

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

На правах рукописи

Хандогин Николай Владимирович

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ
КАК ЭТАПА КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПИЩЕВОДА**

14.01.12 — онкология

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель — доктор медицинских наук **Левченко Евгений Владимирович**.

г. Санкт-Петербург — 2017 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Глава 1. Современное состояние проблемы диагностики и лечения рака пищевода. Обзор литературы	10
Глава 2. Материалы и методы исследования	46
Глава 3. Непосредственные результаты хирургического лечения рака пищевода	71
Глава 4. Отдалённые результаты комплексного лечения рака пищевода с применением минимально инвазивных технологий	109
Заключение	132
Выводы.....	143
Практические рекомендации	145
Список сокращений и условных обозначений.....	147
Список литературы.....	148

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Хирургический метод остаётся главным компонентом в лечении резектабельного рака пищевода. При раке грудного отдела пищевода, выходящего за пределы T1aN0M0, признаны и широко применяются трансторакальная эзофагэктомия по I. Lewis или К. С. McKeown, торакоабдоминальная эзофагогастрэктомия по Ohsawa-Garlock [53, 109]. Техника I. Lewis при локализованном раке пищевода, за исключением ранних стадий до T1aN0M0 включительно, является самостоятельным радикальным методом лечения [109]. В то же время, операция сама по себе не является стандартным лечением при местнораспространённом раке пищевода, соответствующем T1-3N0-3M0, поскольку полная резекция опухоли R0 не достигается в 30 % случаев при глубине инвазии T3 и в 50 % случаев при глубине инвазии T4. При такой степени распространения рака пищевода предоперационная химиотерапия или химиолучевая терапия увеличивают возможность R0 резекции и выживаемость, а эзофагэктомия с адекватной лимфодиссекцией, являясь в данной ситуации этапом комплексного лечения, также считается эффективным методом лечения местнораспространённого рака пищевода [57, 68, 109, 117].

Минимально инвазивным оперативным вмешательствам уделяется всё большее внимание. Принципы, заложенные в методике I. Lewis и К. С. McKeown, могут быть выполнены не только традиционным, широким доступом, но и с использованием эндовидеоскопической техники и робототехники. Недавние рандомизированные исследования продемонстрировали значительное снижение частоты послеоперационных осложнений, в особенности лёгочных, при выполнении гибридной минимально инвазивной эзофагэктомии по I. Lewis, когда мобилизация желудка выполнялась лапароскопически, а выделение пищевода, его резекция и формирование эзофагогастроанастомоза — через правый торакотомный доступ. При этом ближайшие результаты не были хуже в сравнении с полностью открытой операцией [57, 109, 111].

В то же время, существуют исследования, в которых значительных преимуществ минимально инвазивного доступа в сравнении с хирургией широкого доступа не

выявлено, частота послеоперационных осложнений была сопоставима, а в группе пациентов, подвергшихся минимально инвазивной операции, статистически значимо был повышен процент повторных оперативных вмешательств [68, 112, 134].

Оценка эффектов оперативного лечения затруднена существующей разнородностью групп пациентов, подлежащих оперативному лечению: часть пациентов получает курс адьювантной химиотерапии, часть пациентов подвергается неоадьювантной химиотерапии и химиолучевой терапии, при том что значимость дооперационного лечения остаётся неопределённой из-за малого количества пациентов, включенных в проспективные рандомизированные исследования, недавние из которых не выявили увеличения частоты R0 резекции или выживаемости, но регистрировали большую послеоперационную летальность в группе пациентов, получивших неоадьювантную химиолучевую терапию [109]. Кроме того, схемы химиотерапии и лучевой терапии многообразны, а тактика их применения также является объектом клинических исследований и определяется традициями и техническими возможностями той или иной клиники.

Рекомендации действующих профессиональных сообществ (Japan Esophageal Society, European Society for Medical Oncology, National Comprehensive Cancer Network) упорядочивают имеющиеся знания, но, всё же, не дают прямых указаний на применение традиционных операций с широким доступом или минимально инвазивных операций в каждом конкретном клиническом случае, и для принятия решения отсылают к рандомизированным исследованиям, призывая руководствоваться локализацией опухоли и её распространением, глубиной инвазии, гистологическим типом опухоли, фактом наличия или отсутствия метастазов, общим состоянием пациента, оснащённостью медицинского учреждения, опытом хирурга, коллегиальным решением [53, 100, 109].

Существует ряд нерешённых вопросов в хирургии рака пищевода: выбор адекватного хирургического доступа к пищеводу, адекватность минимально инвазивных операций с онкологических позиций и обоснованность стремления к минимально инвазивному оперативному вмешательству, целесообразность собственно оперативного вмешательства, очерёдность и методика исполнения этапов комплексного лечения рака пищевода (способ и уровень формирования анастомоза, ширина желудочного стебля, объём резекции пищевода, соседних органов, поражённых опухолью, и лимфатического аппарата, выбор пластического материала

для замещения пищевода) остаются предметом дискуссии [36]. Существование разногласий, затрагивающих не только хирургические аспекты лечения рака пищевода, побуждает к анализу применяемых методик диагностики и лечения, проведению новых исследований, сопоставлению накопленных знаний.

Цель исследования

Оценка онкологической адекватности, непосредственных и отдалённых результатов лечения больных раком пищевода при использовании минимально инвазивных операций как этапа комплексного лечения.

Задачи исследования

1. Оценить воспроизводимость, безопасность и онкологическую адекватность минимально инвазивной эзофагэктомии в хирургии рака пищевода.
2. Сравнить основные характеристики минимально инвазивных и традиционных операций.
3. Сопоставить характер и степень тяжести осложнений в послеоперационном периоде в зависимости от хирургического доступа.
4. Изучить частоту, структуру и причины несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза при минимально инвазивных и открытых оперативных вмешательствах.
5. Исследовать частоту, структуру и причины послеоперационной летальности после традиционных и минимально инвазивных оперативных вмешательств.
6. Сравнить показатели общей и безрецидивной выживаемости после минимально инвазивных и открытых оперативных вмешательств в зависимости от объёма лимфодиссекции, поражения регионарных лимфатических узлов и наличия предоперационной терапии.
7. Оценить качество жизни пациентов после минимально инвазивных эзофагэктомий.

Научная новизна

Впервые на большом клиническом материале — 154 пациентах группы минимально инвазивных эзофагэктомий и 120 пациентах группы традиционных эзофагэктомий — проведено сравнение двух подходов в хирургии рака грудного отдела пищевода для оценки безопасности и соблюдения онкологических принципов, оценки преимуществ и недостатков минимально инвазивной эзофагэктомии. Впервые проведён анализ непосредственных и отдалённых результатов минимально инвазивной эзофагэктомии после индукционной химиолучевой терапии.

Практическая значимость

Сформулированные практические рекомендации к различным видам данного типа вмешательств в зависимости от уровня поражения и предоперационного воздействия будут применяться в онкологической практике при определении тактики лечения пациентов с диагнозом рака пищевода.

Основные положения, выносимые на защиту

- Гибридная минимально инвазивная и полностью минимально инвазивная эзофагэктомия являются воспроизводимыми и сопоставимыми с традиционной эзофагэктомией методами оперативного лечения рака пищевода.
- Характер и степень тяжести осложнений в ближайшем и отдалённом послеоперационном периодах не зависит от варианта эзофагэктомии, её продолжительности, объёма лимфодиссекции, гистологической структуры опухоли.
- Несостоятельность не зависит ни от варианта оперативного вмешательства, ни от способа формирования анастомоза, ни от ширины желудочного стебля.
- Вариант выполненного оперативного вмешательства не влияет на общую и безрецидивную выживаемость. Решающую роль в определении продолжительности жизни после операции играет характер опухолевого процесса: количество метастатических лимфатических узлов, размер опухоли в длину, возраст пациента, а также наличие лёгочных осложнений в послеоперационном периоде. Безрецидивная выживаемость определяется

фактом соблюдения онкологических принципов оперативного лечения и зависит от количества удалённых и метастатических лимфатических узлов, но не от варианта операции.

- Гибридная (лапароскопия, торакотомия справа) минимально инвазивная эзофагэктомия с формированием ручного инвагинационного эзофагогастроанастомоза в правой плевральной полости — адекватная с онкологических позиций операция с наименьшим количеством послеоперационных и отдалённых осложнений и случаев послеоперационной летальности.
- Применение минимально инвазивных оперативных вмешательств в составе комплексной программы лечения не влияет на физическую, социальную и семейную, эмоциональную и общую функциональную стороны жизни пациентов, при этом обеспечивает адекватное устранение симптомов заболевания и эффективное лечение.

Апробация диссертационного материала

Ход исследования, предварительные и итоговые результаты исследования обсуждались на профильных онкологических форумах, съездах, семинарах, конференциях различного уровня.

Работа на разных этапах была представлена на сессии «Хирургическое лечение рака пищевода» I Российского онкологического научно-образовательного форума с международным участием «Белые ночи — 2015», 506 заседании онкологического общества г. Санкт-Петербурга «Перспективы диагностики и лечения рака пищевода», 515 заседании онкологического общества г. Санкт-Петербурга и конференции «Рак пищевода: современные лечебные подходы», секции «Актуальные вопросы хирургии заболеваний пищевода и желудка» Всероссийского конгресса с международным участием «Хирургия — XXI век: соединяя традиции и инновации» в г. Москве, сессии «Хирургическое и комбинированное лечение в торакальной онкологии» II Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи — 2016», сессии «Осложнения в онкоторакальной хирургии» III Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи — 2017».

Методика и техника выполнения оперативного вмешательства была представлена в формате прямых трансляций из операционной на I Российском онкологическом научно-образовательном форуме с международным участием «Белые ночи — 2015», 506 заседании онкологического общества г. Санкт-Петербурга «Перспективы диагностики и лечения рака пищевода», 515 заседании онкологического общества г. Санкт-Петербурга и конференции «Рак пищевода: современные лечебные подходы», II Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи — 2016», III Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи — 2017».

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 10 работ, из них 5 — в научных изданиях, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Внедрение результатов работы

Разработанная тактика лечения рака грудного отдела пищевода освоена и применяется в работе хирургического торакального отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. Результаты работы используются в научной деятельности научного отделения торакальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, положены в основу обучающих и методических материалов кафедры онкологии ФГБУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России.

Личное участие автора

Автор являлся лечащим врачом большинства пациентов, находившихся на лечении в хирургическом торакальном отделении ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова»: принимал участие в обследовании, определении тактики лечения, стационарном и амбулаторном ведении больных с диагнозом рака пищевода, проходящих оперативное и консервативное лечение, оперативном лечении,

коррекции осложнений и неотложных состояний, осуществлял последующее наблюдение за пациентами. Автором выполнен сбор данных, статистическая обработка и анализ полученных результатов, которые на разных этапах работы подготавливались для публикации и представления в научных периодических изданиях и на профильных научных мероприятиях.

Структура и объём диссертации

Диссертация состоит из 8 разделов, включающих введение, основной раздел из 4 глав с обзором литературы, материалами и методами исследования, непосредственными и отдалёнными результатами исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, имеет оглавление, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Работа изложена на 164 страницах машинописного текста, содержит 62 таблицы, 78 рисунков, 2 схемы. Библиографический указатель содержит 149 публикаций, включающих 50 отечественных и 99 зарубежных работ.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПИЩЕВОДА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Рак пищевода занимает 8 место в мире среди онкологических заболеваний. По данным Международного агентства по исследованию рака Всемирной организации здравоохранения в 2012 г. количество новых зарегистрированных случаев данной нозологии составляло порядка 456000 (3,2 % общего количества впервые зарегистрированных случаев рака). С показателем порядка 400000 летальных исходов (4,9 % общего количества смертей от онкологических заболеваний) рак пищевода находится на 6 месте среди причин онкологической смертности. Данные включают оба гистологических варианта — плоскоклеточный рак пищевода и аденокарциному пищевода. При этом заболевание чаще встречается у мужчин, чем у женщин в соотношении 2,4:1 соответственно. В разных регионах мира количество впервые зарегистрированных случаев отличается значительно: от 0,8 на 100000 в Западной Африке до 17,0 на 100000 в Восточной Азии среди мужского населения и от 0,2 на 100000 в Полинезии до 7,8 на 100000 в Западной Африке среди женского населения. В мировой статистике соотношение количества летальных исходов к количеству впервые выявленных случаев составляет около 0,88. Самый высокий показатель смертности выявляется в Восточной Азии — 14,1 на 100000 среди мужчин и в Восточной Африке — 7,3 на 100000 среди женщин [81].

В Российской Федерации по данным этого же агентства в 2012 г. число заболевших раком пищевода в год составляет 7263 (1,6 % всех новых случаев онкологических заболеваний, 3,1 на 100000 населения, 18 место среди впервые выявленных онкологических заболеваний в Российской Федерации). При этом зарегистрировано 6499 летальных случаев от данной патологии (2,2 % всех летальных исходов, 2,7 на 100000 населения). Половые статистические различия сходны с общемировыми: заболеваемость 5723 / 1540 у мужчин и женщин соответственно (2,7 / 0,6 %; 6,4 / 0,9 на 100000 населения; 11 / 22 место среди впервые выявленных онкологических заболеваний у мужчин и женщин соответственно); смертность составила 5213 / 1286 человек (3,3 / 0,9 %; 5,9 / 0,7 на 100000 населения; 8 / 18 место среди мужчин и женщин соответственно) [81]. Рак пищевода среди молодого населения встречается редко, с возрастом заболеваемость увеличивается, достигая пика в возрасте 70-80 лет по данным общемировой статистики [109]. В России

максимальная заболеваемость раком пищевода регистрируется в возрастном интервале 50-60 лет [4, 12, 37], в среднем около 60 % больных с впервые выявленных диагнозом рака пищевода погибает на первом году наблюдения [4].

В Северо-Западном Федеральном округе в 2015 г. в структуре онкологической заболеваемости рак пищевода занимал 15 место среди мужчин и 19 место среди женщин по абсолютному числу случаев, что составляло 1,98 % и 0,64 % в структуре заболеваемости для мужчин и женщин соответственно, при этом по данным за 2014 г. заболеваемость, рассчитанная для новых случаев злокачественных новообразований, находилась на уровне 7,9 и 1,35 на 100000 населения соответственно для обоих полов. В том же 2014 г. заболеваемость раком пищевода по административным территориям Северо-Западного Федерального округа оказалась выше, чем среднее значение в целом по Российской Федерации, лишь в Калининградской и Ленинградской областях среди мужского населения данный показатель ниже среднего по России, для женщин превышение среднероссийского показателя не наблюдалось только по Калининградской области [18].

Среди злокачественных опухолей пищевода подавляющее большинство представлено плоскоклеточным раком (89-92 %) и железистым раком — аденокарциномой (7-10 %). Крайне редко (менее 1 %) встречаются злокачественные опухоли другого строения — мелкоклеточный рак, карциноид, лейомиосаркома, меланома, лимфома, эндокринные опухоли, рак сложного строения, метастатические опухоли [78, 109]. Железистый рак встречается в 3-4 раза чаще среди мужчин, в то время как распространённость плоскоклеточного рака почти одинакова среди обоих полов. Несмотря на низкую частоту аденокарциномы в общей популяции, заболеваемость и показатели смертности при данном гистологическом типе в ряде европейских стран и Северной Америке выше, чем при плоскоклеточном раке [109].

1.1 Оперативные вмешательства в лечении рака пищевода, варианты доступов

Хирургический метод остаётся главным компонентом в лечении резектабельного рака пищевода. При раке грудного отдела пищевода, выходящего за пределы T1aN0M0, признаны и широко применяются трансторакальная эзофагэктомия по I. Lewis или К. С. McKeown, торакоабдоминальная

эзофагогастрэктомия по Ohsawa-Garlock [37, 53, 109]. Техника I. Lewis или К. С. McKeown при локализованном раке пищевода, за исключением ранних стадий до T1aN0M0 включительно, является самостоятельным радикальным методом лечения [109]. В то же время, операция сама по себе не является стандартным лечением при местнораспространённом раке пищевода, соответствующем T1-3N0-3M0, поскольку полная резекция опухоли R0 не достигается в 30 % случаев при глубине инвазии T3 и в 50 % случаев при глубине инвазии T4. При такой степени распространения рака пищевода предоперационная химиотерапия или химиолучевая терапия увеличивают возможность R0 резекции и выживаемость, а эзофагэктомия с адекватной лимфодиссекцией, являясь в данной ситуации этапом комплексного лечения, также считается эффективным методом лечения местнораспространённого рака пищевода [42, 43, 57, 68, 109, 117].

Требованиями к доступу являются: широкий обзор плевральной полости, безопасность манипуляций, выполнимость резекции соседних органов, доступность всех групп лимфатических узлов, надёжность формирования анастомоза, то есть обеспечение возможности в комфортных условиях выполнять и резекционный этап операции по онкологическим принципам, и пластический [12].

Возможность выполнения радикального оперативного вмешательства и методика его выполнения определяется глубиной инвазии опухоли и её локализацией в пищеводе, наличием метастатических лимфатических узлов. Частота радикальных операций при выполнении трансторакальной эзофагэктомии составляет 60-90 % [37]. Расширенная трансторакальная эзофагэктомия показана при локализации опухоли в грудном отделе пищевода. Если опухоль локализуется в нижнегрудном отделе пищевода и её гистологический тип — аденокарцинома, то важно также учитывать расположение опухоли относительно пищеводно-желудочного перехода, что отражено в классификации Siewert J. R.: I тип — расположение опухоли на расстоянии 1-5 см выше Z-линии, II тип — расположение опухоли в границах 1 см выше и 2 см ниже Z-линии, III тип — расположение опухоли на расстоянии 2-5 см ниже Z-линии. Эзофагэктомия в модификациях К. С. McKeown и I. Lewis показана при I и II типах Siewert, а опухоли, классифицируемые как Siewert III, подлежат хирургическому лечению в соответствии со стандартами лечения рака желудка [133].

Операция по методике I. Lewis начинается с ревизии брюшной полости, мобилизации желудка, лимфодиссекции, при планировании раннего начала

энтерального питания данный этап включает еюностомию; далее выполняется мобилизация пищевода в плевральной полости справа, лимфодиссекция, формирование эзофагогастроанастомоза в правой плевральной полости. Потенциальными преимуществами данной методики считаются меньшая вероятность рефлюкса, более низкое расположение стеноза в случае его формирования, низкая частота несостоятельности эзофагогастроанастомоза и аспирации. Однако, модификация I. Lewis может быть выполнена только при расположении опухоли не выше карины, поскольку иначе, принимая во внимание особенности строения лимфатического аппарата пищевода и средостения, формирование внутриплеврального эзофагогастроанастомоза высоковероятно в положительном крае резекции.

При локализации опухоли в пищеводе дистальнее проекции ключицы применяется методика К. С. McKeown, которая предполагает начало операции с мобилизации пищевода в плевральной полости справа, лимфодиссекцию, лигирование грудного лимфатического протока, после чего производится мобилизация желудка, абдоминальная лимфодиссекция, формирование нутритивной еюностомы и эзофагогастроанастомоза на шее. В сравнении с методикой I. Lewis преимуществами данной операции считаются более низкая частота локальных рецидивов, более лёгкое ведение пациентов при несостоятельности эзофагогастроанастомоза [68].

Техника Ohsawa-Garlock предполагает торакофренолапаротомию слева, мобилизацию пищевода и желудка, резекцию кардиального отдела желудка, лимфодиссекцию, формирование эзофагогастроанастомоза в левой плевральной полости. Операция выполняется из одного доступа и считается радикальной при распространении опухоли нижней трети пищевода на желудок [7].

Использовались и другие методики эзофагэктомии: трансхиатальная эзофагогастрэктомия, предполагавшая лапаротомию и формирование анастомоза на шее, левосторонняя трансторакальная или торакоабдоминальная эзофагэктомия с формированием анастомоза в грудной клетке или на шее. Существовал период, когда трансхиатальная эзофагэктомия позиционировалась как операция выбора для пациентов старшего возраста и с тяжёлой сопутствующей патологией в силу меньшего количества послеоперационных осложнений [20]. Как оказалось, подобные результаты получались в сравнительных исследованиях, тогда как в

рандомизированных частоты ключевых для эзофагэктомии осложнений (респираторных, сердечно-сосудистых, несостоятельности, пареза голосовых связок, хилоторакса, раневой инфекции), а также продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, стационарный койко-день, показатель послеоперационной летальности не показывали преимуществ трансиатального доступа. Кроме того, при данном варианте оперативного вмешательства регистрировалась большая частота разрывов трахеи [88]. Более того, следует учитывать, что в настоящее время выполнение эзофагэктомии из абдоминоцервикального доступа без торакотомии у больных раком пищевода считается неприемлемым с онкологических позиций [73]. Проспективное рандомизированное исследование показало большую выживаемость при резектабельных аденокарциноме пищевода и аденокарциноме пищеводно-желудочного перехода стадий I-IV после операции типа I. Lewis в сравнении с менее радикальной трансиатальной резекцией пищевода [109].

В результате многочисленных научных дискуссий обоснованными с онкологических позиций для рака среднегрудного и нижнегрудного отделов пищевода признана методика I. Lewis — комбинированный правосторонний торакотомный доступ с лапаротомией и цервикотомией [12, 41, 44].

Несмотря на успехи последних лет в хирургии, анестезиологии и реаниматологии, на совершенствование периоперационного ведения пациентов, осложнения и летальность после резекции пищевода остаются высокими в сравнении с другими общехирургическими и торакальными оперативными вмешательствами, а сама операция по-прежнему считается чудовищной [68]. С высокой частотой в раннем послеоперационном периоде случаются несостоятельность эзофагогастроанастомоза, ведущая к формированию свищей верхних отделов желудочно-кишечного тракта и раневой инфекции, хилоторакс и хилоперитонеум, а также осложнения со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой систем. Частота несостоятельности эзофагогастроанастомоза по разным данным находится в границах 0-41 % [2].

Среди факторов, влияющих на развитие лёгочных осложнений, выделяются: предоперационное состояние пациента (возраст, нутритивный статус, индукционная терапия, исходное состояние дыхательной системы, алкогольный анамнез, курение, общесоматический статус); интраоперационные особенности (стадия и локализация опухоли, хирургический доступ, степень кровопотери, продолжительность операции,

факт вмешательства в две полости одновременно, нарушение трахеобронхиальной иннервации и лимфообращения); послеоперационное состояние пациента (адекватность санации трахеобронхиального дерева, состояние голосовых связок и целостность возвратных нервов, дисфункция дыхательной мускулатуры после операции) [68].

Длительный послеоперационный период, высокие уровни послеоперационных осложнений и летальности после эзофагэктомии с лимфодиссекцией, выполненных из широкого доступа, связываются с обширностью и травматичностью хирургического вмешательства. Исследователями приводятся данные о частотах послеоперационных осложнений, разброс которых составляет от 22,0 % до 84,0 % [9, 13, 37, 117], а частоты послеоперационной летальности варьируются от 1,5 % до 23,0 %. Результаты лечения в, том числе хирургического, зависят от распространенности опухолевого процесса; наличие регионарных метастазов снижает пятилетнюю выживаемость с 40-45 % до 10-25 %, а распространение опухоли вне органа не позволяет прожить 5 лет после оперативного лечения [37].

Минимально инвазивным оперативным вмешательствам уделяется всё большее внимание. Внедрение эндовидеохирургических технологий предоставило ещё одну альтернативу в выборе доступа к пищеводу. Принципы и требования, лежащие в основе открытой хирургии, должны соблюдаться и при минимально инвазивной хирургии. Утверждается, что принципы, заложенные в методике I. Lewis и K. C. McKeown, могут быть выполнены не только традиционным, широким доступом, но и с использованием эндовидеоскопической техники и робототехники.

В 1991 г. Dallemagne V. впервые выполнил резекцию пищевода торакоскопически справа [71], совсем скоро, в 1992 г., Cuschieri A. впервые осуществлена резекция пищевода с использованием эндоскопической техники: выделение пищевода проведено полностью торакоскопически, желудок мобилизовывался открытым способом, после чего сформирован анастомоз на шее [65, 66, 67]. В 1995 г. de Paula Al. L. выполнена резекция пищевода с использованием трансиатального и лапароскопического доступов [72]. В 1997 г. Luketich J. D. сообщил об успешном выполнении первой минимально инвазивной эзофагэктомии с анастомозом на шее по K. C. McKeown [110], а в 1998 г. Watson D. I. выполнил первую минимально инвазивную эзофагэктомию с внутриплевральным анастомозом по I. Lewis [145]. Уже в 2002 г. Kunisaki C. выполнил видеоассистированную

торакоскопическую эзофагэктомию с помощью робота с голосовым управлением [99], трансхиатальная эзофагэктомия была выполнена Horgan S., о которой было сообщено в 2003 г. [86], полностью роботическая эзофагэктомия была выполнена Kernstine K. H. [98].

О принципиальной возможности выполнения минимально инвазивной эзофагэктомии, не пренебрегающей основными онкологическими принципами, по результатам работы 2012-2015 г. в нашей стране было сообщено в 2013-2016 г. [14, 15, 25, 27, 28, 29]. Другие работы, сравнивающие традиционную и эндоскопическую методики, также демонстрировали соблюдение онкологических принципов, увеличение объёма лимфодиссекции, снижение интраоперационной кровопотери и травматичности хирургического вмешательства [38, 39]. Всё же, в некоторых работах хотя и демонстрировались попытки полностью эндоскопической эзофагэктомии, но подавляющее большинство вмешательств выполнялось по поводу заболеваний пищевода, не относящихся к злокачественным новообразованиям [46].

Инвазивность, радикальность, вклад в изменение отдалённых результатов всё ещё являются предметом научного обсуждения. Сообщается, что эндоскопическая эзофагэктомия сопоставима с традиционной операцией по онкологическим принципам, продолжительности операции, кровопотере, количеству удалённых лимфатических узлов, превосходит по скорости восстановления после операции, обеспечивает более лёгкое течение болевого синдрома, сокращает реанимационный и стационарный койко-дни [51, 55, 70, 100, 104, 105]. Появляются работы, сравнивающие эзофагэктомию, выполненную с использованием 2D и 3D видеотехники, однако существенных результатов, решающих главные практические задачи эзофагэктомии они не предоставляют [87].

Первые исследования, сравнивающие минимально инвазивные эзофагэктомии в роботическом исполнении и без него, не могли представить какие-либо дополнительные существенные объективные преимущества применения робота в данной операции помимо субъективного улучшения визуализации и стабильности изображения области оперативного вмешательства; частота послеоперационных осложнений, послеоперационная летальность в выделенных группах не отличались; данные об отдалённых результатах не могли быть представлены из-за недавнего применения методики [98, 99].

В многоцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях проведено сравнение результатов открытых и минимально инвазивных оперативных вмешательств. В одном из таких исследований продемонстрировано значительное снижение частоты послеоперационных осложнений, в особенности лёгочных, при выполнении гибридной минимально инвазивной эзофагэктомии по I. Lewis, когда мобилизация желудка выполнялась лапароскопически, а выделение пищевода, его резекция и формирование эзофагогастроанастомоза — через правый торакотомный доступ. При этом ближайшие результаты не были хуже в сравнении с полностью открытой операцией [56, 57, 109, 111]. В работе Biere S. S., проведённой в 2009-2011 гг. было показано, что частота лёгочной инфекции как в первые 2 недели после операции, так и в течение всего госпитального периода, у пациентов группы открытой эзофагэктомии (29 % и 34 % соответственно) была значительно выше, чем в группе, пациентам которой эзофагэктомия была выполнена минимально инвазивным способом (9 % и 12 % соответственно). Преимущество техники малых доступов в этом случае связывается с отсутствием изменения положения средостения на торакальном этапе операции, когда пациент лежит на животе, а также с меньшим коллапсом лёгкого на стороне операции, что достигается применением карботоракса и гравитации для создания визуализации операционного поля при уменьшении предпосылок для артерио-венозного шунтирования [57, 70].

В то же время, существуют исследования, в которых значительных преимуществ минимально инвазивного доступа в сравнении с хирургией широкого доступа не выявлено, частота послеоперационных осложнений была сопоставима (в том числе, респираторных осложнений, случаев несостоятельности, пареза голосовых связок) [73]. Одновременно отмечено, что в группе пациентов, подвергшихся минимально инвазивной операции, статистически значимо был повышен процент повторных оперативных вмешательств [68, 112, 134]. Приводятся показатели частоты осложнений после минимально инвазивных операций в целом порядка 46 %, послеоперационной летальности — 2,9 %, что было сопоставимо с группой сравнения, включавшей пациентов после открытых операций; в том же исследовании частота конверсии составила 5,9 %. Рост частоты повреждений трахеи и бронхов, развитие их некроза в 1 % всех минимально инвазивных операций в сравнении с 0,6 % подобных осложнений при трансхиатальном доступе и полным отсутствием таковых при открытых операциях характеризует минимально инвазивные операции с

отрицательной стороны. В то же время, указано на вероятность того, что данное высоколетальное осложнение может не быть специфическим осложнением торакоскопической мобилизации пищевода, а оказаться лишь артефактом кривой обучения [73].

Стремление миновать торакальный этап операции как несущий наибольшее число интраоперационных и послеоперационных осложнений побуждает к попыткам использовать трансхиатальный доступ для осуществления эзофагэктомии и лимфодиссекции. В одной из работ все 17 представленных операции завершились без конверсии. Специфичных для данной процедуры осложнений не зарегистрировано. Также не возникло и лёгочных осложнений, дисфункции гортани, хилоторакса. Несостоятельность анастомоза возникла в 5 случаях (29,4 %); лечение проведено консервативное: выполнено шейное дренирование. Данная процедура позволяет выполнять адекватный объём вмешательства только в верхнем средостении [116]. В другом исследовании преимущества трансхиатальной эзофагэктомии в сравнении с трансторакальной эзофагэктомией включали улучшение ближайших результатов без влияния на отдалённые результаты: сокращение длительности операции, сокращение стационарного койко-дня, снижение частоты лёгочных осложнений, снижение смертности. В то же время, отмечено снижение количества удалённых лимфатических узлов и большая частота несостоятельности и пареза возвратных нервов [118].

Проведено сравнение полностью минимально инвазивных операций с гибридными, в котором абдоминальный этап выполнялся традиционным, лапаротомным способом. Продолжительность лапароскопической мобилизации желудка оказалась дольше, чем открытой. Данное обстоятельство стало самым большим отличием двух типов вмешательств. Значимых различий в частоте послеоперационных осложнений, скорости восстановления респираторной функции, послеоперационном койко-дне, интраоперационной кровопотере, количестве удалённых лимфатических узлов не отмечено. Исследование подтвердило сопоставимость эндоскопической методики мобилизации желудка по общехирургическим и онкологическим параметрам традиционному способу данного этапа эзофагэктомии [70].

В сентябре 2017 г. продемонстрированы результаты исследования MIRO, в которое в течение 2009-2012 гг. было включено 207 пациентов с диагнозом рака

среднегрудного и нижнегрудного отделов пищевода: 104 пациентам выполнялась открытая эзофагэктомия, 103 пациента подверглись гибридной минимально инвазивной эзофагэктомии. Частота послеоперационных осложнений в группе гибридных эзофагэктомий была существенно ниже — 37 случаев (35,9 %), чем после традиционных операций — 67 случаев (64,4 %) ($p < 0,01$), при этом осложнения со стороны дыхательной системы также существенно различались — значения в исследуемых группах составили 18 (17,7 %) и 31 (30,1 %) соответственно для гибридных и традиционных операций ($p < 0,05$) [60, 125].

Летальность после эзофагэктомий остаётся высокой: в литературе приводятся сведения о летальности 29,0 % в период 1960-1979 гг. и 6,7 % в период 1990-2000 гг. Также за последнее десятилетие XX в. приводятся показатели общей летальности в первые 30 дней после операции и внутрибольничной летальности — 4,9 % и 8,8 % соответственно [117]. В ряде исследований удалось достигнуть показателя летальности в 5 % [57]. Непосредственными причинами смерти в стационаре после эзофагэктомии указываются осложнения со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем, несостоятельность анастомоза и собственно течение онкологического заболевания [68, 117].

Показано, что применение минимально инвазивной стратегии хирургического лечения снижает смертность в ближайшем послеоперационном периоде (30 суток) и продолжительность госпитализации [104, 105, 111]. Однако, крупные многоцентровые исследования не показали значительных преимуществ минимально инвазивного доступа в сравнении с хирургией широкого доступа [68]. В частности, не представлено статистически достоверных данных относительно сокращения продолжительности периода госпитализации. Кроме того, не было различий в объёме лимфодиссекции и выживаемости [134]. В другом исследовании частота осложнений как после открытых операций, так и после минимально инвазивных, была одинаковой, но в группе пациентов, подвергшихся минимально инвазивной операции, статистически значимо был повышен процент повторных оперативных вмешательств [112], чаще регистрировался парез возвратных нервов [100].

Анализ медицинских баз данных не выявил статистически значимых отличий в качестве лимфаденэктомии и пятилетней выживаемости в группах минимально инвазивной эзофагэктомии и открытой эзофагэктомии, что продемонстрировало

возможность выполнения минимально инвазивных вмешательств при раке пищевода с соблюдением основных онкологических принципов [14].

Следует принимать во внимание, что данные о ближайших и отдалённых результатах лечения рака пищевода противоречивы. Приводились сведения о высокой частоте ранних рецидивов (70-90%), возникающих уже в течение 6-10 месяцев после операции. При этом делается акцент на том, что ряд операций при раке пищевода, все же, является паллиативным, поскольку на практике соблюдение принципа удаления всех регионарных лимфатических узлов затруднено из-за разнообразия их топографии и труднодоступности, а по результатам ретроспективной оценки (после морфологического исследования препарата) в 17-28% по краю резекции выявляются опухолевые клетки. С учётом этого, после резекции пищевода средняя выживаемость пациентов составляет 12,2 месяца, интервал — 2-21 месяц [50]. Кроме того, различия результатов лечения могут возникать вследствие качества диагностики и точности стадирования, что в свою очередь зависит от доступности тех или иных методов исследования, применения разных систем классификации, приверженности той или иной тактики лечения.

В уже упомянутом исследовании MIRO группа пациентов после гибридной минимально инвазивной эзофагэктомии показала большую трёхлетнюю выживаемость, чем группа после традиционной операции — 67,0 % против 54,8 %, что, несмотря на отсутствие статистической значимости отличий ($p > 0,05$), позволило исследователям сделать заключение о наличии преимущества гибридной методики по данному параметру [60, 125].

Общая и безрецидивная выживаемость больше в группе пациентов с неoadьювантной химиолучевой терапией, чем у пациентов, подвергшихся только оперативному лечению, поэтому комбинированное лечение позиционируется как наиболее эффективное и основное [12, 37].

Рекомендации действующих профессиональных сообществ (Japan Esophageal Society, European Society for Medical Oncology, National Comprehensive Cancer Network) упорядочивают имеющиеся знания, но, всё же, не дают прямых указаний на применение тех или иных вариантов неoadьювантного лечения, традиционных операций с широким доступом или минимально инвазивных операций в каждом конкретном клиническом случае, и для принятия решения отсылают к

рандомизированным исследованиям, призывая руководствоваться локализацией опухоли и её распространением, глубиной инвазии, гистологическим типом опухоли, фактом наличия или отсутствия метастазов, общим состоянием пациента, оснащённостью медицинского учреждения, опытом хирурга, коллегиальным решением [53, 100, 109].

Приведённые данные свидетельствуют о существовании нерешённых вопросов в хирургии рака пищевода: положение пациента на операционном столе и его влияние на течение послеоперационного периода, адекватность минимально инвазивных операций с онкологических позиций и обоснованность стремления к минимально инвазивному оперативному вмешательству, целесообразность собственно оперативного вмешательства, очерёдность и методика исполнения этапов комплексного лечения рака пищевода (способ и уровень формирования анастомоза, ширина желудочного стебля, допустимый клиренс) остаются предметом дискуссии [36].

1.2 Онкологические принципы

Онкологическая адекватность является безусловным критерием при оценке радикальности новой методики. Объём лимфодиссекции при выполнении торакального и цервикального этапов классифицируют по принципу, обозначенному Ide H. [90], на 2S — стандартная двухзональная (лимфодиссекция в средостении до уровня бифуркации трахеи, № 107-№ 112 в соответствии с японской классификацией); 2F — расширенная двухзональная (дополнительное билатеральное удаление лимфатических узлов в верхнем средостении до апертуры вместе с паратрахеальными лимфатическими узлами и лимфатическими узлами около возвратных нервов — лимфатических узлов № 105-№ 112 в соответствии с японской классификацией), ряд хирургов в понятие расширенной двухзональной лимфодиссекции включает лишь правые № 105-№106, а двустороннее удаление № 105-№106 — в понятие полной двухзональной лимфодиссекции [118]; 3F — расширенная трёхзональная (двусторонняя шейно-надключичная лимфодиссекция — удаление лимфатических узлов № 100-№ 104 в соответствии с японской классификацией). На абдоминальном этапе выполняется удаление лимфатических узлов, классифицируемых как D2 для рака желудка (№ 1-№ 3, № 7, № 19-№ 20 в соответствии с японской классификацией) [91, 92].

Понимание принципов метастазирования рака пищевода было сформировано ещё в 1980-1990 гг. Именно в эти годы в Японии было сформулировано понятие о трёхзональной лимфодиссекции, и данный объём внедрялся по всему миру как стандартный при эзофагэктомии по поводу рака пищевода [115].

В статье Hennessy Th. P. J. приведены данные о том, что шейные лимфатические узлы оказывались метастатическими в 43 % случаев при локализации опухоли в верхнегрудном отделе пищевода, в 33 % — при среднегрудной локализации и в 29 % — при расположении опухоли в нижнегрудном отделе пищевода, чем и обуславливалась необходимость трёхзональной лимфодиссекции [84].

Полученные по результатам разных исследований того времени частоты метастатического поражения лимфатических узлов тех или иных локализаций сами по себе не давали логичного обоснования выбора объёма лимфодиссекции. А различия в количестве послеоперационных осложнений, случаев операционной летальности и по другим показателям между группами, разделёнными в соответствии с выполненным объёмом лимфодиссекции, могли быть обусловлены и другими причинами: исследователи и научная общественность отмечали неоднородность выделенных групп, в следствие чего — высокую летальность после операций и низкую выживаемость у пациентов более старшего возраста, в инкурабельных случаях, при большей глубине инвазии опухоли в стенку пищевода, из-за различий в технике операций [84, 90, 115].

Разделение лимфатических узлов на группы и определение зон метастазирования на основании закономерностей лимфооттока в зависимости от локализации первичной опухоли позволило стандартизировать стадирование, обосновать необходимость систематической трёхзональной лимфодиссекции и выбор хирургической тактики. Следствием особенностей строения стенки пищевода и лимфатической системы средостения является высокий потенциал лимфогенного метастазирования даже на ранних стадиях заболевания, причём не только последовательного, но и так называемого «прыгающего», а также внутри слизистой оболочки пищевода [43, 44, 47, 118]. Именно отсутствие этапности метастазирования обуславливает необходимость систематической трёхзональной лимфодиссекции при резекции пищевода, что следует из сопоставления результатов исследований по данному вопросу [43, 44, 54, 137, 139]. Указанные положения легли в основу японской

классификации рака пищевода, которая периодически пересматривается на основании новых научных знаний [91, 92]. Исследованиями было показано, что для достижения длительных сроков выживаемости значимо удаление как минимум 23 лимфатических узлов в едином блоке [118].

Tachimori Y. с соавторами опубликовали анализ базы данных 3827 пациентов с диагнозом плоскоклеточного рака пищевода, в котором распределение частоты поражения лимфатических узлов в зависимости от локализации опухоли представлено следующим образом: если опухоль локализовалась в верхнегрудном отделе, то метастазы в лимфатических узлах шеи выявлялись в 33,4 % случаев, в лимфатических узлах верхнего средостения — в 42,9 %, в лимфоузлах среднего отдела — в 9,4 %, лимфатические узлы нижнего отдела были поражены в 4,3 % случаев, в перигастральной зоне метастазы находили 9,9 % случаев; при локализации рака в среднегрудном отделе пищевода соответствующие частоты метастазирования — 22,8 %, 37,4 %, 20,9 %, 11,5 %, 27,9 %; если опухоль располагалась в нижнегрудном отделе — 17,6 %, 25,3 %, 19,6 %, 24,6 %, 48,7 % соответственно. Наблюдается большая частота метастазирования в лимфатические узлы отдела, в котором расположена опухоль. Однако, ни при какой из локализаций не исключается поражение лимфатических узлов других зон. Пятилетняя выживаемость в случае наличия метастазов в лимфатических узлах, расположенных дальше от опухолевого очага, закономерно ниже [138].

С учётом анатомических и гистологических особенностей строения пищевода понимание необходимости трёхзональной лимфодиссекции было достигнуто. Однако, данная хирургическая процедура потребовала оценки характера и степени тяжести интраоперационных и послеоперационных осложнений в связи с расширением объёма операции, выяснения её влияния на отдалённые результаты. В исследовании Isono K. и соавторов показано, что послеоперационная летальность при трёхзональной лимфодиссекции не увеличивалась, составляя 2,8 % после операций с трёхзональной лимфодиссекцией и 4,6 % после вмешательств с двухзональной лимфодиссекцией. В то же время, возрастало число послеоперационных осложнений, в частности, случаев повреждения возвратных нервов — до 20 % против 14 % после двухзональной лимфодиссекции и 2-3 % для диссекции меньшего объёма. Пятилетняя выживаемость в группах составила 34 % и 27 % соответственно. Однако, данное исследование не было рандомизированным [84].

Kato H. представил опыт 150 эзофагэктомий, в котором послеоперационная летальность после трёхзональной лимфодиссекции была значительно ниже — 2,6 %, чем после двухзональной — 12,3 %; ведущей причиной смерти являлась пневмония и осложнения дыхательной системы. Основными осложнениями были формирование слюнного свища — в 33,8 % после трёхзональной лимфодиссекции и в 23,3 % после двухзональной лимфодиссекции, а также парез голосовых связок вследствие повреждения возвратных нервов — 14,3 % и 20,5 % соответственно. Причиной статистически значимого увеличения несостоятельности указывается ухудшение кровоснабжения дистальных отделов желудочного стебля при его за грудином проведении и расположении на шее, к тому же скомпрометированное лимфодиссекцией. Говоря о повреждении возвратных нервов, сделан акцент на том, что оно возникало на торакальном этапе операции, а не на шейном, потому сам факт расширения объёма операции на шее не следовало считать непосредственной причиной увеличения этого специфического для расширенной эзофагэктомии осложнения. Частоты остальных послеоперационных осложнений не отличались в исследуемых группах. Пятилетняя выживаемость для всех пациентов составила 38,7 %, для группы после трёхзональной лимфодиссекции — 48,7 %, для группы после двухзональной лимфодиссекции — 33,7 % ($p < 0,01$) [96].

Единственное опубликованное рандомизированное контролируемое исследование, в котором случайным образом были сформированы группы трёхзональной лимфодиссекции и двухзональной лимфодиссекции, продемонстрировало увеличение частоты паралича возвратных нервов в группе трёхзональной лимфодиссекции до 56 % в сравнении с 30 % после двухзональной лимфодиссекции. Пятилетняя выживаемость в группе расширенной лимфодиссекции составила 66 %, тогда как при традиционном объёме данный показатель был равен 48 % [120].

Имеются исследования, в которых статистически достоверных различий между группами, выделенными в зависимости от выполненного объёма лимфодиссекции и с учётом пола, возраста и стадии заболевания, не выявлено: пятилетняя выживаемость в группе 3F лимфодиссекции составила 44 %, в группе 2F лимфодиссекции — 52 % ($p > 0,05$), показатели безрецидивной выживаемости соответственно — 38 % и 39 % ($p > 0,05$) [131].

Matsuda S., анализируя научные публикации, выделяет нарушение функций гортани, следствием которых является увеличение частоты аспирации, нарушение функций желудочно-кишечного тракта (снижение моторики, рефлюкс, затруднение пассажа) и пневмонию как осложнения, с большей частотой сопутствующие трёхзональной лимфодиссекции. Хилоторакс одинаково часто случается при обоих вариантах лимфодиссекции, поскольку при эзофагэктомии на торакальном этапе операции существует риск неконтролируемого повреждения грудного лимфатического протока. Послеоперационная летальность может повышаться при наличии данного осложнения [115].

Вопрос обоснованности лигирования грудного лимфатического протока также исследовался. Aiko S. в своём рандомизируемом контролируемом исследовании показал отсутствие различий в осложнениях и послеоперационной летальности между группами с перевязанным и функционально сохранным грудным лимфатическим протоком. Однако, по полученным результатам сделан вывод о наличии противопоказаний для раннего энтерального питания пациентов с перевязанным грудным лимфатическим протоком [52]. В отечественной хирургической практике сложилось мнение о необходимости перевязки грудного лимфатического протока [12, 34].

Таким образом, силами, главным образом, японских исследователей, трёхзональная лимфодиссекция позиционирована в качестве стандарта в хирургическом лечении рака пищевода, способствующего увеличению пятилетней выживаемости: как за счёт повышения радикальности оперативного вмешательства, так и за счёт повышения точности стадирования, на основании чего качественнее оцениваются результаты лечения, более обоснованно выбирается дальнейшая тактика, а результаты и выводы строятся на основании сопоставимых данных. Тем не менее, попытки обосновать уменьшение объёма лимфодиссекции во избежание осложнений остаются. Shiozaki H. и Li H. в своих работах утверждают, что метастазы в лимфатических узлах № 106гес являются предикторами метастатического поражения лимфатических узлов шеи при плоскоклеточном раке, локализуемом в среднегрудном и нижнегрудном отделах пищевода, поэтому при отсутствии метастазов в лимфатических узлах вдоль возвратных нервов выполнение шейного этапа лимфодиссекции может быть пропущено [106, 132]. Подобного подхода придерживается и группа хирургов во главе с Nafteux P., применяя индивидуальный

подход в выборе объёма лимфодиссекции, ограничиваясь двухзональной у пациентов с сопутствующими заболеваниями и со скомпрометированным состоянием сердечно-сосудистой системой [118].

В России также проведена работа для обоснования целесообразности выполнения расширенной лимфодиссекции и комбинированных операций при хирургическом лечении рака пищевода. Было очевидно, что быстрый рост рака пищевода не только по протяжённости, но и вглубь стенки, а также агрессивный рост метастатически изменённых регионарных лимфатических узлов — причина вовлечения соседних органов в опухолевый процесс, потому утверждалось, что операция при распространении опухоли за пределы стенок пищевода и лимфатических узлов должна сопровождаться резекцией смежных структур в едином блоке [8, 9]. Одновременно отмечалась низкая достоверность качественной оценки изменений в лимфатических узлах как на этапе клинического обследования, так и во время интраоперационной ревизии [9], но, принимая во внимание потенциал метастазирования рака пищевода, расширенная лимфодиссекция считалась необходимой. Утверждение подкреплялось дальнейшими наблюдениями, показавшими, что даже после радикальной операции в течение 2 лет после оперативного вмешательства пациенты погибают. Положение объяснялось высокой частотой рецидивов опухолевого роста (50-60 %) в лимфатических узлах верхнего средостения, шейной и надключичной областей [10]. Развитие экстраорганной и интраорганной лимфатической сети с преобладанием продольного вектора лимфатического оттока над поперечным предопределяет отсутствие сегментарности лимфогенного метастазирования и возможность поражения любой группы лимфатических коллекторов. «Прыгающие» метастазы в регионарных и отдаленных лимфатических узлах, наличие которых возможно при поражении любого отдела пищевода, обнаруживаются в 20 % случаев [41, 43, 44].

Давыдов М. И. приводит спектр послеоперационных осложнений и показателей послеоперационной летальности при стандартном и расширенном объёме лимфодиссекции во время операции типа I. Lewis. Установлено, что ни одно из осложнений, ведущее к летальному исходу, не являлось специфичным для расширенного объёма лимфодиссекции, и наблюдалось также и при стандартном варианте лимфодиссекции [10]. Увеличение выживаемости и снижение показателей летальности после расширенной лимфодиссекции при отсутствии статистически

достоверной разницы в частоте послеоперационных осложнений в группах с расширенной и стандартной лимфодиссекцией обозначило принципиальную возможность и необходимость расширения границ хирургического вмешательства при раке пищевода до расширенных и расширенно-комбинированных операций [10, 34, 41, 47]. Однако, в работе Давыдова М. И. ввиду малого количества пациентов, подвергшихся трёхзональной (3F) лимфодиссекции, они были объединены в группу пациентов с двухзональной (2F) лимфодиссекцией, потому оценить отдалённые результаты лечения и сравнить последствия 2F и 3F лимфодиссекции было невозможным [10].

Статистический анализ в исследовании Кавайкина А. Г. показал, что развитие ишемического бронхита достоверно было связано с объёмом медиастинальной лимфодиссекции ($p < 0,000$). Выявлено, что при выполнении медиастинальной лимфодиссекции в объёме более 2S ишемический бронхит регистрировался в 48,7 % клинических случаев, чем при лимфодиссекции меньшего объёма — 7,5 % ($p < 0,002$) [22]. Получено подтверждение ведущей роли медиастинальной лимфодиссекции, в том числе в области бифуркации трахеи, в развитии бронхолёгочных осложнений, обусловленных ишемией трахеи и бронхов из-за повреждения бронхиальных артерий и бронхиальных ветвей блуждающих нервов. Последствия денервации и деваскуляризации клинически проявляются увеличением вязкости слизи со скоплением мокроты в трахее и бронхах, снижением или отсутствием кашлевого рефлекса [121, 122].

Ещё одним существенным фактором, который следует учитывать при эзофагэктомии, является клиренс. В исследовании Miller С. опухолевые клетки при световой микроскопии обнаруживались на расстоянии 3 см от видимой проксимальной границы опухоли в 64 % случаев, а в 11 % — на расстоянии 9 см. Дистальная микроскопическая граница опухоли редко превышала 5 см. В соответствии с исследованием Watson А. при проксимальном клиренсе в 10 см и дистальном в 5 см у 97 % пациентов удастся выполнить радикальное удаление первичной опухоли пищевода. С учётом уменьшения размеров фиксированного препарата до 50 % от нативного клиренс будет достигнут при расстоянии от опухоли равном 5 см на гистологическом препарате [144].

Именно необходимость соблюдения принципа радикальности эзофагэктомии, учитывающего как гистологическое строение собственно пищевода, так и особенности

лимфатической системы в зоне его расположения, совместно определяющих высокий потенциал метастазирования рака, диктует необходимость удаления пищевода целиком, а не сегментами. Техническую возможность соблюдения онкологических принципов (выполнение эзофагэктомии, а не резекции, расширенной лимфодиссекции, возможности резекции соседних структур) следует обеспечивать путём оперативного доступа. Давыдовым М. И. проанализированы различные доступы для операции по поводу рака пищевода. В разное время предлагались комбинированный лапаротомный и транسخиатальный по М. В. Orringer, левосторонний тораколапаротомный по Ohsawa-Garlock, передний и задний правосторонний торакотомный. Тем не менее, с учётом современных представлений они являются компромиссными применительно к хирургии рака пищевода, не учитывающими топографо-анатомические особенности по отношению к органам и лимфатическим узлам средостения, а потому представляют лишь исторический интерес [12].

Таким образом, представленные в литературе данные содержат противоречивые рекомендации — с одной стороны, диктуют необходимость следования онкологическому принципу радикальности, что неизбежно ведёт к увеличению частоты осложнений, с другой стороны ведут к поиску щадящего метода исполнения хирургического вторжения для снижения агрессии оперативного вмешательства, что заставляет применять индивидуальный подход в каждой конкретной клинической ситуации.

