость основной и контрольной группы значимо не различаются ($p=0,509$). Важно отметить, что средний возраст пациентов основной группы составил 66 лет, а контрольной – 58 лет. Данные показатели значимо различаются в пользу основной группы (уровень значимости $p=0,0001$) (рисунок 2).

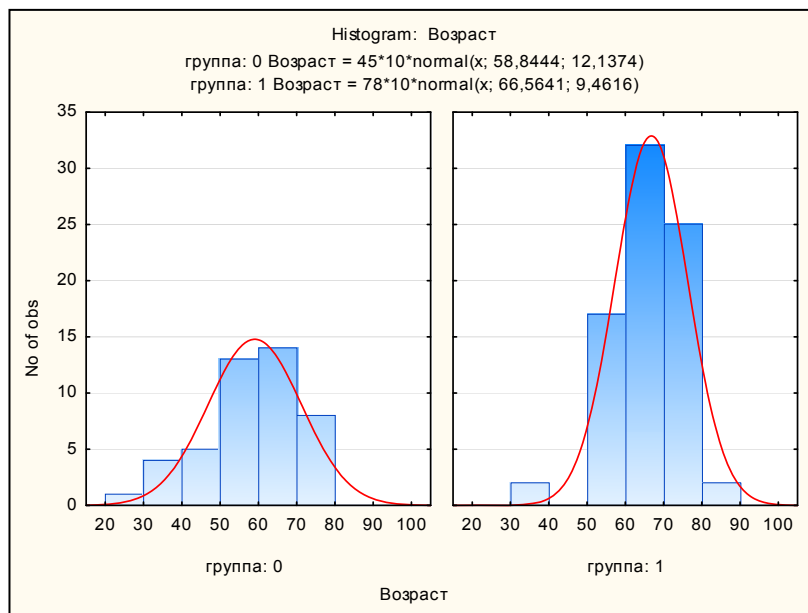


Рисунок 2 – Распределение больных основной и контрольной группы по возрасту.

Средняя продолжительность операции, а также длительность восстановительного послеоперационного периода, значимо преобладала в контрольной группе ($p<0,0001$). Анализируя интра- и послеоперационные осложнения основной и контрольной группы, можно сделать вывод об низкой травматичности ЭДПС по сравнению с хирургическими операциями. Так, интраоперационные осложнения в основной группе (15,3%) и контрольной группе (13,3%) встречались сравнительно одинаково ($p=0,34$), несмотря на это,

осложнения ЭДПС будь то кровотечения (5,1%) или перфорации (10,2%) не требовали конверсии доступа, не приводили к потребности переливания компонентов крови и были купированы в процессе выполнения операции, тогда как в контрольной группе конверсия доступа потребовалась 6 (13,3%) пациентам, 8 (17,7%) – потребовалось переливание компонентов крови. В послеоперационном периоде в контрольной группе преобладали осложнения тяжелой III, IV и даже V степени по классификации Clavien-Dindo от 2004 года, тогда как в основной группе преобладали осложнения легкой I-II ст., и лишь у 9% отмечены осложнения III ст., купированные эндоскопически и не требовавшие открытого хирургического вмешательства. Полученные результаты значительно различались по данному показателю в пользу пациентов основной группы ($p=0,029$) (рисунок 3).

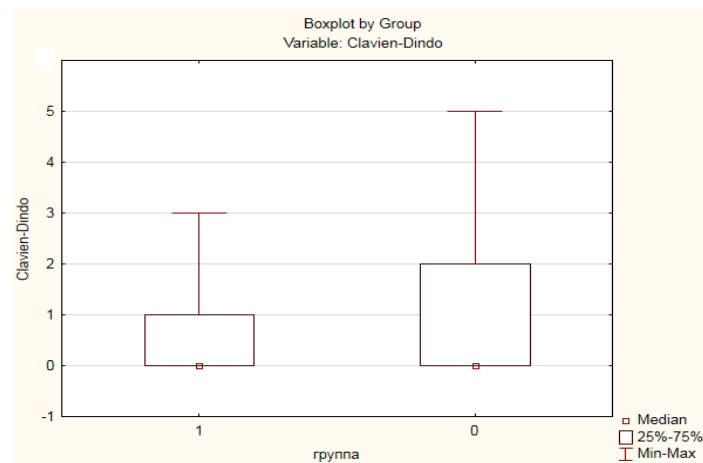


Рисунок 3 – Послеоперационные осложнения согласно тяжести в группах по классификации Clavien-Dindo от 2004 года.