1.3 Варианты пластики пищевода и расположения трансплантата

Множество вариантов эзофагопластики объясняется отсутствием универсального и физиологичного способа заместить удалённый пищевод. Выбор метода пластики, прежде всего, определяется необходимостью соблюдения безопасности, онкологической адекватности и функциональности [11, 12], и уже косвенно — характером заболевания, уровнем поражения пищевода, анатомическими особенностями пациента, фактом наличия оперативных вмешательств на органах желудочно-кишечного тракта в анамнезе, традициями хирургической школы и опытом хирурга.

Наиболее распространёнными способами замещения удалённого пищевода являются пластика широким и узким желудочным стеблем на сосудистой ножке — правой желудочно-сальниковой артерии, пластика тонкой или толстой кишкой на сосудистой ножке или свободным трансплантатом с формированием ангиоанастомозов [36].

Благодаря обильному кровоснабжению стенки желудка и его эластичности, необходимости формирования всего одного анастомоза, сохранению последовательности отделов желудочно-кишечного тракта именно желудок чаще всего используется для замещения удаляемого пищевода [12, 33, 34, 41, 42, 56, 102]. Изоперистальтически ориентированный желудочный трансплантат может использоваться целиком, однако длина сформированного трансплантата является ограничивающим фактором для применения данного способа пластики, и это склоняет к формированию узкого желудочного стебля. Кроме того, существует опасение, что несмотря на обильную подслизистую сосудистую сеть, в широком желудочном стебле создаются предпосылки для нарушения кровоснабжения отдалённых от питающей сосудистой ножки участков, что увеличивает риск несостоятельности и доброкачественных рубцовых стриктур эзофагогастроанастомоза. Возможность коллатерального кровотока в используемом для пластики желудке следует обеспечивать сохранением анастомозов в коротких желудочных сосудах, что достигается пересечением коротких желудочных сосудов как можно дальше от стенки желудка и ближе к воротам селезёнки [6]. В то же время в работе Павельца К. В. на основании экспериментально установленной внутриорганной сети указывается, что сохранение коротких желудочных артерий не столь критично, а мобилизацию желудка следует производить таким образом, чтобы левая желудочная артерия была перевязана и пересечена с одноименной веной в области чревного ствола, а правая желудочно-сальниковая артерия сохранена на всём протяжении [33, 34].

Одной из проблем широкого желудочного стебля является его ускоренное опорожнение в первые 5-10 минут после приёма пищи и последующее замедленное опорожнение вследствие денервации от блуждающего нерва. Выполнение пилоропластики требуется при гипертрофии привратника [12, 34, 136]. О необоснованности же рутинной пилоропластики при эзофагогастропластике говорят результаты исследований, в которых рентген-контрастные исследования проводились пациентам групп пилоропластики и без пилоропластики как до операции, так и после.

В обеих группах регистрировалось замедление эвакуации из желудка первой порции в сравнении с дооперационным исследованием. Однако, различий между группами по времени первой эвакуации и времени полного опорожнения желудочного стебля не отмечено. Преимуществом широкого стебля считается более быстрое восстановление его моторной функции в сравнении с узким стеблем [103].

Моторно-эвакуаторные нарушения и последствия денервации проявляются меньше при формировании узкого желудочного стебля [47, 48]. Узкий изоперистальтический стебель из большой кривизны желудка позволяет получить трансплантат большой длины, который может быть перемещён без натяжения до шейного отдела пищевода. Чем больше резецируется желудок со стороны малой кривизны, тем длиннее и уже сформированный трансплантат [12, 33, 34, 36]. Однако, и такой способ пластики пищевода не лишён недостатков: сохраняется высокий риск несостоятельности в зоне шва со стороны удалённой малой кривизны, часто развивается атония стебля, что способствует регургитации, аспирации и пневмонии [12, 136].

Антиперистальтический стебель, сформированный из желудка, не обладает антирефлюксными свойствами, с большей частотой приводит к сужению анастомоза и несостоятельности, а при субтотальной резекции пищевода его длины недостаточно для замещения [36]. Применение данного способа пластики диктует необходимость сохранения левой желудочной артерии, что отрицательно сказывается на радикальности онкологической операции из-за сохранения паракардиальной клетчатки [6, 36].

Исследование Ильина И. А. демонстрирует использование широкого желудочного стебля как наиболее благоприятного варианта эзофагопластики в сравнении с узким стеблем по причине меньшего количества послеоперационных осложнений — 33,8 % и 51,8 % соответственно [20, 21], в другой работе этот же автор указывает на шестикратное превышение частоты несостоятельности при формировании узкого стебля, чем при анастомозировании с широким стеблем — 25,9 % и 4,1 % соответственно [19].

Исследование, проведённое Tabira Y., показало, что статистически достоверной разницы в частоте несостоятельности эзофагогастроанастомоза, в степени кровообращения в области анастомоза, а также по нутритивному статусу пациентов,

индексу массы тела, концентрации альбумина и лимфоцитов крови в периоды 6 и 12 месяцев после операции при различной ширине желудочного стебля не существует. Исследование подтвердило ключевую роль правой желудочно-сальниковой артерии в кровоснабжении желудка и минимальный вклад правой желудочной артерии [136]. В отечественной хирургии пищевода значимый вклад в изучение кровоснабжения желудка и формируемого желудочного стебля внесён исследованиями Павельца К. В., который показал наличие строго топографо-анатомически очерченной интраорганной сосудистой магистрали между тремя основными сосудистыми коллекторами желудка — правой и левой желудочно-сальниковыми и левой желудочной артериями, обосновывая преимущества формирования изоперистальтического желудочного стебля [33, 34].

Трансплантат может быть расположен антеторакально, ретростернально, в заднем средостении. Размещение желудочного трансплантата в плевральной полости более физиологично, нежели внеплевральная его локализация, и осуществляется при формировании внутриплевральных анастомозов разной локализации. Если трансплантат размещается в переднем средостении — за грудиной, то формирование анастомоза проводится через цервикотомный доступ на шее. От антеторакального расположения трансплантата отказались из-за нефизиологического расположения и значительного ухудшения качества жизни пациентов [12].

Метаанализ, сравнивший результаты операций с ретростернальным и внутриплевральным расположением желудочного трансплантата в 6 рандомизированных контролируемых исследованиях, показал отсутствие различий по частоте несостоятельности, летальности, осложнений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем, по продолжительности операций, величине кровопотери, длительности искусственной вентиляции лёгких между группами, выделенными в зависимости от локализации желудочного стебля [141].

Желудок в качестве пластического материала допустимо использовать при сохранности экстраорганной и внутриорганной сосудистых сетей, при этом язвы, структурные изменения проксимальной части желудка, не затрагивающие сосудистой сети его дна, наличие гастростомы не должны являться сдерживающим фактором для его применения [30]. Тем не менее, в ситуации, когда желудок скомпрометирован (язвенная болезнь, оперированный желудок, состояние после гастростомии, синхронный рак желудка), ставится вопрос о выборе иного пластического материала.

Выбор оптимального органа замещения не ограничен желудком. Сообщается о возможности использования тощей кишки на сосудистой ножке или свободной кишки с последующим формированием микрососудистого анастомоза. Частоты некрозов и несостоятельности толстокишечного и тощекишечного трансплантатов сопоставимы, в то время как послеоперационная летальность после неудачи использования толстой кишки выше [31, 143].

Несмотря на техническую сложность, необходимость формирования трёх анастомозов, наиболее оправдано использование толстой кишки для замещения пищевода [11, 36, 41, 43]. Исследованиями продемонстрированы преимущества формирования изоперистальтического колотрансплантата [11, 75] и его заднемедиастинального проведения [11, 56, 148]. Однако, в силу распространения первичной опухоли пищевода от методики ретростернального проведения толстокишечного трансплантата полностью не отойти. Также хирурги, хотя и отдают предпочтение изоперистальтическому способу ориентации толстой кишки, иногда, всё же, в ущерб функциональности прибегают к антиперистальтической пластике, что объясняется необходимостью получения трансплантата большей длины [56, 63].

На стыке вопросов радикальности и технических аспектов оперативного вмешательства находится обсуждение в научных кругах необходимости медиастинальной плеврэктоми и удаления непарной вены при эзофагэктомии. Есть мнение, что обе структуры должны быть удалены, поэтому при эзофагэктомии данные процедуры выполняются рутинно [99]. Существует также точка зрения, которая не предполагает обязательной резекции медиастинальной плевры и удаления непарной вены, если распространения опухоли на них нет. При этом непарная вена используется в качестве структуры, препятствующей перекручиванию желудочного стебля при его проведении вместо резецируемого пищевода в заднем средостении и способствующей сохранению его расположения [12]. Сторонники резекции непарной вены апеллируют к теоретическим предположениям о нарушении кровоснабжения дистальных отделов желудочного стебля при его пережатии веной, однако им противодействуют клинические наблюдения, в которых смещение желудочного стебля в правую плевральную полость при отсутствии его фиксации чем бы то ни было вызывало нарушение вентиляции правого лёгкого [98].

Таким образом, изоперистальтический желудочный стебель является наиболее оптимальным пластическим материалом для замещения пищевода в ситуации, когда его использование возможно.

1.4 Анастомозы

1.4.1 Типы анастомозов и техника формирования анастомозов

Анастомоз должен быть физически и биологически надёжным, антирефлюксным и не склонным к образованию стриктур, достаточно широким, простым в техническом исполнении, устойчивым к натяжению и растяжению, не нарушающим кровообращение сшиваемых тканей, универсальным для применения при сопоставлении разных органов и различных по толщине тканей, что учитывает утолщение стенки пищевода при его супрастенотическом расширении [12].

Анастомоз может быть сформирован конец-в-конец, конец-в-бок и бок-в-бок; аппаратным способом (с использованием степлера) и ручным способом (с использованием лигатур) путём наложения отдельных узловых швов или непрерывного шва как одним рядом швов, так и многорядно. Предлагаемые исследователями варианты формирования анастомозов отличаются комбинациями использования перечисленных технических аспектов. В последнее время предпочтение отдаётся комбинированному способу формирования анастомозов, когда одна из губ анастомоза формируется степлером, а другая — лигатурным способом.

Есть работы, в которых авторы показывают снижение частоты несостоятельности до 0,4 %, отдавая предпочтение двухрядному ручному эзофагогастроанастомозу, по мнению исследователей, сохраняющего кровоснабжение в желудочном стебле благодаря точности сопоставления тканей, однако, помимо несостоятельности в исследуемых группах регистрировались другие высоколетальные осложнения, развитие которых связывалось с обширным доступом — лапаротомией и торакотомией, использовавшихся при операциях с формированием анастомоза указанным способом [62]. В последующем, удовлетворённость результатами двухрядного ручного анастомоза позволила хирургам применять его не только в эндовидеоскопической эзофагэктомии, но и в операции, осуществляемой роботическим способом. Вот только время оперативного вмешательства при этом значительно увеличивается [62]. В российской хирургической практике

приверженность к двухрядному шву, сформированному атравматической рассасывающейся лигатурой, мотивируется исключением оставления в области анастомоза инородного материала, что уменьшает частоту развития послеоперационных стриктур [47].

Более удобным и быстрым при эндоскопическом формировании эзофагогастроанастомоза считается аппаратный способ анастомозирования с использованием циркулярного степлера. Наиболее трудоёмким этапом является формирование кисетного шва в пищеводе для фиксации анвила степлера. Рабочая часть аппарата вводится через культю желудочного стебля. Аппарат собирается в плевральной полости. Дефект желудочного стебля закрывается линейным степлерным швом. Дополнительное оборачивание линии шва лоскутом медиастинальной плевры и прядью большого сальника на сосудистой ножке авторами методики объясняется необходимостью снижения осевой нагрузки на анастомоз. Авторы сообщают, что послеоперационной летальности, респираторных осложнений, дисфункции гортани, хилоторакса при полностью минимально инвазивной эзофагэктомии в их клинических наблюдениях не было. Описан 1 случай несостоятельности из 62 операций (1,6 %), лечение которого проведено консервативно [51]. Существует также методика доставки анвила через ротоглотку по зонду. Группа хирургов продемонстрировала методику на 37 пациентах. Несостоятельность произошла у 1 пациента (2,7 %), что потребовало повторной операции и стентирования. Рубцовая стриктура области анастомоза развилась у 5 пациентов (13,5 %), которая разрешалась эндоскопической дилатацией [61]. Однако, не все хирурги применяют этот метод, ссылаясь на вероятность инфицирования области оперативного вмешательства зондом, проводимым через ротоглотку [51].

Причинами несостоятельности и стеноза в области анастомоза считается ухудшение кровоснабжения дистальных от питающих сосудов отделов желудочного стебля. Отмечается рост стенозов после применения полностью аппаратных швов или после накладывания второго ряда швов при полностью ручном способе формирования анастомоза. По этой причине стали применять комбинации аппаратного и ручного швов в однорядном исполнении [103].

Модифицированный комбинированный анастомоз типа Collard применим при эзофагэктомии по Turner, McKeown, Lewis. Культя пищевода и желудочный стебель сопоставляются задними стенками, анвил степлера устанавливается в пищевод,

кассета — в желудок, формируется задняя губа анастомоза. Передняя губа анастомоза формируется ручным непрерывным швом в поперечном направлении [79]. Исследовательская группа представила результаты 274 операций с формированием анастомоза на шее, где 86 пациентам эзофагогастроанастомоз выполнен аппаратным способом, а 188 пациентам — ручным способом. Риск раневой инфекции был статистически значимо выше в группе ручного формирования анастомоза с частотой 29 %, тогда как комбинированный способ позволил избежать данного осложнения после 92 % операций. Риск инфекции был высок на первой неделе после операции и снижался ко второй неделе. Несостоятельность анастомоза на шее достоверно не отличалась в группах и составила 4 % после комбинированного способа анастомозирования и 11 % после ручного способа. Остальные осложнения составили 58 % и 49 % соответственно, включали пневмонию, фибрилляцию предсердий, раневую инфекцию на брюшной стенке, и также не имели достоверных различий в группах. Продолжительность госпитализации в группах не отличалась. Риск необходимости инструментального расширения анастомоза был достоверно выше после ручного способа формирования анастомоза. Группы статистически достоверно не отличались по частоте возникновения рефлюкса — 11,6 % и 18,0 %. Выживаемость в 30 суток, 6 месяцев и 24 месяца в группе комбинированных анастомозов составила 98,0 %, 91,0 %, 77,0 %, а в группе лигатурного способа — 98,0 %, 88,0 %, 69,0 % соответственно: без достоверных отличий при анализе полученных данных [79].

В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании комбинированного ручного и циркулярного способов формирования анастомозов, проведённого Wand W. P., показано, что предлагаемый ими модифицированный комбинированный эзофагогастроанастомоз по Orringer M. V. типа «конец-в-бок» не приводит к формированию доброкачественных рубцовых стриктур эзофагогастроанастомоза, не влияя на частоту рефлюксов в послеоперационном периоде. В исследование были включены 155 оперативных вмешательств, группы были сформированы в зависимости от способа формирования анастомоза: комбинированный, ручной и циркулярный. Несостоятельность произошла в 0 %, 5,8 %, 2,1 % случаев соответственно. Через 3 месяца после операции проведена оценка состояния области эзофагогастроанастомоза — стриктура не развилась у пациентов, которым применён комбинированный шов, значительно чаще наблюдалась после лигатурного способа формирования анастомоза — 9,6 % и была максимальной в

группе циркулярного аппаратного шва — 19,1%. Симптомы дисфагии были закономерно меньше в группе комбинированного шва. Модель многофакторного анализа, построенная для факта стриктуры эзофагогастроанастомоза, показала значимость способа формирования анастомоза и возраста в развитии данного события, исключив пол, уровень резекции и факт несостоятельности [142]. Похожие и сопоставимые результаты применения данного типа анастомоза были показаны ещё в одном исследовании [147].

Преимущества анастомоза по методике Orringer M. B. продемонстрированы в исследовании Deng B., в котором данный комбинированный анастомоз сравнивался с традиционным лигатурным анастомозом по частоте осложнений, и особое внимание уделено послеоперационной стриктуре и связанной с ней дисфагии. Проведённая через 3 месяца после операции регистрация функциональных показателей во время акта глотания показала адекватные параметры и градиенты внутрипросветного давления у пациентов с комбинированным эзофагогастроанастомозом. Данный эффект объясняется авторами лучшей гистологической совместимостью применяемых в степлере скобок и меньшим воспалительным процессом в зоне анастомоза, вследствие чего меньше предпосылок к формированию рубца, а также большим диаметром анастомоза, что закономерно снижает давление в этой зоне при констрикции во время акта глотания и, как следствие, градиент давления между проксимальным и дистальным участком верхнего отдела желудочно-кишечного тракта [74].

Приверженность зарубежных хирургов к аппаратным анастомозам настолько сильна, что даже в открытой хирургии рекомендуется отказ от лигатурного способа анастомозирования в пользу комбинированного способа формирования соустья с учётом данных о его преимуществах, которые рассмотрены выше [79, 142, 147]. Относительно применения циркулярных анастомозов публикуются противоречивые данные. Несколько исследований позиционировали циркулярный анастомоз как наименее склонный к несостоятельности в сравнении с ручным анастомозом [114, 127, 149]. В то же время, систематический обзор и метаанализ Honda M., проведённый для сравнения влияния циркулярного и ручного анастомозов на исходы в послеоперационном периоде, выявил 3 существенных факта, первый из которых противоречит имеющимся отрицательным сведениям о циркулярном анастомозе: во-первых, риск развития несостоятельности между обеими группами не отличается;

во-вторых, сокращение продолжительности операций с формированием циркулярного анастомоза происходит всего на 15 минут, но риск развития стриктуры анастомоза при этом увеличивается, причём существенно при использовании степлеров, диаметр которых менее 25 мм; в-третьих, послеоперационная летальность в группе циркулярного степлерного шва возростала [85].

Степлер является основным инструментом формирования анастомозов в эндоскопической хирургии, для традиционных вмешательств — альтернативой. Использование сшивающих аппаратов сокращает время сопоставления тканей, в некоторой степени позволяет стандартизировать методику формирования соустьев, но не является полностью идеальным способом анастомозирования: имеется риск заклинивания подвижных элементов, часто наложенные скрепки создают предпосылки для ишемии и рубцевания, особенно при циркулярной конфигурации степлера, сила сдавления тканей у аппаратов шарнирно-губцевого типа больше в проксимальной части, чем в дистальной (аппараты гильотинного типа не имеют этого недостатка). Ограничения анатомическими особенностями пациента могут быть значимы настолько, что применение даже аппаратов с изменяемой конфигурацией рабочей части становится технически невозможным, и это заставляет комбинировать аппаратный и ручной способы формирования анастомоза, либо полностью отказываться от использования степлеров. Для эндоскопических операций данное обстоятельство требует конверсии доступа или выполнения гибридных вариантов вмешательств.

В нашей стране применяющийся при традиционных и гибридных трансторакальных оперативных вмешательствах инвагинационный лигатурный эзофагогастроанастомоз по методике ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» признан наиболее функциональным и безопасным, отвечающим требованиям, предъявляемым к анастомозам [12, 22]. Его формирование учитывает распределение нагрузки на слои пищевода и желудка, отводя опорную роль лигатурам в мышечном слое желудка и ограничивая роль слизисто-подслизистых лигатур сопоставлением тканей; сформированная манжета обуславливает антирефлюксные свойства [6]. Сопоставление пищевода и желудка проводится по типу «конец-в-бок» минимальным количеством отдельных узловых швов (14-16), расположенных двумя рядами: по 3 лигатуры накладывается на заднюю и переднюю наружные губы анастомоза, по 5 лигатур используется для формирования задней и передней внутренних губ

анастомоза, при этом особенностями заднего наружного серозно-мышечного ряда швов является разнонаправленный ход лигатур — продольный на желудке и косой на пищеводе, заднего внутреннего ряда — ход лигатур через все слои желудка и пищевода на расстоянии 0,5 см от края анастомоза, переднего внутреннего ряда — отсутствие прокола слизистой оболочки желудка и подхватывание края слизистой оболочки пищевода с погружением её под мышечный слой на расстоянии 1 см от края соустья, переднего наружного ряда — накладывание наворачивающих серозно-мышечных швов с формированием манжеты и антирефлюксного клапана. Использование данного способа формирования анастомоза позволило существенно снизить частоту несостоятельности до 1,9 %, а послеоперационную летальность — до 0,74 % [12, 22].

1.4.2 Локализация анастомозов

Анастомоз может быть сформирован на шее и в грудной клетке. Функциональные результаты анастомозов, сформированных на шее, менее благоприятные. Высока частота аспирации и пневмоний, являющихся самой частой причиной летальных исходов и в отдалённом послеоперационном периоде. Причиной, из-за которой имеется стремление вывести анастомоз за пределы плевральной полости, являются значимые для исхода нарушения дыхательной и сердечно-сосудистой систем, высокая летальность при развитии несостоятельности швов желудочно-кишечного тракта в плевральной полости [12, 19, 20, 47, 48, 104, 105]. Развитие несостоятельности анастомоза на шее не вызывает системных гнойно-септических осложнений, допускает консервативное лечение.

В то же время, внутриплевральный анастомоз обеспечивает лучшие функциональные результаты и качество жизни [12, 83, 88]. Предпочтение внутриплевральному анастомозу отдаётся и по причине меньших частот повреждений возвратных нервов, дисфункции гортани, нарушения акта глотания, рубцовых стриктур, аспирационного синдрома, несостоятельности [62, 104, 105]. Существуют исследования, в которых приводятся данные о 38 % пациентов, у которых сохранялись симптомы рефлюкса в течение трёх и более лет после операции с формированием высокого эзофагогастроанастомоза [103].

В работе Бебезова С. И. представлен анализ результатов 1321 эзофагэктомий в период 1988-2015 гг. Несостоятельность произошла в 254 случаях, из них было всего 2 случая при локализации эзофагогастроанастомоза в плевральной полости (6,67 % от всех внутриплевральных анастомозов), подавляющее большинство — 252 случая — при локализации анастомоза на шее (19,5 % от всех шейных анастомозов) [2].

Для рака среднегрудного и нижнегрудного отдела пищевода минимально инвазивная эзофагэктомия по I. Lewis показала преимущества перед методикой К. С. McKeown в эндоскопическом исполнении. Статистически достоверно были реже лёгочные осложнения (8,7 % против 25,9 %), несостоятельность анастомоза (1,9 % против 13,0 %), стриктура анастомоза (0 % против 4,9 %), повреждения возвратных нервов (1,0 % против 7,0 %) [107]. Обратную ситуацию относительно лёгочных осложнений при операции типа К. С. McKeown показало исследование Xiong P. — их оказалось статистически достоверно меньше [123].

С учётом литературных данных, формирование внутриплеврального анастомоза предпочтительнее, и его стоит выполнять, когда это технически возможно. При высоком расположении опухоли следует всегда учитывать возрастающую вероятность несостоятельности, что требует тщательного наблюдения за пациентом в послеоперационном периоде.

1.5 Значимые осложнения эзофагэктомии

Несостоятельность анастомоза и шва желудочного стебля, некроз трансплантата, формирование свищей верхних отделов желудочно-кишечного тракта, раневая инфекция, хилоторакс и хилоперитонеум, осложнения со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой систем в раннем послеоперационном периоде и стеноз области анастомоза, моторно-эвакуаторные нарушения, грыжи в позднем послеоперационном периоде являются наиболее частыми осложнениями эзофагэктомии. Несостоятельность является причиной образования свищей, развития инфекции области оперативного вмешательства, нарушений дыхательной и сердечно-сосудистой систем, стеноза области анастомоза. В структуре послеоперационных осложнений ведущее место занимают респираторные (пневмония, ишемический бронхит) — более 40,0 % — и сердечно-сосудистые — 41,1-60,0 %. В комплексе с пневмонией несостоятельность и некроз трансплантата

оказываются факторами, определяющими исход оперативного лечения [2, 6, 22, 40, 49, 146]. Непосредственными причинами смерти в стационаре после эзофагэктомии указываются осложнения со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем, несостоятельность анастомоза [17, 22, 68, 117].

Причинами несостоятельности являются анатомо-физиологические особенности пациента, обусловленные течением заболевания (в первую очередь, нарушение обмена веществ), и технические аспекты оперативного вмешательства. В обзорной статье Кавайкина А. Г. приводятся данные о частоте несостоятельности анастомоза, разброс значений которой находится в широких границах: от 0 % до 58 %. Возможно, это происходит из-за различных подходов в регистрации данного осложнения: одни авторы учитывают только клинически проявившиеся несостоятельности, другие включают субклинические формы, диагностированные только при рентгенологическом исследовании [48]. Исследователями предпринимались попытки найти связь данного осложнения с типом доступа, объёмом резекции и лимфодиссекции, локализацией анастомоза, способом и приёмом его формирования, характером пластического материала, особенностями кровоснабжения трансплантата, квалификацией хирурга [23].

Нарушение кровоснабжения в области анастомоза, как культы пищевода, так и трансплантата, является основной причиной несостоятельности. Высокий риск несостоятельности эзофагогастроанастомоза имеется при его формировании в зоне ретроперикардального сегмента пищевода, когда нижняя пищеводная артерия оказывается перевязанной, и в верхней трети грудного отдела пищевода при его избыточной мобилизации с лигированием нижней щитовидной артерии. Особенности кровоснабжения желудочного стебля, повышение давления в его просвете, нарушение кровообращения в стенке трансплантата также являются причинами, влияющими на состоятельность анастомоза [17].

Каждый из технических аспектов оперативных вмешательств сам по себе — вид доступа, способ пластики пищевода, вариант расположения трансплантата, тип и способ формирования анастомоза и его расположение — не является фактором, облигатно и однозначно влияющим на частоту несостоятельности и связанных с ней осложнений, и решение данной проблемы должно иметь комплексный характер [2, 40].

Ещё в 1990 г. предпринимались попытки оценить жизнеспособность скомпрометированных отделов стенки желудка. Силами РОНЦ им. Н. Н. Блохина исследовался метод миоэлектрического мониторинга, основанный на регистрации электрической активности желудка имплантированным электродом [6].

Комплексный подход в профилактике несостоятельности в послеоперационном периоде осуществлён и представлен в научных публикациях хирургов Приволжского филиала РОНЦ им. Н. Н. Блохина. Приоритетом считается сохранение достаточного кровоснабжения в области анастомоза, что позволило снизить процент несостоятельности до 9,2-9,3 % в сравнении с группой контроля, где данное осложнение наблюдалось в 24,1 % клинических случаев — это было достигнуто путём контроля за сохранностью нижних щитовидных артерий, инструментальным исследованием кровообращения шейного отдела пищевода, использованием атравматического шовного материала, формированием анастомоза отдельными узловыми швами, а также оптимизацией анестезиологического обеспечения операции: применением двухуровневой аналгезии для улучшения функций лёгких, снижения нагрузки на сердечно-сосудистую систему, уменьшения пареза желудочно-кишечного тракта, улучшения микроциркуляции [2, 3, 4, 17].

Тактика лечения несостоятельности зависит от уровня её локализации. Расположенный на шее дефект анастомоза или шва желудочного стебля, который оказывается возможным дренировать через рану на шее, при своевременном выявлении и благоприятном клиническом течении в дальнейшем не требует повторного обширного хирургического вмешательства. При рассмотрении вариантов размещения соустья между пищеводом и желудком (раздел 1.4.2) уже оговаривалось, что причиной, из-за которой имеется стремление вывести анастомоз за пределы плевральной полости, является высокая летальность при развитии несостоятельности швов желудочно-кишечного тракта в плевральной полости. Серия травматичных хирургических действий — эзофагэктомия с последующими, порой неоднократными, операциями по поводу несостоятельности анастомоза или шва желудочного стебля с истечением содержимого желудочно-кишечного тракта в плевральные полости или средостение — утяжеляет состояние пациента, существенно увеличивая вероятность и частоту неблагоприятных исходов от комплекса закономерных осложнений (пневмонии, сепсиса, дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности) даже при достижении контроля несостоятельности и её ликвидации, потому сложившийся в

хирургической практике принцип оперативного лечения несостоятельности рядом исследователей пересматривается.

Внутрипросветная эндоскопия показала себя эффективным комплексным методом диагностики, контроля и лечения различных осложнений после операций на желудочно-кишечном тракте, в частности при несостоятельности анастомоза и желудочного стебля. Инструменты и оборудование позволяют проводить санацию, устанавливать дренажи и зонды, выполнять клипирование для закрытия дефектов и остановки кровотечения, осуществлять аппликацию фибринового клея на области микронесостоятельности, проводить стентирование [82].

Группа исследователей во главе с Guo J. представили работу, в которой приведены результаты лечения несостоятельности у 33 пациентов, при которой дефект желудочно-кишечного тракта открывался в средостение и плевральные полости. Были выделены группы консервативного и оперативного лечения как при ограниченной несостоятельности, так и при неограниченной. Смерть от несостоятельности анастомоза случилась у 7 пациентов (21,2 %), ещё 1 пациент погиб от инфаркта миокарда (3,0 %). При этом при неограниченной несостоятельности погибли 6 из 12 пациентов, в то время как ограниченная несостоятельности привела к смерти только 1 из 14 пациентов. Остальные случаи (26) завершились благоприятно даже при гипоальбуминемии, однако авторы статьи не указали чётко вариант лечения (консервативный или оперативный), который был применён в каждом конкретном клиническом исходе, ограничиваясь общими данными о количестве методов лечения в подгруппах. В качестве метода консервативного лечения применялся так называемый «метод трёх трубок»: торакальный дренаж, назогастральный декомпрессионный зонд и назоюнальный зонд для питания. Всё же, исследователи оговариваются в заключении, что не существует стандартизированного алгоритма в подобных случаях и подход должен быть индивидуальным [83].

В качестве консервативного метода лечения также предлагается использовать стентирование, которое позволяет сразу ограничить поступление агрессивного содержимого желудочно-кишечного тракта за его пределы, раньше начать самостоятельное питание внутрь и сократить стационарный койко-день [69, 97, 101]. В то же время стенты могут быть не применимы при несостоятельности шва широкого желудочного стебля, поскольку в таком случае отсутствуют условия для его

стабильной фиксации в зоне несостоятельности, кроме того, описаны случаи фатальных кровотечения, некроза стенки желудочно-кишечного тракта и застревания пищи [89, 93, 119, 129, 130].

Высокоэффективным методом лечения внутриторакальной несостоятельности показало себя вакуумное дренирование. Суть метода заключается в установке через дефект в стенке пищевода или желудочного стебля в место скопления содержимого желудочно-кишечного тракта губки с фиксированной к ней дренажной трубкой, подключённой к аспиратору. Авторами метода предлагается проводить замену губки дважды в неделю. Статистически достоверно вакуумное дренирование показало большую частоту успешных исходов (84,4 %), чем стентирование (53,8 %), хотя лечение длилось дольше (в среднем 48,5 дней против 41,0 дней от момента начала лечения несостоятельности). Летальность при применении метода вакуумного дренирования оказалась достоверно ниже, чем при стентировании (15,6 % против 25,6 %). Стриктура области анастомоза возникала значительно реже после вакуумного дренирования, чем при использовании стента (9,4 % и 28,2 % соответственно) [59].

Следует отметить, что универсального способа ведения пациентов с несостоятельностью не существует, потому каждый клинический случай требует индивидуального подхода с учётом как состояния трансплантата, так и клинического состояния пациента.

1.6 Вопросы тактики

Профилактика послеоперационных осложнений заключается не только в оптимизации техники оперативного вмешательства. Существенный вклад в достижение благоприятного течения послеоперационного периода вносит совершенствование анестезиологического пособия и тактики периоперационного ведения пациентов. Ведущая роль респираторных осложнений в раннем послеоперационном периоде связана как с особенностями эзофагэктомии, так и с агрессивным воздействием искусственной вентиляции лёгких. Исторически сложившееся представление о необходимости продлённой искусственной вентиляции лёгких после эзофагэктомии подвергается сомнению [40].

Показано, что ранний перевод оперированных больных на спонтанное дыхание способствует снижению частоты послеоперационных осложнений до 21,4 % и

летальности до 2,4 % против соответствующих значений 43,4 % и 13,2 % при длительной вентиляции лёгких ($p < 0,05$), и частота респираторных, гнойно-септических (включая несостоятельность) и сердечно-сосудистых осложнений значительно выше, если применяется продлённая искусственная вентиляция лёгких. Кроме того, даже несмотря на более чем 2,5-кратное увеличение частоты пневмонии после однолётной вентиляции в сравнении с двулётной (29,3 % и 11,7 %), сокращение срока аппаратного замещения респираторной функции почти в 2 раза снижает частоту послеоперационной пневмонии (18,9 % после продлённой вентиляции и 10,5 % после ранней экстубации). Однако различия в группах оказываются статистически не достоверными ($p > 0,05$). Эпидуральная анестезия является фактором, значимо влияющим на параметры, при которых раннее отлучение от аппарата искусственной вентиляции лёгких возможно ($p < 0,01$) [40].

В аналитической работе Whooley В. Р. проведён анализ 590 эзофагэктомий за период 1982-1998 гг. Причиной госпитальной летальности после эзофагэктомии в 45,5 % клинических случаев названа пневмония, 9 % приходилось на долю несостоятельности. Снижение послеоперационной летальности с 16,0 % в начале изучаемого периода до 3,2 % к его окончанию и частоты респираторных осложнений с 15,5 % до 6,5 % в тех же временных рамках связывается с внедрением эпидуральной анестезии, санационной бронхоскопии, снижением интраоперационной кровопотери [146].

Возраст и сопутствующие заболевания являются существенными факторами, влияющими на течение периоперационного периода. Приводятся данные о 41,9 % послеоперационных осложнений и 29 % летальности после эзофагэктомии у пожилых пациентов. Однако, сравнительный анализ результатов хирургического лечения в разных возрастных группах позволяет утверждать, что ни возраст, ни сопутствующие заболевания не являются ведущими факторами, на которые следует ориентироваться при определении противопоказаний к оперативному вмешательству [35].

С целью уменьшения осложнений и летальности после операций проведена работа по оценке функциональной операбельности больных. Целенаправленная предоперационная подготовка больных раком пищевода на основе понимания клинического статуса пациента позволяет уменьшить число послеоперационных осложнений и летальность на 12,8 % и 2,7 % соответственно [1].

Вследствие нарушения мукоцилиарного клиренса у пациентов после эзофагэктомии с лимфодиссекцией в послеоперационном периоде требуется санация трахеобронхиального дерева. Существуют исследования, в которых предпринимаются попытки повышения эффективности мероприятий по обеспечению эффективности функции внешнего дыхания в послеоперационном периоде. В работе Кавайкина А. Г. анализ результатов санационной фибробронхоскопии показал недостаточную эффективность данной манипуляции; предложена методика чрескожной управляемой катетеризации и пролонгированной аспирации трахеобронхиального секрета [22].

Есть данные, что применение протокола ускоренного выздоровления после операции (Enhanced Recovery After Surgery, ERAS) способствует ранней активизации больных (самостоятельное передвижение на 2 сутки), обеспечивает возможность раннего начала самостоятельного питания внутрь (на 4 сутки после операции), снижению частоты послеоперационных осложнений, сокращению стационарного койко-дня, не влияя на профиль осложнений. Наличие энтеростомы позволяет начинать энтеральное питание. Однако, каждая клиническая ситуация требует индивидуального подхода, поскольку спектр осложнений и степень их тяжести значительно отличается. Ведение несостоятельности, случаи пневмонии, аспирации, нарушения функции гортани не позволяют осуществлять должный контроль вне стационара [58, 118, 126].

Таким образом, благоприятный исход послеоперационного периода возможен только при комплексном подходе к каждому клиническому случаю на всех этапах лечебного процесса.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика исследуемых групп

Материалом исследования стали данные первичной медицинской документации (амбулаторных карт, историй болезни, операционных журналов, статистических форм, протоколов оперативных вмешательств, протоколов патолого-анатомических исследований), сформированной в процессе обследования, лечения и наблюдения в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» 274 пациентов с диагнозом рака пищевода, подвергшихся эзофагэктомии в качестве самостоятельного метода лечения или в составе комплексного лечения с 1995 г. по 2017 г. включительно. Распределение исследуемой популяции в группы было проведено на основании варианта оперативного вмешательства: 1) группа пациентов, подвергшихся традиционной эзофагэктомии (торакотомии и лапаротомии) — 120 пациентов; 2) группа пациентов, подвергшихся полностью минимально инвазивной эзофагэктомии (торакоскопии и лапароскопии) — 103 пациента; 3) группа пациентов, подвергшихся гибридной минимально инвазивной эзофагэктомии (только один из этапов выполнялся эндоскопически) — 51 пациент. Распределение по полу указано соответственно выделенным группам 1, 2 и 3: мужчин было 92, 66 и 38 пациентов — всего 196 (71,5 %), женщин было 28, 37 и 13 пациентов — всего 78 (28,5 %). Средний возраст исследуемой популяции составил 59,3 года с возрастным диапазоном от 21 до 81 года. Самый младший пациент, у которого гистологически подтверждён рак пищевода, страдал заболеванием в 21 год, а самому старшему было 81 год. Возраст в исследуемых группах получил нормальное распределение. Статистические характеристики параметра представлены на рисунках и в таблице (рисунок 2-1 - рисунок 2-2, таблица 2-1).

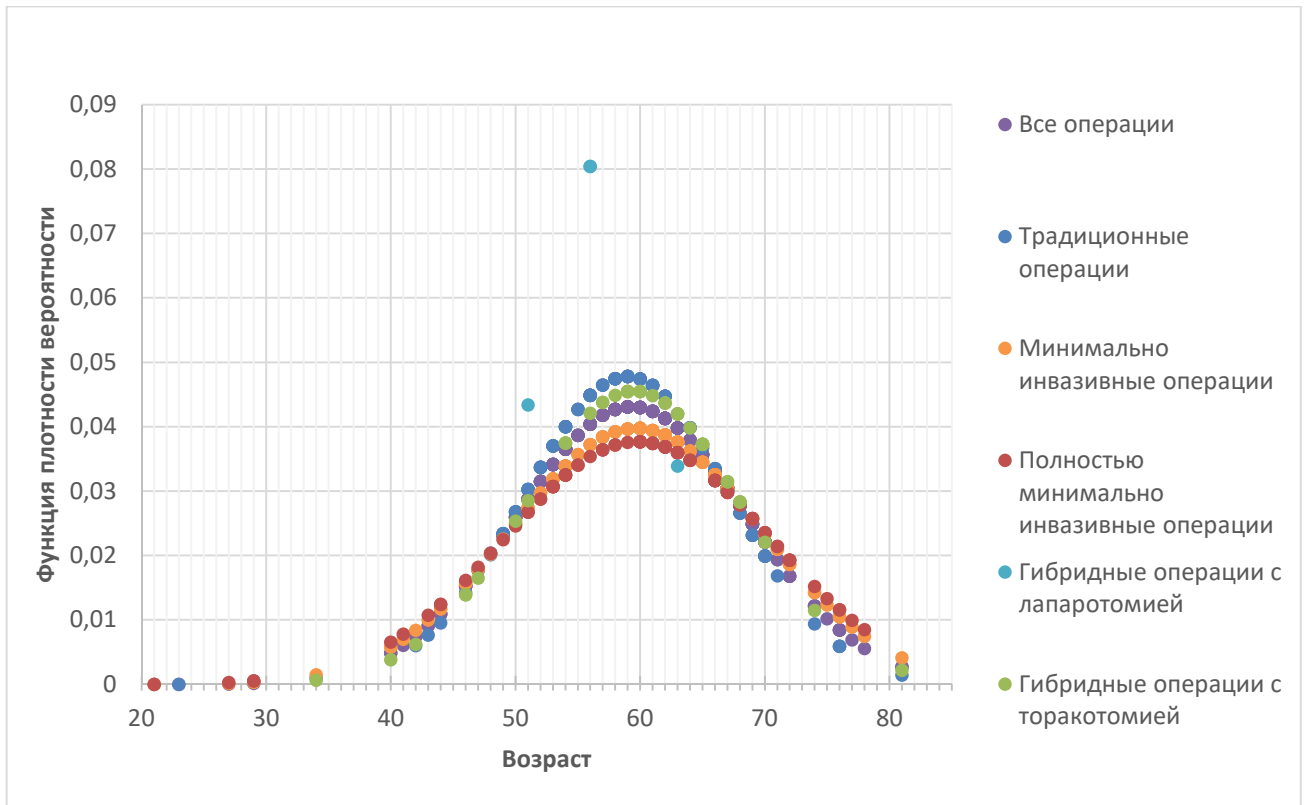


Рисунок 2-1 — Распределение пациентов по возрасту.

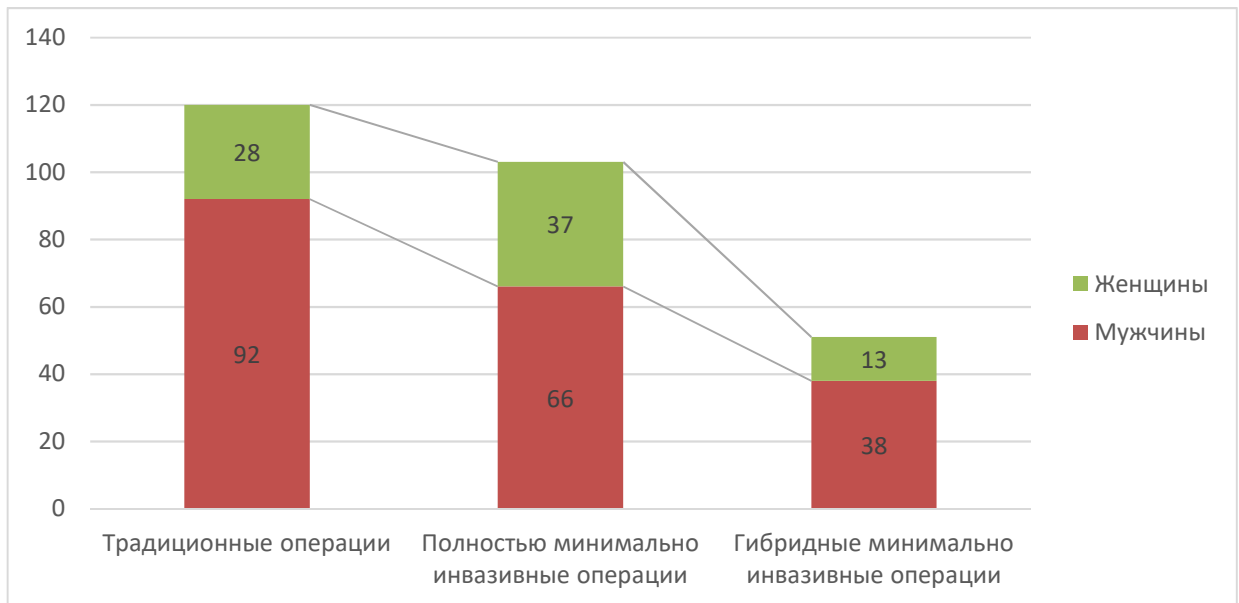


Рисунок 2-2 — Распределение пациентов по полу.

По локализации опухоли пищевода распределение пациентов соответственно группам традиционных, полностью минимально инвазивных и гибридных минимально инвазивных операций составило: верхнегрудной отдел — 6, 7 и 2 пациента (5,5 %), среднегрудной отдел — 48, 34 и 14 пациентов (35,0 %), нижнегрудной отдел — 51, 32 и 20 пациентов (37,6 %), абдоминальный отдел — 4, 5 и 2 пациента (4,0 %), несколько отделов — 11, 25 и 13 пациентов (17,9 %) (рисунок 2-3, таблица 2-1).

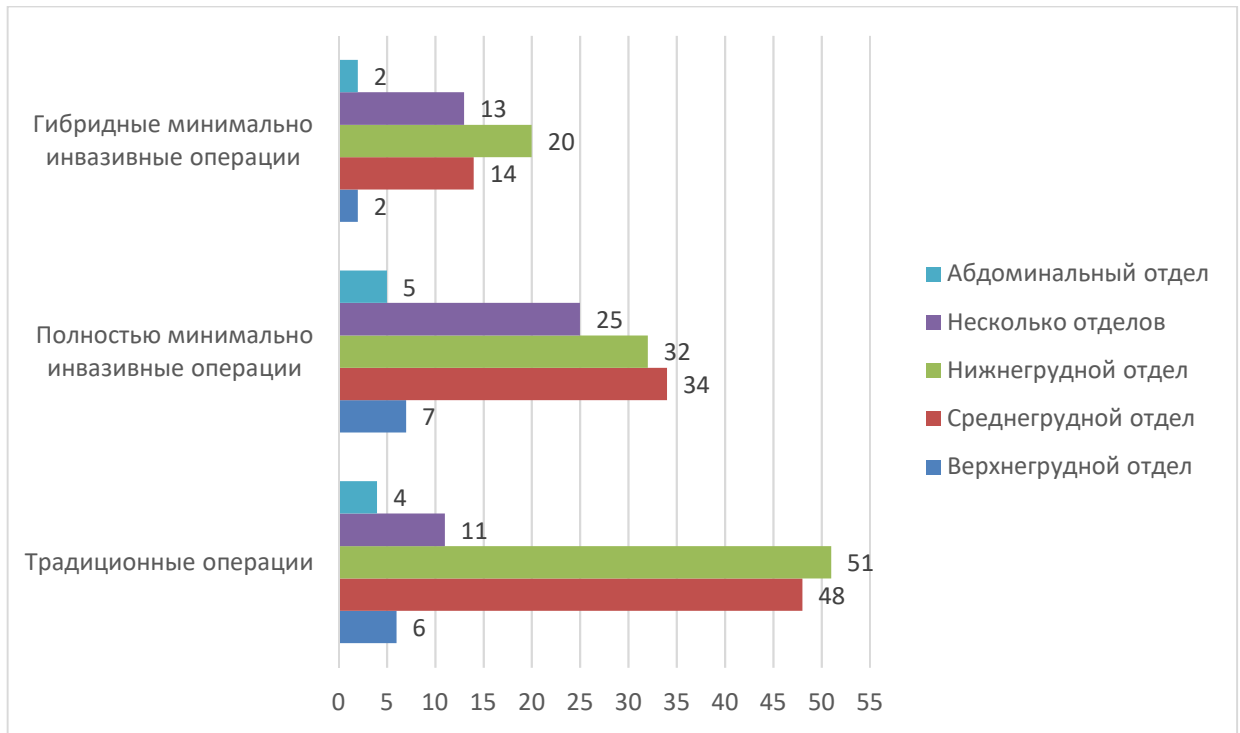


Рисунок 2-3 — Распределение пациентов по локализации опухоли пищевода.

Гистологическая структура опухоли пищевода: плоскоклеточный рак — 102, 90 и 44 случаев (86,1 %), аденокарцинома — 10, 10 и 5 случаев (9,1 %), другие опухоли (перстневидно-клеточный рак, железисто-плоскоклеточный рак, низкодифференцированный рак, нейроэндокринный мелкоклеточный рак пищевода, веретенклеточная карцинома с плоскоклеточной дифференцировкой, эпидермоидный ороговевающий рак, аденокистозный рак) — 8, 3 и 2 случая (4,8 %) соответственно для традиционных, полностью минимально инвазивных и гибридных минимально инвазивных операций (рисунок 2-4, таблица 2-1).

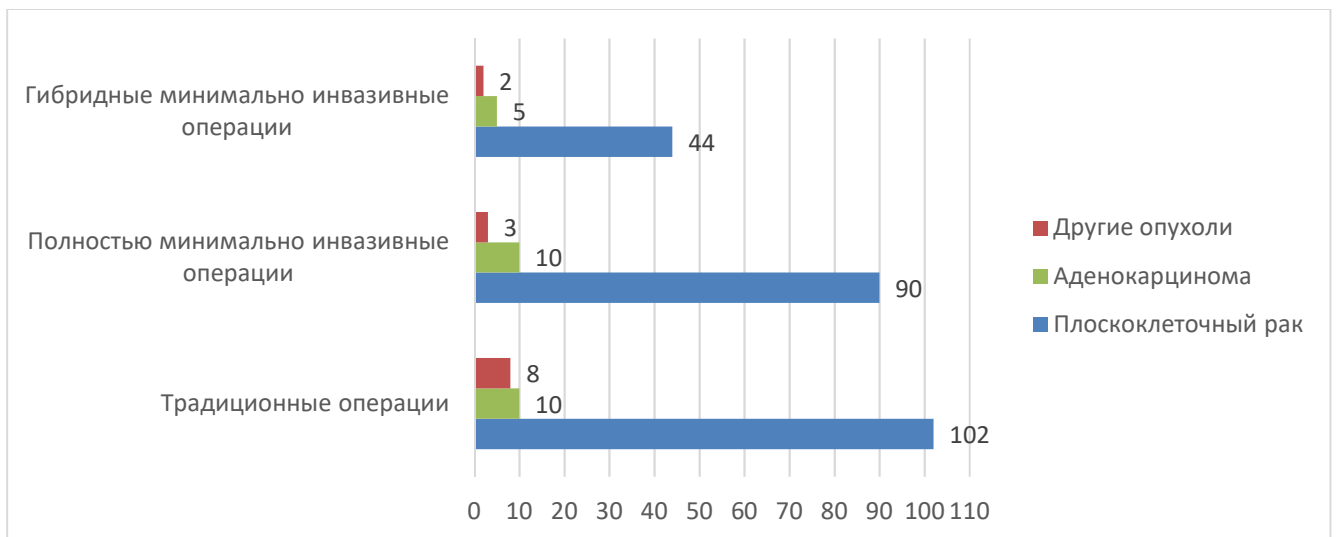


Рисунок 2-4 — Распределение пациентов по гистологической структуре опухоли пищевода.

Клиническое и патоморфологическое стадирование проводилось на основании сопоставления клинических, инструментальных и патоморфологических данных в соответствии с классификациями American Joint Committee on Cancer — Tumor, Nodulus, Metastasis 7 [64] и Japan Esophageal Society — Japanese Classification of Esophageal Cancer 10 [91]. Распределение по клиническим и патоморфологическим стадиям представлено на рисунках и в таблице (рисунок 2-5 - рисунок 2-16, таблица 2-1).

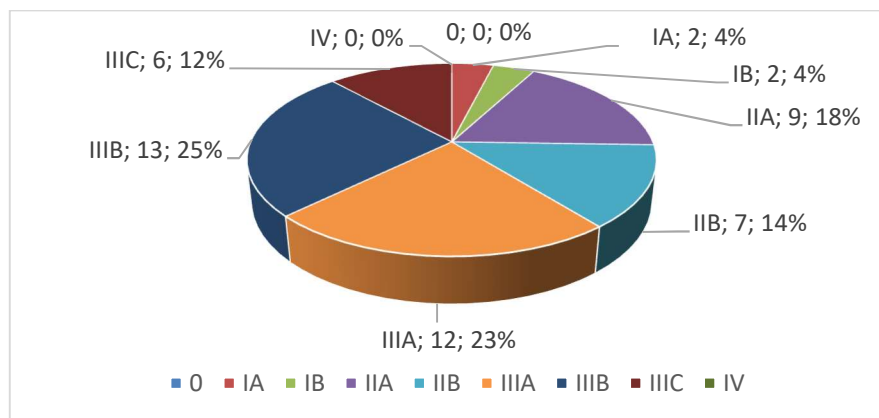


Рисунок 2-5 — Распределение пациентов группы гибридных минимально инвазивных операций по стадиям в соответствии с клинической классификацией AJCC TNM 7.

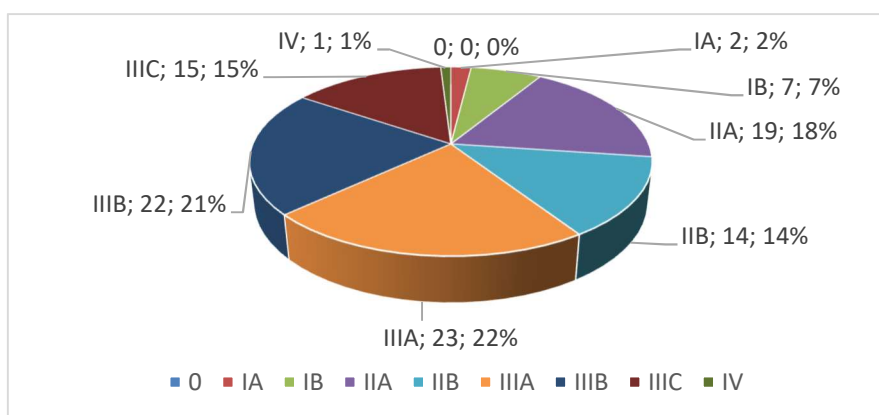


Рисунок 2-6 — Распределение пациентов группы полностью минимально инвазивных операций по стадиям в соответствии с клинической классификацией AJCC TNM 7.

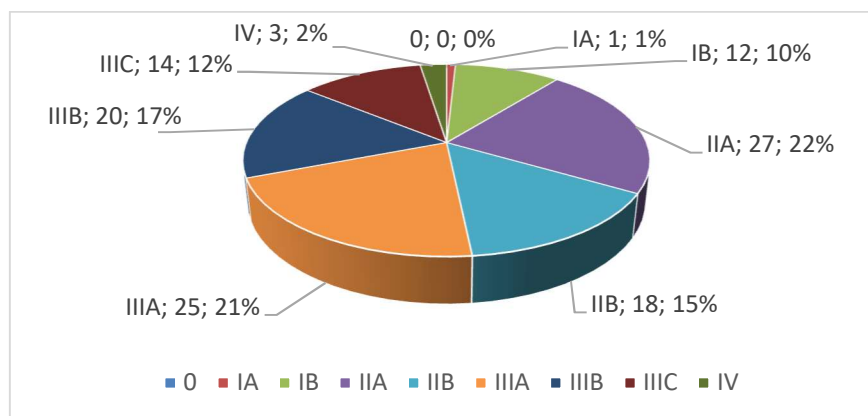


Рисунок 2-7 — Распределение пациентов группы традиционных операций по стадиям в соответствии с клинической классификацией AJCC TNM 7.

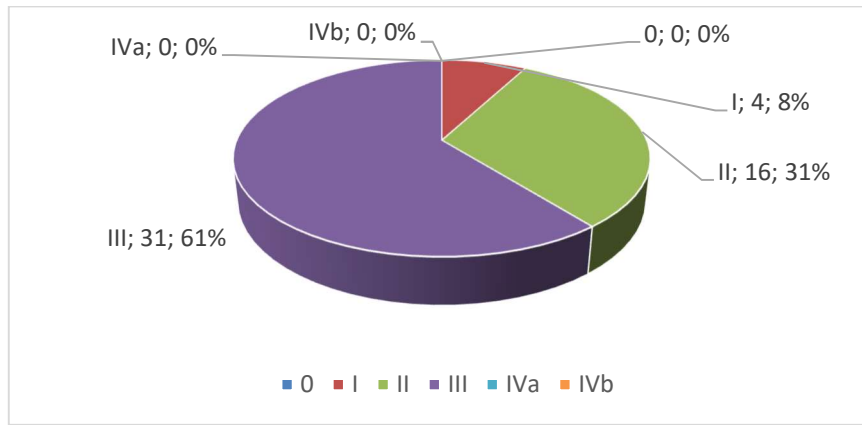


Рисунок 2-8 — Распределение пациентов группы гибридных минимально инвазивных операций по стадиям в соответствии с клинической классификацией JES JCEC 10.

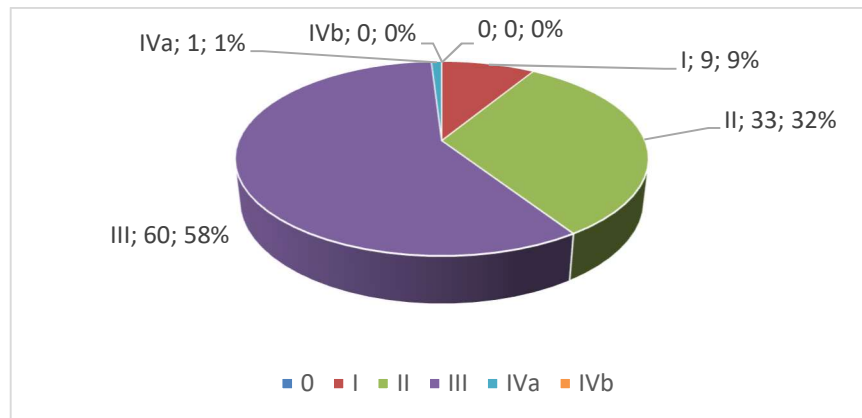


Рисунок 2-9 — Распределение пациентов группы полностью минимально инвазивных операций по стадиям в соответствии с клинической классификацией JES JCEC 10.

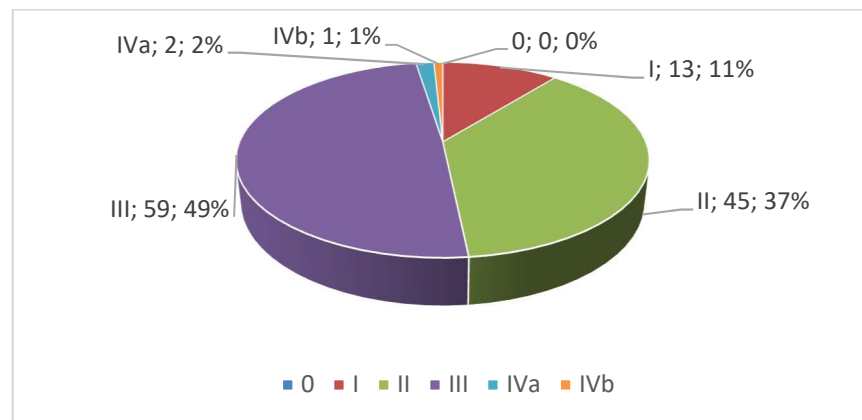


Рисунок 2-10 — Распределение пациентов группы традиционных операций по стадиям в соответствии с клинической классификацией JES JCEC 10.

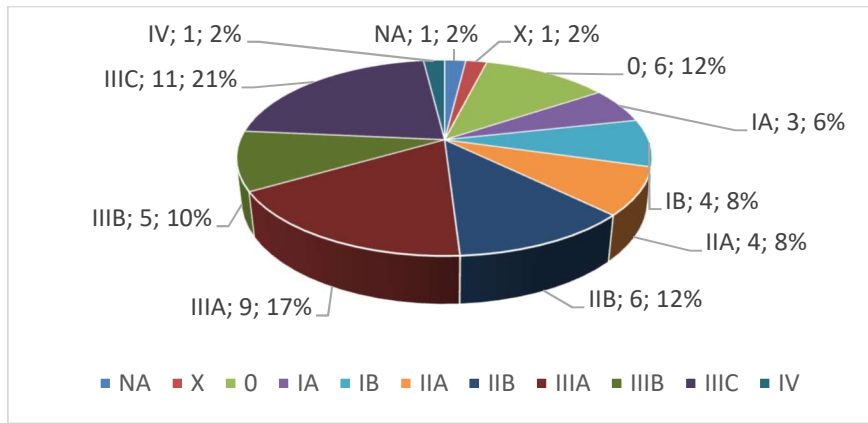


Рисунок 2-11 — Распределение пациентов группы гибридных минимально инвазивных операций по стадиям в соответствии с патоморфологической классификацией AJCC TNM 7.

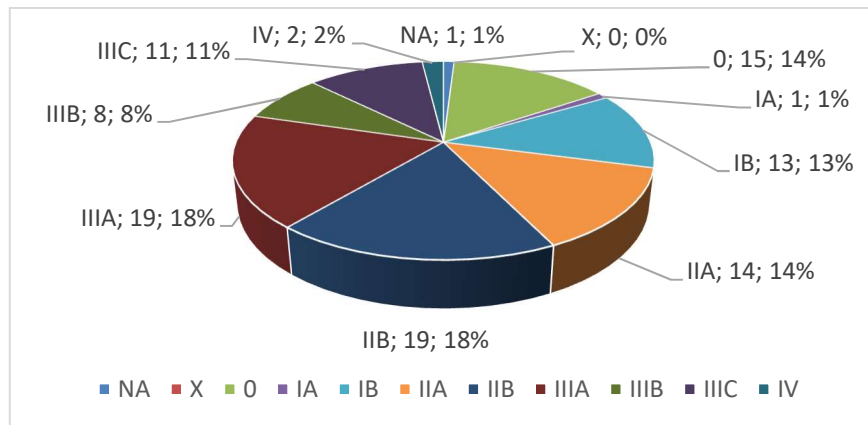


Рисунок 2-12 — Распределение пациентов группы полностью минимально инвазивных операций по стадиям в соответствии с патоморфологической классификацией AJCC TNM 7.

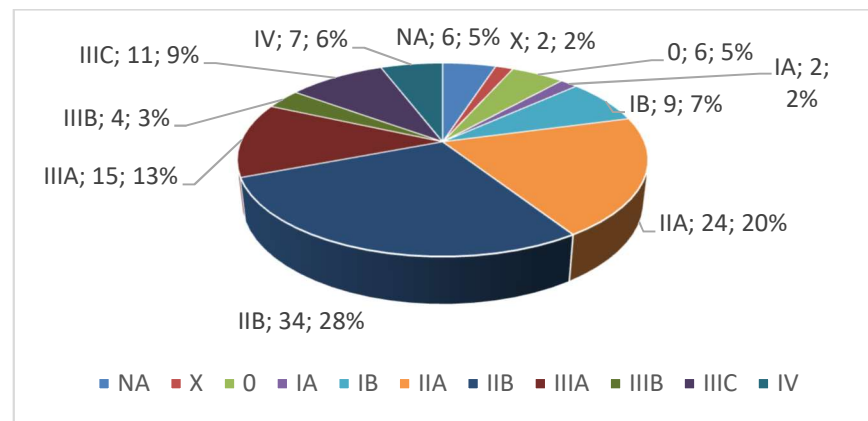


Рисунок 2-13 — Распределение пациентов группы традиционных операций по стадиям в соответствии с патоморфологической классификацией AJCC TNM 7.

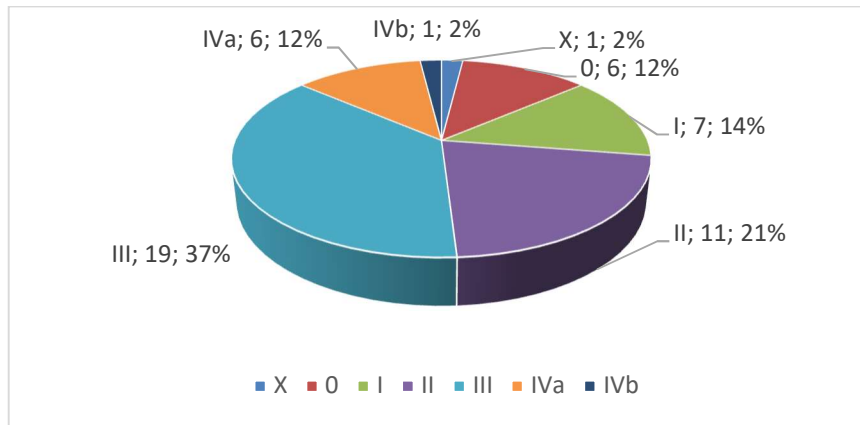


Рисунок 2-14 — Распределение пациентов группы гибридных минимально инвазивных операций по стадиям в соответствии с патоморфологической классификацией JES JCEC 10.

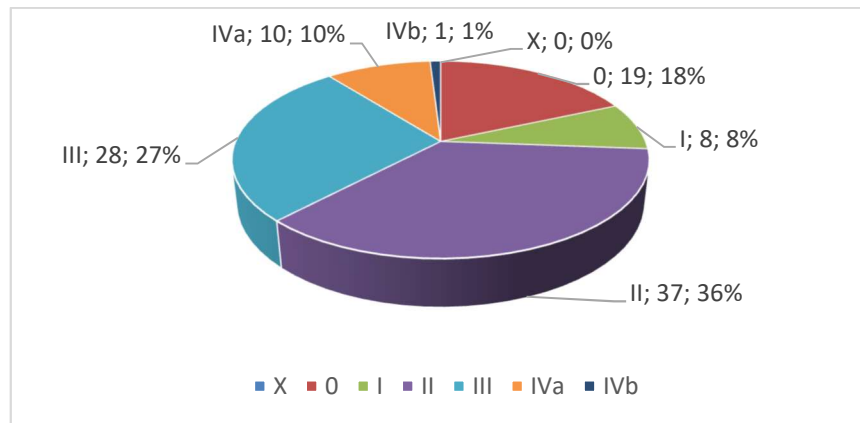


Рисунок 2-15 — Распределение пациентов группы полностью минимально инвазивных операций по стадиям в соответствии с патоморфологической классификацией JES JCEC 10.

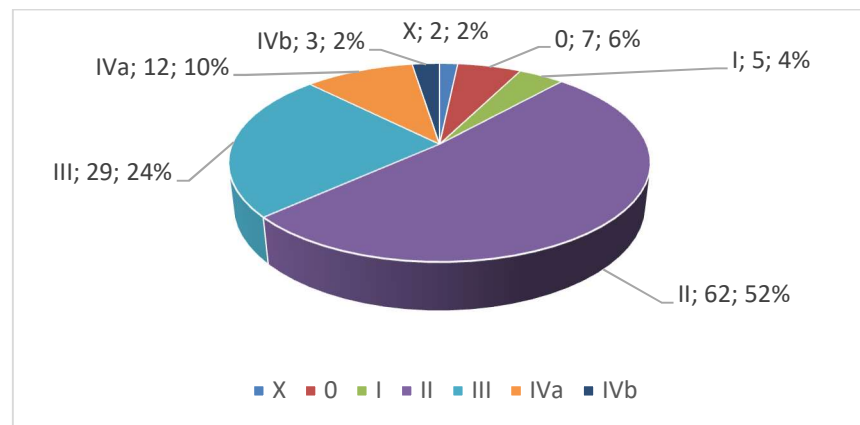


Рисунок 2-16 — Распределение пациентов группы традиционных операций по стадиям в соответствии с патоморфологической классификацией JES JCEC 10.

Характеристика и структура групп по количеству пациентов, распределению по полу, возрасту, локализации опухоли и её гистологической структуре, стадиям в соответствии с классификациями TNM 7 и JCEC 10 представлены в таблице (таблица 2-1).

Таблица 2-1 — Структура исследуемых групп.

Критерий сравнения	Всего пациентов	Вариант оперативного вмешательства			p
		Традиционная эзофагэктомия	Полностью минимально инвазивная эзофагэктомия	Гибридная минимально инвазивная эзофагэктомия	
Демографические показатели					>0,05
Количество пациентов	274	120	103	51	
мужчины	196	92	66	38	
женщины	78	28	37	13	
Средний возраст	59,3	59,0	59,7	59,5	
медиана	60	59	62	60	
мода	62	59	62	65	
стандартное отклонение	9,2	8,3	10,6	8,8	
старший	81	81	78	81	
младший	21	23	21	34	
Локализация опухоли					>0,05
Верхнегрудной отдел	15	6	7	2	
Среднегрудной отдел	96	48	34	14	
Нижнегрудной отдел	103	51	32	20	
Абдоминальный отдел	11	4	5	2	
Несколько отделов	49	11	25	13	
Гистологическая структура опухоли					>0,05
Плоскоклеточный рак	236	102	90	44	
Аденокарцинома	25	10	10	5	
Другие опухоли	13	8	3	2	
Распределение по стадиям в соответствии с клинической классификацией AJCC TNM 7					>0,05
0	0	0	0	0	
IA	5	1	2	2	
IB	21	12	7	2	
IIA	55	27	19	9	
IIB	39	18	14	7	
IIIA	60	25	23	12	
IIIB	55	20	22	13	
IIIC	35	14	15	6	
IV	4	3	1	0	
Распределение по стадиям в соответствии с клинической классификацией JES JCEC 10					>0,05
0	0	0	0	0	
I	26	13	9	4	
II	94	45	33	16	
III	150	59	60	31	
IVa	3	2	1	0	
IVb	1	1	0	0	
Распределение по стадиям в соответствии с патоморфологической классификацией AJCC TNM 7					>0,05
NA (не применимо)	8	6	1	1	
X	3	2	0	1	
0	27	6	15	6	
IA	6	2	1	3	
IB	26	9	13	4	
IIA	42	24	14	4	
IIB	59	34	19	6	
IIIA	43	15	19	9	
IIIB	17	4	8	5	
IIIC	33	11	11	11	
IV	10	7	2	1	
Распределение по стадиям в соответствии с патоморфологической классификацией JES JCEC 10					>0,05
X	3	2	0	1	
0	32	7	19	6	
I	20	5	8	7	
II	110	62	37	11	
III	76	29	28	19	
IVa	28	12	10	6	
IVb	5	3	1	1	
Неoadьювантное лечение					>0,05
Не было	116	67	25	28	
Химиолучевая терапия	120	39	61	20	
Лучевая терапия	9	4	4	1	
Химиотерапия	25	6	13	6	

Исследуемые группы сопоставимы по полу, возрасту, локализации опухоли, её гистологической структуре, по программам неoadьювантного лечения, по стадиям в соответствии с патоморфологическими классификациями AJCC TNM 7 и JES JCEC 10 ($p > 0,05$). Поскольку в классификации AJCC TNM 7 критерии стадирования указаны только для плоскоклеточного рака и аденокарциномы, по формальным причинам для опухолей, гистологическая структура которых отличалась от указанных, стадия не устанавливалась.

Исследование сравнительное нерандомизированное, с 1995 г. до 2012 г. — ретроспективное, с 2012 г. по 2017 г. — проспективное. Внедрение эндоскопических технологий в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» приходится на 2012 г. Доля открытых операций с этого года сокращается, подавляющее большинство эзофагэктомий в последующем выполняется минимально инвазивным способом. По этой причине группа традиционных эзофагэктомий в большей степени представлена пациентами 1995-2012 гг., а группа минимально инвазивных эзофагэктомий — пациентами 2012-2017 гг. Возможность и допустимость хирургического вмешательства как самостоятельного метода лечения или как этапа комплексного лечения рака пищевода оценивалась с учётом общих противопоказаний для выполнения оперативных вмешательств. Операции с использованием эндовидеохирургических технологий проводились только при отсутствии у больных противопоказаний к выполнению эндоскопических хирургических вмешательств.

В исследование включено 274 пациента, которым в период 1995-2017 г. включительно выполнена расширенная эзофагэктомия с одномоментной пластикой желудочным стеблем в качестве самостоятельного метода лечения или как этапа комплексного лечения рака пищевода. Варианты и количество выполненных оперативных вмешательств представлены в таблице и на рисунке (таблица 2-2, рисунок 2-17).

Таблица 2-2 — Варианты оперативных вмешательств.

Операции по McKeown, Lewis, Turner					
Расположение анастомоза	Шея	Плевральная полость	Шея	Плевральная полость	Шея
Доступ	Трансхиатальный	Торакотомия		Торакоскопия	
Лапаротомия	Традиционная эзофагэктомия			Гибридная трансабдоминальная эзофагэктомия	
	Turner	Lewis	McKeown	Lewis	McKeown
	4	97	19	0	4
Лапароскопия	Turner	Гибридная трансторакальная эзофагэктомия		Полностью минимально инвазивная эзофагэктомия	
		Lewis	McKeown	Lewis	McKeown
	1	44	3	41	61
Всего	274				

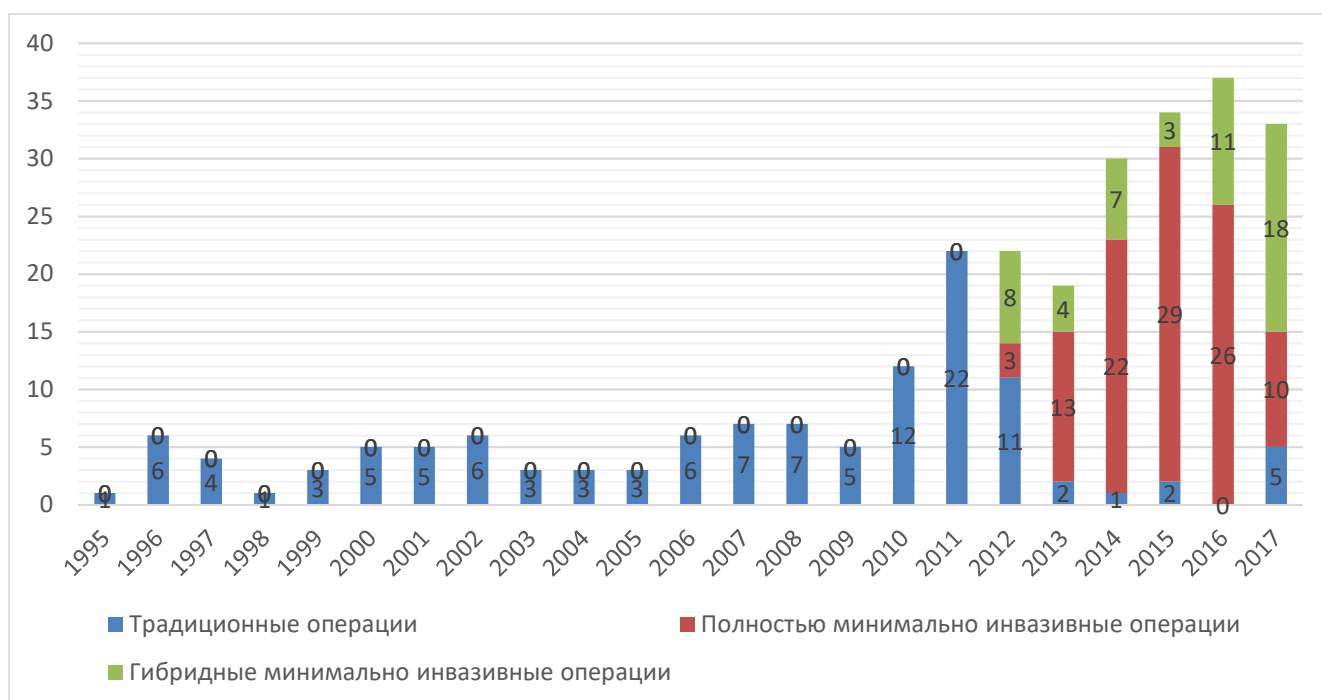


Рисунок 2-17 — Динамика количества оперативных вмешательств.

2.2 Исследуемые параметры и характеристика методов исследования

Сбор изучаемых параметров проведён из первичной медицинской документации (амбулаторных карт, историй болезни, операционных журналов, статистических форм), сформированной в процессе обследования, лечения и наблюдения в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова». С 2012 г., когда исследование стало проспективным, пациенты находились под наблюдением на амбулаторном и стационарном этапах лечения, что позволило оценивать непосредственные и отдалённые результаты лечения. Данные об отдалённых результатах лечения получены путём активного последующего наблюдения за больными при их непосредственном клиническом осмотре, получения данных о состоянии пациентов из амбулаторных карт клинико-диагностического отделения

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова», поликлиник по месту прикрепления пациентов, путём контактов посредством средств связи с самими пациентами и их родственниками.

Регистрировались пол, возраст пациентов, дата первичной морфологической верификации опухоли, гистологический тип опухоли, стадия заболевания, локализация опухоли, дата начала лечения, объём проведённого лечения (лучевая терапия, химиотерапия, химиолучевая терапия), дата операции, тип оперативного вмешательства, наличие конверсии при эндоскопическом вмешательстве, положение пациента на операционном столе, локализация, тип и способ формирования анастомоза, объём кровопотери, продолжительность оперативного вмешательства, качество резекции (факт выполнения R0-резекции), продолжительность пребывания в отделении реанимации и количество возвращений в отделение реанимации в течение одной госпитализации, продолжительность госпитализации, состояние операционного материала (край резекции, наличие полного ответа), количество удалённых лимфатических узлов и количество лимфатических узлов с метастазами, наличие осложнений и их характер, степень тяжести осложнения в соответствии со шкалой, в том числе степень несостоятельности анастомоза, срок возникновения осложнений после операции, факт рецидива или прогрессирования, дата последнего контакта с пациентом, общая и безрецидивная выживаемость, факт летального исхода и его причина в случаях, когда это было возможно достоверно установить. Для сохранения связи с пациентом и его родственниками сохранялись контактные данные.

Оценка характера и степени тяжести послеоперационных осложнений проводилась в соответствии с модифицированной классификацией Katayama-Clavien-Dindo [95], учитывающей требуемые для разрешения осложнения методы терапевтического и / или хирургического лечения (таблица 2-3). Степень несостоятельности анастомоза обозначалась в соответствии с классификацией Lerut T. [102] и Katayama-Clavien-Dindo [95].

Таблица 2-3 — Классификация осложнений Katayama-Clavien-Dindo.

Степень	Критерий классификации
I	Любое отклонение от нормального послеоперационного периода без необходимости фармакологической коррекции или хирургического, эндоскопического или локорегионарного вмешательства. Терапевтический режим включает фармпрепараты, такие как антиэметики, антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты, физиотерапевтические методы. Раневая инфекция, вмешательства по поводу которой — в условиях палаты или перевязочной.
II	Требуется фармакотерапия препаратами, не включёнными в перечень при I степени осложнений. Включается необходимость гемотрансфузии или парентерального питания.
IIIА	Требуется хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательство без общей анестезии.
IIIВ	Требуется хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательство под общей анестезией.
IVa	Жизнеугрожающие осложнения (включая центральную нервную систему)*, требующие неотложного лечения или пребывания в палате интенсивной терапии. Органная недостаточность одного органа (включая необходимость диализа).
IVb	Жизнеугрожающие осложнения (включая центральную нервную систему)*, требующие неотложного лечения или пребывания в палате интенсивной терапии. Полиорганная недостаточность (включая необходимость диализа).
V	Смерть пациента.
d	Если осложнение не купировано к моменту выписки, к степени осложнения устанавливается символ «d» (соответствует англоязычному «disability» — нетрудоспособность, инвалидность). Символ указывает, что требуется установить наблюдение для последующей оценки развития осложнения.
*	Внутричерепное кровоизлияние, ишемический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, за исключением транзиторных ишемических атак.

Оценка качества жизни проводилась с использованием анкет FACIT FACT-G и FACT-E (версии 4), на русском языке на этапах до начала лечения, после курса химиолучевой терапии, перед операцией, после операции и далее каждые 3 месяца в случаях, когда это было объективно возможно [80].

Итоговые данные не содержат персональной информации. Сбор, регистрация, хранение и обработка данных проведены с помощью пакета программ Microsoft Office 365, в том числе Excel 2016 и Access 2016, статистическая обработка полученных данных выполнена в программных комплексах Dell Statistica 13.2, IBM SPSS Statistics 24.0 и The R Foundation for Statistical Computing R 3.3.3 с использованием статистических критериев для непараметрических данных — критерия χ^2 К. Pearson с поправками F. Yates и R. Fisher; корректирующих множественное тестирование поправок S. Holm-С. M. Bonferroni; тестов оценки выживаемости E. L. Kaplan-P. Meier, N. Mantel-D. Cox (log-rank test); многофакторного анализа данных с использованием логистической регрессии для оценки факторов, влияющих на развитие осложнений и исходов операций, и регрессии D. Cox для оценки факторов, влияющих на выживаемость; метода зависимого вычисления максимально подобранного ранг-теста для списка переменных при анализе непрерывных величин и их влияния на изучаемое явление.

Тактика ведения, обследования и лечения пациентов с диагнозом рака пищевода соответствовала стандартной клинической практике в Российской Федерации, учитывала практические рекомендации Российского общества

клинической онкологии [45], Европейского сообщества медицинской онкологии [109], Национальной онкологической сети США [53]. Порядок госпитализации, сроки и режим нахождения в стационаре, необходимость дополнительного обследования в амбулаторном порядке или в стационаре определялись клинической ситуацией и стандартной клинической практикой ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова».

2.2.1 Критерии включения пациентов

- Подписанное информированное согласие пациента на проведение медицинских манипуляций, в том числе лучевой терапии, химиотерапии, оперативного вмешательства, на обработку персональных данных, на участие в клиническом исследовании.
- Диагноз рака пищевода, соответствующий cT1bN0-N+, cT2-T4aN0-N+ или cT1aN0M0 при отказе от проведения эндоскопических внутрипросветных оперативных вмешательств.
- Локализация опухоли в верхнегрудном, среднегрудном, нижнегрудном, абдоминальном отделах пищевода или в нескольких перечисленных отделах пищевода.
- Возможность морфологического подтверждения диагноза рака пищевода.
- Поддающееся оценке заболевание в соответствии с критериями American Joint Committee on Cancer — Tumor Nodulus Metastasis 7 и Japan Esophageal Society — Japanese Classification of Esophageal Cancer 10, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1.
- Возраст пациента — 18 лет и старше.
- Состояние пациента, классифицируемое по Eastern Cooperative Oncology Group как 0-2.
- Отсутствие абсолютных противопоказаний как к оперативному вмешательству в целом, так и к эндоскопическому внутриполостному оперативному вмешательству в частности.
- Адекватные функции органов в соответствии с критериями (таблица 2-4).

Таблица 2-4 — Критерии отбора по функциям органов.

Органы и системы	Данные исследований
Кроветворная	
абсолютное число нейтрофилов	$\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$
гемоглобин	$\geq 10 \text{ г/дл}$
тромбоциты	$\geq 100 \times 10^9/\text{л}$
частичное тромбопластиновое время	$\leq 1,25 \times \text{верхней границы нормы}$
Печень	
альбумин	$\geq 2,5 \text{ г/дл}$
общий сывороточный билирубин	$\leq 1,25 \text{ верхней границы нормы}$
АсАТ и АлАТ	$\leq 2,5 \text{ верхней границы нормы}$
Почки	
сывороточный креатинин, или измеренный или рассчитанный	$\leq 1,5 \times \text{верхней границы нормы, или } \geq 45 \text{ мл/мин}$
Сердце	
фракция выброса левого желудочка	$\geq \text{нижней границы нормы по результатам ЭхоКГ}$

В ситуациях, когда результаты лабораторных анализов выходили за пределы допустимого диапазона, было возможно повторное проведение анализов у пациента, и полученный в последующем результат скрининга, удовлетворяющий установленному диапазону, использовался для подтверждения пригодности пациента для участия в исследовании.

2.2.2 Критерии исключения пациентов

- Отсутствие информированного согласия пациента на проведение медицинских манипуляций, в том числе лучевой терапии, химиотерапии, оперативного вмешательства, обработку персональных данных, на участие в клиническом исследовании.
- Диагноз рака пищевода, соответствующий cT0-T1aN0M0, подлежащий эндоскопическому внутрипросветному оперативному вмешательству.
- Локализация опухоли в шейном отделе пищевода.
- Морфологическое подтверждение доброкачественного характера опухоли.
- Рецидив и прогрессирование после ранее проведенного комплексного лечения рака пищевода.
- Состояние пациента, классифицируемое по Eastern Cooperative Oncology Group как 3-5.
- Сопутствующее заболевание, не позволяющее проводить необходимое лечение.

- Неразрешенная токсичность в соответствии с общими терминологическими критериями для нежелательных явлений Национального института рака США, версия 4.03 — Common Terminology Criteria for Adverse Events 2 степени тяжести или более после предшествовавшей противоопухолевой терапии, за исключением алопеции [140].
- Наличие неконтролируемой инфекции.
- Установленная реакция гиперчувствительности немедленного или замедленного типа, или индивидуальная непереносимость препаратов, применяемых для лечения основного заболевания или осложнений.
- Нарушения со стороны сердца: острый коронарный синдром (включая нестабильную стенокардию) в анамнезе в течение последних 24 недель; коронарная ангиопластика или стентирование в течение последних 24 недель, сердечная недостаточность II, III или IV классов согласно системе функциональных классов Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), нарушения морфологии сердечных клапанов (≥ 2 степени тяжести), документально подтвержденные результатами эхокардиограммы.
- Установленная аритмия (за исключением синусовой аритмии и фибрилляции предсердий, поддающихся контролю) в анамнезе в течение последних 24 недель.
- Любое серьезное и / или нестабильное предшествовавшее медицинское, психическое расстройство или другие состояния, которые могли бы повлиять на безопасность пациента, получение информированного согласия или приверженности процедурам.
- Абсолютные противопоказания как к оперативному вмешательству в целом, так и к эндоскопическому внутриполостному оперативному вмешательству в частности.

2.2.3 Контрольные этапы и точки, продолжительность наблюдения за пациентами

На проспективном этапе исследования пациенты находились под наблюдением в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова в течение всего периода обследования и

лечения на амбулаторном и стационарном этапах, особое внимание обращалось на периоперационный период для выявления отклонений от нормального состояния пациента и своевременного принятия решения в соответствии со сложившейся клинической ситуацией. Во всех группах контрольными этапами и точками являлись послеоперационный период (регистрация осложнений), дата выписки пациента, последующее наблюдение (регистрация рецидива и/или прогрессирования, летального исхода). Во всех группах наблюдение за пациентами исследуемой популяции проводилось при возможности до регистрации летального исхода, или до потери контакта с пациентом.

2.2.4 Схемы ведения пациентов, этапы обследования и лечения

В ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» применяется следующая тактика обследования и лечения при раке пищевода (схема 2-1 - схема 2-2).

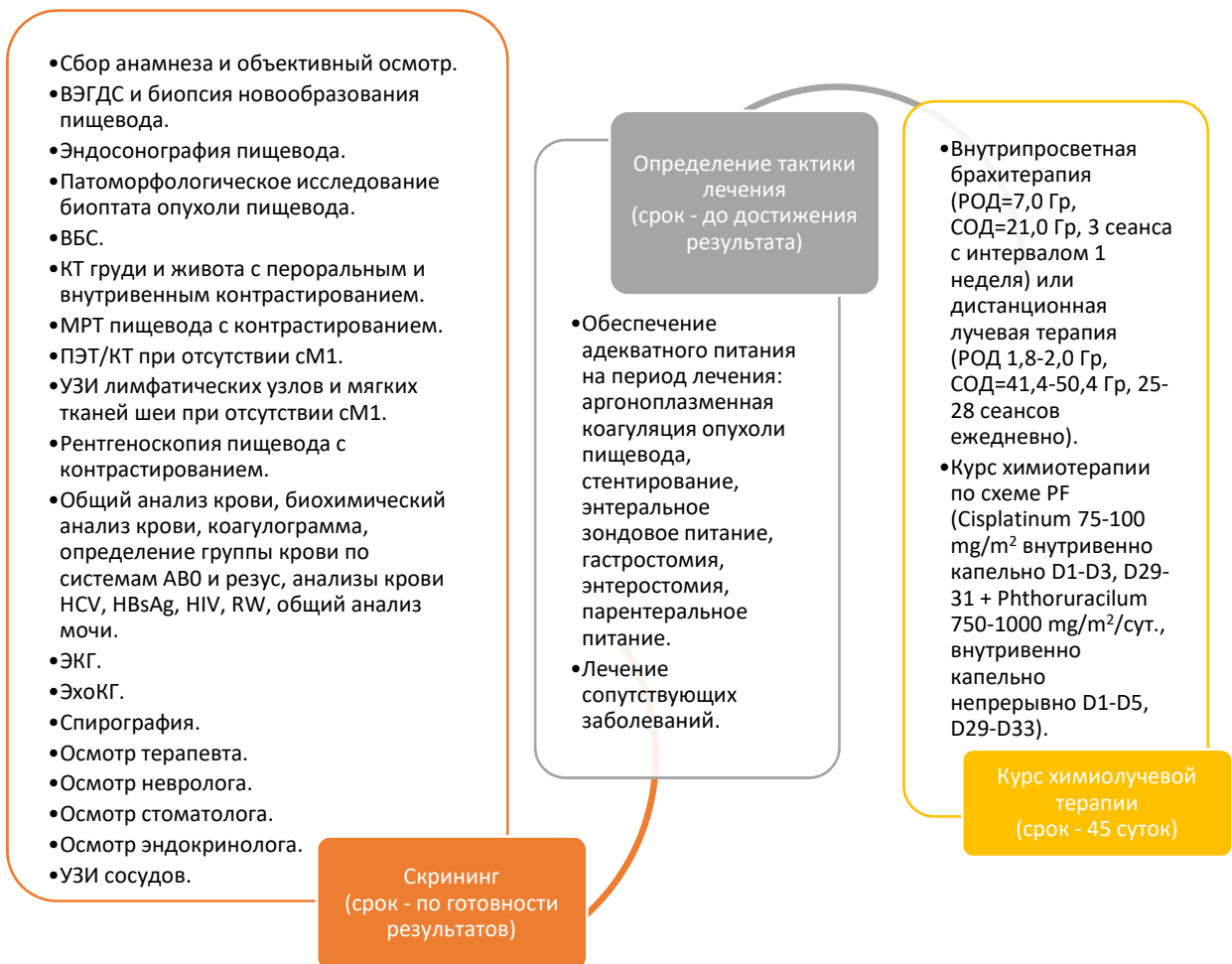


Схема 2-1 — Тактика первичного обследования, неoadьювантного лечения.

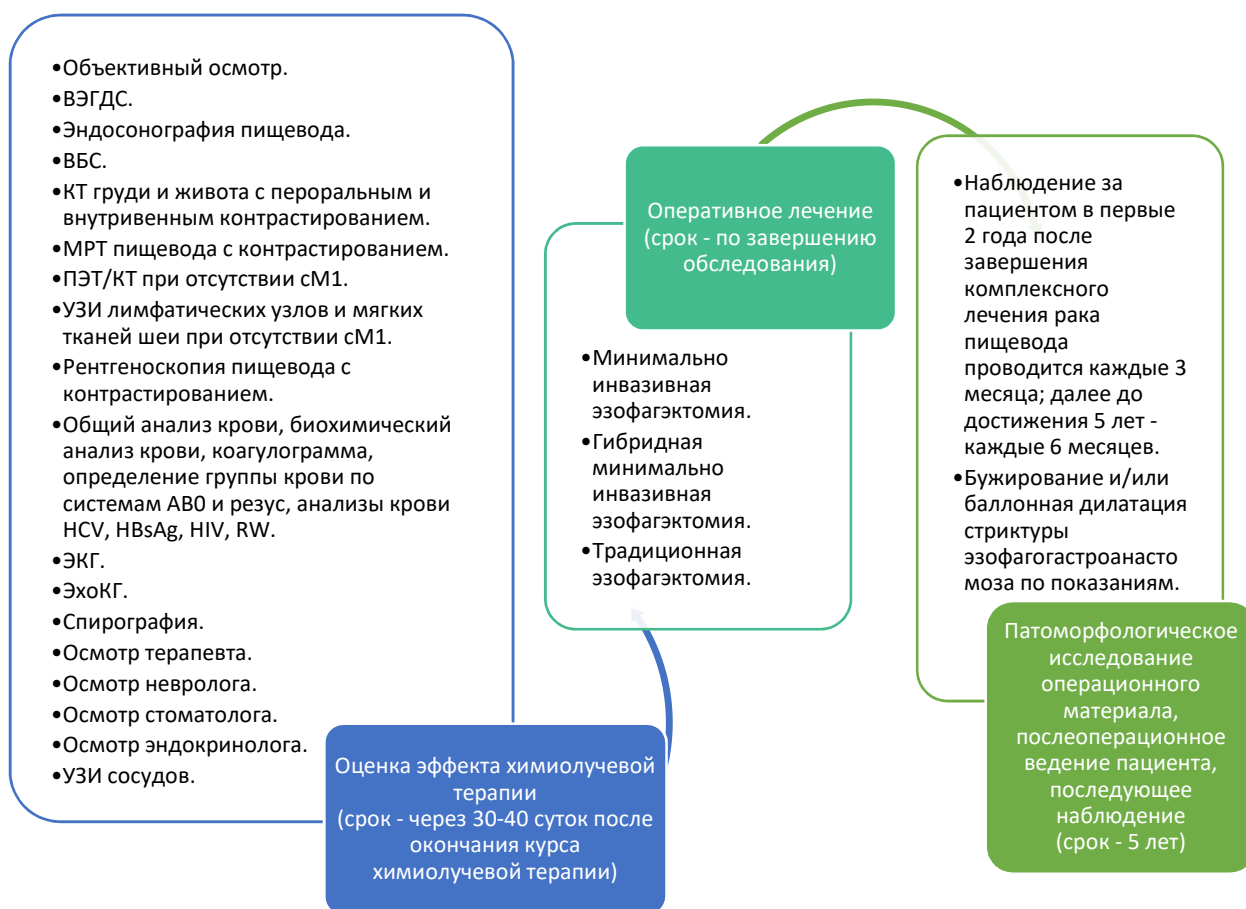


Схема 2-2 — Тактика предоперационного обследования, ведения периоперационного периода, последующего наблюдения.

Применение каждого из методов диагностики и лечения происходило с учётом их показаний и противопоказаний, объективной возможности выполнения в каждом конкретном клиническом случае. С учётом опыта нашей клиники, трахеобронхоскопию следует рекомендовать для проведения всем пациентам, у которых диагностирован рак пищевода, поскольку при методически правильном исполнении эндоскопии возможно выявить косвенные признаки наличия метастазов в лимфатические узлы области возвратных нервов (изменение конфигурации голосовой щели), наличия метастазов в паратрахеальных лимфатических узлах (изменение конфигурации трахеи), признаки синхронной опухоли трахеи и бронхов, а также оценить анатомические особенности дыхательных путей, что важно для планирования анестезиологического пособия. Обоснованность комплексного подхода в диагностике и лечении рака пищевода подтверждена, в том числе, собственными исследованиями ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» [16, 26].

2.2.4.1 Аргоноплазменная коагуляция опухоли

Пациенты, вследствие опухолевого роста страдающие дисфагией III и IV степеней, нуждались в аргоноплазменной коагуляции опухоли. Расширение просвета пищевода как минимум до 9-11 мм необходимо как для обеспечения возможности самостоятельного перорального питания на период индукционной химиолучевой терапии, так и для создания просвета достаточного диаметра, обеспечивающего техническую возможность эндосонографии пищевода и внутрипросветной брахитерапии. Сеансы эндоскопической аргоноплазменной коагуляции опухоли выполнялись с интервалом 3-5 дней. Для реканализации просвета пищевода до диаметра 11 мм, необходимого для установки видеоэндоскопа с ультразвуковым датчиком и пищеводного аппликатора, как правило, требовалось выполнить 1-8 сеансов аргоноплазменной коагуляции опухоли, на что затрачивалось до 28 дней. Подведение рабочего инструмента к опухоли пищевода осуществлялось под контролем эндовидеоскопа через его рабочий канал. Эндоскопический инструмент для коагуляции соединялся с электрохирургическим аппаратом, которым задавались параметры электрического тока.

2.2.4.2 Химиолучевая терапия

Курс химиолучевой терапии проводился пациентам в компенсированном состоянии по основному и сопутствующим заболеваниям, в том числе только на фоне удовлетворительного нутритивного статуса.

Дистанционная лучевая терапия выполнялась на линейных ускорителях электронов или гамма-терапевтических аппаратах. Облучение первичной опухоли и зон регионарного метастазирования проводилось в режиме фракционирования дозы ежедневно в РОД=1,8-2,0 Гр до достижения СОД=41,4-50,4 Гр. На данный этап лечения затрачивалось около 45 дней. Продолжительность лучевой терапии, верхняя граница СОД определялись стандартными методиками лучевого планирования и корректировались в соответствии с переносимостью процедуры, наличием и управляемостью нежелательных явлений.

Внутрипросветная брахитерапия проводилась с шагающим источником ^{192}Ir активностью 5-10 Ки. Основным преимуществом брахитерапии является возможность создания высокой очаговой дозы при существенном снижении распределения энергии

γ -излучения в смежных структурах, что обеспечивает локальную защиту прилегающих к пищеводу органов и тканей. Для облучения использовался стандартный пищеводный аппликатор в виде пластикового катетера диаметром 6 мм длиной 100 см, что позволяло достигать опухоль пищевода любой локализации. Облучение первичной опухоли проводилось в три сеанса с интервалом в одну неделю в РОД=7,0 Гр до достижения СОД=21,0 Гр. Этап лечения занимал около 15 дней. Расчёт дозы определялся стандартными методиками лучевого планирования и корректировался в соответствии с переносимостью процедуры, наличием и управляемостью нежелательных явлений.

Курс химиотерапии по схеме PF (Cisplatinum, 5-Phthoruracilum) проводился синхронно с облучением с целью получения цитотоксического и радиомодифицирующего эффектов. Применялись Cisplatinum 75-100 mg/m² внутривенно капельно D1-D3, D29-31 и 5-Phthoruracilum 750-1000 mg/m²/сут., внутривенно капельно непрерывно D1-D5, D29-D33.

2.2.4.3 Оперативное лечение

После предоперационного обследования проводился хирургический этап лечения. Обеспечивалась общая комбинированная анестезия с инвазивной искусственной вентиляцией лёгких и эпидуральной анестезией. На абдоминальном этапе операции применялась двулёгочная вентиляция, на торакальном этапе операции — однолёгочная вентиляция на зависимом лёгком; эпидуральная анестезия проводилась местными анестетиками, в том числе их комбинацией, через постоянный катетер, устанавливаемый на уровне Th4-Th5, с момента его установки в операционном зале до 2-3 суток послеоперационного периода.

Традиционная операция выполнялась из торакотомного и лапаротомного доступов. Если резекция пищевода выполнялась тораколапароскопически, то такая операция относилась к минимально инвазивной эзофагэктомии (minimally invasive esophagectomy, MIE). При выполнении одного из этапов открытым доступом операция относилась к гибридной минимально инвазивной эзофагэктомии (hybrid minimally invasive esophagectomy, HMIE). При необходимости формирования анастомоза на шее и при шейной лимфодиссекции выполнялась цервикотомия слева.

Для разделения тканей и гемостаза использовались современные электрохирургические аппараты в режимах монополярной коагуляции, биполярной коагуляции, ультразвуковые инструменты.

Одномоментная эзофагэктомия с пластикой изоперистальтическим желудочным стеблем является операцией выбора при раке грудного отдела пищевода. Формирование внутригрудного анастомоза проводилось при раке среднегрудного и нижнегрудного отделов пищевода, при наличии опухоли на границе средней и верхней трети пищевода или только в верхней трети пищевода анастомоз формировался на шее. В соответствии с предполагаемой зоной формирования анастомоза определялись и последовательность торакального, абдоминального и шейного этапов операции, и место расположения желудочного стебля: при верхнегрудной локализации опухоли и планируемом шейном расположении анастомоза с торакального этапа операция начиналась, по его завершению пациент перемещался на спину для выполнения абдоминального и шейного этапов операции, трансплантат располагался за грудиной; локализация опухоли в среднегрудном и нижнегрудном отделах пищевода при отсутствии клинических и инструментальных данных о наличии метастазов на шее определяла рациональность начала операции с абдоминального этапа и последующего её продолжения на торакальном этапе с формированием анастомоза в куполе правой плевральной полости. Все этапы операции в обязательном порядке включали лимфодиссекцию в соответствии с требуемым объёмом при данном уровне локализации опухоли: в объёме D2 — удаление лимфатических узлов № 1-№ 12, № 19-№ 20 — на абдоминальном этапе, № 101, № 105-№ 112 на торакальном этапе, № 100-№ 104 на шейном этапе операции. Каждый их этапов операции начинался с ревизии области оперативного вмешательства.

Абдоминальный этап операции выполнялся в положении пациента на спине с разведёнными нижними конечностями. При использовании эндоскопической техники лапароцентез выполнялся по средней линии ниже пупка, устанавливался лапароскоп. Карбоперитонеум 14 мм рт. ст., 30 л/мин. Порты для инструментов устанавливались с обеих сторон по средним ключичным линиям на 2-3 см выше пупка, в левом и правом подреберьях с обеих сторон (рисунок 2-18).

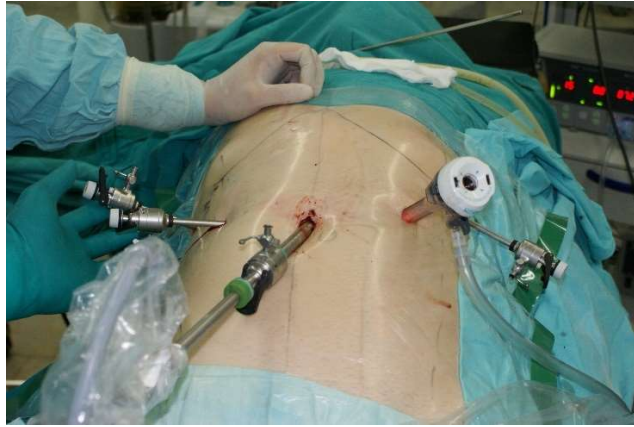


Рисунок 2-18 — Положение пациента на столе и расстановка портов на абдоминальном этапе операции.

Круглая связка печени фиксировалась к передней брюшной стенке с прошиванием. Открытый вариант абдоминального этапа предполагал верхнесрединную лапаротомию. Мобилизация желудка проводилась по большой кривизне и по малой кривизне с пересечением желудочно-ободочной и желудочно-селезёночной связок, с сохранением правой желудочно-сальниковой артерии, сосудистых анастомозов между правой и левой желудочно-сальниковыми артериями, между правой и левой желудочными артериями. Короткие желудочные артерии, задние желудочные артерии пересекались с помощью электрохирургических и ультразвуковых инструментов, левые желудочные артерия и вены пересекались после клипирования.

Формирование желудочного стебля и отсечение кардиального отдела желудка проводилось аппаратным способом. Отдельные кровоточащие сосуды и участки десерозаций закрывались отдельными узловыми швами. В зависимости от варианта операции — открытого или эндоскопического — формирование желудочного стебля проводилось соответствующим способом. В случае, когда предполагалось за грудиное проведение желудочного стебля до шеи, которое выполнялось из имеющегося лапаротомного доступа, из минилапаротомного доступа или эндоскопически, пространство между ножками диафрагмы ликвидировалось наложением лигатуры. Перед проведением желудочного стебля за грудино формировался канал. Абдоминальный этап в ряде случаев завершался формированием подвешной энтеростомы по Витцелю в 20-30 см от связки Трейтца, а также всегда — дренированием подпечёночного и левого поддиафрагмального пространств из имеющегося доступа в брюшную полость. При планировании внутриплеврального анастомоза, сформированный желудочный стебель фиксировался лигатурами к

мобилизованному абдоминальному отделу пищевода и протягивался в последующем в плевральную полость на торакальном этапе операции.