Частота послеоперационных осложнений, в том числе и поздних, в основной группе составила 8,5%, в то время как в контрольной этот показатель составлял 28,2%, что свидетельствует о малоинвазивности ЭДПС. Так же низкую травматичность ЭДПС подтверждает и то, что послеоперационный восстановительный период в основной группе в среднем составил 1 сутки, в то время как в контрольной группе продолжительность восстановительного периода колебалась от 5 до 7 суток. Степень выраженности функциональных нарушений у больных в послеоперационном периоде в группах также отличалось. Так у 13 (28%) пациентов контрольной группы в послеоперационном периоде отмечен

диспепсический синдром, требовавший регулярного приема ингибиторов протонной помпы и прокинетики на протяжении длительного времени, чего не наблюдалось у больных основной группы. Диспепсический синдром в раннем послеоперационном периоде больных основной группы наблюдался у 16 (20,5%) пациентов, у 8 из них синдром купировался в течение первых 5 суток после операции, а у остальных пациентов наблюдался и в позднем послеоперационном периоде и купировался не позднее 3 месяцев с момента операции, и был связан в большей степени с формированием рубцовых стриктур. В раннем послеоперационном периоде больных контрольной группы диспепсический синдром наблюдался у 37 пациентов (82,2%). Послеоперационный диспепсический синдром в контрольной группе сохранялся более 6 месяцев с момента операции у 13 больных, что составляет 28% от всех пациентов перенесших хирургические операции. По данному показателю группы значительно различались и в раннем послеоперационном периоде ($p < 0,0001$), и при контроле через 6 месяцев с момента операции ($p < 0,0001$) (рисунок 4).

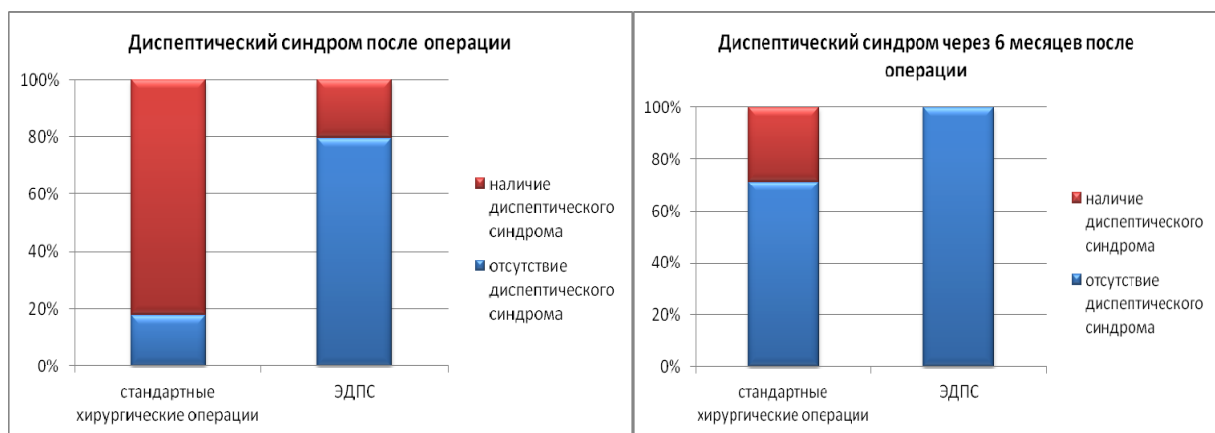


Рисунок 4 – Диспепсический синдром в раннем и позднем послеоперационном периодах.

О низкой травматичности ЭДПС так же свидетельствуют: продолжительность операций – 105 мин., против – 127 мин. в контрольной группе; отсутствие необходимости нахождения в ОРИТ после ЭДПС; сроки пребывания в стационаре – 4 суток, против 9 у пациентов контрольной группы. Больные в основной группе находились под наблюдением с июля 2012 г по ноябрь 2016 г., медиана наблюдения составила 24 месяца (в интервале от 2 до

45 месяцев). В контрольной группе больные наблюдались с января 2012 г по апрель 2016 г., медиана наблюдения – 22 месяца (в интервале от 9 до 45 месяцев). Общая выживаемость у больных основной группы составила 100%, безрецидивная – 97,4%, в то время как общая выживаемость контрольной группы составила 97%, при этом случаев рецидива заболевания ни у одного из пациентов зафиксировано не было.

Таким образом, как показали результаты проведенного исследования, можно заключить, что эндоскопическая резекция слизистой методом диссекции в подслизистом слое является высокоэффективным методом лечения раннего рака желудка, который позволил добиться минимальной травматичности, меньшего количества и тяжести послеоперационных осложнений, а также более высокого качества жизни пациентов в послеоперационном периоде, при сохранении радикальности выполненного лечения. Кроме того, минимальная инвазивность ЭДПС предоставляет возможность выполнения радикального лечения раннего рака желудка пациентам старшей возрастной группы, которые ввиду соматической патологии имеют высокий риск проведения стандартных хирургических операций. На основании вышесказанного можно заключить, что несомненным достоинством ЭДПС в лечении раннего рака желудка является минимальная травматичность метода и высокое качество жизни в послеоперационном периоде по сравнению с стандартным хирургическим методом лечения раннего рака желудка.