Доступ к шейному отделу пищевода выполнялся в положении пациента на спине с валиком под плечевым поясом вдоль внутреннего края грудино-ключично-сосцевидной мышцы слева при запрокидывании головы и повороте её в сторону, противоположной стороне операции. Культия пищевода выводилась в рану, пережималась зажимом для формирования кисетного шва и пересекалась. Варианты формирования анастомоза включали: аппаратный способ по типу «конец-в-бок» — использование циркулярного сшивающего аппарата, анвил которого мог устанавливаться как проксимально в культю пищевода, а аппарат вводился через желудочный стебель, так и в сам желудочный стебель, но при этом сшивающий аппарат вводился через рот; ручной способ по типу «конец-в-бок» — формирование двухрядного анастомоза отдельными узловыми швами. Для ограничения шейных пространств от плевральных полостей проксимальная культя пищевода фиксировалась лигатурами к предпозвоночной фасции, также использовался лоскут грудино-ключично-сосцевидной мышцы на ножке, размещённый между пищеводом и апертурой плевральной полости, фиксированный лигатурами к предпозвоночной фасции.

В желудочный стебель устанавливался зонд для декомпрессии. Избыток желудочного трансплантата отсекался линейным сшивающим аппаратом. При необходимости зона анастомоза дополнительно укреплялась отдельными узловыми швами. Зона анастомоза дренировалась вакуумной аспирационной системой. Раны на шее и брюшной стенке зашивались послойно.

Положение пациента на столе при торакальном этапе операции отличалось в соответствии с вариантом: на левом боку — при правосторонней торакотомии в IV межреберье, в положении ничком (prone position) — при эндоскопической операции. Торакоскоп устанавливался через порт справа по лопаточной линии в VII межреберье (рисунок 2-19).



Рисунок 2-19 – Положение пациента на столе и расстановка портов на торакальном этапе операции.

Для коллабирования правого лёгкого и облегчения манипуляций проводилась инсуфляция углекислого газа под давлением 5-7 мм рт. ст., 30 л/мин. В V и IX межреберьях по средней подмышечной линии справа устанавливались порты для инструментов. Выполнялась задняя медиастинотомия. Непарная вена при открытом варианте операции перевязывалась дважды, при эндоскопическом — клипировалась дважды, далее вена пересекалась. Пищевод мобилизовывался на всём протяжении вместе с грудным лимфатическим протоком, который клипировался проксимально и дистально. При мобилизации особое внимание уделялось сохранению бронхиальных ветвей блуждающего нерва, возвратных нервов, безопасности манипуляций вдоль мембранозной части трахеи и бронхов, лёгочных вен, аорты, перикарда. При открытом варианте операции пищевод пересекался на зажиме, при торакоскопической мобилизации пищевода — эндоскопическим степлером или на зажиме для формирования кисетного шва. При внутригрудном формировании анастомоза из торакотомной раны культи пищевода и желудочный стебель, перемещённый тракцией за пищевод в плевральную полость, сопоставлялись без натяжения, накладывался двухрядный анастомоз типа «конец-в-бок» (конец пищевода в переднюю стенку желудочного стебля) отдельными узловыми швами с формированием инвагинационной манжеты по методике ФГБУ «РОИЦ им. Н. Н. Блохина» [12]. Если внутриплевральный анастомоз формировался с использованием эндоскопической техники, один из доступов расширялся до миниторакотомного, в проксимальной культе пищевода фиксировался анвил циркулярного степлера, аппарат вводился через желудочный стебель, формировался анастомоз типа «конец-в-бок». Участки десерозаций и участки неудовлетворительного сопоставления пищевода и стебля закрывались отдельными интракорпорально

сформированными швами. Анастомоз также мог быть сформирован отдельными узловыми швами, сформированные экстраторакально узлы которых низводились в плевральную полость. В желудочный стебель устанавливался зонд для декомпрессии. Избыток желудочного трансплантата отсекался линейным сшивающим аппаратом. При планировании анастомоза на шее пищевод пересекался степлером, закрытая швом культя оставлялась в плевральной полости до шейного этапа операции. Торакальный этап операции заканчивался дренированием перфорированной трубкой в VII межреберье, направленной и уложенной до апертуры плевральной полости.

Удаление препаратов на любом этапе операции проводилось с соблюдением принципов аластики, через ограничители раны и в контейнере. В течение операции и по её окончанию края резекции и препарат оценивались макроскопически, осматривался первичный очаг, лимфатические узлы, после чего весь операционный материал маркировался и передавался в отделение патоморфологии. Проводилась оценка степени лечебного патоморфоза опухоли в операционном материале у больных, получивших неоадьювантную химиолучевую терапию.

2.2.4.4 Ближайший и отдалённый послеоперационный периоды

После операции обеспечивалась двулёгочная вентиляция, пациент транспортировался в отделение реанимации и интенсивной терапии, где находился под наблюдением как минимум 1 койко-день. Для профилактики осложнений особое внимание уделялось раннему отлучению от аппарата искусственной вентиляции лёгких и ранней активизации пациентов. В дальнейшем наблюдение за пациентом проводилось в общей палате хирургического торакального отделения. Эпидуральная анестезия продолжалась до 2-3 суток от момента оперативного вмешательства. Послеоперационными считались осложнения и летальность, факт и причина которых зарегистрированы в течение 30 суток после операции.

В послеоперационном периоде при возникновении стриктуры в области эзофагогастроанастомоза и невозможности самостоятельного энтерального питания требовалось проведение курса бужирования и / или баллонной дилатации стриктуры анастомоза. Использовались бужи и баллоны возрастающих диаметров. Под контролем гибкого эндоскопа устанавливался проводник, эндоскоп извлекался, по проводнику вводился буж или баллон на расстояние, определённое по меткам

эндоскопа. Проведение бужа через стриктуру обеспечивалось поступательными движениями. Манжета баллона устанавливалась в зоне стриктуры, дилататором с жидкостью создавалось давление в баллоне 180-200 мм рт. ст. По окончании процесса бужирования и дилатации инструменты извлекались, проводился эндоскопический осмотр зоны вмешательства. Сеансы бужирования и дилатации проводились до восстановления просвета в зоне анастомоза, обеспечивающего бессимптомное продвижение пищи в желудочный стебель. Процедуры проводились как на стационарном этапе лечения, так и амбулаторно в период последующего наблюдения.

ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПИЩЕВОДА

3.1 Сравнительный анализ общих показателей оперативных вмешательств

Для сопоставления традиционных, минимально инвазивных и гибридных вмешательств использованы такие показатели как объём интраоперационной кровопотери, длительность оперативного вмешательства, количество удалённых лимфатических узлов, время нахождения в палате интенсивной терапии и в стационаре.

Объём интраоперационной кровопотери при полностью минимально инвазивных операциях (медиана — 200 мл, мода — 200 мл) был статистически значимо ниже ($p < 0,01$) аналогичного показателя при традиционных оперативных вмешательствах (медиана — 600 мл, мода 500 мл). Отличия показателя при сравнении других вариантов оперативных вмешательств между собой оказались статистически не значимы ($p > 0,05$). Значения показателя — на рисунке и в таблице (рисунок 3-1, таблица 3-1).

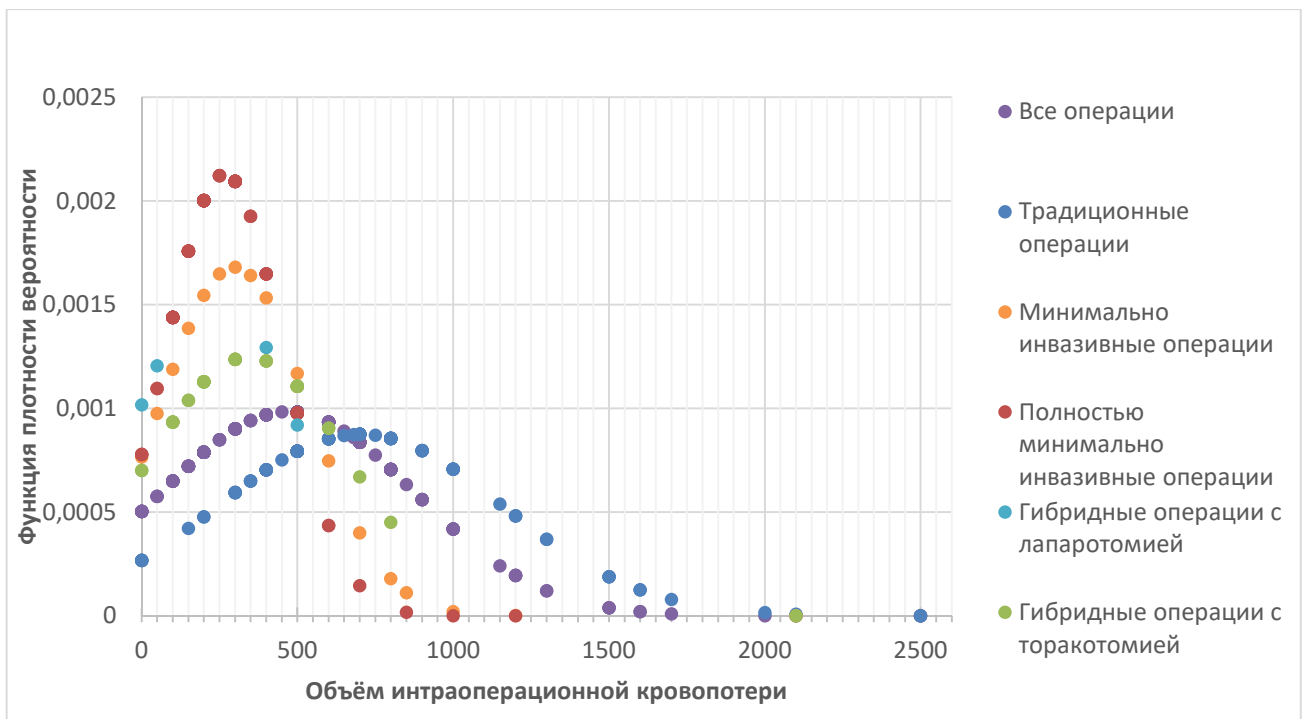


Рисунок 3-1 — Сравнение объёма интраоперационной кровопотери.

Продолжительность полностью минимально инвазивных оперативных вмешательств (медиана — 370 мин, мода — 340 мин) была статистически значимо выше ($p < 0,01$) продолжительности традиционных оперативных вмешательств

(медиана — 300 мин, мода 300 мин). Отличия показателя при сравнении других вариантов оперативных вмешательств между собой оказались статистически не значимы. Значения показателя — на рисунке и в таблице (рисунок 3-2, таблица 3-1).

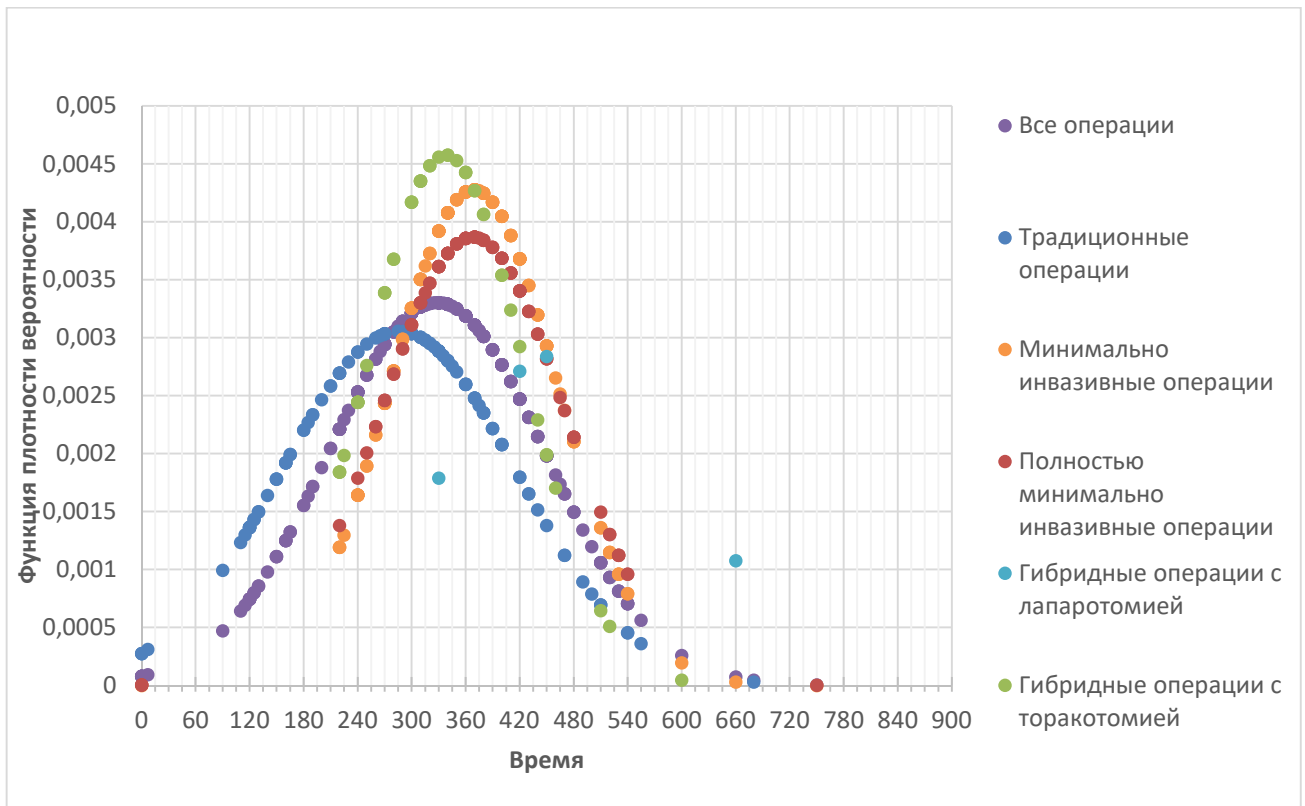


Рисунок 3-2 — Сравнение продолжительности операции.

Продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии после полностью минимально инвазивных операций (медиана и мода — 1 койко-день) и гибридных минимально инвазивных операций (медиана и мода — 1 койко-день) была статистически значимо меньше ($p < 0,01$) продолжительности пребывания после традиционных оперативных вмешательств (медиана — 5 койко-дней, мода 4 койко-дня). Преимущество гибридных операций по данному показателю над полностью минимально инвазивными операциями оказалось статистически не значимо ($p > 0,05$). Значения показателя — на рисунке и в таблице (рисунок 3-3, таблица 3-1).

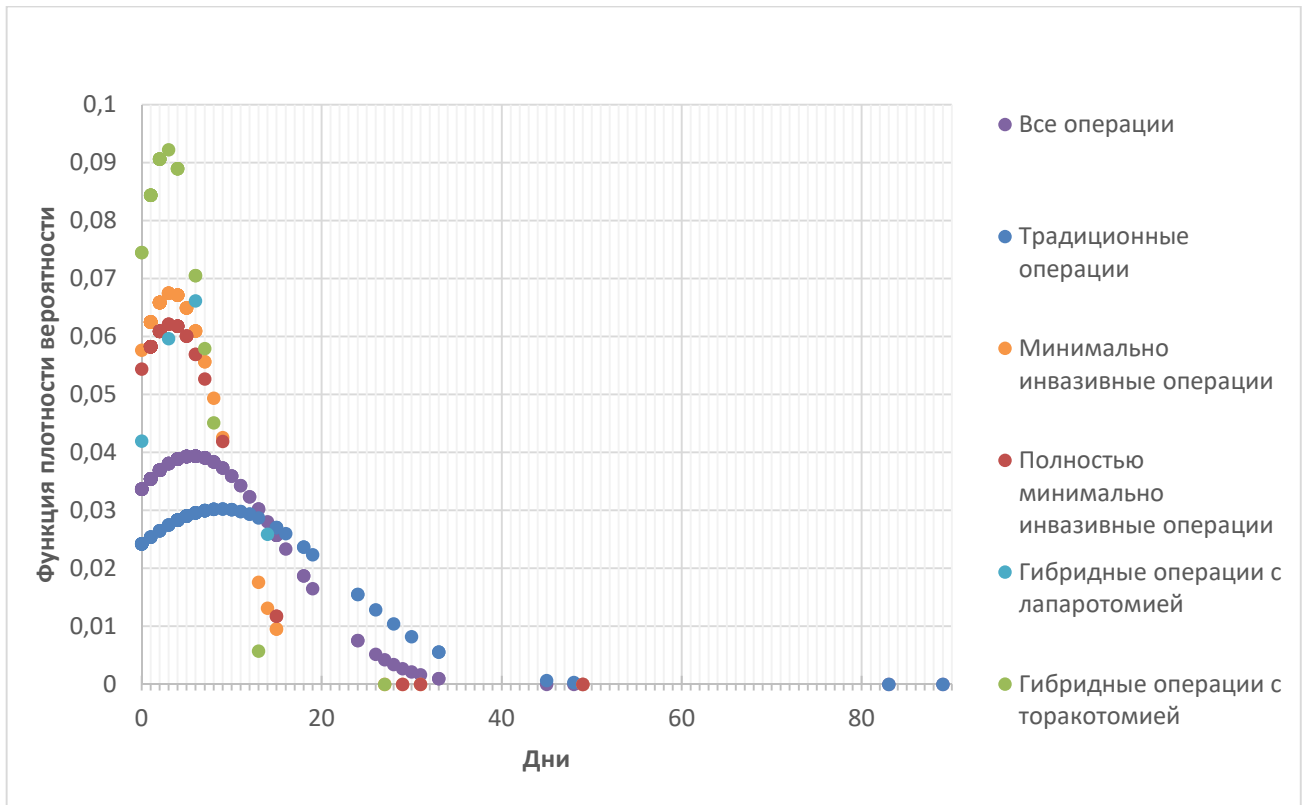


Рисунок 3-3 — Сравнение продолжительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Послеоперационный койко-день после любого из типов эзофагэктомий статистически не значимо отличался между группами ($p > 0,05$). Значения показателя — на рисунке и в таблице (рисунок 3-4, таблица 3-1).

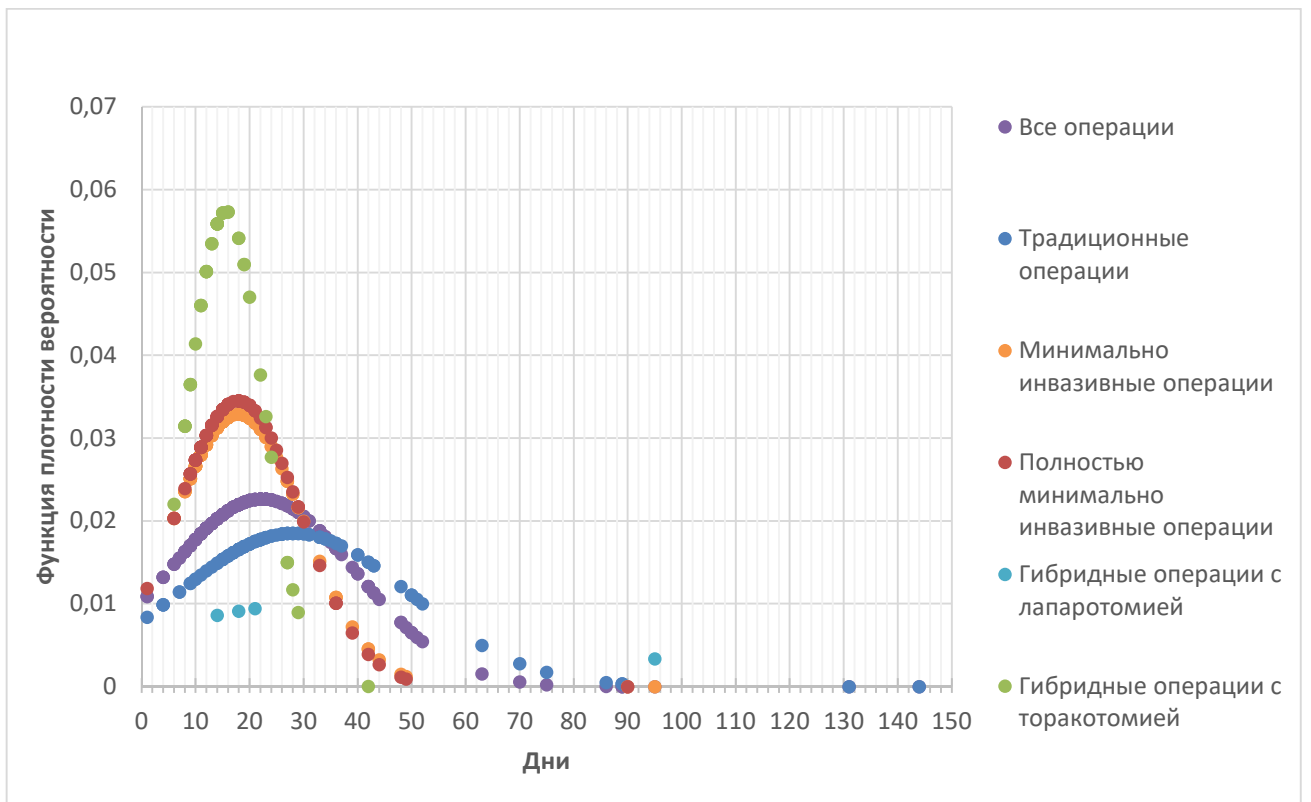


Рисунок 3-4 — Сравнение продолжительности пребывания в стационаре.

Таблица 3-1 — Сравнение общих показателей оперативных вмешательств.

Критерий сравнения	Вариант оперативного вмешательства			p
	Традиционная эзофагэктомия	Полностью минимально инвазивная эзофагэктомия	Гибридная минимально инвазивная эзофагэктомия	
Объём интраоперационной кровопотери, мл				<0,01
Медиана	600	200	300	
Мода	500	200	200	
Максимальное значение	2500	1200	2100	
Минимальное значение	0	0	0	
Продолжительность операции, мин				<0,01
Медиана	300	370	320	
Мода	300	340	240	
Максимальное значение	750	750	600	
Минимальное значение	90	220	220	
Продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, койко-дни				<0,01
Медиана	5	1	1	
Мода	4	1	1	
Максимальное значение	89	49	27	
Минимальное значение	1	1	1	
Продолжительность пребывания в стационаре после операции, койко-дни				>0,05
Медиана	22	15	14	
Мода	22	11	14	
Максимальное значение	144	90	42	
Минимальное значение	1	6	6	

3.2 Сравнительный анализ технических особенностей оперативных вмешательств

3.2.1 Способы и уровень формирования анастомозов, типы и локализация желудочного стебля

При традиционных операциях ручным способом анастомоз формировался в 89 (74,2 %) вмешательствах, аппаратный в 24 (20,0 %) операциях, комбинированный (укрепление аппаратного шва отдельными узловыми швами) в 7 (5,8 %) операций. При полностью минимально инвазивных эзофагэктомиях соответствующие способы формирования анастомоза использовались в 6 (5,8 %), 73 (70,9 %), 24 (23,3 %) операций; при гибридных минимально инвазивных операциях — 43 (84,3 %), 7 (13,7 %), 1 (2,0 %) (рисунок 3-5).

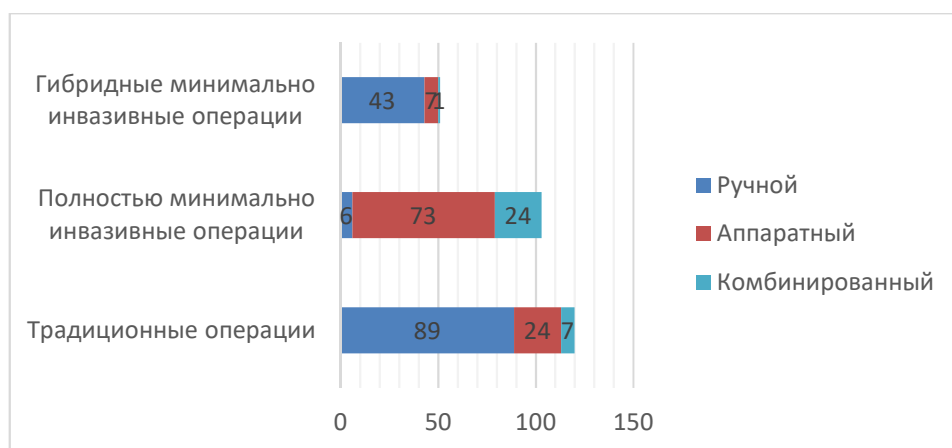


Рисунок 3-5 — Структура оперативных вмешательств в зависимости от способа формирования анастомоза.

Каждый из методов оперативного вмешательства позволяет выполнять формирование анастомоза как на шее, так и в плевральной полости, при этом уровень резекции определяется расположением проксимального края опухоли, а место анастомоза — длиной сформированного трансплантата, и сами по себе не зависят от способа эзофагэктомии. При любом из вариантов эзофагэктомии возможно формирование и ручного анастомоза, и аппаратного, а также дополнение аппаратного шва отдельными узловыми швами. При традиционных эзофагэктомиях выполнено 19 операций типа McKeown (15,9 %), 97 операций типа Lewis (80,8 %) и 4 операции типа Turner (3,3 %). Для полностью минимально инвазивных операций соответствующие абсолютные и относительные показатели составили 61 (59,2 %), 41 (39,8 %) и 1 (1,0 %); для гибридных минимально инвазивных эзофагэктомий — 7 (13,7 %), 44 (86,3 %) и 0 (0 %) (рисунок 3-6).

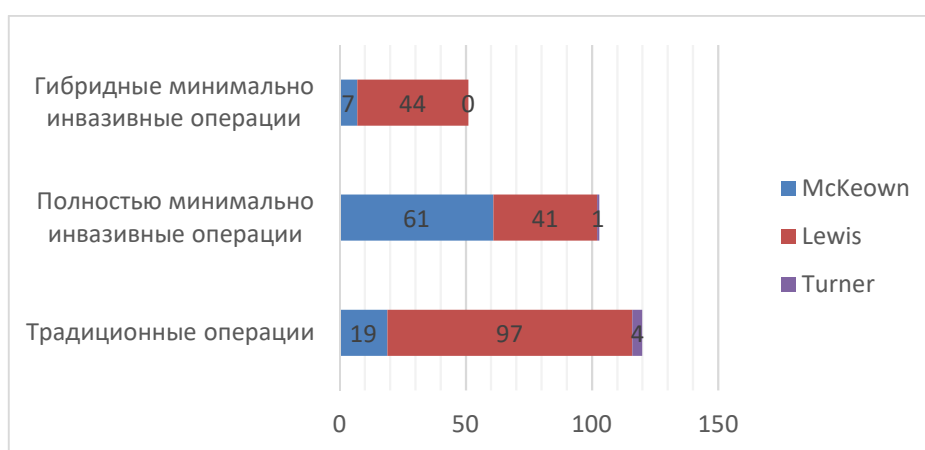


Рисунок 3-6 — Структура оперативных вмешательств в зависимости от уровня формирования анастомоза.

Формирование широкого желудочного стебля проводилось чаще всего при традиционных операциях — 84 (70,0 %) и при гибридных минимально инвазивных — 43 (84,3 %), при полностью минимально инвазивных операциях формирование

широкого стебля использовалось реже — 12 (11,7%). Формирование узкого желудочного стебля являлось основным способом для полностью минимально инвазивных эзофагэктомий — 91 (88,3%), тогда как при открытых и гибридных минимально инвазивных вмешательствах применялось реже — 36 (30,0%) и 8 (15,7%) соответственно (рисунок 3-7).

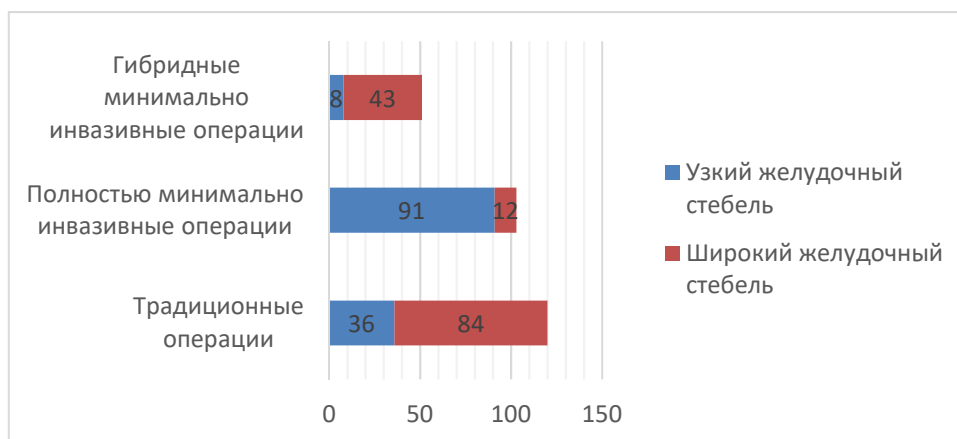


Рисунок 3-7 — Структура оперативных вмешательств в зависимости от типа желудочного стебля.

При подавляющем большинстве традиционных и гибридных минимально инвазивных эзофагэктомий желудочный стебель располагался в заднем средостении — 114 (95,0%) и 45 (88,2%) соответственно, на долю расположения в переднем средостении при данных операциях пришлось по 6 операций, что для традиционных составило 5,0%, а для гибридных 11,8%. При полностью минимально инвазивных эзофагэктомиях расположение желудочного трансплантата в переднем и заднем средостении проводилось в 55 (53,4%) и 48 (46,6%) операциях (рисунок 3-8).

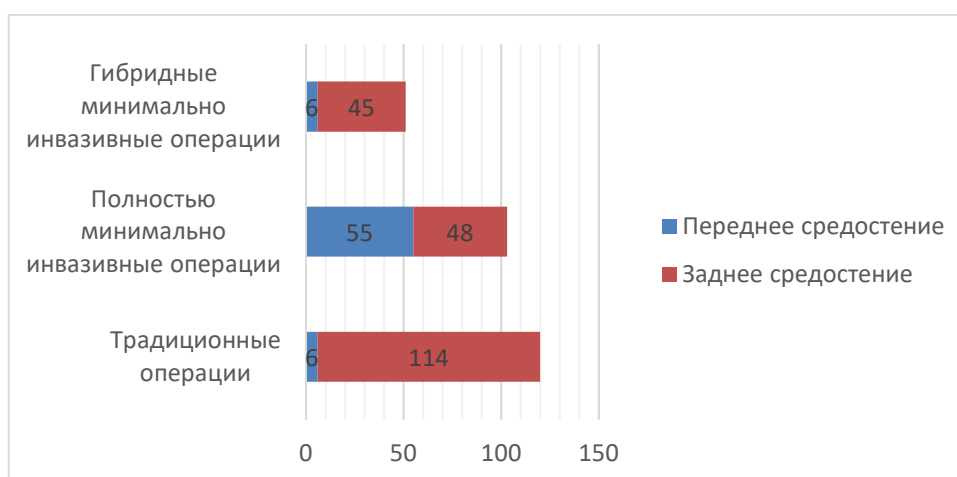


Рисунок 3-8 — Структура оперативных вмешательств в зависимости от локализации желудочного стебля.

3.2.2 Объем лимфодиссекции

При эзофагэктомии в любом из вариантов выполнение лимфодиссекции в объемах 2S, 2F, 3F одинаково доступно. Снижение показателя летальности после расширенной лимфодиссекции при отсутствии статистически значимых различий в частоте послеоперационных осложнений в группах с расширенной и стандартной лимфодиссекцией свидетельствует о принципиальной возможности расширения границ хирургического вмешательства при раке пищевода до расширенных и расширенно-комбинированных операций [10]. Мы выполняли расширенную лимфодиссекцию 2F в большинстве случаев, лимфодиссекция в объеме 3F требовалась в случаях, когда при обследовании выявлялись метастазы в лимфатических узлах шеи. При традиционных операциях лимфодиссекция 2S выполнена в 47 операциях (39,2 %), 2F — в 39 операциях (32,5 %), 3F — в 34 операциях (28,3 %). Соответствующие объемы лимфодиссекции при полностью минимально инвазивных операциях выполнены в 3 (2,9 %), 96 (93,2 %), 4 (3,9 %) операций; при гибридных минимально инвазивных операциях — 2 (3,9 %), 48 (94,1 %), 1 (2,0 %) (рисунок 3-9).



Рисунок 3-9 — Структура оперативных вмешательств в зависимости от зональности лимфодиссекции.

Вопрос об онкологической адекватности оперативных вмешательств сводится, в том числе, и к оценке количества удаляемых лимфатических узлов. Анализ выполненных вмешательств в зависимости от этого критерия выявил, что при гибридных минимально инвазивных вмешательствах удалено большее количество лимфатических узлов (медиана — 28 шт., мода — 38 шт.), чем при полностью минимально инвазивных операциях (медиана — 16 шт., мода — 10 шт.) и при традиционных эзофагэктомиях (медиана — 9 шт., мода — 0 шт.), что отличалось

статистически значимо ($p < 0,01$). Значения показателя — в таблице и на рисунке (таблица 3-2, рисунок 3-10).

Таблица 3-2 — Сравнение количества удалённых лимфатических узлов.

Критерий сравнения	Вариант оперативного вмешательства			p
	Традиционная эзофагэктомия	Полностью минимально инвазивная эзофагэктомия	Гибридная минимально инвазивная эзофагэктомия	
Количество удалённых лимфатических узлов, шт.				<0,01
Медиана	9	16	28	
Мода	0	10	38	
Максимальное значение	45	55	66	
Минимальное значение	0	0	0	

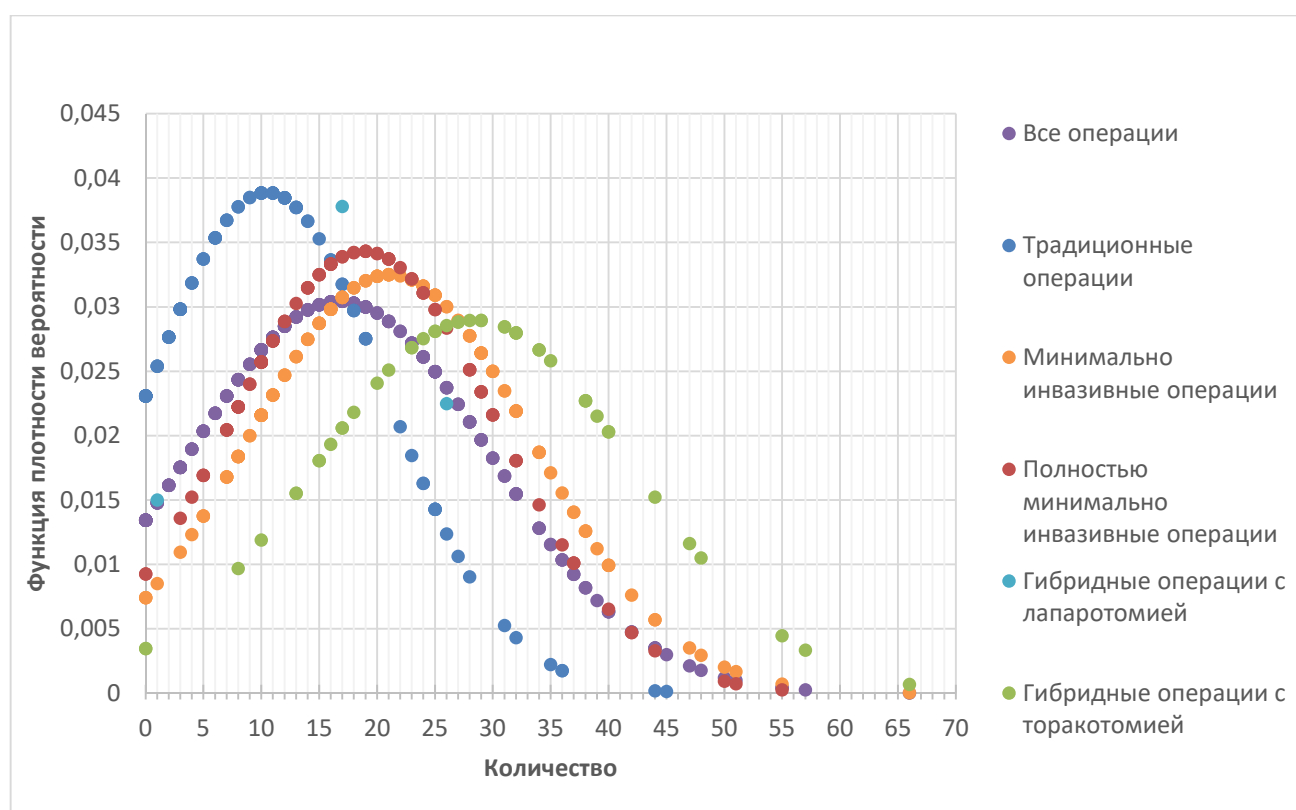


Рисунок 3-10 — Сравнение количества удалённых лимфатических узлов.

Полученные результаты в большей степени отражают исторически обусловленные подходы к хирургическому лечению рака пищевода, поскольку открытые оперативные вмешательства в основном выполнялись в 1995-2010 гг. с выборочным характером лимфодиссекции. Значительно возросшее количество удалённых лимфатических узлов в последующем совпало с одновременным внедрением минимально инвазивных технологий и систематического подхода к лимфодиссекции.

3.2.3 Качество эзофагэктомии

Риск выполнения нерадикальной эзофагэктомии существует при любом варианте оперативного вмешательства. При традиционных операциях полное удаление опухоли выполнено в 113 (94,2 %), 2 операции (1,6 %) завершились R2-резекцией, резекция R1 была выполнена в 5 операциях (4,2 %). При полностью минимально инвазивных операциях 101 (98,1 %) вмешательств выполнены радикально, 2 операции (1,9 %) выполнены в объёме R1; 1 гибридная минимально инвазивная операция завершилась R2-резекцией (2,0 %) (рисунок 3-11). Следует отметить, что выполнение R2 резекции было обусловлено клинической ситуацией осложнённого течения рака пищевода и необходимости выполнения вмешательства по жизненным показаниям. Что же касается R1 резекции, то на радикальность вмешательства по этому показателю оказали влияние особенности роста опухоли — рост типа «кинжальных метастазов», высокое расположение опухоли с невозможностью отступления линии резекции от верхнего края опухоли более 5-7 см и несовершенство предоперационного обследования.

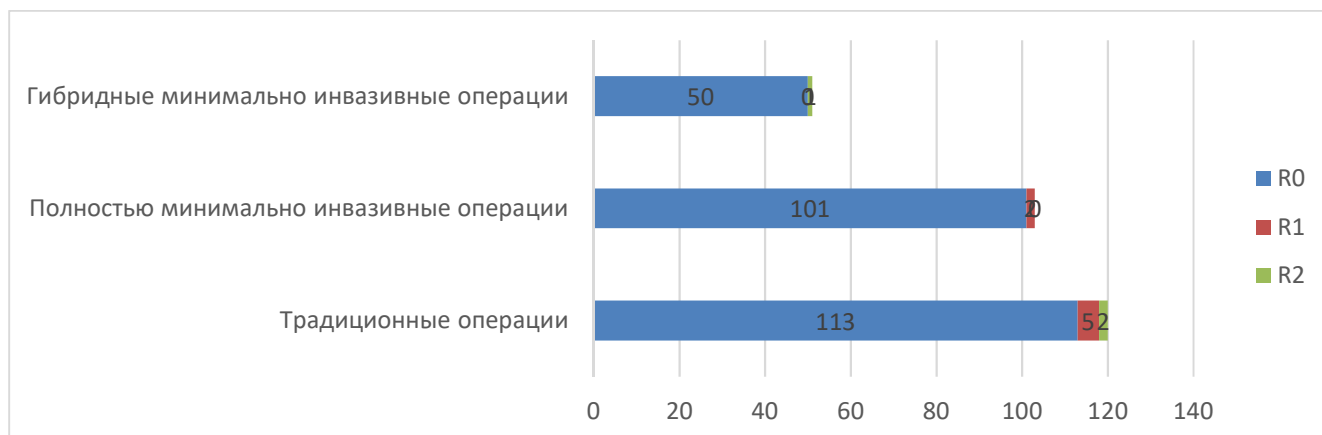


Рисунок 3-11 — Структура оперативных вмешательств по качеству резекции.

3.2.4 Интраоперационные осложнения и конверсия

На этапе освоения эндоскопических оперативных вмешательств частота интраоперационных осложнений при полностью минимально инвазивных эзофагэктомиях оказалась статистически значимо выше в сравнении с традиционным вариантом данного оперативного вмешательства ($p < 0,01$) — 9 (8,7 %) полностью минимально инвазивных операций и 2 (3,9 %) гибридных минимально инвазивных операций. Попарное сравнение других вариантов операций не выявило

статистической значимости в частоте интраоперационных осложнений между ними (рисунок 3-12, таблица 3-3).

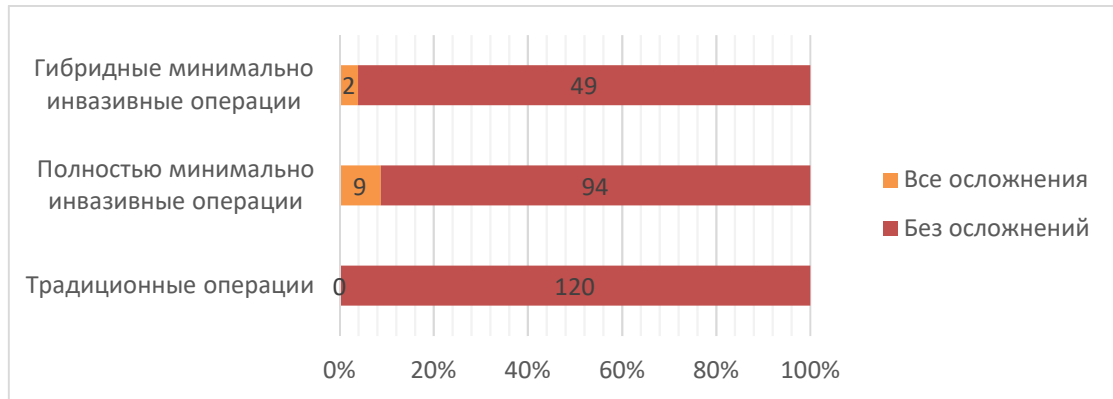


Рисунок 3-12 — Сравнение частоты интраоперационных осложнений.

Таблица 3-3 — Оценка влияния варианта операции на частоту интраоперационных осложнений, критерий К. Pearson.

Фактор	χ^2	Степени свободы	p
Вариант операции	11,433	2	0,003

Любой из этапов эндоскопической операции мог вызвать сложности, которые требовали принятия решения о продолжении вмешательства минимально инвазивным способом или о расширении доступа (таблица 3-4, рисунок 3-13).

Таблица 3-4 — Оперативные вмешательства, потребовавшие конверсии.

Операции по McKeown, Lewis, Turner					
Расположение анастомоза	Шея	Плевральная полость	Шея	Плевральная полость	Шея
Доступ	Трансхиатальный	Торакотомия		Торакоскопия	
Лапаротомия	Традиционная эзофагэктомия			Гибридная трансабдоминальная эзофагэктомия	
	Turner	Lewis	McKeown	Lewis	McKeown
	0	0	0	0	1
Лапароскопия	Turner	Гибридная трансторакальная эзофагэктомия		Полностью минимально инвазивная эзофагэктомия	
		Lewis	McKeown	Lewis	McKeown
	0	1	0	3	4
Всего	9 (5,8 % от гибридных и полностью минимально инвазивных операций)				

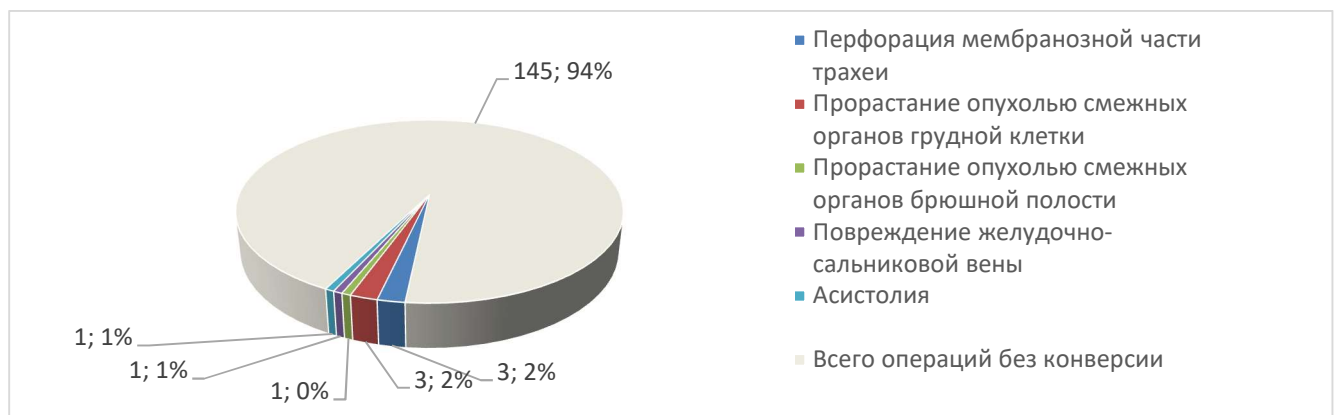
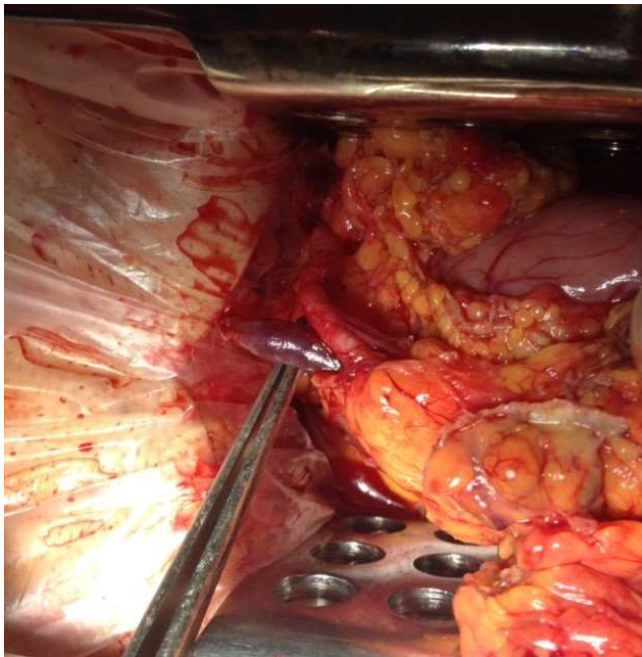


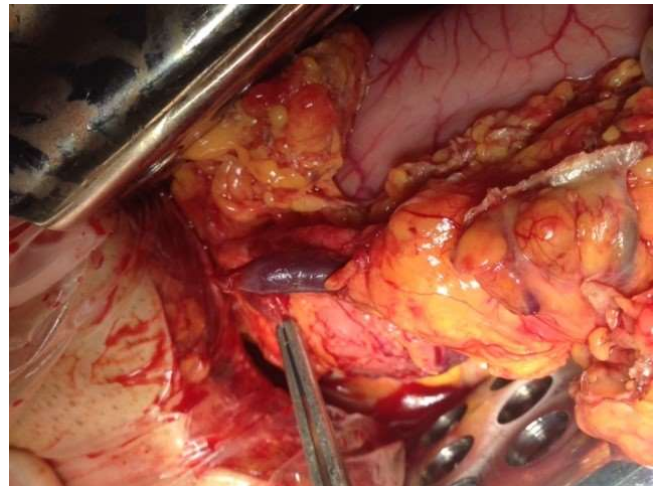
Рисунок 3-13 — Причины конверсии при минимально инвазивных операциях.

Все случаи конверсии операции в открытую случились на этапе освоения методики. Перфорация мембранозной части трахеи и бронхов произошла на 3 (2,0 %) операциях, столько же операций — 3 (2,0 %) — потребовали конверсии из-за прорастания опухолью соседних тканей грудной клетки. Конверсия при лапароскопии произошла в 1 случае (1,0 %) также из-за инвазии опухоли в окружающие ткани и ещё в 1 случае (1,0 %) повреждения желудочно-сальниковой вены. Ещё в одном случае (1,0 %) при выполнении лапароскопического этапа полностью минимально инвазивной операции выявлена асистолия.

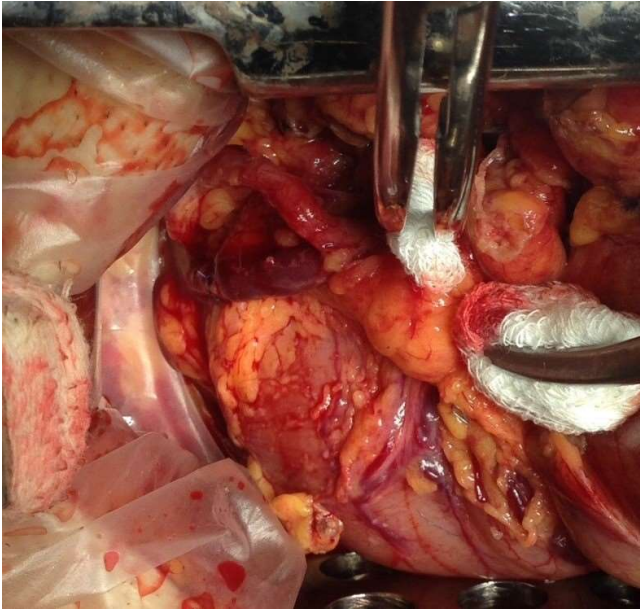
Дефект мембраны трахеи во всех случаях закрывался лоскутом широчайшей мышцы спины на сосудистой ножке, кровообращение в желудочном стебле было восстановлено адекватно путём формирования микрососудистого вено-венозного анастомоза (рисунок 3-14 - рисунок 3-17), случай асистолии на операционном столе потребовал реанимационных мероприятий с проведением открытого массажа сердца.



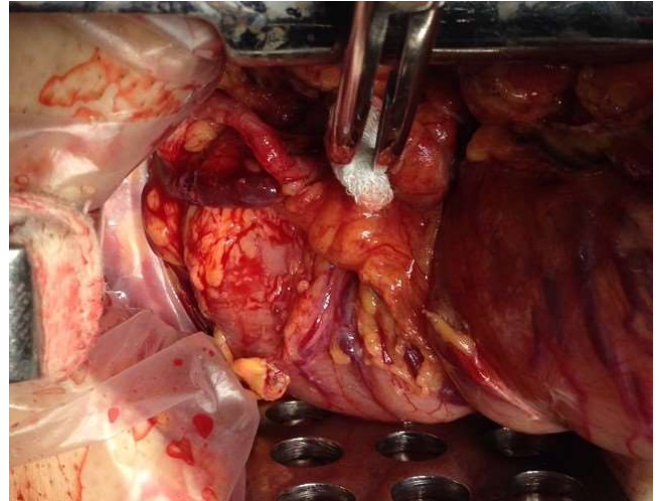
*Рисунок 3-14 — Микрососудистая пластика
желудочно-сальниковой вены. Этап I.*



*Рисунок 3-15 — Микрососудистая пластика
желудочно-сальниковой вены. Этап II.*



*Рисунок 3-16 — Микрососудистая пластика
желудочно-сальниковой вены. Этап III.*



*Рисунок 3-17 — Микрососудистая пластика
желудочно-сальниковой вены. Этап IV.*

После освоения методики произошёл ещё 1 случай интраоперационной перфорации мембраны трахеи, но дефект мембраны трахеи был ушит уже торакоскопически. Последующих осложнений в послеоперационном периоде, в том числе повторного разрыва мембраны трахеи, не было. Трижды на торакальном этапе полностью минимально инвазивный эзофагэктомии возникало кровотечение из магистральных сосудов: 2 — из культы пищевой артерии на аорте, потребовавших эндоскопической пластики стенки аорты фрагментами сосудистого эндопротеза (рисунок 3-18 - рисунок 3-19), 1 — из повреждённой электрохирургическим аппаратом левой подключичной артерии, принятой за лимфатический узел. Последний случай произошёл на этапе завершения торакоскопической эзофагэктомии. После установления факта повреждения сосуда зона кровотечения была туго тампонирована, последовательность этапов операции была изменена: вместо лапароскопического этапа выполнена цервикотомия — через данный доступ произведена артериопластика. Операция продолжена стандартно (рисунок 3-20 - рисунок 3-21). Не стал поводом для конверсии и случай несостоятельности аппаратного шва желудочного стебля, выявленный на торакальном этапе эндоскопической операции. Скрепочный шов укрыт лигатурой без конверсии (рисунок 3-22 - рисунок 3-23).

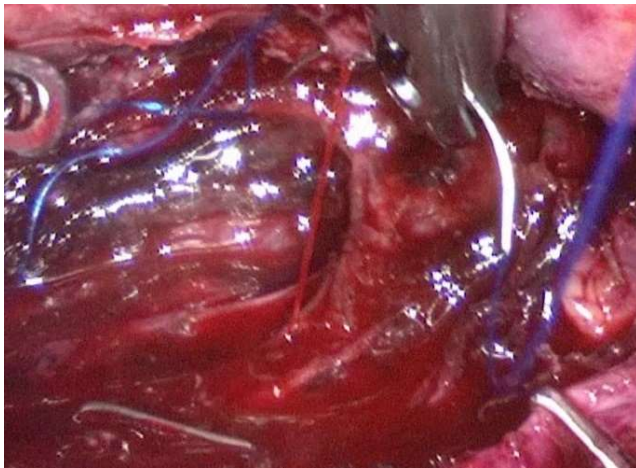


Рисунок 3-18 — Кровотечение из культи пищеводной артерии. Этап I.



Рисунок 3-21 — Повреждение левой подключичной артерии. Этап II.

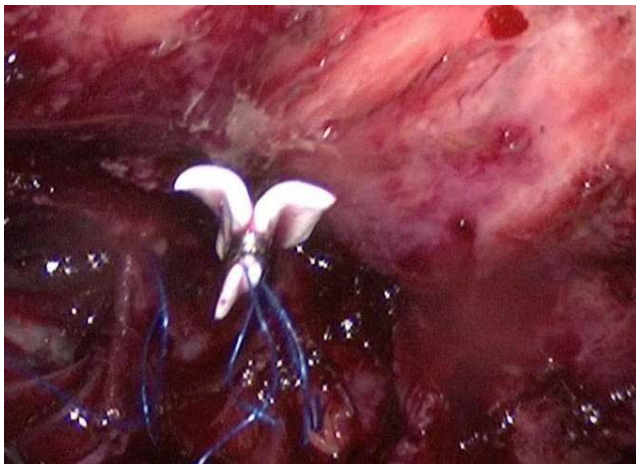


Рисунок 3-19 — Кровотечение из культи пищеводной артерии. Этап II.

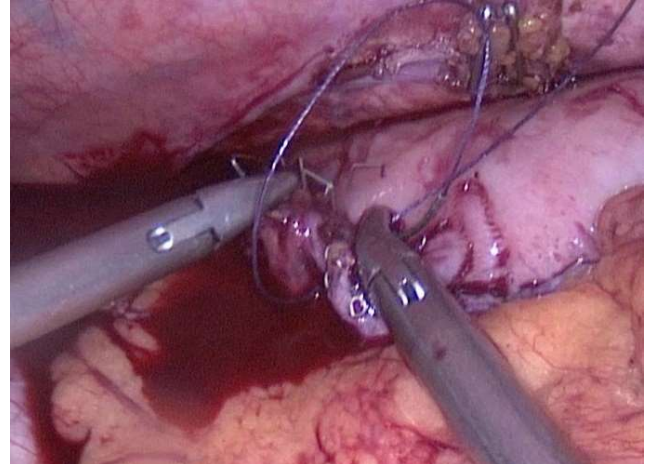


Рисунок 3-22 — Несостоятельность аппаратного шва желудочного стебля. Этап I.

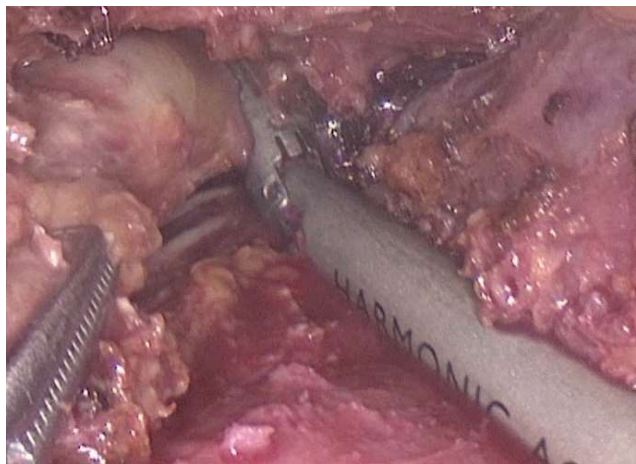


Рисунок 3-20 — Повреждение левой подключичной артерии. Этап I.

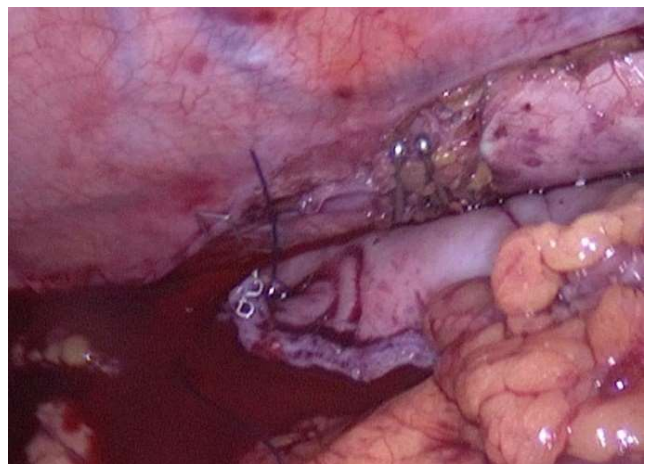


Рисунок 3-23 — Несостоятельность аппаратного шва желудочного стебля. Этап II.

3.3 Однофакторный анализ ближайших послеоперационных осложнений

3.3.1 Общее количество осложнений

Частота послеоперационных осложнений после эзофагэктомии высока. Регистрация любого отклонения от нормального течения послеоперационного периода в соответствии со шкалой Katayama-Clavien-Dindo приводит к тому, что их частота превышает 50 %. Общая частота послеоперационных осложнений (количество и доля клинических случаев с осложнениями) при традиционных операциях составила 69 (57,5 %), при полностью минимально инвазивных эзофагэктомиях — 52 (50,5 %), при гибридных минимально инвазивных оперативных вмешательствах — 19 (37,3 %) (рисунок 3-24).

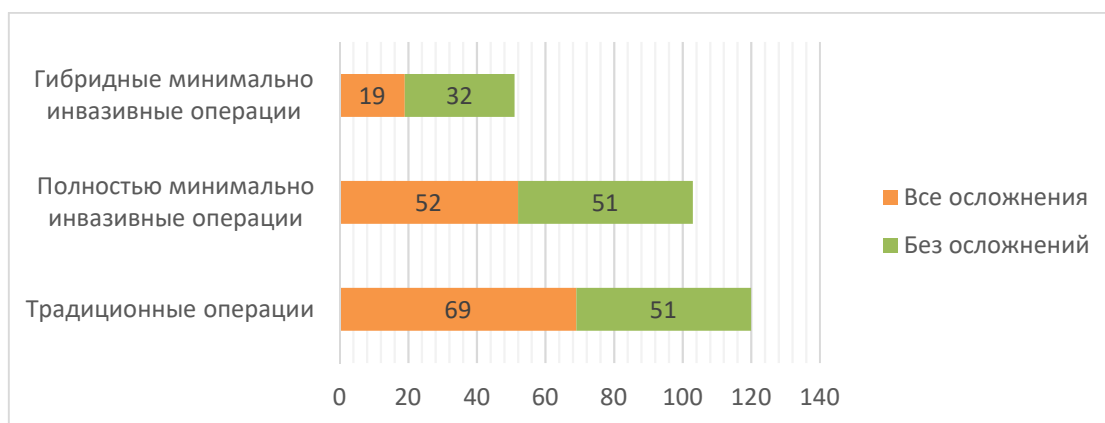


Рисунок 3-24 — Сравнение количества всех осложнений после оперативных вмешательств.

На рисунке (рисунок 3-25) представлена зависимость общего количества послеоперационных осложнений от количества выполняемых оперативных вмешательств в разные годы. Количество осложнений при полностью минимально инвазивных операциях на графике увеличивается с увеличением количества операций, однако относительное количество осложнений не имеет синхронного роста и остаётся на уровне 45,0-65,0 %, снижаясь к 2017 г. до 30,0 %: 8 (61,5 %) при 13 операциях в 2013 г., 10 (45,4 %) при 22 операциях в 2014 г., 16 (55,2 %) при 29 операциях в 2015 г., 13 (50,0 %) при 26 операциях в 2016 г., 3 (30,0 %) при 10 операциях в 2017 г.

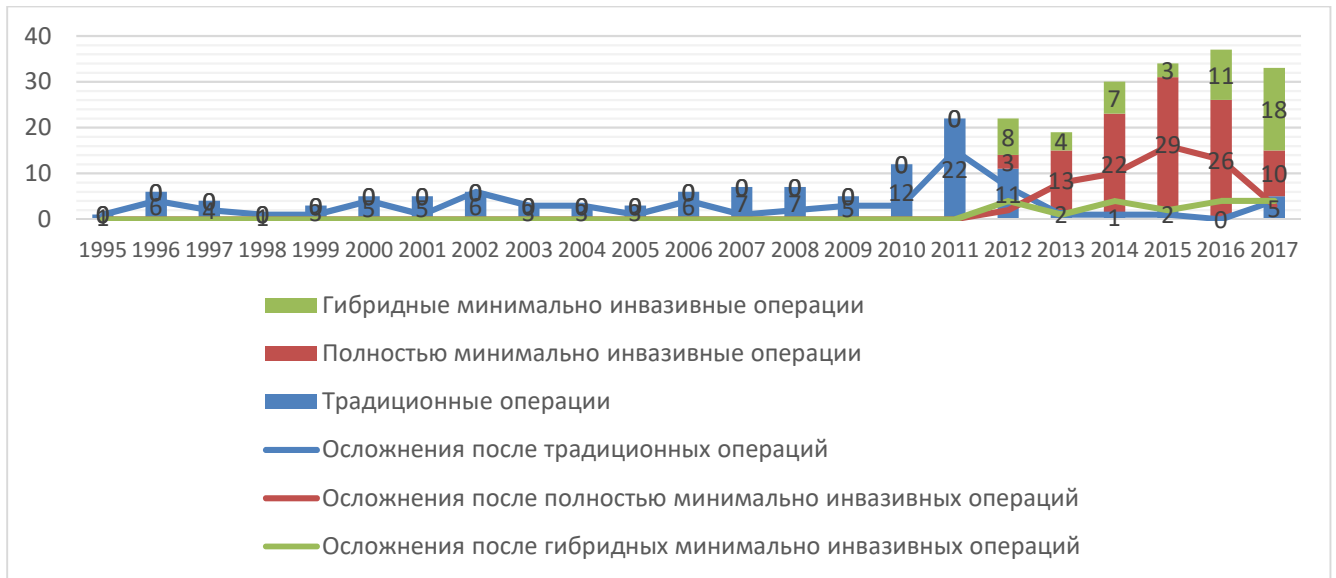


Рисунок 3-25 — Динамика общего количества послеоперационных осложнений в зависимости от количества выполненных операций.

При анализе общего количества послеоперационных осложнений не выявлено статистически значимых отличий их частоты в зависимости от варианта оперативного вмешательства, её продолжительности, объёма лимфодиссекции ($p > 0,05$) (таблица 3-5).

Таблица 3-5 — Оценка влияния факторов на частоту послеоперационных осложнений, критерий К. Pearson.

Фактор	χ^2	Степени свободы	p
Вариант операции	4,747	2	0,093
Продолжительность операции	74,941	65	0,187
Объём лимфодиссекции	4,966	3	0,174
Степень тяжести осложнения	6,000	4	0,199
Программа неоадьювантной терапии (полное сравнение)	1,951	3	0,583

Значимости отличий также не было и при сравнении групп традиционных, полностью минимально инвазивных и гибридных минимально инвазивных операций по степеням тяжести в соответствии со шкалой Katayama-Clavien-Dindo ($p > 0,05$) (таблица 2-3, таблица 3-5, рисунок 3-26).

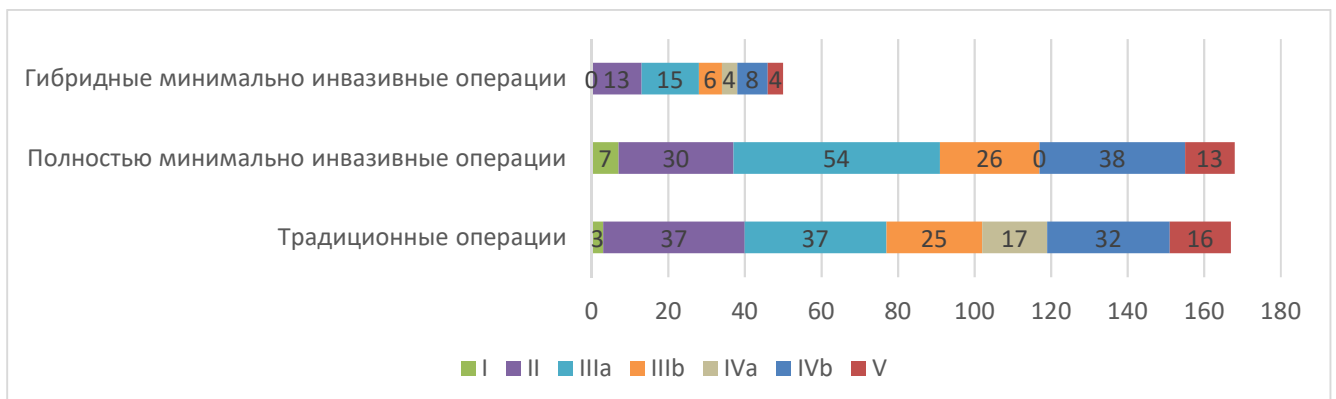


Рисунок 3-26 — Сравнение степени тяжести всех осложнений по шкале Katayama-Clavien-Dindo после оперативных вмешательств.

При сравнении частоты всех послеоперационных осложнений в зависимости от варианта неoadьювантного лечения выявлено абсолютное преобладание количества осложнений в группе полностью минимально инвазивных эзофагэктомий после проведения курса неoadьювантной химиолучевой терапии — 35 (57,4 %) из 61 пациента, получивших курс неoadьювантной химиолучевой терапии, а также в группе традиционных операций — 45 (65,2 %) из 69 пациентов — в случае, когда неoadьювантное лечение не проводилось (рисунок 3-27 - рисунок 3-28). Различия в количестве осложнений после курса химиолучевой терапии между группами гибридных минимально инвазивных операций — 6 (30,0 %) — и полностью минимально инвазивных операций — 35 (57,4 %) — значимы ($p < 0,05$), различия в количестве осложнений при отсутствии неoadьювантного лечения между группами полностью минимально инвазивных операций — 10 (40,0 %) — и традиционных эзофагэктомий — 45 (65,2 %) — также значимы ($p < 0,05$).

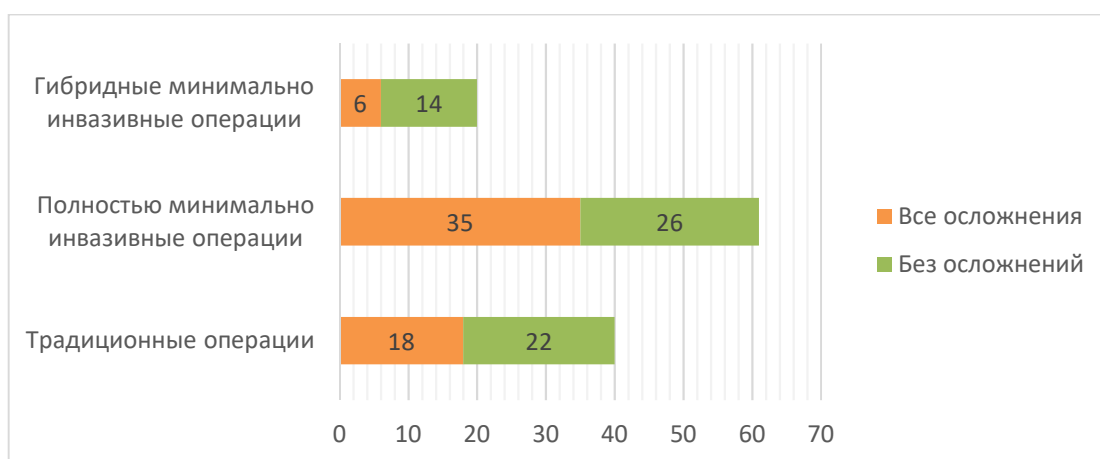


Рисунок 3-27 — Сравнение количества всех послеоперационных осложнений после курса неoadьювантной химиолучевой терапии.

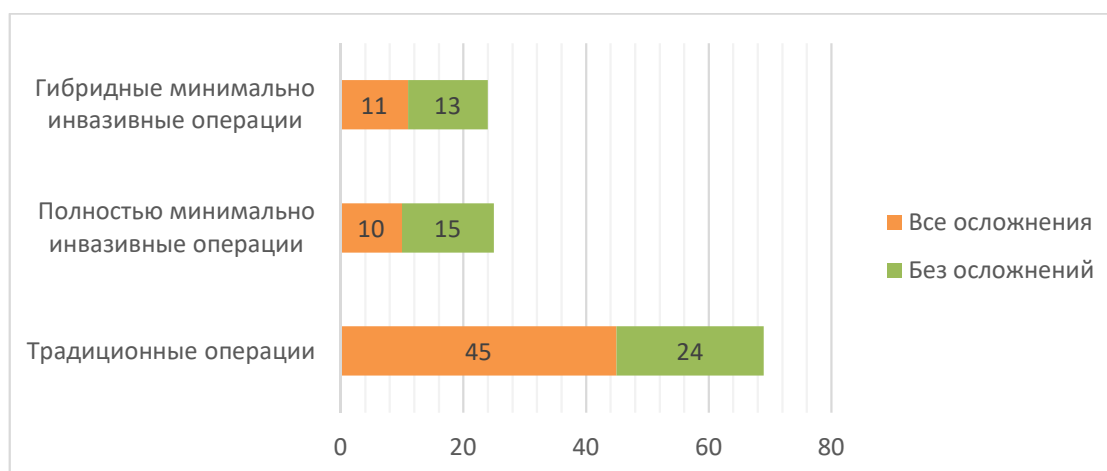


Рисунок 3-28 — Сравнение количества послеоперационных осложнений при отсутствии курса неoadьювантной химиолучевой терапии.

Статистической значимости различий не выявлено при сравнении количества осложнений каждого из вариантов операции: традиционной эзофагэктомии при наличии и отсутствии неoadьювантной химиолучевой терапии, гибридной минимально инвазивной эзофагэктомии при наличии и отсутствии неoadьювантной химиолучевой терапии, полностью минимально инвазивной операции при наличии и отсутствии неoadьювантной химиолучевой терапии — во всех группах ($p > 0,05$) (таблица 3-5).

3.3.2 Структура осложнений

Осложнения после эзофагэктомии многообразны по характеру и степени их проявления. Наиболее целесообразно их разделение на группы: 1) хирургические осложнения; 2) нехирургические осложнения. С учётом того, что в одном клиническом случае могло быть несколько осложнений, на 120 традиционных операций зарегистрировано 68 хирургических осложнений и 93 нехирургических, на 103 полностью минимально инвазивных операций — 90 хирургических и 59 нехирургических осложнений, на 51 гибридную минимально инвазивную операцию — 22 хирургических и 25 нехирургических осложнений. Структура ближайших послеоперационных осложнений в группах представлена на рисунках далее (рисунок 3-29 - рисунок 3-31), частота интраоперационных и послеоперационных осложнений представлена в таблице далее (таблица 3-6 - таблица 3-7).



Рисунок 3-29 — Сравнение структуры интраоперационных и послеоперационных хирургических осложнений. Часть I.

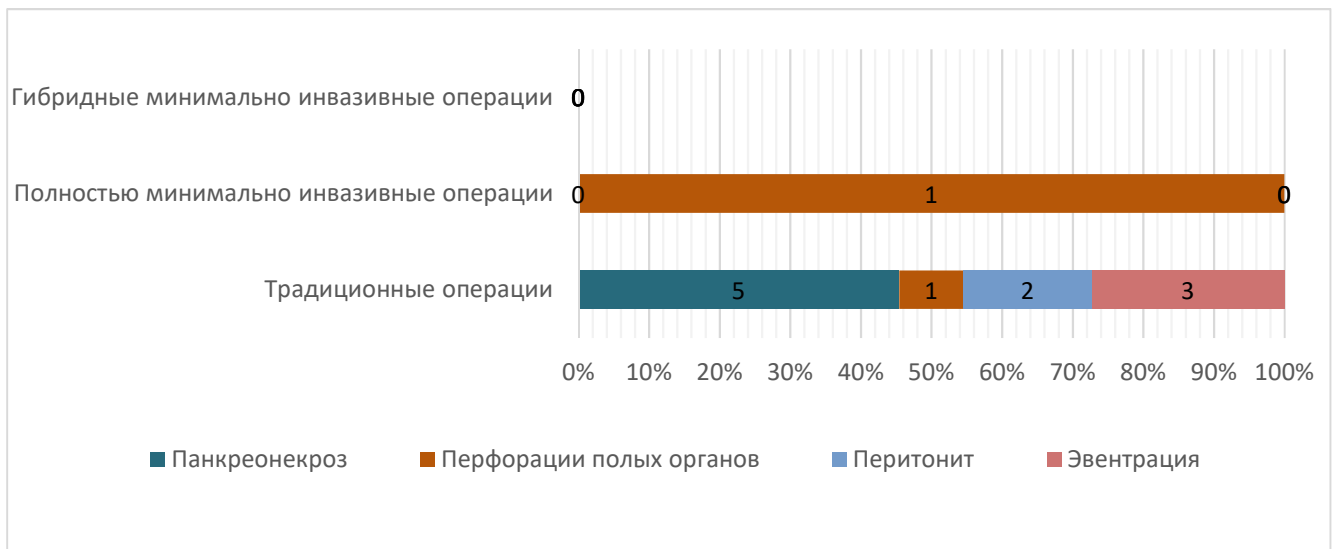


Рисунок 3-30 — Сравнение структуры ближайших послеоперационных хирургических осложнений. Часть II.

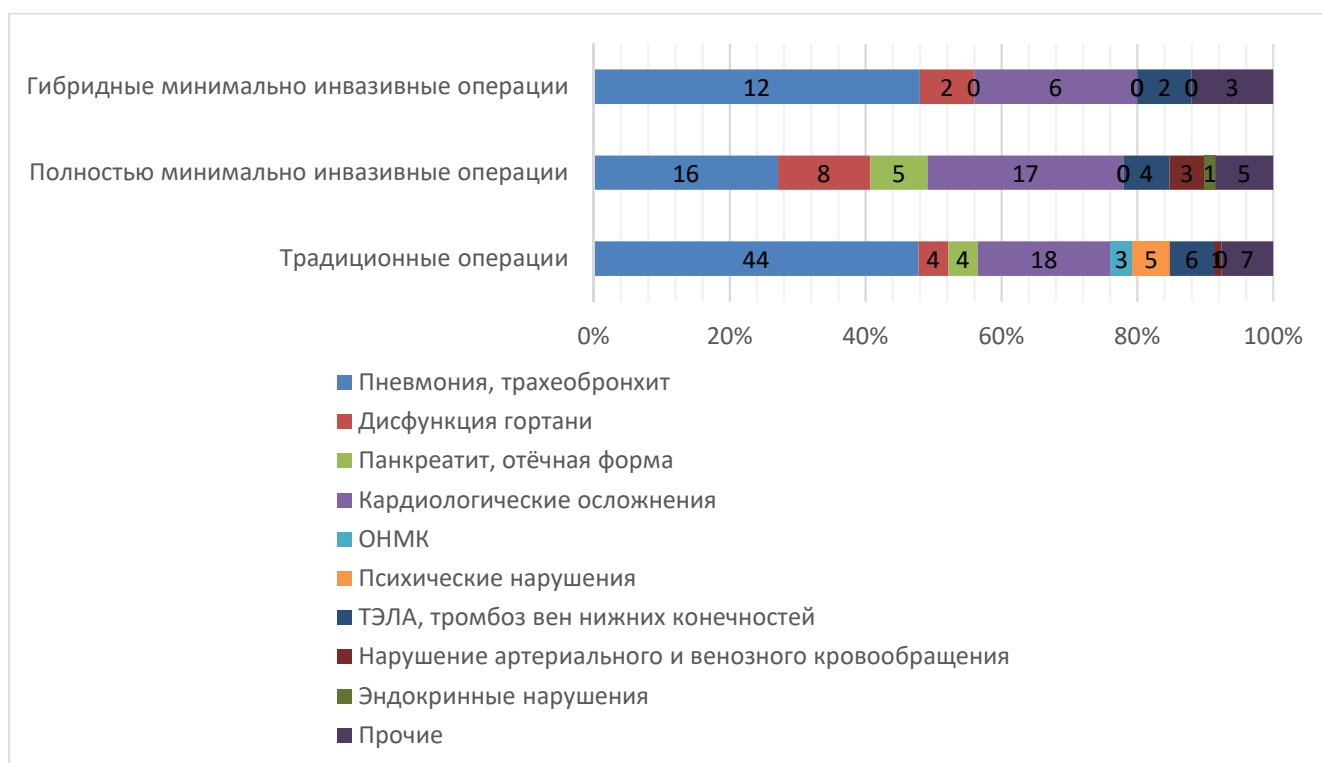


Рисунок 3-31 — Сравнение структуры ближайших послеоперационных нехирургических осложнений.

Таблица 3-6 — Оценка влияния варианта операции на частоту послеоперационных осложнений, критерий К. Pearson.

Фактор	χ^2	Степени свободы	p
Пневмония, трахеобронхит (связанные и не связанные с несостоятельностью)	6,729	2	0,035
Хирургические осложнения			
Несостоятельность анастомоза и шва желудочного стебля, плеврит, медиастинит, сепсис	5,767	2	0,560
Внутренние свищи	0,582	2	0,747
Наружные свищи	11,776	2	0,003
Раневая инфекция	0,865	2	0,649
Кровотечение области оперативного вмешательства, анемия	0,657	2	0,720
Перфорация мембранозной части трахеи и бронхов, пневмоторакс	4,872	2	0,087
Спонтанный пневмоторакс, пневмомедиастинум, эмфизема	3,431	2	0,180
Повреждение магистральных сосудов	1,709	2	0,425
Хилоторакс, хилоперитонеум	11,223	2	0,004
Панкреонекроз	6,120	2	0,047
Перфорация полых органов	0,456	2	0,796
Перитонит	2,431	2	0,298
Эвентрация	3,645	2	0,162
Нехирургические осложнения			
Дисфункция гортани	1,819	2	0,403
Панкреатит, отёчная форма	2,505	2	0,286
Кардиологические осложнения	0,514	2	0,773
Острое нарушение мозгового кровообращения	3,645	2	0,162
Психические нарушения	6,120	2	0,047
Тромбоэмболия лёгочной артерии, тромбоз вен нижних конечностей	0,394	2	0,821
Нарушение артериального и венозного кровообращения	1,657	2	0,437
Эндокринные нарушения	1,709	2	0,425
Прочие осложнения	0,243	2	0,885

Таблица 3-7 — Сравнение абсолютной и относительной частоты интраоперационных и послеоперационных осложнений в зависимости от типа операции.

Тип операции	Традиционная эзофагэктомия			Полностью минимально инвазивная эзофагэктомия			Гибридная минимально инвазивная эзофагэктомия			Все типы операций			p
	Абс., шт.	Отн., % (от данного типа операции)	Отн., % (от всех типов операций)	Абс., шт.	Отн., % (от данного типа операции)	Отн., % (от всех типов операций)	Абс., шт.	Отн., % (от данного типа операции)	Отн., % (от всех типов операций)	Абс., шт.	Отн., % (от данного типа операции)	Отн., % (от всех типов операций)	
Хирургические и нехирургические осложнения													
Пневмония, трахеобронхит (связанные и не связанные с несостоятельностью)	56	46,7	55,4	29	28,2	28,7	16	31,4	15,8	101	36,9	100	<0,05
Хирургические осложнения													
Несостоятельность анастомоза и шва желудочного стебля, плеврит, медиастинит, сепсис	12	10,0	32,4	20	19,4	54,1	5	9,8	13,5	37	13,5	100	>0,05
Пневмония, трахеобронхит	12	10,0	41,4	13	12,6	44,8	4	7,8	13,8	29	10,6	100	>0,05
Внутренние свищи	10	8,3	40,0	11	10,7	44,0	4	7,8	16,0	25	9,1	100	>0,05
Наружные свищи	3	2,5	25,0	9	8,7	75,0	0	0,0	0,0	12	4,4	100	<0,01
Раневая инфекция	9	7,5	40,9	10	9,7	45,5	3	5,9	13,6	22	8,0	100	>0,05
Кровотечение области оперативного вмешательства, анемия	8	6,7	47,1	5	4,9	29,4	4	7,8	23,5	17	6,2	100	>0,05
Перфорация мембранозной части трахеи и бронхов, пневмоторакс	1	0,8	11,1	7	6,8	77,8	1	2,0	11,1	9	3,3	100	<0,05
Спонтанный пневмоторакс, пневмомедиастинум, эмфизема	0	0,0	0,0	2	1,9	100	0	0,0	0,0	2	0,7	100	>0,05
Повреждение магистральных сосудов	0	0,0	0,0	1	1,0	100	0	0,0	0,0	1	0,4	100	>0,05
Хилоторакс, хилоперитонеум	0	0,0	0,0	8	7,8	88,9	1	2,0	11,1	9	3,3	100	<0,01
Панкреонекроз	5	4,2	100	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	5	1,8	100	<0,05
Перфорация полых органов	1	0,8	50,0	1	1,0	50,0	0	0,0	0,0	2	0,7	100	>0,05
Перитонит	2	1,7	100	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	2	0,7	100	>0,05
Эвентрация	3	2,5	100	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	3	1,1	100	>0,05
Нехирургические осложнения													
Пневмония, трахеобронхит	44	36,7	61,1	16	15,5	22,2	12	23,5	16,7	72	26,3	100	>0,05
Дисфункция гортани	4	3,3	28,6	8	7,8	57,1	2	3,9	14,3	14	5,1	100	>0,05
Панкреатит, отёчная форма	4	3,3	44,4	5	4,9	55,6	0	0,0	0,0	9	3,3	100	>0,05
Кардиологические осложнения	18	15,0	43,9	17	16,5	41,5	6	11,8	14,6	41	15,0	100	>0,05
Острое нарушение мозгового кровообращения	3	2,5	100	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	3	1,1	100	>0,05
Психические нарушения	5	4,2	100	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	5	1,8	100	<0,05
Тромбоэмболия лёгочной артерии,	6	5,0	50,0	4	3,9	33,3	2	3,9	16,7	12	4,4	100	>0,05

Тип операции	Традиционная эзофагэктомия			Полностью минимально инвазивная эзофагэктомия			Гибридная минимально инвазивная эзофагэктомия			Все типы операций			p
	Абс., шт.	Отг., % (от данного типа операции)	Отг., % (от всех типов операций)	Абс., шт.	Отг., % (от данного типа операции)	Отг., % (от всех типов операций)	Абс., шт.	Отг., % (от данного типа операции)	Отг., % (от всех типов операций)	Абс., шт.	Отг., % (от данного типа операции)	Отг., % (от всех типов операций)	
тромбоз вен нижних конечностей													
Нарушение артериального и венозного кровообращения	1	0,8	25,0	3	2,9	75	0	0,0	0,0	4	1,5	100	>0,05
Эндокринные нарушения	0	0,0	0,0	1	1,0	100	0	0,0	0,0	1	0,4	100	>0,05
Прочие осложнения	7	5,8	46,7	5	4,9	33,3	3	5,9	20,0	15	5,5	100	>0,05
Общее количество операций данного типа	120	43,80		103	37,59		51	18,61		274	100		

3.3.3 Несостоятельность швов эзофагогастроанастомоза и шва желудочного стебля

Несостоятельность швов является одним из основных и значимых осложнений после эзофагэктомии. С одинаковой частотой для традиционных и минимально инвазивных операций данное осложнение выявлялось на 7-8 сутки после оперативного лечения, но разброс срока выявления составлял от 1 до 23. В первые 8 суток клиническая картина несостоятельности определялась у 63,6 % пациентов, у остальных 36,4 % — позже. Несостоятельность швов зарегистрирована после 9,8 % гибридных минимально инвазивных операций, в 19,4 % после полностью минимально инвазивных операций и в 10,0 % после традиционных операций (рисунок 3-29, таблица 3-6 - таблица 3-9). Однако, при столь явно преобладающих значениях несостоятельности швов в случаях полностью минимально инвазивных операций, имеющиеся различия между вариантами операций, рассматриваемых без связи с другими факторами, статистически не значимы ($p > 0,05$).

Таблица 3-8 — Оценка влияния факторов на частоту несостоятельности, критерий К. Pearson.

Фактор	χ^2	Степени свободы	p
Вариант операции	5,767	2	0,056
Способ формирования анастомоза	0,126	2	0,939
Уровень формирования анастомоза	0,260	2	0,878
Тип желудочного стебля	7,052	2	0,029
Локализация желудочного стебля	6,435	2	0,040

Таблица 3-9 — Сравнение абсолютной и относительной частоты несостоятельности в зависимости от варианта операции, способа и уровня формирования анастомоза, типа и локализации желудочного стебля.

Тип операции	Традиционная эзофагэктомия			Полностью минимально инвазивная эзофагэктомия			Гибридная минимально инвазивная эзофагэктомия			Общее количество по типу операции		Общее количество по способу или уровню формирования		Общее количество по способу, уровню, типу или локализации	p
	Абс., шт.	Отн., % (от данного типа операции)	Отн., % (от всех вариантов)	Абс., шт.	Отн., % (от данного типа операции)	Отн., % (от всех вариантов)	Абс., шт.	Отн., % (от данного типа операции)	Отн., % (от всех вариантов)	Отн., % (от всех типов операций)	Абс., шт.	Отн., % (от всех вариантов)			
Несостоятельность в зависимости от способа формирования анастомоза															>0,05
Несостоятельность при всех способах при данном типе операции	12	10,00	4,38	20	19,41	7,30	5	9,80	1,82	14,96	37	13,50	274		
Ручной	8	6,67	5,80	3	2,91	2,17	3	5,88	2,17	5,11	14	10,14	138		
Аппаратный	3	2,50	2,88	14	13,59	13,46	2	3,92	1,92	6,93	19	18,27	104		
Комбинированный	1	0,83	3,13	3	2,91	9,38	0	0,00	0,00	1,46	4	12,50	32		
Несостоятельность в зависимости от уровня формирования анастомоза															<0,01
Несостоятельность при всех уровнях при данном типе операции	12	9,99	4,38	20	19,42	7,30	5	9,80	1,82	13,14	37	13,50	274		
McKeown	4	3,33	4,60	14	13,59	16,09	2	3,92	2,30	7,30	20	22,99	87		
Lewis	7	5,83	3,85	6	5,83	3,30	3	5,88	1,65	5,84	16	8,79	182		
Turner	1	0,83	20,00	0	0,00	0,00	—	—	—	0,36	1	20,00	5		
Несостоятельность в зависимости от типа желудочного стебля															<0,05
Несостоятельность при всех типах желудочного стебля при данном типе операции	8	6,67	2,92	20	19,41	7,30	5	3,92	1,82	14,96	33	12,04	274		
Узкий желудочный стебель	5	4,17	3,70	16	15,53	11,85	1	1,96	0,74	8,03	22	16,30	135		
Широкий желудочный стебель	3	2,50	2,16	4	3,88	2,88	4	1,96	2,88	4,01	11	7,91	139		
Несостоятельность в зависимости от локализации желудочного стебля															<0,05
Несостоятельность при всех локализациях желудочного стебля при данном типе операции	12	10,00	4,38	20	19,42	7,30	5	9,80	1,82	14,96	37	13,50	274		
Переднее средостение	3	2,50	4,48	11	10,68	16,42	2	3,92	2,99	5,84	16	23,88	67		
Заднее средостение	9	7,50	4,35	9	8,74	4,35	3	5,88	1,45	7,66	21	10,14	207		
Общее количество операций данного типа	120	43,80		103	37,59		51	18,61		100	274	100	274		

При изучении зависимости несостоятельности анастомоза от способа его формирования (ручного, аппаратного или комбинированного) в связке факторов — типа операции и способа формирования анастомоза — выявлены статистически

значимые отличия: при ручном формировании анастомоза в плевральной полости риск несостоятельности выше, если это осуществлялось торакоскопически, а не через широкий доступ, как это возможно при гибридных минимально инвазивных операциях ($p < 0,01$) и традиционных эзофагэктомиях ($p < 0,01$). При этом статистической значимости различия частоты несостоятельности швов между гибридными минимально инвазивными эзофагэктомиями и традиционными оперативными вмешательствами закономерно не получено ($p > 0,05$). Статистически значимо оказалось снижение несостоятельности швов после полностью минимально инвазивных эзофагэктомий при дополнительном укреплении зоны аппаратного шва отдельными узловыми швами ($p < 0,05$): несостоятельность аппаратного шва случалась после 14 из 73 (19,2 %) операций, а комбинированного шва — после 3 из 24 (12,5 %) операций (рисунок 3-5, рисунок 3-32, таблица 3-8 - таблица 3-9).

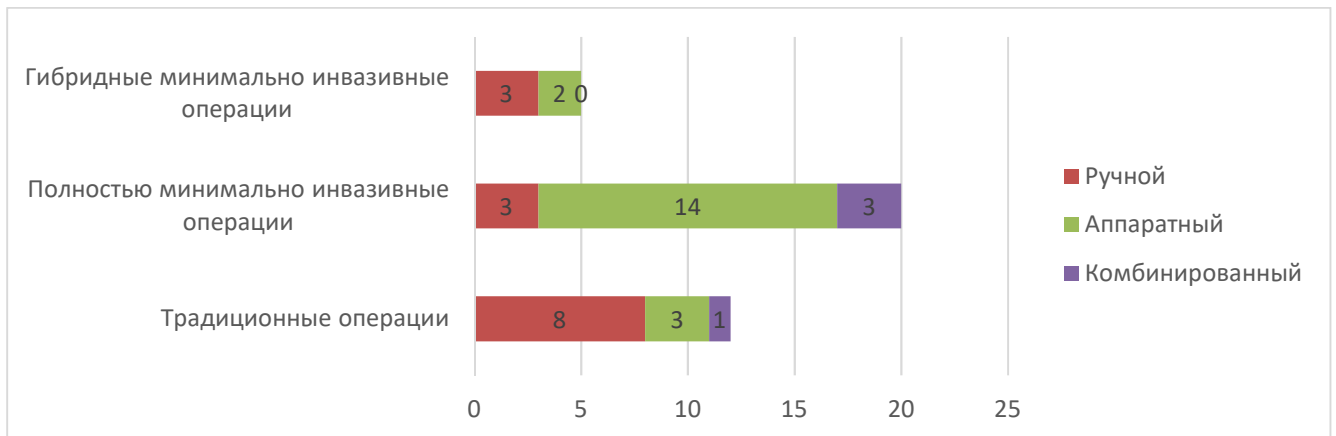


Рисунок 3-32 — Сравнение количества случаев несостоятельности в зависимости от способа формирования анастомоза.

Ручной способ формирования анастомоза сопровождался несостоятельностью швов в 14 из 138 (10,2 %) операций, аппаратный — в 19 из 104 (18,3 %) операций, комбинированный — в 4 из 32 (12,5 %) операций; различия статистически не значимы ($p > 0,05$) (рисунок 3-5, рисунок 3-32, таблица 3-8 - таблица 3-9). Другие комбинации сравнения, как между группами оперативных вмешательств, так и внутри них, значимой разницы частоты несостоятельности в зависимости от способа формирования анастомоза также не выявили ($p > 0,05$).

Учитывая наш опыт, при среднегрудной и нижнегрудной локализациях опухоли инвагинационный эзофагогастроанастомоз, сформированный ручным способом на этапе торакотомии гибридной минимально инвазивной эзофагэктомии, оказался наиболее надёжным в сравнении с другими способами формирования эзофагогастроанастомоза. Однако, в настоящее время ещё не получено статистически

достоверного подтверждения данного факта, что, вероятно, связано с малым количеством гибридных минимально инвазивных эзофагэктомий (51), выполненных к моменту статистической обработки и представления результатов 274 эзофагэктомий.

Статистически значимое влияние на частоту несостоятельности швов оказывал уровень формирования анастомоза: при формировании анастомоза в плевральной полости независимо от варианта оперативного вмешательства несостоятельность случалась статистически значимо реже — 16 из 182 (8,8 %), чем при формировании его на шее — 20 из 87 (23,0 %) ($p < 0,01$). Частоты случаев несостоятельности швов представлены на рисунке и в таблице (рисунок 3-6, рисунок 3-33, таблица 3-8 - таблица 3-9).

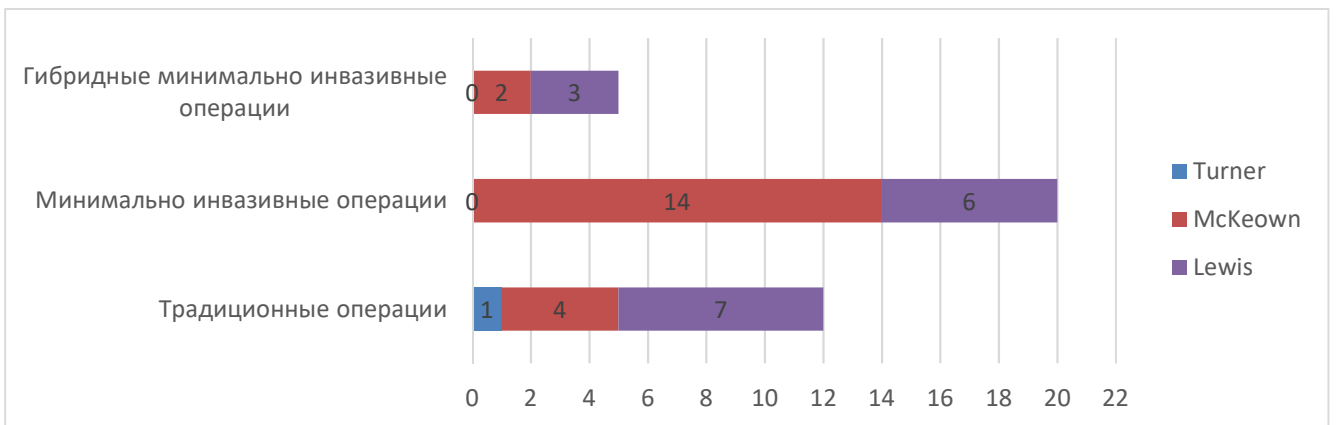


Рисунок 3-33 — Сравнение количества случаев несостоятельности в зависимости от уровня формирования анастомоза.

При однофакторном анализе установлено, что при сформированном узком желудочном стебле несостоятельность швов случалась чаще — в 22 из 135 (16,3 %), чем в случаях формирования широкого желудочного стебля — в 11 из 139 (7,9 %) ($p < 0,05$) (рисунок 3-7, рисунок 3-34, таблица 3-8 - таблица 3-9).

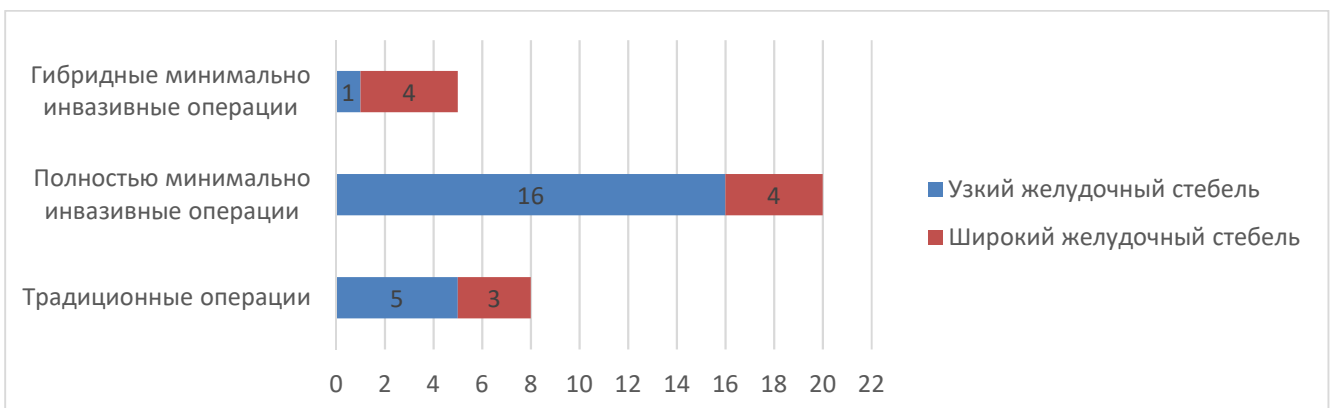


Рисунок 3-34 — Сравнение количества случаев несостоятельности в зависимости от типа желудочного стебля.

Следует учитывать, что ширина желудочного стебля определяется методикой оперативного вмешательства и уровнем формирования анастомоза. В случаях формирования анастомоза на шее методом выбора является узкий желудочный стебель со всеми вытекающими из этого предпосылками для нарушения кровоснабжения в зоне анастомоза.

Несостоятельность швов зарегистрирована в 16 из 67 (23,9 %) случаев при локализации желудочного стебля в переднем средостении (ретростернально) и в 21 из 207 (10,1 %) операций — если желудочный стебель был размещён в заднем средостении (рисунок 3-8, рисунок 3-35, таблица 3-8 - таблица 3-9). Данное различие имело статистическую достоверность ($p < 0,05$). Однако, данный факт также не следует рассматривать изолированно от других технических особенностей операций. Расположение трансплантата в переднем средостении сопряжено с формированием узкого стебля и расположением анастомоза на шее.

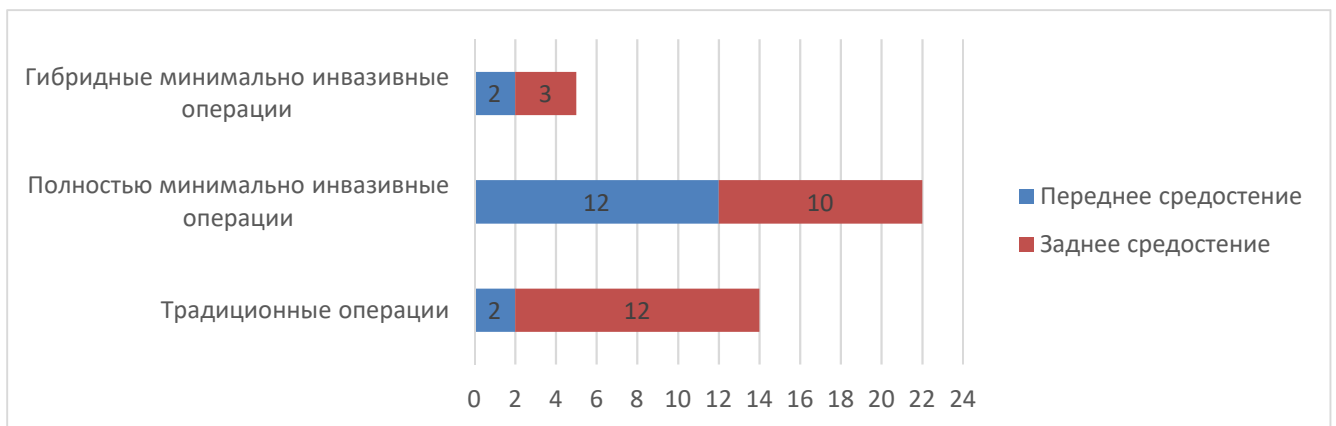


Рисунок 3-35 — Сравнение количества случаев несостоятельности в зависимости от локализации желудочного стебля.

Несостоятельность после проведенного курса химиолучевой терапии оказалась статистически значимо выше при выполнении полностью минимально инвазивных эзофагэктомий — 14 (23,0 %) из 61 в сравнении с традиционными оперативными вмешательствами — 0 (0,0 %) из 40 ($p < 0,01$) (рисунок 3-36 - рисунок 3-37).

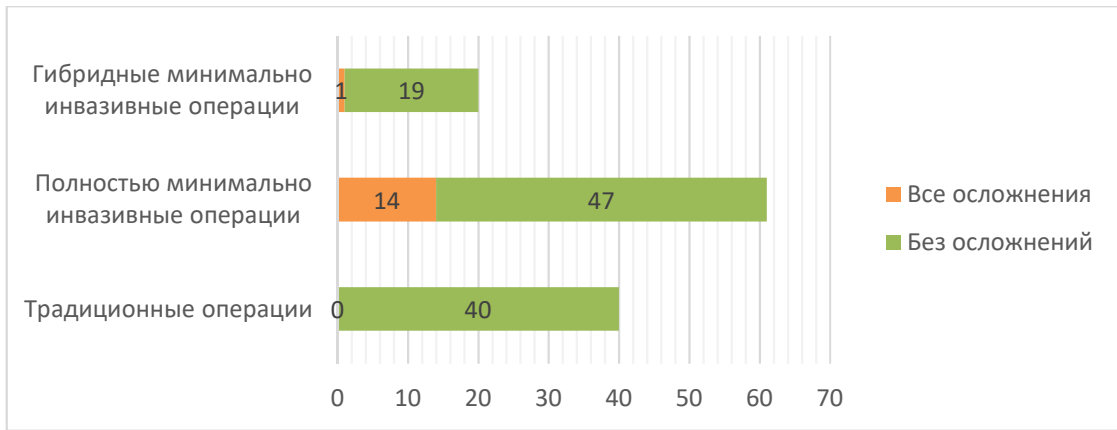


Рисунок 3-36 — Сравнение количества случаев несостоятельности после курса неoadьювантной химиолучевой терапии.

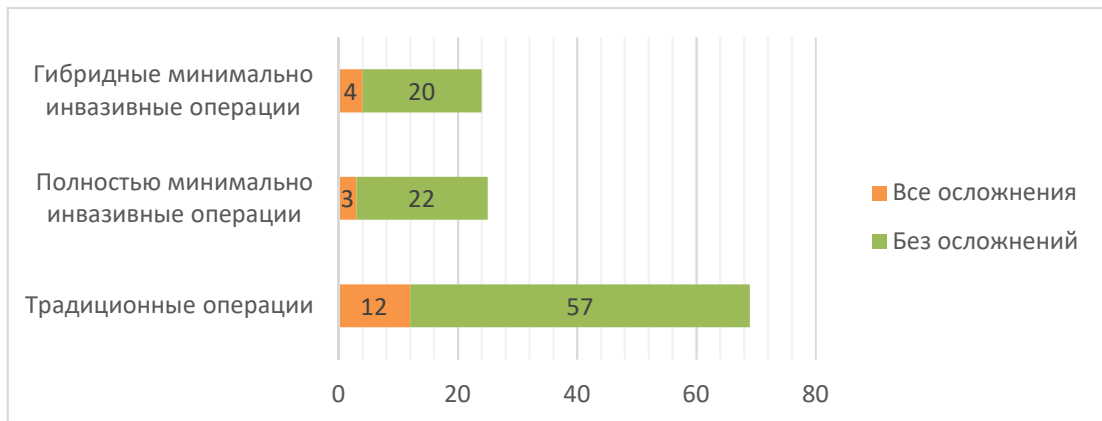


Рисунок 3-37 — Сравнение количества случаев несостоятельности при отсутствии курса неoadьювантной химиолучевой терапии.