На основании результатов исследования предлагается следующий алгоритм диагностики и лечения больных ранним раком желудка:

I. Диагностический алгоритм:

1. Эзофагогастродуоденоскопия с обязательным морфологическим заключением и осмотром в узком спектре, выполнением хромоскопии для определения границы опухоли.
2. Эндоскопическая ультрасонография для определения глубины инвазии опухоли, регионарного метастазирования.
3. КТ органов грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием для определения степени регионарного и отдаленного метастазирования.

II. Лечебный алгоритм выполнения ЭДПС при раннем раке желудка:

1. Выполнение ЭДПС:

- опухоли, поражающие слизистый слой (T1a), дифференцированного гистологического типа без изъязвлений, независимо от размеров;
- изъязвленные опухоли слизистой оболочки (T1a) $\leq 3,0$ см;
- дифференцированные опухоли с инвазией в подслизистый слой (до 0,5 мм) размерами $\leq 3,0$ см.

2. При наличии выраженного рубцового процесса в области первичной опухоли показано выполнение стандартных хирургических операций по поводу раннего рака желудка.

Соблюдение рекомендуемого алгоритма диагностики и лечения больных ранним раком желудка, позволит выбрать наиболее рациональный путь достижения поставленной задачи.

На основании данных, полученных в ходе проведенного исследования, были выработаны и уточнены показания и противопоказания к выполнению ЭДПС при раннем раке желудка.

Показания к эндоскопической резекции слизистой с диссекцией в подслизистом слое:

1. Опухоли, поражающие слизистый слой (T1a), дифференцированного гистологического типа без изъязвлений, независимо от размеров.
2. Изъязвленные опухоли слизистой оболочки (T1a) $\leq 3,0$ см.
3. Дифференцированные опухоли с инвазией в подслизистый слой (до 0,5 мм) размерами $\leq 3,0$ см.

Абсолютными противопоказаниями к эндоскопической резекции слизистой с диссекцией в подслизистом слое являются:

1. Недостаточность кровообращения III ст.
2. Инфаркт миокарда в острой и подострой стадии.
3. Острое нарушение мозгового кровообращения.
4. Некорректируемая коагулопатия.

К общим относительным противопоказаниям относят:

1. Недостаточность кровообращения IIА ст.
2. ИБС. Стенокардия напряжения II ф. кл.

3. Нарушения сердечного ритма по типу желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии. Мерцательная аритмия.
4. Бронхиальная астма, гормонозависимая форма.
5. Декомпенсированный сахарный диабет.
6. Дыхательная недостаточность III ст.
7. Коагулопатии.

К местным относительным противопоказаниям относят:

1. Рубцы в области первичной опухоли желудка на фоне множественных биопсий или попыток их удаления и изъязвления.

ВЫВОДЫ

1. Эндоскопическая резекция слизистой с диссекцией в подслизистом слое является высокоэффективным (98,8%) методом радикального лечения раннего рака желудка.
2. Показаниями к эндоскопической резекции слизистой с диссекцией в подслизистом слое при раннем раке желудка T1N0M0 являются: опухоли поражающие слизистый слой (T1a) дифференцированного гистологического типа без изъязвлений, независимо от размеров; изъязвленные опухоли слизистой оболочки (T1a) $\leq 3,0$ см; дифференцированные опухоли с инвазией в подслизистый слой (до 0,5 мм) размерами $\leq 3,0$ см.
3. В результате сравнения ЭДПС со стандартными хирургическими операциями при лечении раннего рака установлено, что ЭДПС по радикализму и отдаленным результатам не уступает стандартной хирургии, являясь при этом малоинвазивным методом органосохраняющего радикального лечения с низким количеством функциональных нарушений в послеоперационном периоде ($p < 0,0001$).
4. Созданный и апробированный рациональный алгоритм диагностики и лечения больных ранним раком желудка, обеспечит оптимальный путь применения метода и улучшит результаты лечения больных с данной патологией.
5. Немногочисленные абсолютные противопоказания, низкое число интраоперационных (15,3%) и послеоперационных осложнений (7,6%), ранняя активизация больных после операции (1-1,5 час.), короткий