Статистически значимо оказалось влияние несостоятельности швов на развитие пневмонии в послеоперационном периоде ($p < 0,01$). Этот фактор играл решающую роль в исходе послеоперационного периода (см. разделы 3.4, 3.5). Пневмония после эзофагэктомии развилась в 36,9 % всех оперативных вмешательств, в 13,5 % случаев она явилась следствием несостоятельности, а в 26,3 % — самостоятельным осложнением (таблица 3-6 - таблица 3-7). Если учитывать все случаи послеоперационной пневмонии и осложнений со стороны дыхательной системы, как возникающие вне связи с несостоятельностью, так и в связи с ней, то в тесте χ^2 К. Pearson с поправками F. Yates и R. Fisher частота лёгочных осложнений после традиционных операций составила 56 (55,4 %) ото всех случаев пневмонии и респираторных осложнений среди всех вариантов оперативных вмешательств, что значимо выше, чем после полностью минимально инвазивных эзофагэктомий — 29 (28,7 %) и гибридных минимально инвазивных эзофагэктомий — 16 (15,8 %) ($p < 0,05$).

Продолжительность оперативного вмешательства не влияла в послеоперационном периоде на частоту возникновения пневмонии и как самостоятельного осложнения, и как сопутствующего несостоятельности последствия ($p > 0,05$). Статистически значимой связи между проведением неоадьювантной химиолучевой терапии и частотой развития пневмонии после операции не выявлено ($p > 0,05$).

3.3.4 Панкреонекроз, перфорация мембранозной части трахеи и бронхов, хилоторакс

Специфическим осложнением для операций из широкого доступа явился панкреонекроз ($p < 0,05$), а перфорация мембранозной части трахеи ($p < 0,05$) и хилоторакс ($p < 0,01$) оказались специфичны для полностью минимально инвазивных эзофагэктомий (таблица 3-6 - таблица 3-7). Развитие панкреонекроза не является специфичным для эзофагэктомии осложнением: риск неблагоприятного воздействия на поджелудочную железу повышается при манипуляциях в верхнем этаже брюшной полости, в сальниковой сумке при любой операции, однако, с учётом имеющихся в нашем исследовании данных, минимально инвазивные операции в меньшей степени оказывали влияние на состояние поджелудочной железы в сравнении с традиционными операциями: панкреонекроз развился после 5 (4,2 %) традиционных операций и не возникал после минимально инвазивных эзофагэктомий. Полностью противоположно воздействие на мембранозную часть трахеи при минимально инвазивных вмешательствах: высокая частота перфорации мембраны и фибринозно-гнойного трахеобронхита в послеоперационном периоде связывается с электротравмой и нарушением кровоснабжения указанной зоны при эзофагэктомии, выполненной торакоскопически. Возросшее количество случаев хилоторакса в период внедрения минимально инвазивных технологий совпадает с началом применения систематического подхода к лимфодиссекции с обязательной резекцией грудного лимфатического протока в едином блоке с пищеводом и перевязкой проксимальной и дистальной культей протока. При 7 (6,8 %) полностью минимально инвазивных эзофагэктомиях происходило повреждение мембранозной части трахеи и бронхов (интраоперационно и в послеоперационном периоде), и лишь при 1 (2,0 %) гибридной минимально инвазивной операции и 1 (0,8 %) традиционных вмешательствах.

Следует отметить, что данные осложнения развились на этапе внедрения технологии минимально инвазивных вмешательств (50 операций). Также следует иметь в виду, что отличия частот возникновения рассматриваемых в данном разделе осложнений между группами традиционных, полностью минимально инвазивных и гибридных минимально инвазивных операций значимы лишь при однофакторном анализе. В разделе 3.5 рассмотрены модели многофакторного анализа для панкреонекроза, перфорации мембранозной части трахеи и бронхов, хилоторакса, в которых значимо влияющих факторов на их частоту возникновения не выявлено.

3.3.5 Прочие осложнения

После традиционных операций статистически достоверно чаще случались психические нарушения ($p < 0,05$). В частоте возникновения осложнений, не рассмотренных в предыдущих разделах, взаимных влияний и закономерных отличий между группами традиционных операций, полностью минимально инвазивных эзофагэктомий и гибридных минимально инвазивных эзофагэктомий не выявлено ($p > 0,05$). Ознакомиться с ними возможно в разделе 3.3.2 (рисунок 3-29 - рисунок 3-31, таблица 3-6 - таблица 3-7).

3.4 Послеоперационная летальность

Послеоперационная летальность после традиционных операций составила 13,3 %, после полностью минимально инвазивных операций — 12,6 %, после гибридных минимально инвазивных операций — 8,5 %, в целом для всех минимально инвазивных операций послеоперационная летальность составила 11,0 % (рисунок 3-38).

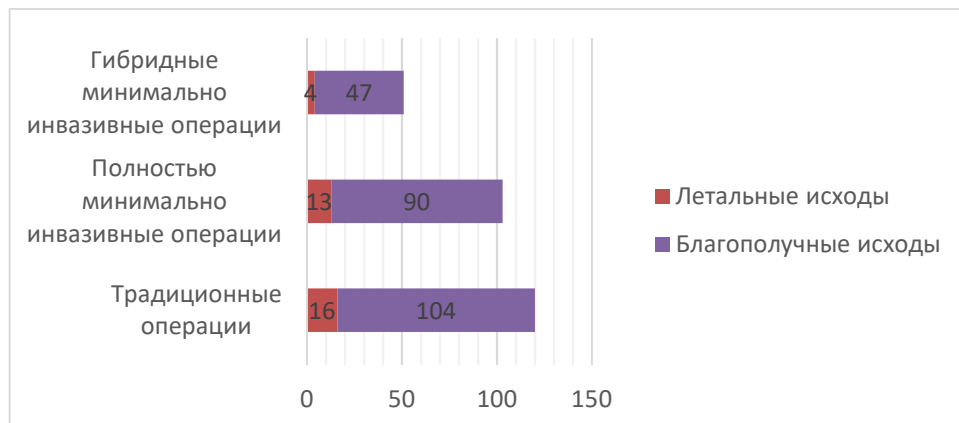


Рисунок 3-38 — Сравнение послеоперационной летальности.

В структуре летальности преобладали несостоятельность эзофагогастроанастомоза и шва желудочного стебля. В структуре гибридных минимально инвазивных операций летальность от несостоятельности анастомоза составила 2 из 4 (50,0 %), что явилось 3,9 % от всех операций, выполненных данным способом. Соответствующие показатели для полностью минимально инвазивных операций — 7 из 13 (53,8 %) и 6,8 %; для традиционных эзофагэктомий — 6 из 16 (37,5 %) и 5,0 % (рисунок 3-39, таблица 3-10 - таблица 3-11).



Рисунок 3-39 — Сравнение структуры послеоперационной летальности.

Таблица 3-10 — Оценка влияния факторов на послеоперационную летальность, критерий К. Pearson.

Фактор	χ^2	Степени свободы	p
Вариант операции	1,491	2	0,475
Несостоятельность анастомоза и шва желудочного стебля, плеврит, медиастинит, сепсис	46,326	1	0,000
Перфорация мембранозной части трахеи и бронхов, пневмоторакс	19,871	1	0,000
Панкреонекроз	3,199	1	0,074
Пневмония, трахеобронхит	54,910	1	0,000
Кардиологические осложнения	131,238	1	0,000
Тромбоэмболия лёгочной артерии, тромбоз вен нижних конечностей	19,712	1	0,000

Таблица 3-11 — Сравнение абсолютной и относительной частоты причин послеоперационной летальности в зависимости от типа операции.

Тип операции	Традиционная эзофагэктомия			Полностью минимально инвазивная эзофагэктомия			Гибридная минимально инвазивная эзофагэктомия			Все типы операций			p
	Абс., шт.	Отн., % (от данного типа операции)	Отн., % (от всех типов операций)	Абс., шт.	Отн., % (от данного типа операции)	Отн., % (от всех типов операций)	Абс., шт.	Отн., % (от данного типа операции)	Отн., % (от всех типов операций)	Абс., шт.	Отн., % (от данного типа операции)	Отн., % (от всех типов операций)	
Несостоятельность анастомоза и шва желудочного стебля, плеврит, медиастинит, сепсис	6	5,0	40,0	7	6,8	46,7	2	3,9	13,3	15	5,5	100	>0,05
Перфорация мембранозной части трахеи и бронхов, пневмоторакс	0	0,0	0,0	1	1,0	100	0	0,0	0,0	1	0,4	100	>0,05
Панкреонекроз	2	1,7	100	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	2	0,7	100	>0,05
Пневмония, трахеобронхит	6	5,0	54,5	4	3,9	36,4	1	2,0	9,1	11	4,0	100	>0,05
Кардиологические осложнения	2	1,7	67	1	1,0	33,3	0	0,0	0,0	3	1,1	100	>0,05
Тромбоэмболия лёгочной артерии, тромбоз вен нижних конечностей	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	1	2,0	100	1	0,4	100	>0,05
Всего летальных осложнений	16	13,3	48,5	13	12,6	39,4	4	7,8	12,1	33	12,0	100	>0,05
Общее количество операций данного типа	120	43,80		103	37,59		51	18,61		274	100		

Следует понимать, что сама по себе несостоятельность не являлась фактором, приводящим к летальному исходу. Во-первых, при сопоставлении структуры послеоперационных осложнений (рисунок 3-29) и структуры послеоперационной летальности (рисунок 3-39) очевидно, что при своевременном выявлении и адекватном ведении пациента далеко не каждый случай несостоятельности вёл к неблагоприятному исходу.

Во-вторых, анализируя клинические данные, сопоставляя секционный материал, возможно констатировать, что истечение содержимого желудочно-кишечного тракта за его пределы являлось пусковым фактором в развитии пневмонии и гнойно-септических осложнений, которые потенцировали вероятность неблагоприятного исхода. Представленные на рисунке данные по несостоятельности как причине летальности — 6 (40,0 %) случаев в структуре традиционных операций, 7 (46,7 %) случаев в структуре полностью минимально инвазивных операций и 2 (13,3 %) в структуре гибридных минимально инвазивных операций — имели

пневмонию и сепсис в качестве ведущей причины в танатогенезе, иными словами, каждый случай несостоятельности, приведший к летальному исходу, сопровождался пневмонией (100 %). При патолого-анатомическом исследовании в 60 % случаев летальности, первопричиной которых являлась несостоятельность, механическое воздействие на сформированные эзофагогастроанастомоз и шов желудочного стебля (гидрокомпрессия, зондирование) не выявляло дефектов в указанных зонах, а в плевральной полости, средостении, пространствах шеи не было признаков сохраняющегося до момента летального исхода поступления содержимого желудочно-кишечного тракта. Однофакторный анализ подтверждает статистическую значимость влияния пневмонии на послеоперационную летальность ($p < 0,01$).

Летальность от развившейся несостоятельности и связанной с ней пневмонии при локализации анастомоза в плевральной полости оказалась выше — 9 (56,3 %), чем при расположении анастомоза на шее — 6 (28,6 %) ($p < 0,05$). При этом способ проведения желудочного стебля не влиял на частоту летальности при несостоятельности анастомоза на шее: 2 случая летальности произошло при внутриплевральном расположении трансплантата и 4 случая — при загрудинном расположении желудочного стебля (рисунок 3-40). Суммарно несостоятельность с летальным исходом при размещении трансплантата в заднем средостении произошла в 11 из 25 (44,0 %) случаях (учтены случаи проведения трансплантата в заднем средостении как при размещении анастомоза в плевральной полости, так и при его размещении на шее), тогда как при расположении трансплантата в переднем средостении летальный исход по причине несостоятельности случился в 4 из 8 (50,0 %) случаев. При этом учитывая техническое исполнение эзофагэктомии и пластики пищевода желудочным стеблем, то есть связь факторов — уровня формирования анастомоза, ширины желудочного стебля и его локализации — статистической значимости различий всех приведённых здесь показателей летальности от несостоятельности не получено ($p > 0,05$) (таблица 3-12 - таблица 3-13).

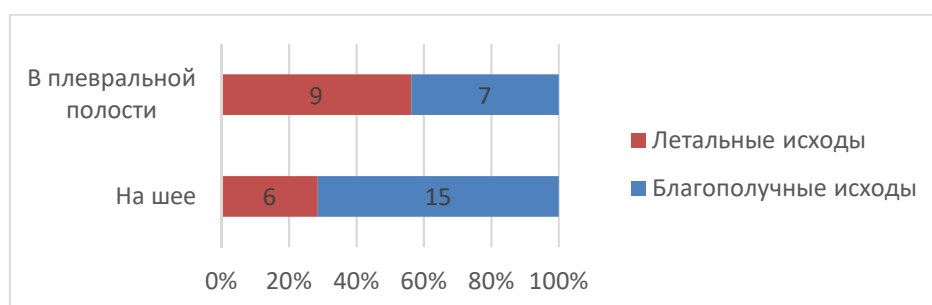


Рисунок 3-40 — Сравнение летальности в зависимости от локализации анастомоза.

Таблица 3-12 — Оценка влияния факторов на частоту летальности от несостоятельности, критерий К. Pearson.

Фактор	χ^2	Степени свободы	p
Вариант операции	1,491	2	0,475
Способ формирования анастомоза	0,791	2	0,852
Уровень формирования анастомоза	13,588	2	0,018
Тип желудочного стебля	0,067	2	0,967
Локализация желудочного стебля	0,336	2	0,846

Таблица 3-13 — Сравнение абсолютной и относительной частоты несостоятельности с летальным исходом в зависимости от варианта операции, способа и уровня формирования анастомоза, типа и локализации желудочного стебля.

Тип операции	Традиционная эзофагэктомия			Полностью минимально инвазивная эзофагэктомия			Гибридная минимально инвазивная эзофагэктомия			Общее количество по типу операции		Общее количество по способу или уровню формирования		Общее количество по способу, уровню, типу или локализации	p
	Абс., шт.	Отн., % (от данного типа операции)	Отн., % (от всех вариантов)	Абс., шт.	Отн., % (от данного типа операции)	Отн., % (от всех вариантов)	Абс., шт.	Отн., % (от данного типа операции)	Отн., % (от всех вариантов)	Отн., % (от всех типов операций)	Абс., шт.	Отн., % (от всех вариантов)			
Летальность от несостоятельности в зависимости от способа формирования анастомоза															>0,05
Несостоятельность при всех способах при данном типе операции	6	5,00	2,19	7	6,79	2,55	2	3,92	0,73	13,50	15	5,47	274		
Ручной	3	2,50	2,17	0	0,00	0,00	1	1,96	0,72	1,46	4	2,90	138		
Аппаратный	2	1,67	1,92	5	4,85	4,81	1	1,96	0,96	2,92	8	7,69	104		
Комбинированный	1	0,83	3,13	2	1,94	6,25	0	0,00	0,00	1,09	3	9,38	32		
Летальность от несостоятельности в зависимости от уровня формирования анастомоза															<0,05
Несостоятельность при всех уровнях при данном типе операции	6	5,00	2,19	7	6,79	2,55	2	3,92	0,73	13,50	15	5,47	274		
McKeown	1	0,83	1,15	4	3,88	4,60	1	1,96	1,15	2,19	6	6,90	87		
Lewis	5	4,17	2,75	3	2,91	1,65	1	1,96	0,55	3,28	9	4,95	182		
Turner	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00	—	—	—	0,00	0	0,00	5		
Летальность от несостоятельности в зависимости от типа желудочного стебля															>0,05
Несостоятельность при всех типах желудочного стебля при данном типе операции	6	5,00	2,19	7	6,80	2,55	2	0,00	0,73	12,04	15	5,47	274		
Узкий желудочный стебель	2	1,67	1,48	6	5,83	4,44	0	0,00	0,00	2,92	8	5,93	135		
Широкий желудочный стебель	4	3,33	2,88	1	0,97	0,72	2	0,00	1,44	2,55	7	5,04	139		
Летальность от несостоятельности в зависимости от локализации желудочного стебля															>0,05
Несостоятельность при всех локализациях желудочного стебля при данном типе операции	6	5,00	2,19	7	6,79	2,55	2	3,92	0,73	13,50	15	5,47	274		
Переднее средостение	1	0,83	1,49	2	1,94	2,99	1	1,96	1,49	1,46	4	5,97	67		
Заднее средостение	5	4,17	2,42	5	4,85	2,42	1	1,96	0,48	4,01	11	5,31	207		

Тип операции	Традиционная эзофагэктомия			Полностью минимально инвазивная эзофагэктомия			Гибридная минимально инвазивная эзофагэктомия			Общее количество по типу операции		Общее количество по способу или уровню формирования		Общее количество по способу, уровню, типу или локализации	p
	Абс., шт.	Отн., % (от данного типа операции)	Отн., % (от всех вариантов)	Абс., шт.	Отн., % (от данного типа операции)	Отн., % (от всех вариантов)	Абс., шт.	Отн., % (от данного типа операции)	Отн., % (от всех вариантов)	Отн., % (от всех типов операций)	Абс., шт.	Отн., % (от всех вариантов)			
Общее количество операций данного типа	120	43,80	103	37,59	51	18,61	100	274	100	274					

Сочетание несостоятельности и пневмонии в нашем исследовании приводили к летальному исходу не в 100 % случаев. Среди благополучных исходов при локализации анастомоза на шее сочетание несостоятельности и пневмонии имелось у 10 (66,7 %) пациентов, и только у 5 (33,3 %) больных пневмония не развивалась; при внутригрудной локализации анастомоза частота рассматриваемых событий зарегистрирована соответственно у 4 (57,1 %) и 3 (42,9 %) пациентов.

Значимым фактором, влияющим на эффективность контроля и лечения пневмонии и септических осложнений, являлся штамм возбудителя инфекционных осложнений и спектр его чувствительности к антибиотикам. Во всех случаях к летальным исходам приводили полирезистентные штаммы *Klebsiella pneumoniae* (27,8 %), *Acinetobacter baumannii* / *haemolyticus* (22,2 %), *Pseudomonas aeruginosa* (16,7 %), *Staphylococcus epidermidis* (19,4 %), *Staphylococcus aureus* (16,7 %), *Staphylococcus haemolyticus* (16,7 %), *Enterococcus faecalis* (13,9 %), *Enterococcus faecium* (8,3 %), *Bulkholderia* (P.) *cepacia* (8,3 %), *Enterobacter cloacae* (5,6 %), *Enterobacter aerogenes* (5,6 %), *Stenotrophomonas* (X.) *maltophilia* (5,6 %), *Cedecea lapagei* (2,8 %), *Leminorella* sp. (2,8 %), *Staphylococcus hominis* (2,8 %), *Staphylococcus cohnii-cohnii* (2,8 %), *Empedobacter* (F.) *brevis* (2,8 %), *Staphylococcus xylosus* (2,8 %), *Citrobacter freundii* complex (2,8 %).

Противоречивы результаты попыток установить связь срока выявления несостоятельности и факта летального исхода по комплексу данных 274 эзофагэктомий, поскольку более поздний срок регистрации случая несостоятельности может быть трактован двояко: 1) несостоятельность, которая происходит позже, имеет более благоприятный прогноз; 2) несостоятельность,

выявленная поздно, имеет менее благоприятный прогноз. В клинических случаях с летальным исходом несостоятельность в плевральной полости регистрировалась в период от 1 до 23 суток (медиана и мода — на 2 сутки), на шее — в период от 1 до 17 суток (медиана — 9,5 суток, мода — на 13 сутки). Однако, в послеоперационном периоде с благоприятным исходом несостоятельность в плевральной полости выявлялась в период от 7 до 17 суток (медиана и мода — 14 суток), а на шее — в период от 3 до 14 суток (медиана и мода — 8 суток).

Несмотря на меньшее количество летальных исходов от несостоятельности в группе гибридных минимально инвазивных операций в сравнении с группами полностью минимально инвазивной эзофагэктомии и традиционной эзофагэктомии, относительный показатель несостоятельности в структуре летальности при гибридных эзофагэктомиях близок по значению к аналогичному показателю в других сравниваемых группах, что находит подтверждение в виде отсутствия статистической значимости отличий ($p > 0,05$).

Аналогичный результат статистического сравнения исследуемых групп ($p > 0,05$) получается и с другими причинами летального исхода, которые являлись самостоятельными осложнениями, и их развитие происходило при отсутствии проблемы в анастомозе и шве желудочного стебля.

Не установлено достоверной связи летальности с вариантом эзофагэктомии, способом формирования анастомоза, шириной желудочного стебля, программой неоадьювантной терапии, перфорации мембранозной части трахеи и бронхов, панкреонекрозом, кардиологическими осложнениями, тромбоэмболическими осложнениями ($p > 0,05$).

3.5 Многофакторный анализ ближайших послеоперационных осложнений и послеоперационной летальности

Исследовано взаимное влияние следующих факторов: пола, возраста, гистологического типа опухоли, локализации опухоли, размера опухоли в длину до неоадьювантного лечения и после него, программы неоадьювантного лечения, факта полного ответа на неоадьювантное лечение, стадии заболевания в соответствии с классификациями AJCC TNM 7 и JES JCEC 10, вариантов оперативного вмешательства, торакального и абдоминального доступов, факта конверсии при

эндоскопических вмешательствах, ширины желудочного стебля, локализации анастомоза, способа его формирования, объёма лимфодиссекции, количества удалённых и метастатических лимфатических узлов, качества резекции с характеристикой края резекции, продолжительности оперативного вмешательства, продолжительности пребывания и факт повторного возвращения в отделение реанимации и интенсивной терапии, продолжительности пребывания в стационаре, факта наличия осложнений (интраоперационных, послеоперационных, отдалённых), факта наличия осложнений (интраоперационного кровотечения, несостоятельности анастомоза и шва желудочного стебля, лёгочных осложнений, сердечно-сосудистых осложнений, раневой инфекции — формирования наружного свища, бронхоэзофагеального свища, хилоторакса), время регистрации ведущего осложнения, факта послеоперационной летальности. Исследуемый фактор включался в модель в качестве зависимой переменной, а остальные факторы — в качестве независимых переменных (ковариат).

При оценке ведущих и наиболее значимых осложнений в послеоперационном периоде логистическая регрессия обозначила лёгочные осложнения и хилоторакс в качестве значимых послеоперационных осложнений (таблица 3-14 - таблица 3-15).

Таблица 3-14 — Универсальные критерии коэффициентов модели: логистическая регрессия для определения факторов, связанных с послеоперационными осложнениями.

Шаг	χ^2	Степени свободы	<i>p</i>
34	173,073	2	0,000

Таблица 3-15 — Переменные в уравнении: логистическая регрессия для определения факторов, связанных с послеоперационными осложнениями.

Фактор	В	Среднеквадратичная ошибка	Степени свободы	<i>p</i>	exp (В)	95 % доверительный интервал exp (В)	
						Нижняя граница	Верхняя граница
Лёгочные осложнения	4,634	0,617	1	0,000	102,936	30,687	345,284
Хилоторакс	2,203	0,867	1	0,011	9,052	1,653	49,559

Многофакторная модель для несостоятельности анастомоза и желудочного стебля описывает её связь с развитием лёгочных осложнений (пневмонии, трахеобронхита), сердечно-сосудистых осложнений; комплекс факторов значимо увеличивал частоту летальных исходов (таблица 3-16 - таблица 3-17).

Таблица 3-16 — Универсальные критерии коэффициентов модели: логистическая регрессия для определения факторов, связанных с несостоятельностью.

Шаг	χ^2	Степени свободы	p
34	96,263	3	0,000

Таблица 3-17 — Переменные в уравнении: логистическая регрессия для определения факторов, связанных с несостоятельностью.

Фактор	В	Среднеквадратичная ошибка	Степени свободы	p	exp (В)	95 % доверительный интервал exp (В)	
						Нижняя граница	Верхняя граница
Лёгочные осложнения	1,494	0,586	1	0,011	4,453	1,411	14,057
Сердечно-сосудистые осложнения	-1,891	0,863	1	0,028	0,151	0,028	0,819
Послеоперационная летальность	3,154	0,879	1	0,000	23,425	4,187	131,070

Логистическая регрессия подтверждает влияние несостоятельности на развитие пневмонии в послеоперационном периоде и их решающую роль при совместном воздействии в исходе послеоперационного периода.

В дальнейшем оценена взаимосвязь факторов, влияющих на частоту возникновения лёгочных осложнений после эзофагэктомии — так же использован метод логистической регрессии. В качестве зависимой переменной выбраны лёгочные осложнения, в качестве независимых переменных (ковариат) включены те же факторы, что и при анализе комплекса факторов, определяющих частоту несостоятельности. Получена модель, определившая несостоятельность, сердечно-сосудистые осложнения, пол, интраоперационные осложнения и реанимационный койко-день как значимые факторы, связанные с лёгочными осложнениями (таблица 3-18 - таблица 3-19).

Таблица 3-18 — Универсальные критерии коэффициентов модели: логистическая регрессия для определения факторов, связанных с лёгочными осложнениями.

Шаг	χ^2	Степени свободы	p
34	122,657	5	0,000

Таблица 3-19 — Переменные в уравнении: логистическая регрессия для определения факторов, связанных с лёгочными осложнениями.

Фактор	В	Среднеквадратичная ошибка	Степени свободы	p	exp (В)	95 % доверительный интервал exp (В)	
						Нижняя граница	Верхняя граница
Несостоятельность	2,193	0,487	1	0,000	8,963	3,454	23,261
Сердечно-сосудистые осложнения	3,266	0,677	1	0,000	26,206	6,947	98,860
Пол	-0,896	0,404	1	0,026	0,408	0,185	0,901
Интраоперационные осложнения	-2,264	1,116	1	0,043	0,104	0,012	0,927

Фактор	В	Среднеквадратичная ошибка	Степени свободы	р	exp (В)	95 % доверительный интервал exp (В)	
						Нижняя граница	Верхняя граница
Продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии	0,148	0,037	1	0,000	23,425	1,078	1,246

Данная модель вновь указала на значимость взаимодействия двух факторов — несостоятельности и пневмонии. Зависимость частоты лёгочных осложнений от пола (увеличение среди мужского пола) является, скорее всего, следствием факта преобладания мужского пола в структуре популяции больных раком пищевода.

Стабильность и значимость двух уже представленных моделей, в которых зависимыми переменными приняты несостоятельность или лёгочные осложнения, подтверждается моделью многофакторного анализа с послеоперационной летальностью в качестве зависимой переменной. Логистическая регрессия построена с теми же независимыми переменными, что вводились в модели для оценки несостоятельности и лёгочных осложнений (таблица 3-20 - таблица 3-21).

Таблица 3-20 — Универсальные критерии коэффициентов модели: логистическая регрессия для определения факторов, связанных с послеоперационной летальностью.

Шаг	χ^2	Степени свободы	р
34	133,521	4	0,000

Таблица 3-21 — Переменные в уравнении: логистическая регрессия для определения факторов, связанных с послеоперационной летальностью.

Фактор	В	Среднеквадратичная ошибка	Степени свободы	р	exp (В)	95 % доверительный интервал exp (В)	
						Нижняя граница	Верхняя граница
Несостоятельность	2,913	0,779	1	0,000	18,419	4,002	84,761
Лёгочные осложнения	2,311	0,870	1	0,008	10,082	1,831	55,505
Сердечно-сосудистые осложнения	3,811	0,706	1	0,000	45,194	11,332	180,239
Возраст	0,078	0,039	1	0,046	1,081	1,001	1,166

Модель значимо связывает послеоперационную летальность с несостоятельностью, лёгочными и сердечно-сосудистыми осложнениями и возрастом пациентов.

Перфорация мембранозной части трахеи и бронхов, увеличение частоты которой при однофакторном анализе было значимым для эзофагэктомии, выполняемой торакоскопически, при многофакторном анализе не показала значимой зависимости от варианта оперативного вмешательства. При этом её влияние на увеличение послеоперационного койко-дня и послеоперационную летальность

неоспоримо. Спектр независимых переменных совпадал с включёнными в ранее представленные модели (таблица 3-22 - таблица 3-23).

Таблица 3-22 — Универсальные критерии коэффициентов модели: логистическая регрессия для определения факторов, связанных с перфорацией мембранозной части трахеи и бронхов.

Шаг	χ^2	Степени свободы	p
34	17,617	2	0,000

Таблица 3-23 — Переменные в уравнении: логистическая регрессия для определения факторов, связанных с перфорацией мембранозной части трахеи и бронхов.

Фактор	В	Среднеквадратичная ошибка	Степени свободы	p	exp (В)	95 % доверительный интервал exp (В)	
						Нижняя граница	Верхняя граница
Послеоперационный койко-день	0,029	0,011	1	0,011	1,029	1,006	1,052
Послеоперационная летальность	2,664	0,715	1	0,000	14,348	3,531	58,302

Логистическая регрессия, построенная для хилоторакса и панкреонекроза как осложнений раннего послеоперационного периода, не только не показала значимой зависимости от варианта оперативного вмешательства, но и не выявила каких-либо других факторов, влияющих на частоту их возникновения ($p > 0,05$).

ГЛАВА 4. ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПИЩЕВОДА С ПРИМЕНЕНИЕМ МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

4.1 Однофакторный и многофакторный анализ отдалённых осложнений

Отдалённые осложнения, развившиеся в разные сроки после тридцатидневного раннего послеоперационного периода, зарегистрированы у 28 пациентов. Доброкачественная стриктура области анастомоза развилась у 13 (5,4 %) пациентов, моторно-эвакуаторные нарушения — у 11 (4,6 %), диафрагмальные грыжи — в 3 (1,2 %) клинических случаев, воспаление в области анастомоза возникло у 2 (0,8 %) больных. Отдалённые осложнения после гибридных минимально инвазивных эзофагэктомий развились в 14,9 % случаев, после полностью минимально инвазивных эзофагэктомий — в 25,6 %, после традиционных операций — в 13,5 % (рисунок 4-1, таблица 4-1 - таблица 4-2).

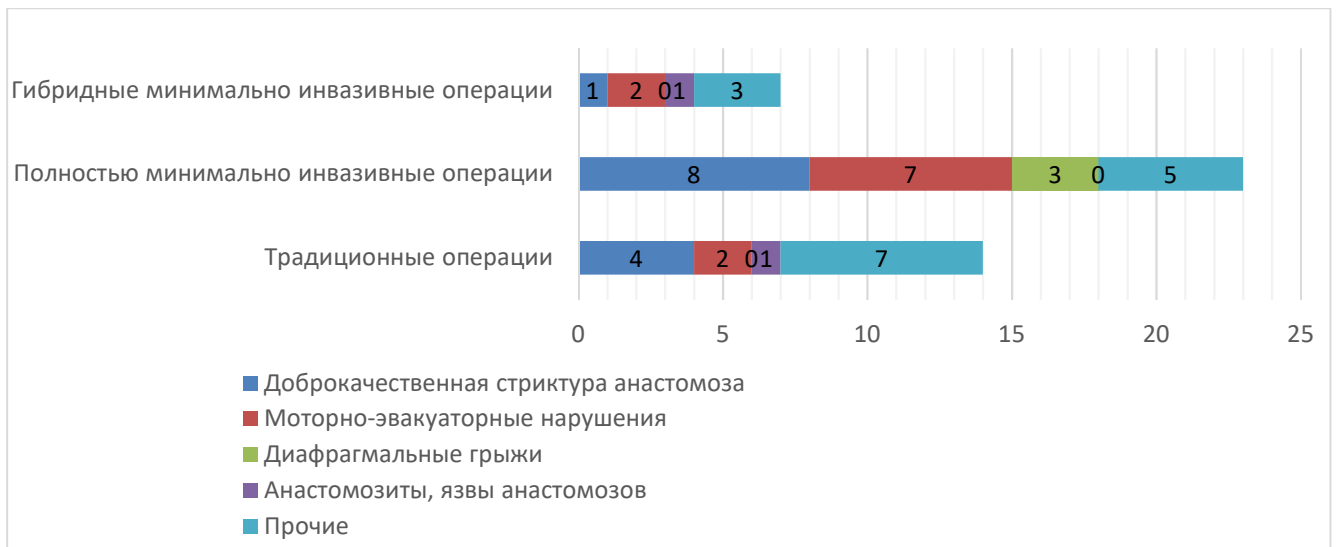


Рисунок 4-1 — Сравнение структуры отдалённых осложнений.

Таблица 4-1 — Оценка влияния варианта операции на частоту послеоперационных осложнений, критерий К. Pearson.

Фактор	χ^2	Степени свободы	<i>p</i>
Доброкачественная стриктура анастомоза	3,627	2	0,163
Моторно-эвакуаторные нарушения	2,996	2	0,224
Диафрагмальные грыжи	5,166	2	0,076
Анастомозиты, язвы анастомозов	1,959	2	0,376

Таблица 4-2 — Сравнение абсолютной и относительной частоты отдалённых осложнений в зависимости от типа операции.

Тип операции	Традиционная эзофагэктомия			Полностью минимально инвазивная эзофагэктомия			Гибридная минимально инвазивная эзофагэктомия			Все типы операций			p
	Абс., шт.	Отн., % (от данного типа операции)	Отн., % (от всех типов операций)	Абс., шт.	Отн., % (от данного типа операции)	Отн., % (от всех типов операций)	Абс., шт.	Отн., % (от данного типа операции)	Отн., % (от всех типов операций)	Абс., шт.	Отн., % (от данного типа операции)	Отн., % (от всех типов операций)	
Доброкачественная стриктура анастомоза	4	3,8	30,8	8	8,9	61,5	1	2,1	7,7	13	5,4	100	<0,01
Моторно-эвакуаторные нарушения	2	1,9	18,2	7	7,8	63,6	2	4,3	18,2	11	4,6	100	<0,01
Диафрагмальные грыжи	0	0,0	0,0	3	3,3	100	0	0,0	0,0	3	1,2	100	<0,01
Анастомозиты, язвы анастомозов	1	1,0	50,0	0	0,0	0,0	1	2,1	50,0	2	0,8	100	>0,05
Прочие осложнения	7	6,7	46,7	5	5,6	33,33	3	6,4	20,0	15	6,2	100	<0,05
Всего отдалённых осложнений	14	13,5	31,8	23	25,6	52,3	7	14,9	15,9	44	18,3	100	<0,05
Общее количество операций данного типа	104	43,15		90	37,34		47	19,50		241	100		

При однофакторном анализе выявлена зависимость количества отдалённых осложнений от варианта операции: статистически значимо больше отдалённые осложнения возникали после полностью минимально инвазивных операций ($p < 0,01$). Для уточнения гипотезы влияния циркулярного аппаратного шва, использовавшегося на этапе внедрения методики, на это обстоятельство и риск несостоятельности анастомозирования с последующей стриктурой предпринят многовариантный анализ.

В модель для многофакторного анализа отдалённых осложнений включены пол, возраст, программа неоадьювантного лечения, факт полного ответа на неоадьювантное лечение, вариант оперативного вмешательства, торакального и абдоминального доступов, ширина желудочного стебля, локализация анастомоза, способ его формирования, объём лимфодиссекции, количество удалённых и метастатических лимфатических узлов, факт наличия осложнений в послеоперационном периоде (несостоятельность анастомоза и шва желудочного стебля, лёгочные осложнения, сердечно-сосудистые осложнения, раневая инфекция — формирование наружного свища, бронхоэзофагеальный свищ), время регистрации ведущего осложнения в раннем послеоперационном периоде. Исследуемый фактор

включался в модель в качестве зависимой переменной, а остальные факторы — в качестве независимых переменных (ковариат).

Увеличение частоты развития доброкачественной стриктуры анастомоза в отдалённом периоде показало зависимость от факта несостоятельности в послеоперационном периоде, при этом тип шва — ручной или циркулярный степлерный — равновероятно влияли на развитие рубцовой стриктуры в исходе несостоятельности, также равновероятно диаметры степлеров 21 мм или 25 мм становились причинами сужения в области анастомоза ($p > 0,05$) (таблица 4-3 - таблица 4-4).

Таблица 4-3 — Универсальные критерии коэффициентов модели: логистическая регрессия для определения факторов, связанных с развитием доброкачественной стриктуры анастомоза.

Шаг	χ^2	Степени свободы	p
17	7,593	1	0,006

Таблица 4-4 — Переменные в уравнении: логистическая регрессия для определения факторов, связанных с развитием доброкачественной стриктуры анастомоза.

Фактор	В	Среднеквадратичная ошибка	Степени свободы	p	exp (В)	95 % доверительный интервал exp (В)	
						Нижняя граница	Верхняя граница
Несостоятельность	1,707	0,585	1	0,004	5,510	1,750	17,352

В частоте возникновения других отдалённых осложнений различий между группами, выделенными в зависимости от варианта выполненной операции, не выявлено ($p > 0,05$).

4.2 Общая и безрецидивная выживаемость

Несмотря на отсутствие статистически достоверных различий при полном сравнении общей выживаемости в группах, выделенных в зависимости от варианта операции ($p > 0,05$), выявлена тенденция к увеличению выживаемости в группах гибридной минимально инвазивной эзофагэктомии и полностью минимально инвазивной эзофагэктомии, а медиана выживаемости при полностью минимально инвазивной эзофагэктомии составила 35 месяцев, превысив в 2 раза данный показатель в группе традиционных операций (таблица 4-5 - таблица 4-6, таблица 4-35, рисунок 4-2). Эти различия при отсутствии статистической достоверности могут быть объяснены меньшим количеством пациентов в группах минимально инвазивных операций, прошедших трёхлетний и пятилетний периоды наблюдения, в сравнении с

группой традиционных операций. С другой стороны, вследствие ретроспективного характера включения пациентов в группу традиционных операций, в ней содержится большее количество цензурированных наблюдений, что влияет на поведение соответствующей кривой выживаемости на графике. Также на результаты выживаемости могли оказать влияние недооценка стадии в ретроспективном клиническом материале вследствие меньшего числа удалённых лимфатических узлов и проведение индукционной химиолучевой терапии в проспективном сегменте клинического исследования. Тем не менее, при вынужденном допущении разнородности исследуемых групп — большего количества ранних форм рака пищевода (I-II стадии) в группе традиционных вмешательств — имеющаяся тенденция при продолженном наблюдении может стать свидетельством онкологической адекватности использования минимально инвазивных технологий в хирургии рака пищевода.

Таблица 4-5 — Парные и полное сравнения общей выживаемости в зависимости от варианта оперативного вмешательства.

Вариант сравнения	Метод	χ^2	Степени свободы	<i>p</i>
Гибридная минимально инвазивная эзофагэктомия и полностью минимально инвазивная эзофагэктомия	Log Rank (Mantel-Cox)	0,182	1	0,670
Гибридная минимально инвазивная эзофагэктомия и традиционная эзофагэктомия		0,680	1	0,410
Полностью минимально инвазивная эзофагэктомия и традиционная эзофагэктомия		4,218	1	0,040
Все		2,663	1	0,103

Таблица 4-6 — Средние значения и медианы для времени выживания: общая выживаемость в зависимости от варианта оперативного вмешательства.

Вариант операции	Среднее значение				Медиана			
	Оценка	Стандартная ошибка	95 % доверительный интервал		Оценка	Стандартная ошибка	95 % доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница			Нижняя граница	Верхняя граница
Гибридная минимально инвазивная эзофагэктомия	30,922	4,823	21,469	40,374	23,000	—	—	—
Полностью минимально инвазивная эзофагэктомия	34,831	3,154	28,649	41,014	35,000	—	—	—
Традиционная эзофагэктомия	32,999	3,991	25,177	40,822	17,000	2,536	12,030	21,970
Все	39,136	3,652	31,978	46,295	21,000	3,226	14,677	27,323

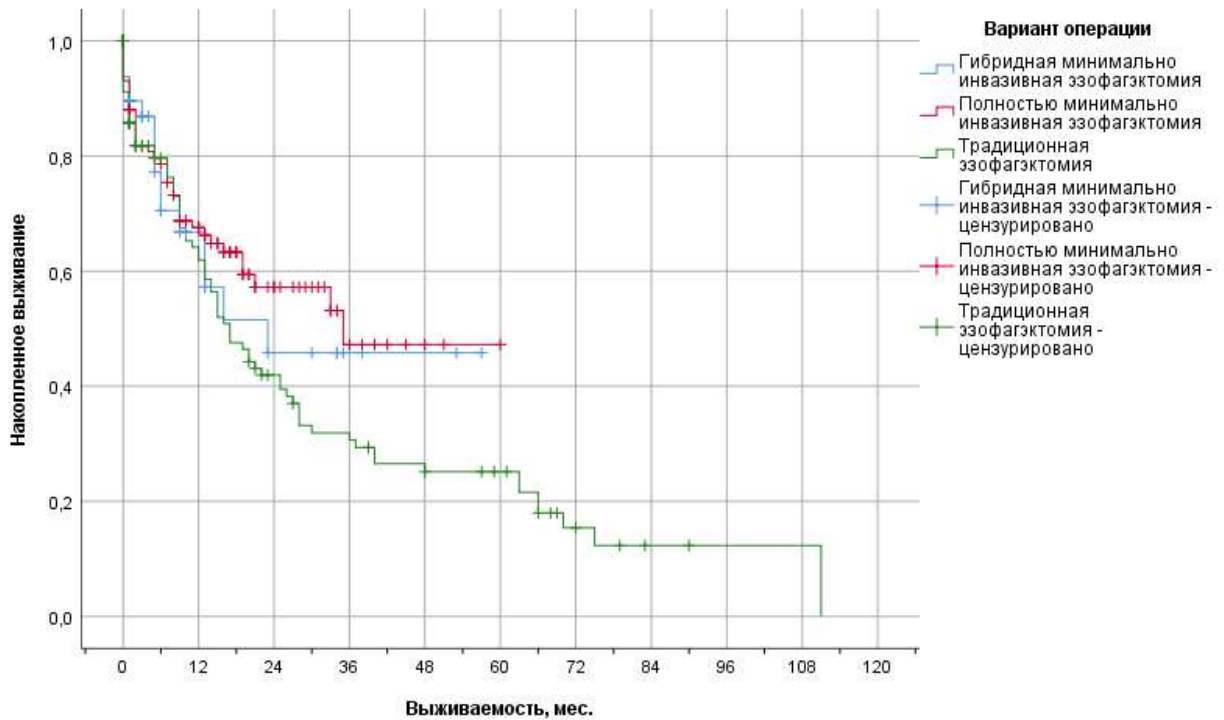


Рисунок 4-2 — Сравнение общей выживаемости в зависимости от варианта оперативного вмешательства.

Между исследуемыми группами не выявлено различий в безрецидивной выживаемости в зависимости от варианта операции ($p > 0,05$) (таблица 4-7 - таблица 4-8, таблица 4-35, рисунок 4-3).

Таблица 4-7 — Парные и полное сравнения безрецидивной выживаемости в зависимости от варианта оперативного вмешательства.

Вариант сравнения	Метод	χ^2	Степени свободы	p
Гибридная минимально инвазивная эзофагэктомия и полностью минимально инвазивная эзофагэктомия	Log Rank (Mantel-Cox)	0,691	1	0,406
Гибридная минимально инвазивная эзофагэктомия и традиционная эзофагэктомия		0,383	1	0,536
Полностью минимально инвазивная эзофагэктомия и традиционная эзофагэктомия		0,030	1	0,862
Все		0,164	1	0,686

Таблица 4-8 — Средние значения и медианы для времени выживания: безрецидивная выживаемость в зависимости от варианта оперативного вмешательства.

Вариант операции	Среднее значение				Медиана			
	Оценка	Стандартная ошибка	95 % доверительный интервал		Оценка	Стандартная ошибка	95 % доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница			Нижняя граница	Верхняя граница
Гибридная минимально инвазивная эзофагэктомия	33,811	5,452	23,124	44,497	—	—	—	—
Полностью минимально инвазивная эзофагэктомия	38,423	3,277	32,000	44,846	—	—	—	—
Традиционная эзофагэктомия	53,851	6,449	41,210	66,492	28,000	7,877	12,562	43,438
Все	56,299	5,046	46,409	66,189	30,000	12,187	6,113	53,887

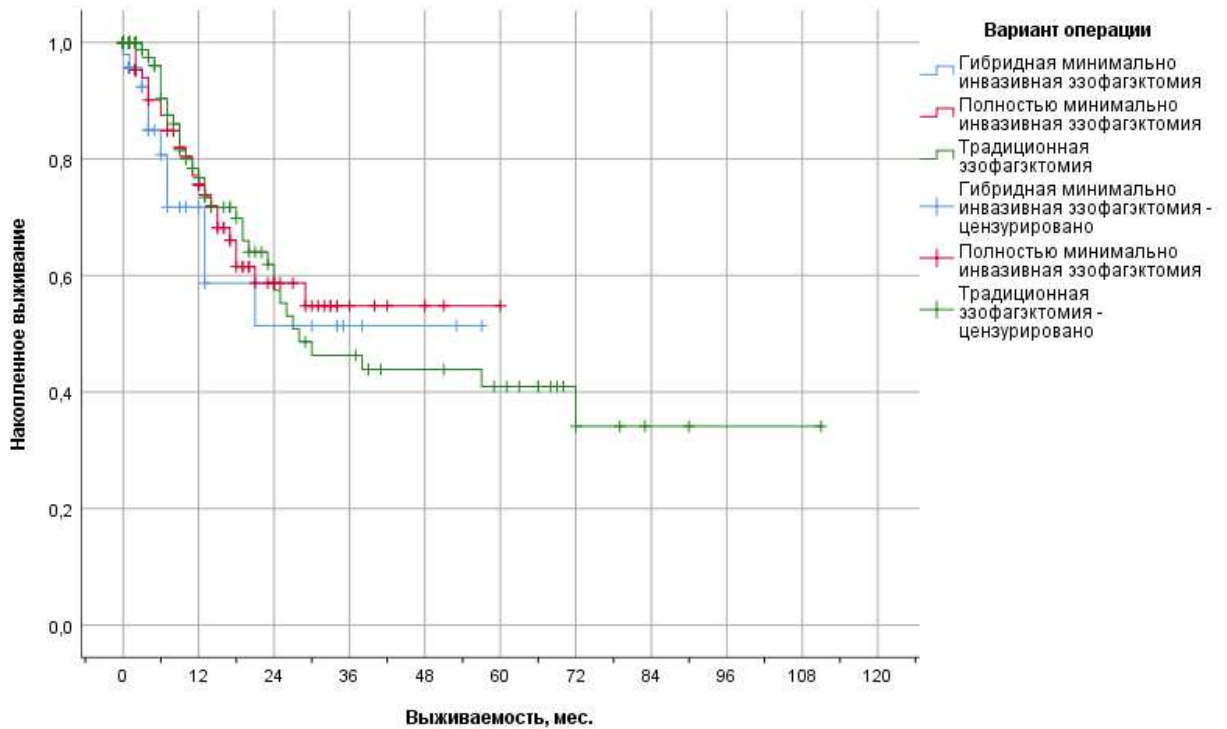


Рисунок 4-3 — Сравнение безрецидивной выживаемости в зависимости от варианта оперативного вмешательства.

Таким образом, независимо от варианта оперативного вмешательства рецидив рака пищевода происходил в соизмеримый по времени период, однако пациенты группы минимально инвазивных эзофагэктомий проживали с метастазами дольше.

Гистологическая структура опухоли также не влияла на общую и безрецидивную выживаемость ($p > 0,05$) (таблица 4-9 - таблица 4-13, таблица 4-35, рисунок 4-4 - рисунок 4-5).

Таблица 4-9 — Парные и полное сравнения общей выживаемости в зависимости от гистологического типа опухоли.

Вариант сравнения	Метод	χ^2	Степени свободы	p
Плоскоклеточный рак и аденокарцинома	Log Rank (Mantel-Cox)	0,314	1	0,575
Плоскоклеточный рак и другой тип		0,351	1	0,554
Аденокарцинома и другой тип		0,021	1	0,885
Все		0,449	1	0,369

Таблица 4-10 — Средние значения и медианы для времени выживания: общая выживаемость в зависимости от гистологического типа опухоли.

Гистологический тип опухоли	Среднее значение				Медиана			
	Оценка	Стандартная ошибка	95 % доверительный интервал		Оценка	Стандартная ошибка	95 % доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница			Нижняя граница	Верхняя граница
Плоскоклеточный рак	38,924	3,880	31,319	46,529	20,000	3,733	12,683	27,317
Аденокарцинома	36,566	6,526	23,775	49,356	30,000	8,556	13,231	46,769
Другой тип	26,462	5,905	14,889	38,034	—	—	—	—
Все	39,136	3,652	31,978	46,295	21,000	3,226	14,677	27,323

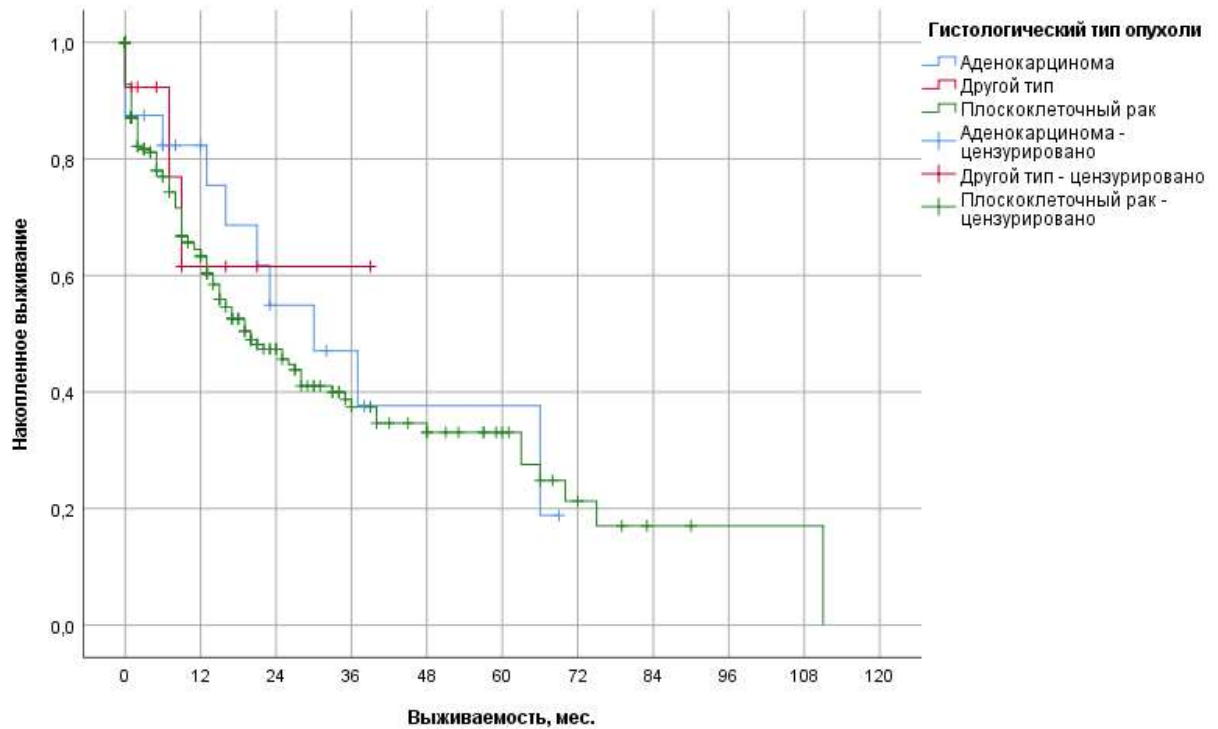


Рисунок 4-4 — Сравнение общей выживаемости в зависимости от гистологического типа опухоли.

Таблица 4-11 — Парные и полное сравнения безрецидивной выживаемости в зависимости от гистологического типа опухоли.

Вариант сравнения	Метод	χ^2	Степени свободы	<i>p</i>
Плоскоклеточный рак и аденокарцинома	Log Rank (Mantel-Cox)	0,216	1	0,642
Плоскоклеточный рак и другой тип		0,408	1	0,523
Аденокарцинома и другой тип		2,229	1	0,135
Все		0,073	1	0,787

Таблица 4-12 — Средние значения и медианы для времени выживания: безрецидивная выживаемость в зависимости от гистологического типа опухоли.

Гистологический тип опухоли	Среднее значение				Медиана			
	Оценка	Стандартная ошибка	95 % доверительный интервал		Оценка	Стандартная ошибка	95 % доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница			Нижняя граница	Верхняя граница
Плоскоклеточный рак	57,280	5,341	46,812	67,747	38,000	14,204	10,159	65,841
Аденокарцинома	42,674	7,573	27,831	57,516	29,000	—	—	—
Другой тип	19,400	4,910	9,776	29,024	27,000	0,000	—	—
Все	56,299	5,046	46,409	66,189	30,000	12,187	6,113	53,887

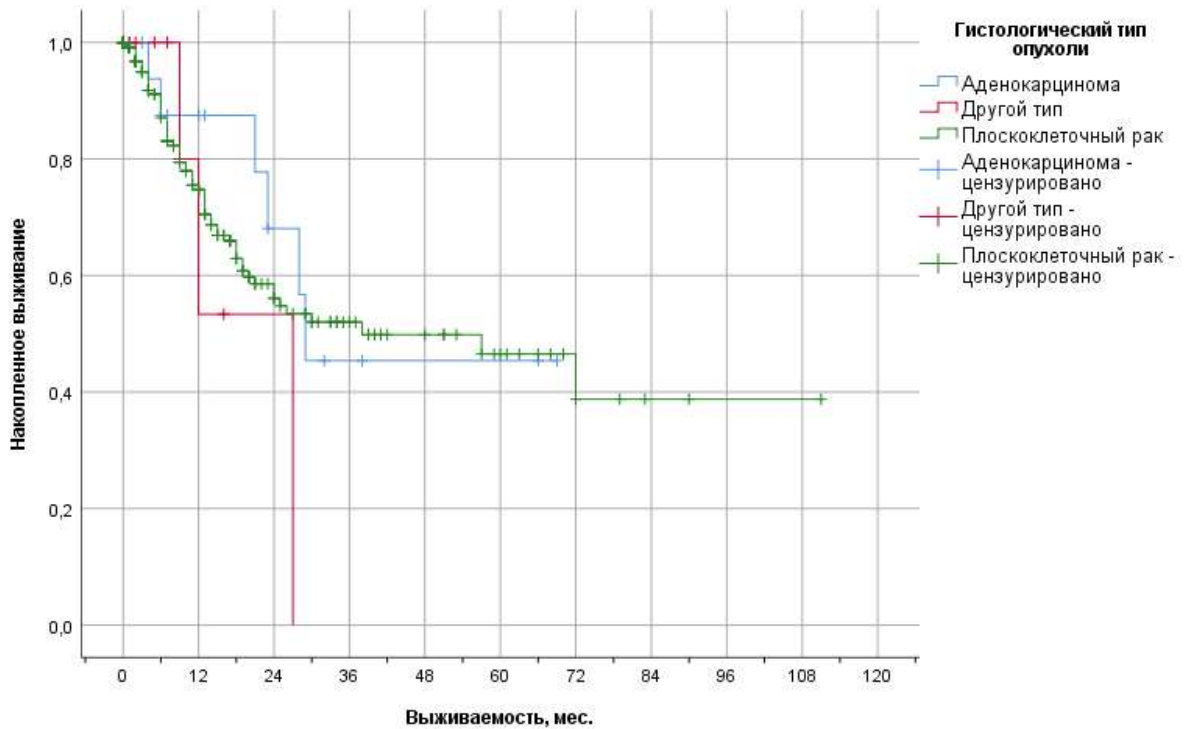


Рисунок 4-5 — Сравнение безрецидивной выживаемости в зависимости от гистологического типа опухоли.

4.3 Влияние программы неoadьювантного лечения на общую и безрецидивную выживаемость

Однофакторный анализ показал, что неoadьювантная химиолучевая терапия значительно увеличивала общую ($p < 0,01$) и безрецидивную выживаемость ($p < 0,01$) в сравнении с группой пациентов, не получивших курс неoadьювантной химиолучевой терапии. Статистически значимых различий в выживаемости при сравнении других вариантов неoadьювантного лечения не получено (таблица 4-13, таблица 4-35, рисунок 4-6 - рисунок 4-7).

Таблица 4-13 — Парные и полное сравнения общей выживаемости в зависимости от программы неoadьювантного лечения.

Вариант сравнения	Метод	χ^2	Степени свободы	p
Химиолучевая терапия и химиотерапия	Log Rank (Mantel-Cox)	0,672	1	0,413
Химиолучевая терапия и лучевая терапия		0,399	1	0,528
Химиолучевая терапия и отсутствие лечения		11,135	1	0,001
Химиотерапия и лучевая терапия		0,871	1	0,351
Химиотерапия и отсутствие лечения		1,164	1	0,281
Лучевая терапия и отсутствие лечения		2,349	1	0,125
Все		6,382	1	0,012

Таблица 4-14 — Средние значения и медианы для времени выживания: общая выживаемость в зависимости от программы неоадьювантного лечения.

Программа неоадьювантного лечения	Среднее значение				Медиана			
	Оценка	Стандартная ошибка	95 % доверительный интервал		Оценка	Стандартная ошибка	95 % доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница			Нижняя граница	Верхняя граница
Химиолучевая терапия	52,060	5,345	41,584	62,537	29,000	7,768	13,774	44,226
Химиотерапия	35,375	7,157	21,348	49,402	22,000	2,523	17,054	26,946
Лучевая терапия	46,750	14,852	17,641	75,859	23,000	16,333	0,000	55,013
Отсутствие лечения	28,927	3,738	21,600	36,255	18,000	7,253	3,784	32,216
Все	42,458	3,644	35,316	49,600	26,000	2,059	21,964	30,036

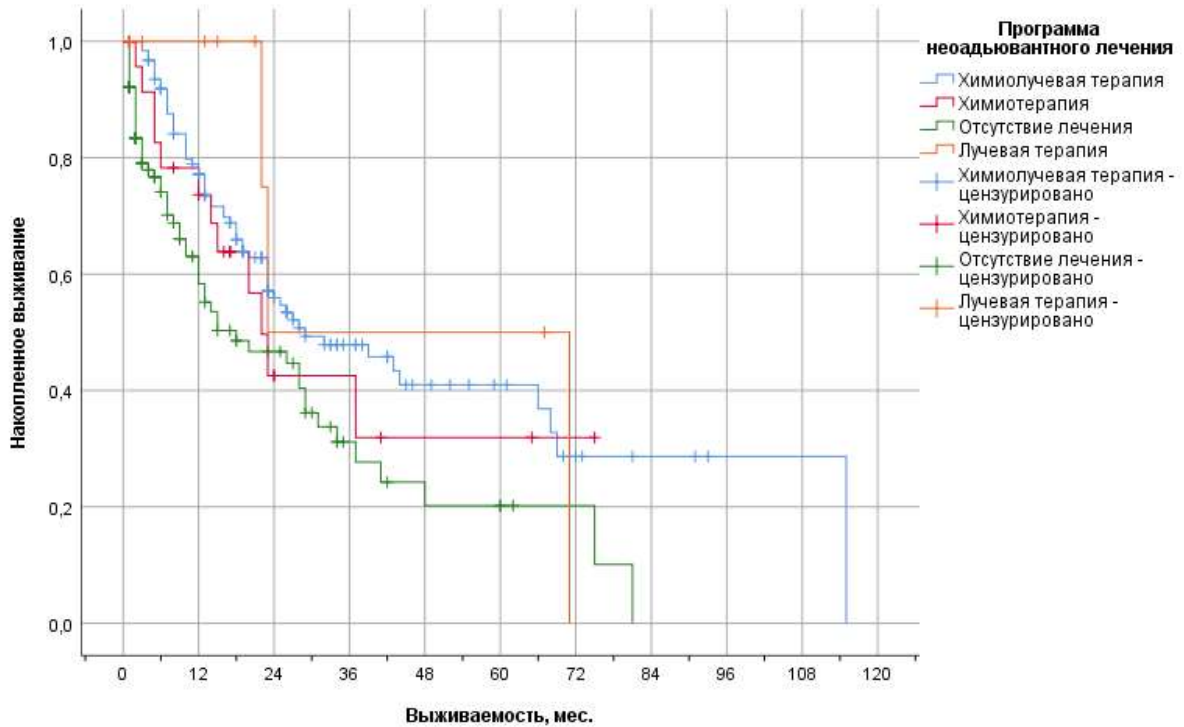


Рисунок 4-6 — Сравнение общей выживаемости в зависимости от программы неоадьювантного лечения.

Таблица 4-15 — Парные и полное сравнения безрецидивной выживаемости в зависимости от программы неоадьювантного лечения.

Вариант сравнения	Метод	χ^2	Степени свободы	p
Химиолучевая терапия и химиотерапия	Log Rank (Mantel-Cox)	3,515	1	0,061
Химиолучевая терапия и лучевая терапия		0,246	1	0,620
Химиолучевая терапия и отсутствие лечения		8,082	1	0,04
Химиотерапия и лучевая терапия		8,010	1	0,005
Химиотерапия и отсутствие лечения		0,001	1	0,981
Лучевая терапия и отсутствие лечения		0,313	1	0,576
Все		6,684	1	0,010

Таблица 4-16 — Средние значения и медианы для времени выживания: безрецидивная выживаемость в зависимости от программы неoadьювантного лечения.

Программа неoadьювантного лечения	Среднее значение				Медиана			
	Оценка	Стандартная ошибка	95 % доверительный интервал		Оценка	Стандартная ошибка	95 % доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница			Нижняя граница	Верхняя граница
Химиолучевая терапия	71,898	6,336	59,479	84,317	—	—	—	—
Химиотерапия	39,381	8,044	23,614	55,148	19,000	2,379	14,336	23,664
Лучевая терапия	42,714	10,444	22,244	63,185	43,000	17,142	9,401	76,599
Не проводилось	37,476	4,835	28,000	46,953	27,000	1,715	23,638	30,362
Все	60,133	4,850	50,627	69,639	38,000	10,683	17,061	58,939

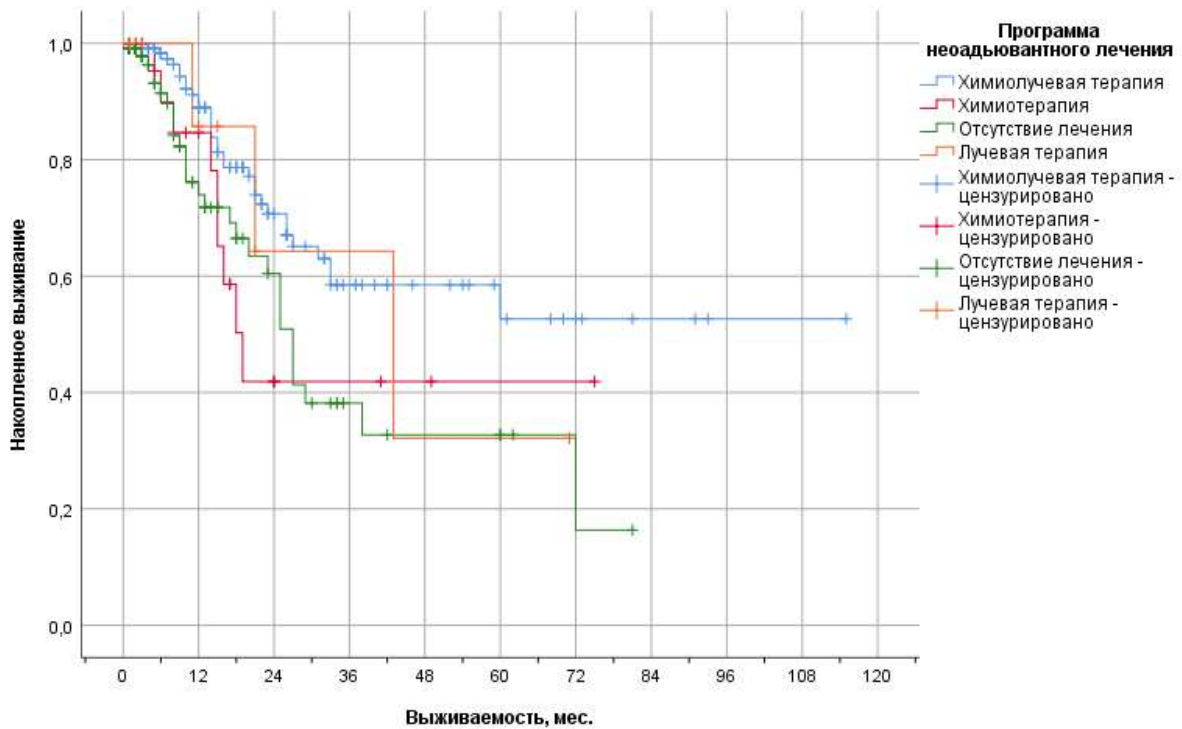


Рисунок 4-7 — Сравнение безрецидивной выживаемости в зависимости от программы неoadьювантного лечения.

4.4 Анализ общей и безрецидивной выживаемости методом регрессии D. Cox

Для оценки общей и безрецидивной выживаемости методом регрессии D. Cox использованы следующие факторы: пол, возраст, гистологический тип опухоли, локализация опухоли, размер опухоли в длину до неoadьювантного лечения и после него, программа неoadьювантного лечения, факт полного ответа на неoadьювантное лечение, стадия заболевания в соответствии с клиническими классификациями AJCC TNM 7 и JES JCEC 10 — категории T и N, варианты оперативного вмешательства, ширина желудочного стебля, локализация анастомоза, способ его формирования, объём лимфодиссекции, количество удалённых и метастатических лимфатических

узлов, качество резекции с характеристикой края резекции, продолжительность оперативного вмешательства, продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, продолжительность пребывания в стационаре, факт наличия осложнений (интраоперационных, послеоперационных, отдалённых), факт наличия осложнений (интраоперационное кровотечение, несостоятельность анастомоза и шва желудочного стебля, осложнения со стороны дыхательной системы, бронхоэзофагеальный свищ, хилоторакс), время регистрации ведущего осложнения в послеоперационном периоде. Исследуемый фактор включался в модель в качестве зависимой переменной, а остальные факторы — в качестве независимых переменных (ковариат).

4.4.1 Общая выживаемость

Регрессионная модель D. Cox устанавливает количество метастатических лимфатических узлов, осложнения со стороны дыхательной системы в послеоперационном периоде, размер первичной опухоли в длину и возраст пациентов в качестве значимых факторов, влияющих на общую выживаемость больных после эзофагэктомии (таблица 4-17 - таблица 4-18, таблица 4-35).

Таблица 4-17 — Универсальные критерии коэффициентов модели: регрессия D. Cox для определения факторов, связанных с общей выживаемостью.

-2 Log-правдоподобие	χ^2	Степени свободы	p
840,683	82,436	4	0,000

Таблица 4-18 — Переменные в уравнении: регрессия D. Cox для определения факторов, связанных с общей выживаемостью.

Фактор	B	Стандартная ошибка	Степени свободы	p	exp (B)	95 % доверительный интервал exp (B)	
						Нижняя граница	Верхняя граница
Количество метастатических лимфатических узлов	0,137	0,028	1	0,000	1,147	1,086	1,212
Лёгочные осложнения	0,834	0,215	1	0,000	2,302	1,510	3,509
Размер первичной опухоли в длину	0,010	0,004	1	0,009	1,010	1,003	1,018
Возраст	0,034	0,013	1	0,010	1,035	1,008	1,062

Общая выживаемость больше при отсутствии метастазов в лимфатических узлах, с ростом количества лимфатических узлов с метастазами — закономерно снижается (таблица 4-19 - таблица 4-20, таблица 4-35, рисунок 4-8).

Таблица 4-19 — Парные и полное сравнения общей выживаемости в зависимости от количества метастатических лимфатических узлов.

Вариант сравнения	Метод	χ^2	Степени свободы	<i>p</i>
От 7 шт. и больше и от 3 до 6 шт.	Log Rank (Mantel-Cox)	3,195	1	0,074
От 7 шт. и больше и от 1 до 2 шт.		6,213	1	0,013
От 7 шт. и больше и нет		13,833	1	0,000
От 3 до 6 шт. и от 1 до 2 шт.		1,640	1	0,200
От 3 до 6 шт. и нет		5,675	1	0,017
От 1 до 2 шт. и нет		3,045	1	0,081
Все		10,397	1	0,001

Таблица 4-20 — Средние значения и медианы для времени выживания: общая выживаемость в зависимости от количества метастатических лимфатических узлов.

Количество метастатических лимфатических узлов	Среднее значение				Медиана			
	Оценка	Стандартная ошибка	95 % доверительный интервал		Оценка	Стандартная ошибка	95 % доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница			Нижняя граница	Верхняя граница
От 7 шт. и больше	15,667	6,795	2,348	28,986	2,000	1,610	0,000	5,156
От 3 до 6 шт.	19,307	4,234	11,008	27,606	12,000	2,708	6,692	17,308
От 1 до 2 шт.	27,810	3,671	20,614	35,006	17,000	2,545	12,011	21,989
Нет	46,201	4,892	36,612	55,790	30,000	6,892	16,491	43,509
Все	39,136	3,652	31,978	46,295	21,000	3,226	14,677	27,323

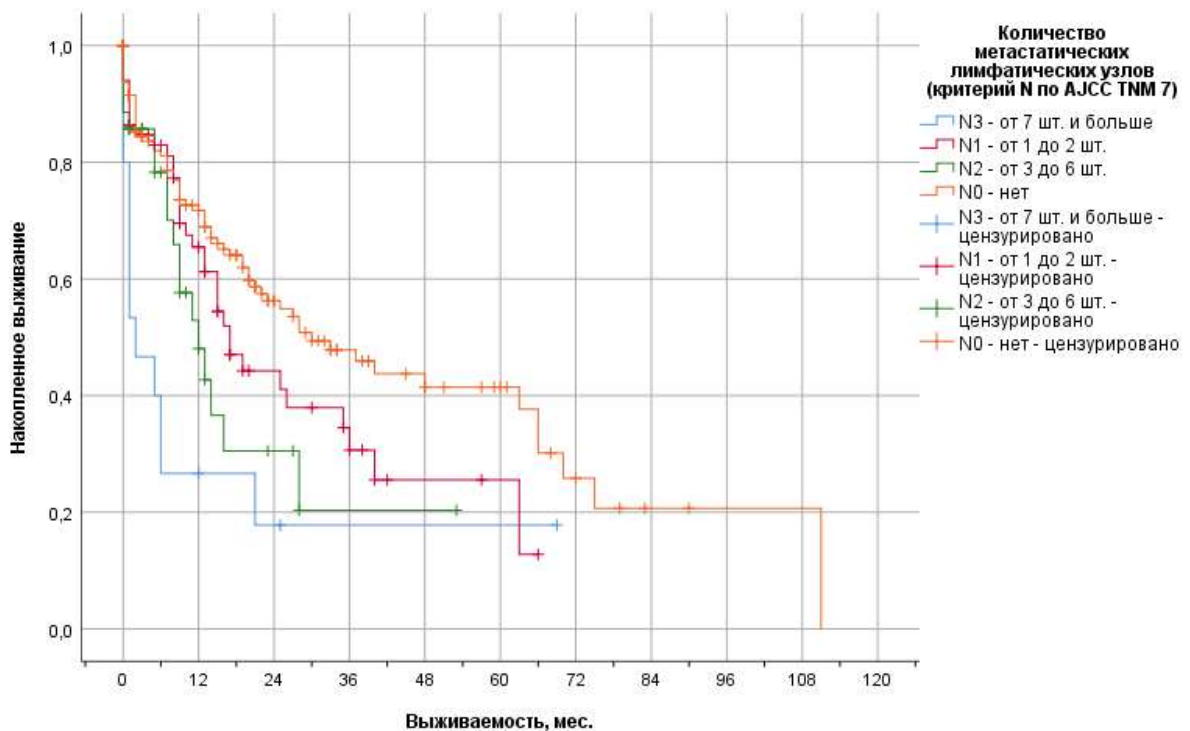


Рисунок 4-8 — Сравнение общей выживаемости в зависимости от количества метастатических лимфатических узлов.

Отсутствие осложнений со стороны дыхательной системы в послеоперационном периоде значительно увеличивает общую выживаемость (таблица 4-21 - таблица 4-22, таблица 4-35, рисунок 4-9).

Таблица 4-21 — Полное сравнение общей выживаемости в зависимости от наличия респираторных осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Вариант сравнения	Метод	χ^2	Степени свободы	p
Без осложнений и с осложнениями	Log Rank (Mantel-Cox)	28,825	1	0,000

Таблица 4-22 — Средние значения и медианы для времени выживания: общая выживаемость в зависимости от наличия респираторных осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Наличие лёгочных осложнений	Среднее значение				Медиана			
	Оценка	Стандартная ошибка	95 % доверительный интервал		Оценка	Стандартная ошибка	95 % доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница			Нижняя граница	Верхняя граница
Без осложнений	48,018	5,142	37,939	58,096	36,000	5,624	24,977	47,023
С осложнениями	23,734	3,645	16,589	30,879	11,000	2,460	6,178	15,822
Все	39,136	3,652	31,978	46,295	21,000	3,226	14,677	27,323

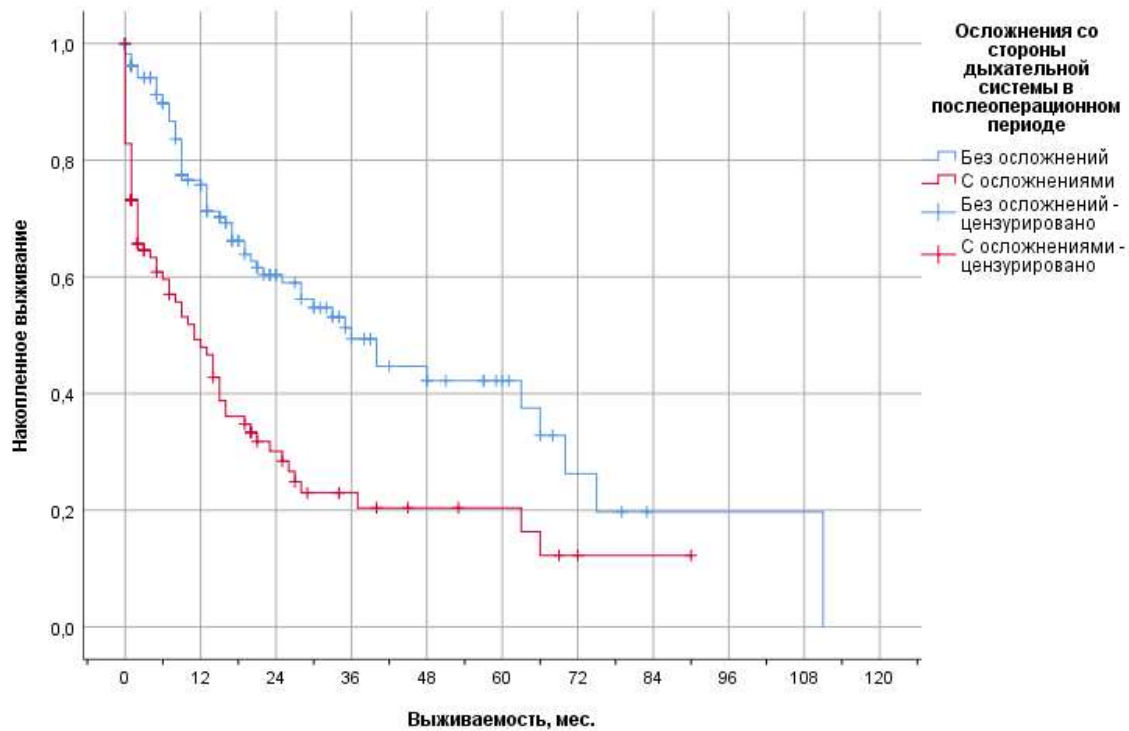


Рисунок 4-9 — Сравнение общей выживаемости в зависимости от наличия респираторных осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Общая выживаемость сокращается при большем размере опухоли в длину ($p < 0,05$). За шаг измерения размера опухоли взята величина 50 мм. Во-первых, в классификации AJCC TNM 7 [64] пищевод разделён на отделы (верхнегрудной, среднегрудной, нижнегрудной) с данным шагом, что в нашем случае позволяет соотносить размер опухоли в длину с её распространённостью в пределах одного (50 мм), двух (100 мм) или трёх отделов (150 мм) пищевода. Во-вторых, в работе Дворецкого С. Ю. [16] было показано, что размер опухоли до 50 мм является фактором, значимо определяющим меньшую частоту послеоперационных осложнений

и послеоперационной летальности. Кроме того, показатели общей выживаемости при полном сравнении получили достоверное различие в группах, выделенных на основании размеров опухоли, границей разделения которых стала величина 50 мм (таблица 4-23 - таблица 4-24, таблица 4-35, рисунок 4-10).

Таблица 4-23 — Парные и полное сравнения общей выживаемости в зависимости от размера опухоли в длину до неoadьювантного лечения.

Вариант сравнения	Метод	χ^2	Степени свободы	p
От 101 мм и больше и от 51 до 100 мм	Log Rank (Mantel-Cox)	0,585	1	0,444
От 101 мм и больше и до 50 мм		3,402	1	0,065
От 51 до 100 мм и до 50 мм		3,028	1	0,082
Все		4,485	2	0,034

Таблица 4-24 — Средние значения и медианы для времени выживания: общая выживаемость в зависимости от размера опухоли в длину до неoadьювантного лечения.

Размер опухоли в длину до неoadьювантного лечения	Среднее значение				Медиана			
	Оценка	Стандартная ошибка	95 % доверительный интервал		Оценка	Стандартная ошибка	95 % доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница			Нижняя граница	Верхняя граница
От 101 мм и больше	25,800	5,804	14,423	37,176	19,000	10,003	0,000	38,605
От 51 до 100 мм	37,155	4,109	29,101	45,209	21,000	5,209	10,791	31,209
До 50 мм	43,728	4,858	34,206	53,250	35,000	7,659	19,989	50,011
Все	39,492	3,310	33,005	45,978	25,000	5,111	14,983	35,017

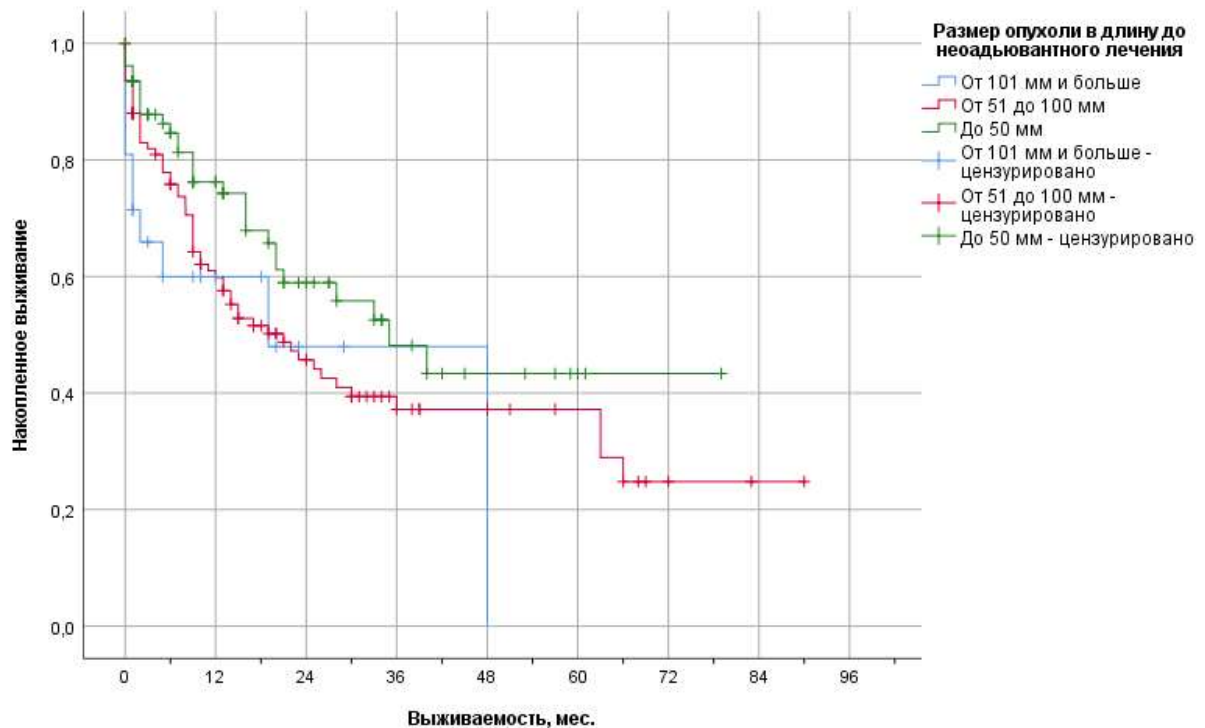


Рисунок 4-10 — Сравнение общей выживаемости в зависимости от размера опухоли в длину до неoadьювантного лечения.

Как видно из таблиц, парные сравнения выживаемости в группах, выделенных на основании длины опухоли, не показали значимых различий. Для выявления

размера опухоли, который бы значимо разделил группы по выживаемости, проведён анализ методом зависимого вычисления максимально подобранного ранг-теста для списка переменных. Среди 274 клинических случаев, взятых в текущее исследование, выделен 71 пациент, у которых по данным клинической классификации AJCC TNM 7 отсутствовали метастазы в лимфатических узлах (N0) и отдалённые метастазы (M0) (нет влияния факторов cN и cM) и размер опухоли можно было достоверно оценить. Указанным методом определено, что выживаемость статистически достоверно отличается ($p < 0,05$) в группах, границей раздела между которыми является длина опухоли 59 мм (рисунок 4-11 - рисунок 4-13).

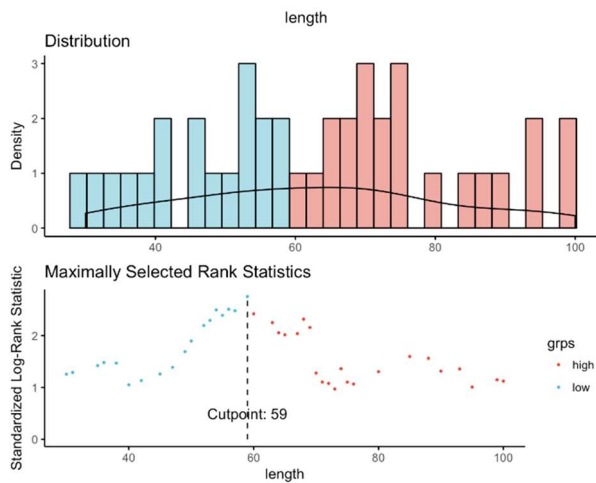


Рисунок 4-11 — Распределение размера опухоли в длину в исследуемой популяции.

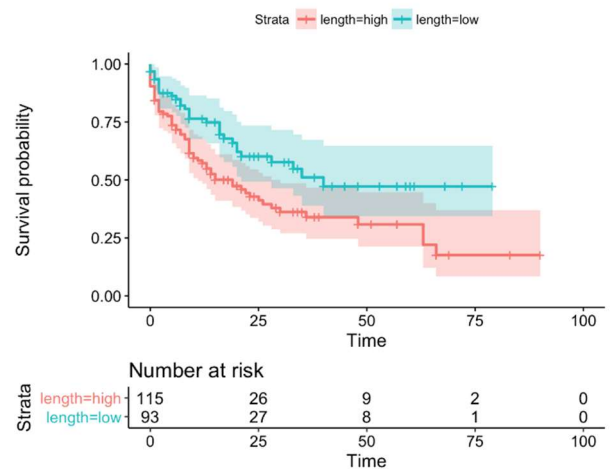


Рисунок 4-13 — Сравнение общей выживаемости в зависимости от размера опухоли в длину до неoadьювантного лечения в исследуемой популяции.

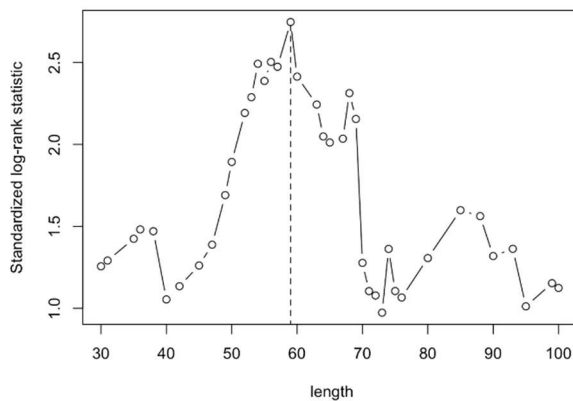


Рисунок 4-12 — Определение размера опухоли в длину, при котором значение log-rank максимально.

Статистические результаты сравнения представлены в таблицах и на рисунке (таблица 4-25 - таблица 4-26, таблица 4-35, рисунок 4-14).

Таблица 4-25 — Полное сравнение общей выживаемости в зависимости от размера опухоли в длину до неoadьювантного лечения в группах, выделенных по результату анализа методом зависимого вычисления максимально подобранного ранг-теста для списка переменных.

Вариант сравнения	Метод	χ^2	Степени свободы	p
От 60 мм и больше и до 59 мм	Log Rank (Mantel-Cox)	7,703	1	0,006

Таблица 4-26 — Средние значения и медианы для времени выживания: общая выживаемость в зависимости от размера опухоли в длину до неoadьювантного лечения в группах, выделенных по результату анализа методом зависимого вычисления максимально подобранного ранг-теста для списка переменных.

Размер опухоли в длину до неoadьювантного лечения	Среднее значение				Медиана			
	Оценка	Стандартная ошибка	95 % доверительный интервал		Оценка	Стандартная ошибка	95 % доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница			Нижняя граница	Верхняя граница
От 60 мм и больше	32,796	3,897	25,157	40,434	19,000	4,012	11,136	26,864
До 59 мм	45,646	4,428	36,967	54,326	40,000	—	—	—
Все	39,492	3,310	33,005	45,978	25,000	5,111	14,983	35,017

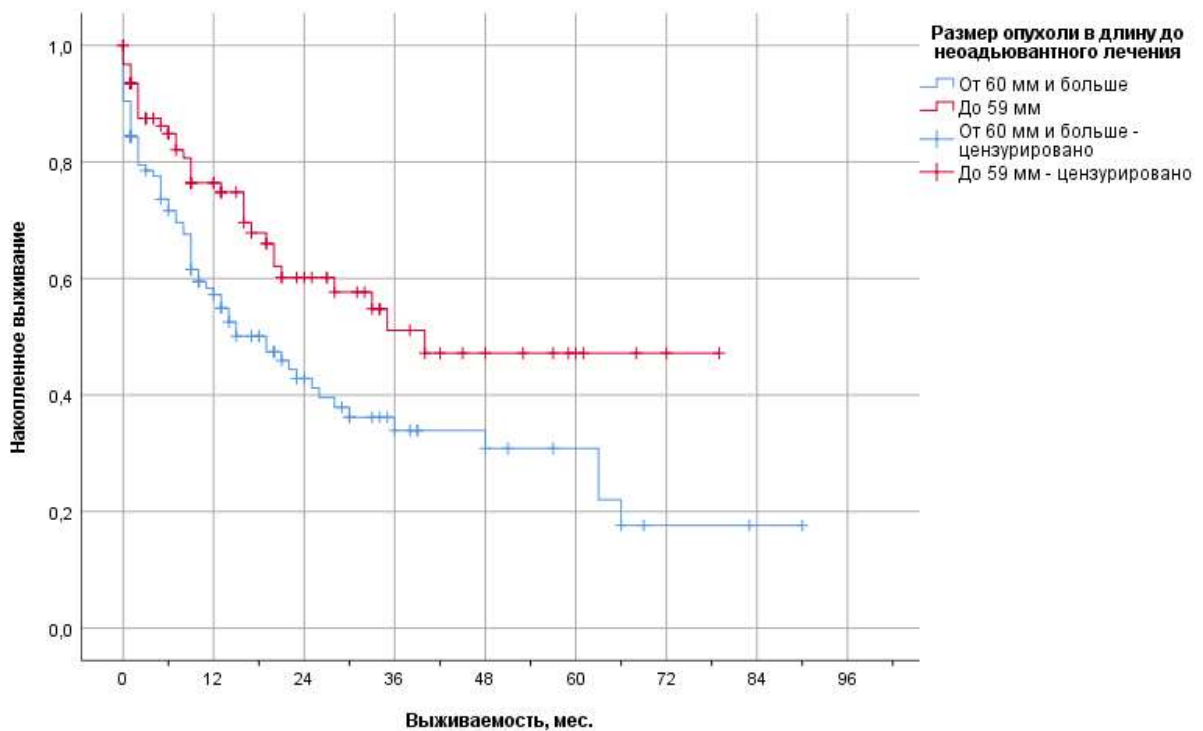


Рисунок 4-14 — Сравнение общей выживаемости в зависимости от размера опухоли в длину до неoadьювантного лечения в группах, выделенных по результату анализа методом зависимого вычисления максимально подобранного ранг-теста для списка переменных.

В соответствии с классификацией AJCC TNM 7 общепризнанным критерием стадирования по индексу T является глубина проникновения опухоли в слои пищевода, что обусловлено особенностями лимфообращения в стенке пищевода. Выявление факта влияния на общую выживаемость размера опухоли в длину ни в коем случае не должно рассматриваться как попытка оспаривания утверждённого принципа стадирования рака пищевода. Однако, также общеизвестны и трудности в оценке глубины инвазии с помощью эндоскопического (внутрипросветного)

ультразвукового исследования при распространённых формах рака пищевода и выраженной дисфагии. Для таких случаев и может быть использован такой прогностический критерий как протяжённость опухоли.

Общая выживаемость закономерно ниже с увеличением возраста. Несмотря на значимое влияние фактора возраста на общую выживаемость в многофакторной модели, различия выживаемости при сравнении групп, выделенных в зависимости от возраста, не значимы ($p > 0,05$), что связывается с малым сроком, прошедшим после оперативного вмешательства, то есть малым периодом наблюдения (таблица 4-27 - таблица 4-28, таблица 4-35, рисунок 4-15).

Таблица 4-27 — Парные и полное сравнения общей выживаемости в зависимости от возраста.

Вариант сравнения	Метод	χ^2	Степени свободы	p
Старше 60 лет и от 41 до 60 лет	Log Rank (Mantel-Cox)	2,305	1	0,129
Старше 60 лет и до 40 лет		1,104	1	0,293
От 41 до 60 лет и до 40 лет		0,436	1	0,509
Все		3,071	2	0,080

Таблица 4-28 — Средние значения и медианы для времени выживания: общая выживаемость в зависимости от возраста.

Возраст	Среднее значение				Медиана			
	Оценка	Стандартная ошибка	95 % доверительный интервал		Оценка	Стандартная ошибка	95 % доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница			Нижняя граница	Верхняя граница
Старше 60 лет	32,473	3,980	24,672	40,275	16,000	2,187	11,713	20,287
От 41 до 60 лет	41,637	4,703	32,419	50,856	28,000	4,167	19,833	36,167
До 40 лет	25,143	4,707	15,917	34,369	—	—	—	—
Все	39,136	3,652	31,978	46,295	21,000	3,226	14,677	27,323

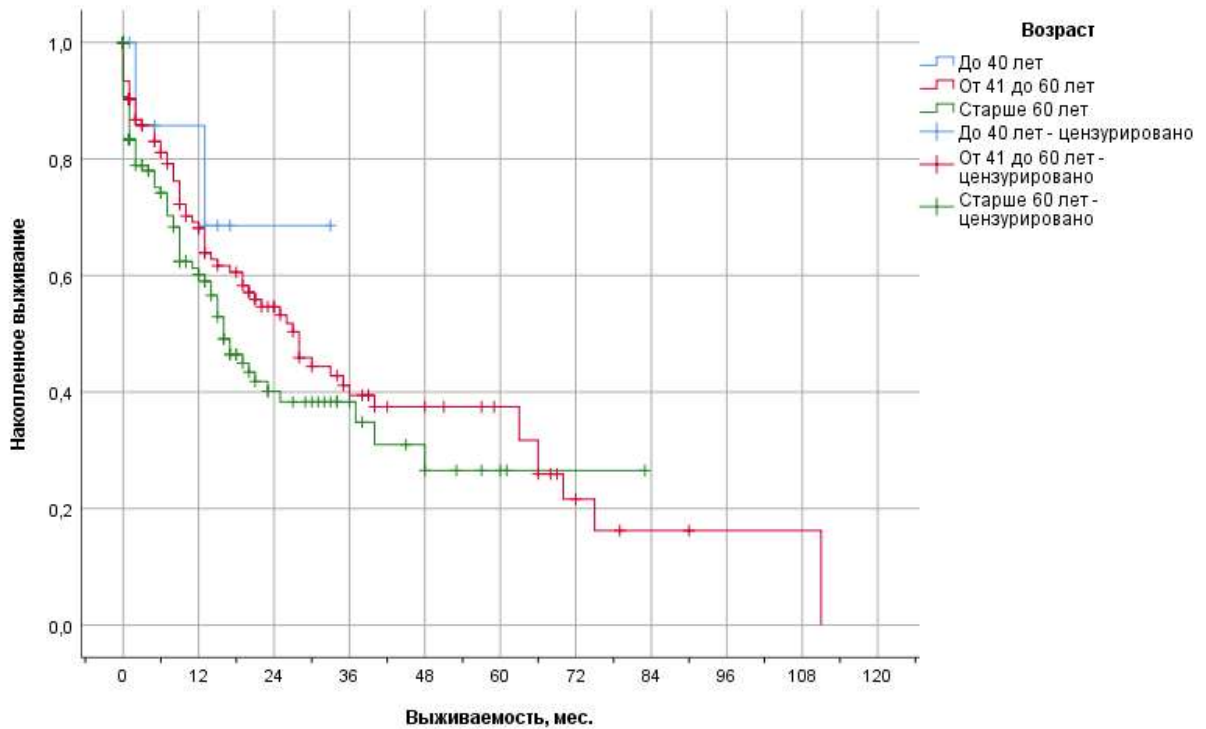


Рисунок 4-15 — Сравнение общей выживаемости в зависимости от возраста.

4.4.2 Безрецидивная выживаемость

Использование регрессионной модели D. Сох для оценки безрецидивной выживаемости в качестве значимых факторов выявило количество удалённых лимфатических узлов и количество метастатических лимфатических узлов (таблица 4-29 - таблица 4-30, таблица 4-35).

Таблица 4-29 — Универсальные критерии коэффициентов модели: регрессия D. Сох для определения факторов, связанных с безрецидивной выживаемостью.

-2 Log-правдоподобие	χ^2	Степени свободы	p
648,192	26,324	2	0,000

Таблица 4-30 — Переменные в уравнении: регрессия D. Сох для определения факторов, связанных с безрецидивной выживаемостью.

Фактор	B	Стандартная ошибка	Степени свободы	p	exp (B)	95 % доверительный интервал exp (B)	
						Нижняя граница	Верхняя граница
Количество метастатических лимфатических узлов	0,167	0,035	1	0,000	1,182	1,104	1,265
Количество удалённых лимфатических узлов	-0,035	0,014	1	0,013	0,966	0,940	0,993

Безрецидивная выживаемость больше при отсутствии метастатических лимфатических узлов и снижается с ростом количества метастатических лимфатических узлов (таблица 4-31 - таблица 4-32, таблица 4-35, рисунок 4-16).

Таблица 4-31 — Парные и полное сравнения безрецидивной выживаемости в зависимости от количества метастатических лимфатических узлов.

Вариант сравнения	Метод	χ^2	Степени свободы	<i>p</i>
От 7 шт. и больше и от 3 до 6 шт.	Log Rank (Mantel-Cox)	0,233	1	0,629
От 7 шт. и больше и от 1 до 2 шт.		0,012	1	0,913
От 7 шт. и больше и нет		1,753	1	0,186
От 3 до 6 шт. и от 1 до 2 шт.		1,613	1	0,204
От 3 до 6 шт. и нет		15,111	1	0,000
От 1 до 2 шт. и нет		8,917	1	0,003
Все		9,585	1	0,002

Таблица 4-32 — Средние значения и медианы для времени выживания: безрецидивная выживаемость в зависимости от количества метастатических лимфатических узлов.

Количество метастатических лимфатических узлов	Среднее значение				Медиана			
	Оценка	Стандартная ошибка	95 % доверительный интервал		Оценка	Стандартная ошибка	95 % доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница			Нижняя граница	Верхняя граница
От 7 шт. и больше	47,067	10,856	25,789	68,344	—	—	—	—
От 3 до 6 шт.	22,001	5,375	11,466	32,535	18,000	5,005	8,191	27,809
От 1 до 2 шт.	32,336	4,396	23,720	40,952	24,000	6,261	11,728	36,272
Нет	65,531	6,320	53,144	77,919	72,000	—	—	—
Все	56,299	5,046	46,409	66,189	30,000	12,187	6,113	53,887

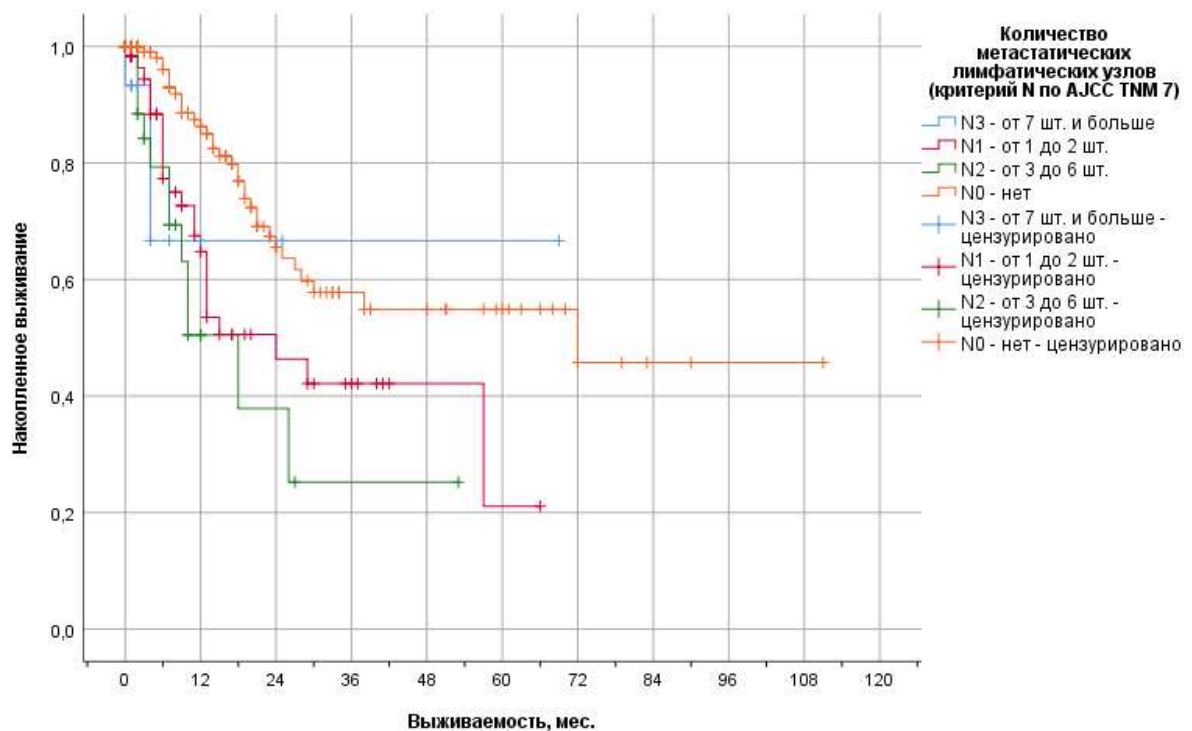


Рисунок 4-16 — Сравнение безрецидивной выживаемости в зависимости от количества метастатических лимфатических узлов.

Большее количество удалённых лимфатических узлов способствует большей выживаемости (таблица 4-33 - таблица 4-35, рисунок 4-17).

Таблица 4-33 — Парные и полное сравнения безрецидивной выживаемости в зависимости от количества удалённых лимфатических узлов.

Вариант сравнения	Метод	χ^2	Степени свободы	p
От 7 шт. и больше и от 3 до 6 шт.	Log Rank (Mantel-Cox)	2,684	1	0,101
От 7 шт. и больше и от 1 до 2 шт.		0,000	1	0,990
От 7 шт. и больше и нет		7,708	1	0,005
От 3 до 6 шт. и от 1 до 2 шт.		1,289	1	0,256
От 3 до 6 шт. и нет		1,159	1	0,282
От 1 до 2 шт. и нет		2,386	1	0,122
Все		3,932	1	0,047

Таблица 4-34 — Средние значения и медианы для времени выживания: безрецидивная выживаемость в зависимости от количества удалённых лимфатических узлов.

Количество удалённых лимфатических узлов	Среднее значение				Медиана			
	Оценка	Стандартная ошибка	95 % доверительный интервал		Оценка	Стандартная ошибка	95 % доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница			Нижняя граница	Верхняя граница
От 7 шт. и больше	66,603	5,247	56,319	76,887	—	—	—	—
От 3 до 6 шт.	26,195	5,298	15,811	36,579	19,000	3,302	12,527	25,473
От 1 до 2 шт.	48,000	24,000	0,960	95,040	24,000	—	—	—
Нет	20,637	5,476	9,904	31,371	13,000	4,096	4,972	21,028
Все	56,299	5,046	46,409	66,189	30,000	12,187	6,113	53,887

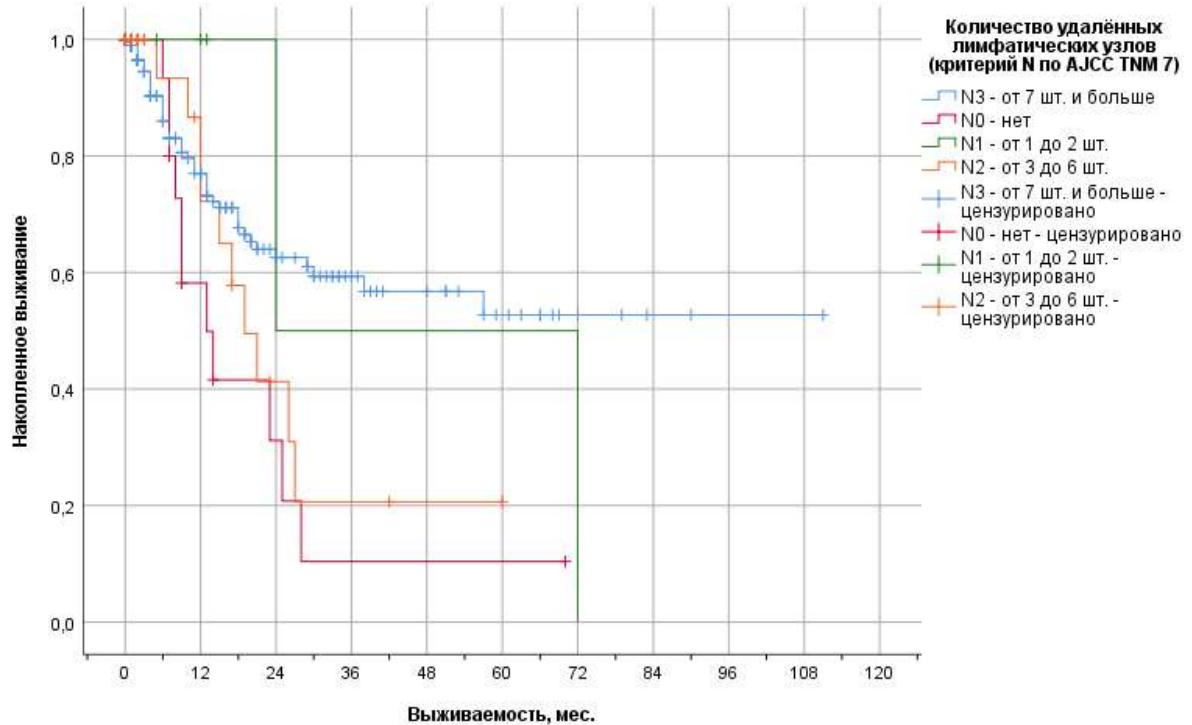


Рисунок 4-17 — Сравнение безрецидивной выживаемости в зависимости от количества удалённых лимфатических узлов.