восстановительный период (1 сут.), характеризует эндоскопическую резекцию слизистой путем ЭДПС как относительно безопасный и малотравматичный метод.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным ранним раком желудка целесообразно выполнять эндоскопическую резекцию слизистой с диссекцией в подслизистом слое как вариант радикального лечения.
2. ЭДПС показана после тщательного отбора пациентов, включающего: эзофагогастродуоденоскопию с осмотром в узком спектре, хромоскопией и морфологическим заключением; эндоскопическую ультрасонографию; КТ органов грудной и брюшной полости с контрастированием.
3. При наличии подозрения на метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов по данным компьютерной томографии, а так же эндосонографии целесообразно выполнять ЭДПС совместно с лапароскопическим забором сигнального лимфатического узла.
4. Эндоскопическую резекцию слизистой с диссекцией в подслизистом слое больным ранним раком желудка имеет право производить опытный эндоскопист – онколог, прошедший предварительное обучение данной методике и обладающий опытом в проведении эндоскопического гемостаза и эндоскопического клипирования перфоративных дефектов стенки органа.
5. Рекомендуемыми режимами для резки и коагуляции при выполнении ЭДПС являются смешанными (режим Endo cut Q, эффект 2), для минимизации рисков кровотечения и перфорации.
6. ЭДПС не должна выполняться по поводу раннего рака желудка на фоне выраженного рубцового процесса ввиду невозможности выполнения методики единым блоком и высоким риском удаления фрагментами, что снижает радикальность вмешательства.
7. Выполнение ЭДПС пациентам с перстневидноклеточным вариантом гистологического строения опухоли показано пациентам, имеющим противопоказания к стандартному хирургическому вмешательству.
8. Тщательный осмотр послеоперационного дефекта после ЭДПС на предмет целесообразности гемостаза, а так же ликвидации перфораций, прием

ингибиторов протонной помпы позволяет избежать ранних и поздних послеоперационных осложнений.

**Список основных научных работ,
опубликованных по теме диссертации**

1. Армашева, М.В. Эндоскопическая резекция слизистой и эндоскопическая диссекция в подслизистом слое в лечении раннего рака желудка / М.В. Армашева, В.Н. Клименко, А.М. Щербаков, О.Б. Ткаченко // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61, № 3. – С. 407-412.
2. Армашева, М.В. Результаты эндоскопической резекции слизистой оболочки путем диссекции в подслизистом слое в лечении раннего рака желудка / М.В. Армашева, В.Н. Клименко // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2016. – Т. XXIII, № 4. – С. 72-76.
3. Армашева, М.В. Эндоскопическая диссекция в подслизистом слое – вариант выбора в лечении раннего рака желудка / М.В. Армашева, В.Н. Клименко, А.М. Щербаков, О.Б. Ткаченко // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2017. – Т. 176, № 1. – С. 25-29.
4. Гринкевич, М.В. Оценка результатов эндоскопической резекции слизистой путем диссекции в подслизистом слое в лечении раннего рака желудка / М.В. Гринкевич, В.Н. Клименко, А.М. Щербаков, О.Б. Ткаченко // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 2. – С. 294-297.
5. Армашева, М.В. Эндоскопические методы лечения раннего рака желудка / М.В. Армашева, А.М. Щербаков, О.Б. Ткаченко // I Российский онкологический научно-образовательный форум с международным участием «Белые ночи – 2015» : сборник тезисов – М., 2015. – С. 53.
6. Армашева, М.В. Эндоскопическая диссекция в подслизистом слое как метод выбора радикального лечения раннего рака желудка / М.В. Армашева, В.Н. Клименко, А.М. Щербаков, О.Б. Ткаченко // II Петербургский онкологический форум «Белые ночи – 2016» : сборник тезисов – М., 2016. – С. 448.
7. Армашева, М.В. Эндоскопия в лечении раннего рака желудка / М.В. Армашева, Д.С. Пасекова // LXXVI научно-практическая конференция, посвященная 70-летию Победы великой Отечественной войне: сборник тезисов – СПб., 2015. – С. 82.
8. Армашева, М.В. Эндоскопическая внутрипросветная хирургия в лечении раннего рака желудка / М.В. Армашева, Д.С. Пасекова // VI Международный молодежный

медицинский конгресс «Санкт-Петербургские научные чтения – 2015» : сборник тезисов – СПб., 2015. – С. 230.

9. Армашева, М.В. Эндоскопическое (внутрипросветное) лечение раннего рака желудка / М.В. Армашева, Д.С. Пасекова, Н.А. Оразакаева // LXXVII научно-практическая конференция «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2016» : сборник тезисов – СПб., 2016. – С. 117.
10. Гринкевич, М.В. Показания и противопоказания эндоскопической резекции слизистой путем диссекции в подслизистом слое в лечении раннего рака желудка / М.В. Гринкевич, С.А. Волченков // LXXVIII Ежегодной итоговой научно-практической конференция студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2017» : сборник тезисов – СПб., 2017. – С. 145.