Таблица 4-35 — Сравнение однолетней, трёхлетней и пятилетней выживаемости. Данные отсутствуют для недостигнутых сроков наблюдения и малых выборок, обозначены «—».

Группа сравнения	Срок, мес., и доля выживших, %						p
	12 месяцев		36 месяцев		60 месяцев		
	Значение	Стандартная ошибка	Значение	Стандартная ошибка	Значение	Стандартная ошибка	
Вариант оперативного вмешательства, общая выживаемость							>0,05
Гибридная минимально инвазивная эзофагэктомия	57,2	9,4	45,8	10,4	—	—	
Полностью минимально инвазивная эзофагэктомия	66,2	4,9	47,2	8,1	—	—	
Традиционная эзофагэктомия	61,9	4,9	39,5	5,1	25,2	4,8	
Вариант оперативного вмешательства, безрецидивная выживаемость							>0,05
Гибридная минимально инвазивная эзофагэктомия	71,7	8,9	51,4	11,9	—	—	
Полностью минимально инвазивная эзофагэктомия	75,6	5,1	54,8	7,3	—	—	
Традиционная эзофагэктомия	76,8	5,1	57,5	6,6	34,1	8,6	
Гистологическая структура опухоли, общая выживаемость							>0,05
Плоскоклеточный рак	63,3	3,4	37,4	4,2	27,6	5,1	
Аденокарцинома	75,5	9,9	37,6	13,3	18,8	14,9	
Другой тип	—	—	—	—	—	—	
Гистологическая структура опухоли, безрецидивная выживаемость							>0,05
Плоскоклеточный рак	74,7	3,6	49,8	5,1	38,8	8,6	
Аденокарцинома	87,5	8,3	—	—	—	—	
Другой тип	53,3	24,8	—	—	—	—	
Программа неoadьювантного лечения, общая выживаемость							<0,01
Химиолучевая терапия	77,2	3,9	45,8	5,4	36,9	6,5	
Химиотерапия	73,7	9,2	31,9	13,0	—	—	
Лучевая терапия	—	—	50,0	25,0	—	—	
Отсутствие лечения	58,3	5,5	27,7	6,5	10,1	7,9	
Программа неoadьювантного лечения, безрецидивная выживаемость							<0,01
Химиолучевая терапия	88,9	3,2	58,5	6,3	52,6	7,9	
Химиотерапия	78,1	9,8	—	—	—	—	
Лучевая терапия	85,7	13,2	32,1	25,0	—	—	
Отсутствие лечения	74,0	6,0	32,7	8,6	16,4	12,3	
Количество метастатических лимфатических узлов, общая выживаемость							<0,01
От 7 шт. и больше	26,7	11,4	—	—	—	—	
От 3 до 6 шт.	48,1	10,1	—	—	—	—	
От 1 до 2 шт.	65,5	6,4	30,7	7,6	12,8	9,9	
Нет	71,8	4,0	46,0	5,3	37,7	6,3	
Осложнения со стороны дыхательной системы в послеоперационном периоде, общая выживаемость							<0,01
Без осложнений	75,7	3,7	49,4	5,4	37,5	6,9	
С осложнениями	48,0	5,3	20,4	5,1	16,3	5,5	
Размер опухоли в длину до неoadьювантного лечения, общая выживаемость							<0,05
От 101 мм и больше	59,9	11,1	—	—	—	—	
От 51 до 100 мм	59,8	5,0	37,2	5,6	28,9	6,7	
До 50 мм	74,3	5,5	48,2	8,0	—	—	
Размер опухоли в длину до неoadьювантного лечения, общая выживаемость, по результату анализа методом независимого вычисления максимально подобранного ранг теста для списка переменных							>0,05
От 60 мм и больше	57,2	4,9	33,9	5,5	22,0	6,7	
До 59 мм	74,8	5,0	51,1	7,2	47,2	7,6	
Возраст, общая выживаемость							>0,05
Старше 60 лет	59,0	4,8	34,8	5,9	—	—	
От 41 до 60 лет	68,1	4,5	39,4	5,5	31,7	6,0	
До 40 лет	68,6	18,6	—	—	—	—	
Количество метастатических лимфатических узлов, безрецидивная выживаемость							<0,01
От 7 шт. и больше	—	—	—	—	—	—	
От 3 до 6 шт.	50,5	11,7	25,2	13,9	—	—	
От 1 до 2 шт.	64,8	7,2	—	—	—	—	
Нет	86,2	3,6	54,9	6,5	45,7	9,9	
Количество удалённых лимфатических узлов, безрецидивная выживаемость							<0,01
От 7 шт. и больше	77,0	3,6	56,8	5,4	52,7	6,4	
От 3 до 6 шт.	72,2	11,9	—	—	—	—	
От 1 до 2 шт.	50,0	35,4	—	—	—	—	
Нет	49,9	13,6	—	—	—	—	

4.5 Оценка качества жизни

Качество жизни оценивалось на всех этапах лечения. Вследствие отсутствия анкетирования пациентов в период 1995-2012 г. выполнить сравнение качества жизни после традиционных операций и минимально инвазивных невозможно. По причине малой выборки пациентов группы гибридных минимально инвазивных операций сравнить их по качеству жизни с полностью минимально инвазивными операциями на данном этапе исследования также невозможно. Представленные результаты оценки качества жизни включают группы пациентов полностью минимально инвазивных вмешательств и гибридных эзофагэктомий, исследованных на этапах до лечения, перед операцией, после операции перед выпиской из стационара, через 3, 6 и 12 месяцев по общей и пищеводной шкалам функциональной оценки терапии рака (рисунок 4-18 - рисунок 4-19).

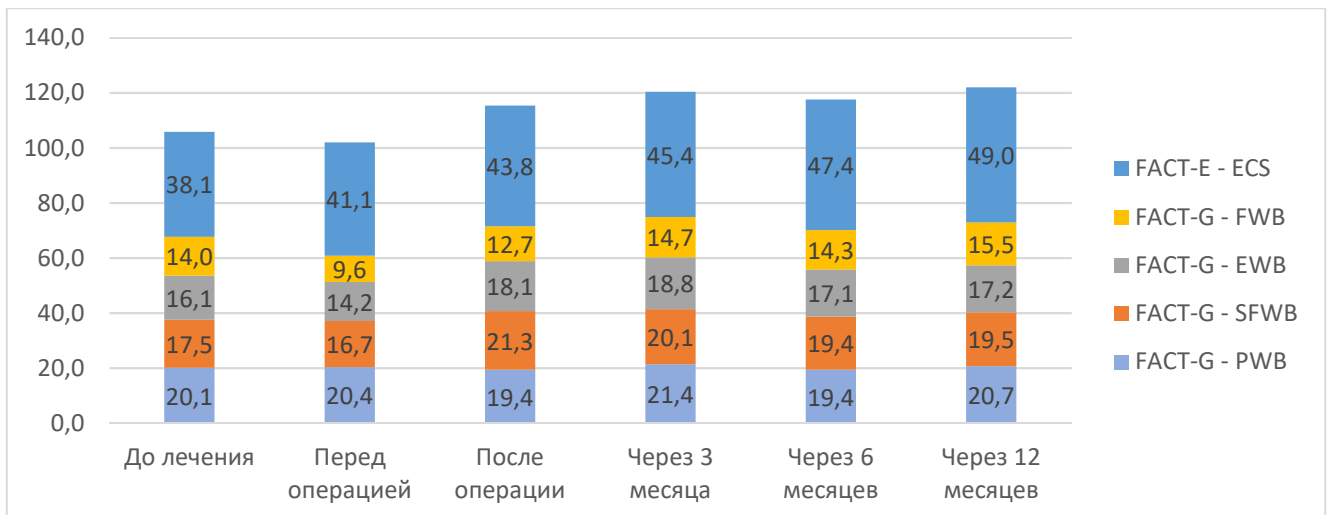


Рисунок 4-18 — Динамика качества жизни на этапах лечения и наблюдения. Часть I.

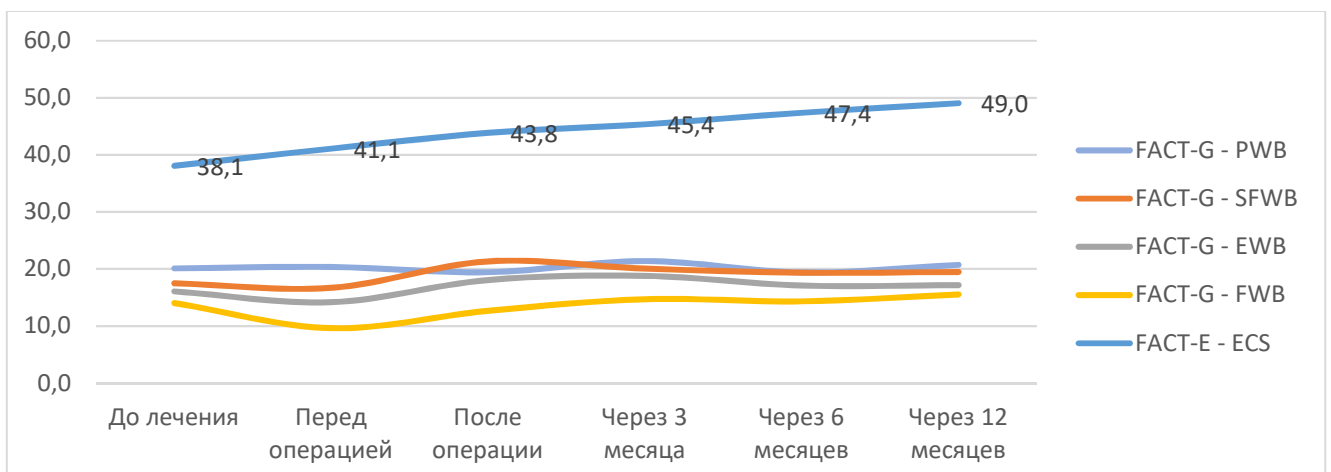


Рисунок 4-19 — Динамика качества жизни на этапах лечения и наблюдения. Часть II.

Выявлено, что выраженного влияния на физическое состояние, социальные и семейные взаимоотношения, эмоциональное благополучие и функциональное состояние выполнение минимально инвазивной эзофагэктомии и комплексное лечение не оказывают ($p > 0,05$). Характер заболевания и субъективное отношение к ситуации на этапе непосредственно перед операцией находят отражение в лёгком, статистически не значимом, снижении значений шкал социальных и семейных взаимоотношений, эмоционального благополучия и функционального состояния ($p > 0,05$). Перед выпиской из стационара пациентами отмечается улучшение социальных и семейных взаимоотношений ($p > 0,05$). Результат проводимого лечения, оцениваемый по специальному пищеводному разделу анкеты, показал стабильное уменьшение симптомов заболевания пищевода, что нашло отражение в росте оценочного балла шкалы ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак пищевода занимает 8 место в мире среди онкологических заболеваний. По данным Международного агентства по исследованию рака Всемирной организации здравоохранения в 2012 г. количество новых зарегистрированных случаев данной нозологии составляло порядка 456000 (3,2 % общего количества впервые зарегистрированных случаев рака). С показателем порядка 400000 летальных исходов (4,9 % общего количества смертей от онкологических заболеваний) рак пищевода находится на 6 месте среди причин онкологической смертности [81].

Хирургический метод в лечении рака пищевода применяется в качестве самостоятельного метода и в составе программы комплексного лечения рака пищевода. Предоперационная химиотерапия или химиолучевая терапия увеличивают возможность R0 резекции и выживаемость [43, 44, 57, 68, 109, 117].

Минимально инвазивным оперативным вмешательствам уделяется всё большее внимание. Инвазивность, радикальность, вклад в изменение отдалённых результатов всё ещё являются предметом научного обсуждения. Литературные данные по сравнению непосредственных и отдалённых результатов лечения с применением традиционных и минимально инвазивных эзофагэктомий противоречивы. Есть исследования, показывающие сопоставимость минимально инвазивной эзофагэктомии с традиционной операцией по онкологическим принципам, продолжительности операции, кровопотере, количеству удалённых лимфатических узлов, её превосходство по скорости восстановления после операции, более лёгкому течению болевого синдрома, сокращению реанимационного и стационарного койко-дней [51, 55, 70, 100, 104, 105]. Также демонстрируется значительное снижение частоты послеоперационных осложнений, в особенности лёгочных, при выполнении гибридной минимально инвазивной эзофагэктомии по I. Lewis, при этом ближайшие результаты оказываются не хуже в сравнении с полностью открытой операцией [57, 109, 111]. В то же время, существуют исследования, в которых значительных преимуществ минимально инвазивного доступа в сравнении с хирургией широкого доступа не выявлено, частота послеоперационных осложнений сопоставима, а в группе пациентов, подвергшихся минимально инвазивной операции, статистически значимо повышен процент повторных оперативных вмешательств [68, 112, 134]. В сентябре 2017 г.

продемонстрированы результаты исследования MIRO, в котором лучшие непосредственные и отдалённые результаты связываются с выполнением гибридных трансторакальных минимально инвазивных эзофагэктомий [60, 125].

Не прекращаются дискуссии об онкологической адекватности минимально инвазивной хирургической техники эзофагэктомии. Трёхзональная лимфодиссекция позиционирована в качестве стандарта в хирургическом лечении рака пищевода, способствующим увеличению пятилетней выживаемости: как за счёт повышения радикальности оперативного вмешательства, так и за счёт повышения точности стадирования [115]. Тем не менее, попытки обосновать уменьшение объёма лимфодиссекции во избежание осложнений остаются. Утверждается, что метастазы в лимфатических узлах № 106res являются предикторами метастатического поражения лимфатических узлов шеи при плоскоклеточном раке, локализуемом в среднегрудном и нижнегрудном отделах пищевода, поэтому при отсутствии метастазов в лимфатических узлах вдоль возвратных нервов выполнение шейного этапа лимфодиссекции может быть пропущено [106, 132].

Способы и уровень формирования анастомозов, способ пластики пищевода, расположение трансплантатов и варианты их проведения по-прежнему вызывают горячие споры, поскольку до настоящего времени не найдено универсальной, безопасной, простой, адекватной и воспроизводимой методики, значительно улучшающей непосредственные и отдалённые результаты комплексного лечения рака пищевода [3, 4, 12, 33, 34, 41, 74, 105, 114, 143, 149].

Рекомендации действующих профессиональных сообществ упорядочивают имеющиеся знания, но, всё же, не дают прямых указаний на применение традиционных операций с широким доступом или минимально инвазивных операций в каждом конкретном клиническом случае, и для принятия решения отсылают к рандомизированным исследованиям, призывая руководствоваться локализацией опухоли и её распространением, глубиной инвазии, гистологическим типом опухоли, фактом наличия или отсутствия метастазов, общим состоянием пациента, оснащённостью медицинского учреждения, опытом хирурга, коллегиальным решением [53, 100, 109].

Приведённые данные свидетельствуют о существовании нерешённых вопросов в хирургии рака пищевода: дискуссионны адекватность минимально инвазивных

операций с онкологических позиций и обоснованность стремления к минимально инвазивному оперативному вмешательству, целесообразность собственно оперативного вмешательства, очерёдность и методика исполнения этапов комплексного лечения рака пищевода (способ и уровень формирования анастомоза, ширина желудочного стебля, объём резекции пищевода, соседних органов, поражённых опухолью, и его лимфатического аппарата, выбор пластического материала для замещения пищевода) [36].

Таким образом, возникла объективная необходимость провести работу по оценке онкологической адекватности, непосредственных и отдалённых результатов лечения больных раком пищевода при использовании минимально инвазивных операций как этапа комплексного лечения; выполнению сравнения традиционных и минимально инвазивных эзофагэктомий для определения преимуществ и недостатков, особенностей каждого из методов хирургического лечения.

Работа посвящена оценке воспроизводимости, безопасности и онкологической адекватности минимально инвазивной эзофагэктомии в хирургии рака пищевода, сравнению основных характеристик минимально инвазивных и традиционных операций, сопоставлению характера и степени тяжести осложнений в послеоперационном периоде в зависимости от хирургического доступа, изучению частоты, структуры, причин несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза и послеоперационной летальности при минимально инвазивных и открытых оперативных вмешательствах, сравнению показателей общей и безрецидивной выживаемости после минимально инвазивных и открытых оперативных вмешательств в зависимости от объёма лимфодиссекции, поражения регионарных лимфатических узлов и наличия предоперационной терапии.

Материалом исследования стали данные первичной медицинской документации (амбулаторных карт, историй болезни, операционных журналов, статистических форм, протоколов оперативных вмешательств, протоколов патолого-анатомических исследований), сформированной в процессе обследования, лечения и наблюдения в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» 274 пациентов с диагнозом рака пищевода, подвергшихся эзофагэктомии в качестве самостоятельного метода лечения или в составе комплексного лечения с 1995 г. по 2017 г. включительно. Распределение исследуемой популяции в группы было проведено на основании варианта оперативного вмешательства: 1) группа пациентов,

подвергшихся традиционной эзофагэктомии (торакотомии и лапаротомии) — 120 пациентов; 2) группа пациентов, подвергшихся полностью минимально инвазивной эзофагэктомии (торакоскопии и лапароскопии) — 103 пациента; 3) группа пациентов, подвергшихся гибридной минимально инвазивной эзофагэктомии (только один из этапов выполнялся эндоскопически) — 51 пациент. Распределение по полу указано соответственно выделенным группам 1, 2 и 3: мужчин было 92, 66 и 38 пациентов — всего 196 (71,5 %), женщин было 28, 37 и 13 пациентов — всего 78 (28,5 %). Средний возраст исследуемой популяции составил 59,3 года с возрастным диапазоном от 21 до 81 года. Самый младший пациент, у которого гистологически подтверждён рак пищевода, страдал заболеванием в 21 год, а самому старшему было 81 год. Возраст в исследуемых группах получил нормальное распределение.

По локализации опухоли пищевода распределение пациентов соответственно группам традиционных, полностью минимально инвазивных и гибридных минимально инвазивных операций составило: верхнегрудной отдел — 6, 7 и 2 пациента (5,5 %), среднегрудной отдел — 48, 34 и 14 пациентов (35,0 %), нижнегрудной отдел — 51, 32 и 20 пациентов (37,6 %), абдоминальный отдел — 4, 5 и 2 пациента (4,0 %), несколько отделов — 11, 25 и 13 пациентов (17,9 %).

Гистологическая структура опухоли пищевода: плоскоклеточный рак — 102, 90 и 44 случаев (86,1 %), аденокарцинома — 10, 10 и 5 случаев (9,1 %), другие опухоли (перстневидно-клеточный рак, железисто-плоскоклеточный рак, низкодифференцированный рак, нейроэндокринный мелкоклеточный рак пищевода, веретенноклеточная карцинома с плоскоклеточной дифференцировкой, эпидермоидный ороговевающий рак, аденокистозный рак) — 8, 3 и 2 случая (4,8 %) соответственно для традиционных, полностью минимально инвазивных и гибридных минимально инвазивных операций.

Клиническое и патоморфологическое стадирование проводилось на основании сопоставления клинических, инструментальных и патоморфологических данных в соответствии с классификациями American Joint Committee on Cancer — Tumor, Nodulus, Metastasis 7 и Japan Esophageal Society — Japanese Classification of Esophageal Cancer 10.

Лечение больных с диагнозом рака пищевода осуществлялось в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» в соответствии со стандартной клинической практикой.

После обследования проводился либо хирургический этап лечения, либо предоперационная химиолучевая терапия с последующим оперативным лечением. Группу контроля составили пациенты, оперированные в период 1995-2012 гг. традиционным способом, исследуемые группы включают пациентов, оперированных в период 2012-2017 г. минимально инвазивным способом.

Объём интраоперационной кровопотери при полностью минимально инвазивных операциях (медиана — 200 мл, мода — 200 мл) был статистически значимо ниже ($p < 0,01$) аналогичного показателя при традиционных оперативных вмешательствах (медиана — 600 мл, мода 500 мл). Продолжительность полностью минимально инвазивных оперативных вмешательств (медиана — 370 мин, мода — 340 мин) была статистически значимо выше ($p < 0,01$) продолжительности традиционных оперативных вмешательств (медиана — 300 мин, мода 300 мин). Продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии после полностью минимально инвазивных операций (медиана и мода — 1 койко-день) и гибридных минимально инвазивных операций (медиана и мода — 1 койко-день) была статистически значимо меньше ($p < 0,01$) продолжительности пребывания после традиционных оперативных вмешательств (медиана — 5 койко-дней, мода 4 койко-дня). Послеоперационный койко-день после любого из типов эзофагэктомий статистически не значимо отличался между группами ($p > 0,05$). При гибридных минимально инвазивных вмешательствах удалено большее количество лимфатических узлов (медиана — 28 шт., мода — 38 шт.), чем при полностью минимально инвазивных операциях (медиана — 16 шт., мода — 10 шт.) и при традиционных эзофагэктомиях (медиана — 9 шт., мода — 0 шт.), что статистически значимо отличается ($p < 0,01$).

Риск выполнения нерадикальной эзофагэктомии существует при любом варианте оперативного вмешательства. При традиционных операциях полное удаление опухоли выполнено в 113 (94,2 %), 2 операции (1,6 %) завершились R2-резекцией, резекция R1 была выполнена в 5 операциях (4,2 %). При полностью минимально инвазивных операциях 101 (98,1 %) вмешательств выполнены радикально, 2 операции (1,9 %) выполнены в объёме R1; одна гибридная минимально инвазивная операция завершилась R2-резекцией (2,0 %). На этапе освоения эндоскопической техники вмешательства конверсия потребовалась при выполнении 9 (8,7 %) полностью минимально инвазивных операций и 2 (3,9 %) гибридных

минимально инвазивных операций. С приобретением опыта, не прибегая к конверсии, удалось справиться с большим количеством сложных интраоперационных ситуаций.

Общая частота послеоперационных осложнений при традиционных операциях составила 69 (57,5 %), при полностью минимально инвазивных эзофагэктомиях — 52 (50,5 %), при гибридных минимально инвазивных оперативных вмешательствах — 19 (37,3 %). При анализе общего количества осложнений не выявлено статистически значимых отличий их частоты в зависимости от варианта оперативного вмешательства, его продолжительности, объема лимфодиссекции ($p > 0,05$). Значимости отличий также нет и при сравнении групп традиционных, полностью минимально инвазивных и гибридных минимально инвазивных операций по степеням тяжести в соответствии со шкалой Katayama-Clavien-Dindo ($p > 0,05$).

Различия в количестве осложнений после курса химиолучевой терапии между группами гибридных минимально инвазивных операций — 6 (30,0 %) — и полностью минимально инвазивных операций — 35 (57,4 %) — значимы ($p < 0,05$), различия в количестве осложнений при отсутствии неоадьювантного лечения между группами полностью минимально инвазивных операций — 10 (40,0 %) — и традиционных эзофагэктомий — 45 (65,2 %) — также значимы ($p < 0,05$).

Несостоятельность швов является одним из основных и значимых осложнений после эзофагэктомии. С одинаковой частотой для традиционных и минимально инвазивных операций данное осложнение выявлялось на 7-8 сутки после оперативного лечения, но разброс срока выявления составлял от 1 до 23. В первые 8 суток клиническая картина несостоятельности определялась у 63,6 % пациентов, у остальных 36,4 % — позже. При развитии несостоятельности швов внутрипросветная эндоскопия, выполненная как можно раньше, позволяла выполнять закрытие мелких дефектов в области анастомоза и желудочного стебля, устанавливать зонд для энтерального питания, внутрипросветный стент и предотвращать развитие аспирации, пневмонии, гнойно-септических осложнений в средостении и плевральной полости.

Имеющиеся различия в частоте несостоятельности швов между вариантами операций, рассматриваемых без связи с другими факторами, статистически не значимы ($p > 0,05$). При ручном формировании анастомоза в плевральной полости

риск несостоятельности швов был выше, если это осуществлялось торакоскопически, а не через широкий доступ, как это возможно при гибридных минимально инвазивных операциях ($p < 0,01$) и традиционных эзофагэктомиях ($p < 0,01$). Статистически значимо оказалось снижение несостоятельности швов после полностью минимально инвазивных эзофагэктомий при дополнительном укреплении зоны аппаратного шва отдельными узловыми швами ($p < 0,05$). Различия в частоте несостоятельности швов в зависимости от способа формирования (ручной или аппаратный) статистически не значимы ($p > 0,05$). При среднегрудной и нижнегрудной локализациях опухоли инвагинационный эзофагогастроанастомоз, сформированный ручным способом на этапе торакотомии гибридной минимально инвазивной эзофагэктомии, оказался наиболее надёжным в сравнении с другими способами формирования эзофагогастроанастомоза. При формировании анастомоза в плевральной полости независимо от варианта оперативного вмешательства несостоятельность швов случалась статистически значимо реже, чем при формировании его на шее ($p < 0,01$). При однофакторном анализе установлено, что при сформированном узком желудочном стебле несостоятельность швов случалась чаще — в 22 из 135 (16,3 %), чем в случаях формирования широкого желудочного стебля — в 11 из 139 (7,9 %) ($p < 0,05$). Несостоятельность швов зарегистрирована в 16 из 67 (23,9 %) случаев при локализации желудочного стебля в переднем средостении (ретростернально) и в 21 из 207 (10,1 %) операций — если желудочный стебель был размещён в заднем средостении. Данное различие имеет статистическую достоверность ($p < 0,05$). Однако, данный факт также не следует рассматривать изолированно от других технических особенностей операций. Расположение трансплантата в переднем средостении сопряжено с формированием узкого стебля и расположением анастомоза на шее. Не выявлено статистической значимости влияния объёма лимфодиссекции на частоту несостоятельности при различных вариантах операций ($p > 0,05$). Несостоятельность после проведённого курса химиолучевой терапии оказалась статистически значимо выше при выполнении полностью минимально инвазивных эзофагэктомий — 14 (23,0 %) из 61 в сравнении с традиционными оперативными вмешательствами — 0 (0,0 %) из 40 ($p < 0,01$).

Статистически значимо влияние несостоятельности на развитие пневмонии в послеоперационном периоде ($p < 0,01$). Пневмония после эзофагэктомии развилась в 36,9 % всех оперативных вмешательств, в 13,5 % случаев она явилась следствием

несостоятельности, а в 26,3 % — самостоятельным осложнением. Продолжительность оперативного вмешательства не влияла в послеоперационном периоде на частоту возникновения пневмонии и как самостоятельного осложнения, и как сопутствующего несостоятельности последствия ($p > 0,05$). Статистически значимой связи между проведением неоадьювантной химиолучевой терапии и частотой развития пневмонии после операции не выявлено ($p > 0,05$).

Частота лёгочных осложнений в тесте χ^2 К. Pearson с поправками F. Yates и R. Fisher частота лёгочных осложнений после традиционных операций составила 56 (55,4 %) ото всех случаев пневмонии и респираторных осложнений среди всех вариантов оперативных вмешательств, что значимо выше, чем после полностью минимально инвазивных эзофагэктомий — 29 (28,7 %) и гибридных минимально инвазивных эзофагэктомий — 16 (15,8 %) ($p < 0,05$).

Специфическим осложнением для операций из широкого доступа явился панкреонекроз ($p < 0,05$), а перфорация мембранозной части трахеи ($p < 0,05$) и хилоторакс ($p < 0,01$) оказались специфичны для полностью минимально инвазивных эзофагэктомий.

Послеоперационная летальность после традиционных операций составила 13,3 %, после полностью минимально инвазивных операций — 12,6 %, после гибридных минимально инвазивных операций — 8,5 %, в целом для всех минимально инвазивных операций послеоперационная летальность составила 11,0 %. В структуре летальности преобладали несостоятельность эзофагогастроанастомоза и шва желудочного стебля. Однофакторный анализ подтверждает статистическую значимость влияния пневмонии на послеоперационную летальность ($p < 0,01$). Летальность от развившейся несостоятельности и связанной с ней пневмонии при локализации анастомоза в плевральной полости оказалась выше — 9 (56,3 %), чем при расположении анастомоза на шее — 6 (28,6 %) ($p < 0,05$). При этом способ проведения желудочного стебля не влиял на частоту летальности при несостоятельности анастомоза на шее: 2 случая летальности произошло при внутриплевральном расположении трансплантата и 4 случая — при загрудинном расположении желудочного стебля. В то же время, сочетание несостоятельности и пневмонии приводило к летальному исходу не в 100 % случаев. Среди благополучных исходов при локализации анастомоза на шее сочетание несостоятельности и пневмонии имелось у 10 (66,7 %) пациентов, и только у 5 (33,3 %) больных пневмония

не развивалась; при внутригрудной локализации анастомоза частота рассматриваемых событий зарегистрирована соответственно у 4 (57,1 %) и 3 (42,9 %) пациентов. Значимым фактором, влияющим на эффективность контроля и лечения пневмонии и септических осложнений, являлся штамм возбудителя инфекционных осложнений и спектр его чувствительности к антибиотикам. Во всех случаях к летальным исходам приводили полирезистентные штаммы микроорганизмов.

Не установлено достоверной связи летальности с вариантом эзофагэктомии, способом формирования анастомоза, уровнем его формирования, шириной желудочного стебля, программой неoadьювантной терапии, перфорации мембранозной части трахеи и бронхов, панкреонекрозом, кардиологическими осложнениями, тромбоэмболическими осложнениями ($p > 0,05$). Результаты попыток установления связи срока выявления несостоятельности и факта летального исхода противоречивы. Несостоятельность регистрировалась в периоде от 1 до 23 суток после операций. Однако поздний срок клинического обнаружения данного осложнения не являлся однозначным свидетельством неблагоприятного исхода.

При оценке ведущих и наиболее значимых осложнений в послеоперационном периоде логистическая регрессия обозначила лёгочные осложнения и хилоторакс в качестве значимых послеоперационных осложнений, увеличивающих стационарный койко-день ($p < 0,01$). Многофакторная модель для несостоятельности анастомоза и желудочного стебля описывает её связь с развитием лёгочных осложнений (пневмонии, трахеобронхита), сердечно-сосудистых осложнений; комплекс факторов значимо увеличивает частоту летальных исходов. Логистическая регрессия подтверждает влияние несостоятельности на развитие пневмонии в послеоперационном периоде и их решающую роль при совместном воздействии в исходе послеоперационного периода ($p < 0,01$).

Многофакторная модель для лёгочных осложнений определила несостоятельность, сердечно-сосудистые осложнения, пол, интраоперационные осложнения и реанимационный койко-день как значимые факторы, связанные с лёгочными осложнениями. Данная модель вновь указывает на значимость взаимодействия двух факторов — несостоятельности и пневмонии ($p < 0,01$).

Стабильность и значимость двух уже представленных моделей, в которых зависимыми переменными приняты несостоятельность или лёгочные осложнения,

подтверждается моделью многофакторного анализа с послеоперационной летальностью в качестве зависимой переменной. Модель значимо связывает послеоперационную летальность с несостоятельностью, лёгочными и сердечно-сосудистыми осложнениями и возрастом пациентов ($p < 0,01$). Перфорация мембранозной части трахеи и бронхов, увеличение частоты которой при однофакторном анализе было значимым для эзофагэктомии, выполняемой торакоскопически, при многофакторном анализе не показала значимой зависимости от варианта оперативного вмешательства. При этом её влияние на увеличение послеоперационного койко-дня и послеоперационную летальность неоспоримо ($p < 0,01$).

Отдалённые осложнения после гибридных минимально инвазивных эзофагэктомий развились в 14,9 % случаев, после полностью минимально инвазивных эзофагэктомий — в 25,6 %, после традиционных операций — в 13,5 %. Увеличение частоты развития доброкачественной структуры анастомоза в отдалённом периоде зависело от факта несостоятельности в послеоперационном периоде ($p < 0,01$).

Вариант оперативного вмешательства, гистологическая структура опухоли не повлияли на выживаемость ($p > 0,05$). Регрессионная модель D. Cox устанавливает количество метастатических лимфатических узлов, осложнения со стороны дыхательной системы в послеоперационном периоде, размер первичной опухоли в длину и возраст пациентов в качестве значимых факторов, влияющих на общую выживаемость больных после эзофагэктомии, а количество удалённых лимфатических узлов и количество метастатических лимфатических узлов в качестве значимых факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость больных после эзофагэктомии ($p < 0,01$).

При однофакторном анализе установлено, что неoadьювантная химиолучевая терапия статистически значимо увеличивала общую ($p < 0,01$) и безрецидивную выживаемость ($p < 0,01$) в сравнении с группой пациентов, которые не получили курс неoadьювантной химиолучевой терапии.

Выраженного влияния на физическое состояние, социальные и семейные взаимоотношения, эмоциональное благополучие и функциональное состояние выполнение минимально инвазивной эзофагэктомии и комплексное лечение не оказывали ($p > 0,05$). Характер заболевания и субъективное отношение к ситуации на

этапе непосредственно перед операцией находило отражение в лёгком, статистически не значимом, снижении значений шкал социальных и семейных взаимоотношений, эмоционального благополучия и функционального состояния ($p > 0,05$). Перед выпиской из стационара пациентами отмечалось улучшение социальных и семейных взаимоотношений ($p > 0,05$). Результат проводимого лечения, оцениваемый по специальному пищеводному разделу анкеты, показал стабильное уменьшение симптомов заболевания пищевода, что нашло отражение в росте оценочного балла шкалы ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Гибридная минимально инвазивная эзофагэктомия и полностью минимально инвазивная эзофагэктомия являются воспроизводимыми и сопоставимыми с традиционной эзофагэктомией по безопасности и онкологической адекватности методами оперативного вмешательства.
2. Минимально инвазивные оперативные вмешательства сопровождаются статистически значимо меньшей интраоперационной кровопотерей (медиана — 200 мл, мода — 200 мл) в сравнении с традиционными оперативными вмешательствами (медиана — 600 мл, мода — 500 мл, $p < 0,01$, ДИ 95 %), длятся дольше (медиана 370 мин и 300 мин соответственно, мода 340 мин и 300 мин соответственно, $p < 0,01$, ДИ 95 %), способствуют сокращению продолжительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (медиана и мода для минимально инвазивных операций — 1 койко-день, для традиционных операций медиана — 5 койко-дней, мода — 4 койко-дня, $p < 0,01$, ДИ 95 %).
3. Пневмония и респираторные осложнения возникают реже после минимально инвазивных эзофагэктомий (15,8 %), полностью минимально инвазивных эзофагэктомий (28,7 %), чем после традиционных операций (55,4 %) ($p < 0,05$, ДИ 95 %). Характер и степень тяжести других осложнений в ближайшем и отдалённом послеоперационном периодах не зависит от варианта эзофагэктомии ($p > 0,05$, ДИ 95 %). Проведение курса неоадьювантной химиолучевой терапии значимо увеличивает количество осложнений после полностью минимально инвазивной эзофагэктомии (57,4 %), чем после традиционных операций (45,0 %) ($p < 0,05$, ДИ 95 %).
4. Несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза и шва желудочного стебля не зависит от варианта оперативного вмешательства, от способа формирования анастомоза ($p > 0,05$, ДИ 95 %), развивается реже при формировании анастомоза в плевральной полости (8,8 %) в сравнении с его шейным расположением (23,0 %) ($p < 0,01$, ДИ 95 %) и чаще — после курса неоадьювантной химиолучевой терапии при полностью минимально инвазивном варианте операции (23,0 %) в сравнении с традиционной эзофагэктомией (0 %) ($p < 0,05$, ДИ 95 %).

5. Факторами, увеличивающими частоту летальных исходов после операции, являются пневмония и осложнения дыхательной системы, несостоятельность анастомоза и желудочного шва, осложнения сердечно-сосудистой системы и возраст пациентов ($p < 0,01$, ДИ 95 %).
6. Вариант выполненного оперативного вмешательства не влияет на общую и безрецидивную выживаемость ($p > 0,05$, ДИ 95 %). На безрецидивную выживаемость влияет количество удалённых и метастатических лимфатических узлов ($p < 0,01$, ДИ 95 %). На общую выживаемость влияет размер первичной опухоли, количество метастатических лимфатических узлов, наличие лёгочных осложнений и возраст ($p < 0,01$, ДИ 95 %).
7. Применение минимально инвазивных оперативных вмешательств в составе комплексной программы лечения не влияет на физическую, социальную и семейную, эмоциональную и общую функциональную стороны жизни пациентов ($p > 0,05$, ДИ 95 %), при этом обеспечивает адекватное устранение симптомов заболевания и эффективное лечение ($p < 0,05$, ДИ 95 %).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Способ и уровень формирования анастомоза, ширина желудочного стебля, вариант оперативного вмешательства, программа неоадьювантного лечения являются техническими и тактическими аспектами лечения рака пищевода в каждом конкретном клиническом случае. Приоритетом в лечении рака пищевода является следование онкологическим принципам и надлежащее периоперационное ведение пациента.
2. Уровень резекции пищевода, ширина желудочного стебля и место формирования анастомоза определяются расположением проксимального края опухоли в каждом конкретном клиническом случае.
3. При сопоставимых параметрах онкологической адекватности полностью минимально инвазивной операции и гибридной минимально инвазивной эзофагэктомии применение последней оправдано лучшим профилем её безопасности.
4. В связи с увеличением послеоперационных осложнений к выполнению полностью минимально инвазивной эзофагэктомии после курса неоадьювантной химиолучевой терапии следует относиться с осторожностью.
5. Для среднегрудной и нижнегрудной локализаций опухоли гибридная (лапароскопия, торакотомия справа) минимально инвазивная эзофагэктомия с формированием ручного инвагинационного эзофагогастроанастомоза в правой плевральной полости является адекватной с онкологических позиций операцией с лучшим течением послеоперационного периода.
6. В случаях верхнегрудной локализации опухоли применение эндоскопического варианта торакального этапа при операции типа McKeown оправдано лучшей визуализацией области оперативного вмешательства и возможностями прецизионной работы при лимфодиссекции, однако, при недостаточном опыте повышается риск травматизации мембранозной части трахеи и возвратных нервов.
7. При выборе способа формирования анастомоза следует применять методику, обеспечивающую физиологическую и биологическую надёжность, антирефлюксность и антистриктурные свойства анастомоза.

8. Всё многообразие послеоперационных осложнений с одинаковой вероятностью возможно после любого метода оперативного вмешательства, и только своевременное выявление и адекватные действия могут способствовать благоприятному исходу.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДИ	Доверительный интервал.
AJCC	American Joint Committee on Cancer — Американский объединённый комитет по раку.
ESMO	European Society for Medical Oncology — Европейское общество медицинской онкологии.
ECS	Esophagus Cancer Subscale — Подшкала рака пищевода.
ERAS	Enhanced Recovery after Surgery — Оптимизированное выздоровление после операции
EWB	Emotional Well-Being — Эмоциональное благополучие.
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy — Функциональная оценка терапии хронических заболеваний.
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy — General — Функциональная оценка терапии рака — Общая шкала.
FACT-E	Functional Assessment of Cancer Therapy — Esophageal — Функциональная оценка терапии рака — Пищеводная шкала.
FWB	Functional Well-Being — Функциональное благополучие, благополучие в повседневной жизни.
HMIE	Hybrid Minimally Invasive Esophagectomy — гибридная минимально инвазивная эзофагэктомия.
IARC	International Agency for Research on Cancer — Международное агентство по изучению рака.
JCEC	Japan Classification of Esophageal Cancer — Японская классификация рака пищевода.
JES	Japan Esophageal Society — Японское пищеводное общество.
MIE	Minimally Invasive Esophagectomy — минимально инвазивная эзофагэктомия
NCCN	National Comprehensive Cancer Network — Национальная комплексная раковая сеть.
PWB	Physical Well-Being — Физическое состояние.
SFWB	Social / Family Well-Being — Социальные / семейные взаимоотношения.
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences — статистический пакет для социальных наук.
TNM	Tumor, nodule, metastasis — опухоль, лимфатический узел, метастазы — классификация, основанная на определении распространения первичной опухоли, наличия метастазов в лимфатических узлах и отдалённых метастазов.
WHO	World Health Organization, Всемирная организация здравоохранения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнян, К. В. Оценка функциональной операбельности как предпосылка для профилактики осложнений после операций по поводу рака пищевода / К. В. Арутюнян, И. М. Кузнецов, К. С. Фёдоров [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. — 2017. — № 1 (62). — С. 42-48.
2. Бебезов, С. И. Ретроспективный анализ частоты несостоятельности эзофагогастроанастомоза после экстирпации пищевода / С. И. Бебезов, М. В. Бурмистров, Е. И. Сигал [и др.] // Практическая медицина. — 2016. — № 9. — С. 108-111.
3. Бурмистров, М. В. Новый метод эзофагогастроанастомоза на шее при экстирпации пищевода по поводу рака с одномоментной эзофагопластикой стеблем желудка / М. В. Бурмистров, Е. И. Сигал, Р. Ф. Еникеев // Сибирский онкологический журнал. — 2009. — С. 33.
4. Бурмистров, М. В. Возможные варианты решения проблемы несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза / М. В. Бурмистров, Е. И. Сигал, С. И. Бебезов [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. — 2016. — № 3. — С. 9.
5. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. Ю. А. Данилова; под ред. Н. Е. Бузикашвили, Д. В. Самойлова — М.: Практика, 1999. — 462 с.
6. Давыдов, М. И. Проблемы эзофагопластики при раке пищевода / М. И. Давыдов, С. Н. Неред, В. А. Кузьмичёв [и др.] // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 1990. — Т. 1 — № 1 — С. 48-52.
7. Давыдов, М. И. Операция типа Гэрлока в хирургическом лечении рака нижней трети пищевода / М. И. Давыдов, Ф. Г. Ан, В. М. Кухаренко // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 1996. — Т. 7 — № 1 — С. 35-40.
8. Давыдов, М. И. Особенности местного распространения и метастазирования при раке нижней трети пищевода / М. И. Давыдов, Ф. Г. Ан, С. А. Баишева // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина. — 1996. — Т. 7 — № 4 — С. 41-44.

9. Давыдов, М. И. Современные принципы хирургического лечения рака грудного отдела пищевода / М. И. Давыдов, И. С. Стилиди, Я. К. Годжаманов [и др.] // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН / ред. М. И. Давыдов — 2001. — Т. 12 — № 4 — С. 21-28.
10. Давыдов, М. И. Результаты расширенных операций у больных раком грудного отдела пищевода [и др.] [Электронный ресурс] / М. И. Давыдов, И. С. Стилиди, В. Ю. Бохян // Материалы VI Российской онкологической конференции. — 2002. — Режим доступа: <http://www.rosoncoweb.ru/library/congress/ru/06/49.php>.
11. Давыдов, М.И. Внутривезикулярная толстокишечная пластика в хирургии рака грудного отдела пищевода / М. И. Давыдов, В. Ю. Бохян, И. С. Стилиди [и др.] // Сибирский онкологический журнал. — 2004. № 2-3. — С. 48-54.
12. Давыдов, М. И. Рак пищевода / М. И. Давыдов, И. С. Стилиди — М.: Практическая медицина, 2007. — 392 с.
13. Дворецкий, С. Ю. Непосредственные и отдалённые результаты использования брахитерапии в комплексном лечении рака пищевода / С. Ю. Дворецкий, А. М. Щербаков, С. В. Канаев [и др.] // Вопросы онкологии. — 2014. — Т. 60 — № 4 — С. 493-496.
14. Дворецкий, С. Ю. Опыт использования эндовидеотехнологий в хирургическом лечении рака пищевода / С. Ю. Дворецкий, Е. В. Левченко, А. М. Карачун [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова — 2014. — Т. 173 — № 6 — С. 54-59.
15. Дворецкий, С. Ю. Минимально инвазивная эзофагэктомия в хирургическом лечении рака пищевода. / С. Ю. Дворецкий, Е. В. Левченко, А. М. Карачун [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. — 2015. — Т. 174. — № 5. — С. 108-114.
16. Дворецкий, С. Ю. Комплексное лечение рака пищевода с использованием брахитерапии и минимально инвазивных хирургических технологий: дисс. ... д-ра мед. наук: 14.01.12 / Дворецкий Сергей Юрьевич. — С.-Пб, 2016. — 359 с.
17. Еникеев, Р. Ф. Профилактика несостоятельности эзофагогастроанастомоза на шее при экстирпации пищевода по поводу рака с одномоментной эзофагопластикой стеблем желудка / Р. Ф. Еникеев, М. В. Бурмистров,

- Е. И. Сигал [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. — 2010. — № 1. С. 109-111.
18. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге и других административных территориях Северо-Западного федерального округа России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных) / ред. А. М. Беляев, Г. М. Манихас, В. М. Мерабишвили — СПб, 2016. — Вып. 2 — 212 с.
 19. Ильин, И. А. Сравнительная оценка непосредственных результатов хирургического лечения рака пищевода при различных типах оперативных вмешательств / И. А. Ильин, В. Т. Малькевич // Новости хирургии. — 2015. — Т. 23 — № 6 — С. 658-665.
 20. Ильин, И. А. Отдалённые результаты хирургического лечения рака пищевода / И. А. Ильин, В. Т. Малькевич // Онкологический журнал. — 2016. — Т. 10 — № 1 (37) — С. 84-92.
 21. Ильин, И. А. Результаты хирургического лечения рака пищевода в зависимости от варианта эзофагогастропластики и локализации пищевода анастомоза // Инновационные технологии в медицине. — 2016. — № 3-4. — С. 167-177.
 22. Кавайкин, А. Г. Пути снижения фатальных осложнений внутриплевральной эзофагопластики при раке пищевода и гастроэзофагеальном раке / А. Г. Кавайкин, Д. А. Чичеватов // Ульяновский медико-биологический журнал. — 2014. № 3. — С. 31-36.
 23. Кавайкин, А. Г. Современное состояние проблемы несостоятельности пищеводных анастомозов после операций по поводу рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода / А. Г. Кавайкин // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. — 2017. — Т. 166. — № 5. — С. 107-110.
 24. Казанский, В. И. Хирургия рака пищевода / М.: Медицина, 1973. — Т. 1 — 344 с.
 25. Карачун, А. М. Первый опыт миниинвазивных вмешательств в хирургии рака пищевода / А. М. Карачун, Е. В. Левченко, Ю. В. Пелипась [и др.] // Вопросы онкологии. — 2013. — Т. 59. — № 5. — С. 642-644.

26. Комаров, И. В. Оценка результатов хирургического лечения больных раком грудного отдела пищевода после индукционной терапии: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Комаров Игорь Владимирович. С.-Пб, 2015. — 166 с.
27. Левченко, Е. В. Миниинвазивные технологии в комплексном лечении рака пищевода / Е. В. Левченко, С. Ю. Дворецкий, А. М. Карачун [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — М., 2015. — № 2. — С. 30-36.
28. Левченко, Е. В. Минимально инвазивная эзофагэктомия / Е. В. Левченко, Н. В. Хандогин, А. М. Карачун [и др.] // Вопросы онкологии. — 2015. — Т. 61. — № 3. — С. 376-380.
29. Левченко, Е. В. Результаты комплексного лечения больных раком грудного отдела пищевода / Е. В. Левченко, С. В. Канаев, Е. И. Тюреева [и др.] // Вопросы онкологии. — 2016. — Т. 62. — № 2. — С. 302-309.
30. Мирошников, Б. И. Особенности формирования пищевода аутотрансплантата при скомпрометированном и резецированном желудке / Б. И. Мирошников, А. П. Иванов, Э. Л. Латария [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. — 2011. — Т. 170. — № 3. — С. 44-49.
31. Мирошников, Б. И. Пластика пищевода при различных клинических ситуациях. / Б. И. Мирошников, Г. Н. Горбунов, А. П. Иванов [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. — 2012. — № 4. — С. 4-14.
32. Онкология: национальное руководство. [Электронный ресурс] / ред. В. И. Чиссов, М. И. Давыдов — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970423684.html?SSr=290133c8fb22766f668f560khandoginnv>.
33. Павелец, К. В. Методика формирования желудочного трансплантата для эзофагопластики: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Павелец Константин Вадимович. С.-Пб., 1994. — 219 с.
34. Павелец, К. В. Возможности улучшения результатов хирургического лечения больных раком пищевода: дисс. ... докт. мед. наук: 14.00.27 / Павелец Константин Вадимович. С.-Пб., 2005. — 247 с.
35. Павелец, К. В. Возможности оптимизации хирургического лечения рака пищевода в возрастном аспекте / К. В. Павелец, Н. Ю. Коханенко,

- К. В. Медведев [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. — 2014. — Т. 173 — № 1 — С. 30-33.
36. Роман, Л. Д. Методы реконструкции пищевода / Л. Д. Роман, А. М. Карачун, К. Г. Шостка [и др.] // Практическая онкология. — 2003. — Т. 4 — № 2 — С. 99-108.
37. Рудык, Ю. В. Эффективность комбинированного лечения больных раком пищевода с применением неoadьювантной химиотерапии / Ю. В. Рудык, С. Г. Афанасьев, С. А. Тузиков [и др.] // Сибирский онкологический журнал. — 2013. — № 4 (58). — С. 17-22.
38. Сабилов, Д. Р. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения рака пищевода с использованием традиционного и миниинвазивного методов / Д. Р. Сабилов // Онкологический журнал. — 2014. — Т. 8 — № 4 — С. 30-34.
39. Сабилов, Д. Р. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения рака пищевода с использованием традиционного и миниинвазивного методов / Д. Р. Сабилов // Практическая медицина. — 2015. — Т. 86 — № 1 — С. 85-88.
40. Сигал, Е. И. Ранняя экстубация больных в онкохирургии пищевода / Е. И. Сигал, В. Р. Трифонов, А. Ф. Хасанов [и др.] // Поволжский онкологический вестник. — 2011. — Т. 5 — № 1 — С. 24-29.
41. Стилиди, И. С. Стратегия хирургии рака пищевода: автореферат дисс. ... докт. мед. наук: 14.00.14 / Стилиди Иван Сократович. М., 2002. — 38 с.
42. Стилиди, И. С. Хирургическое лечение больных раком грудного отдела пищевода / И. С. Стилиди, М. И. Давыдов, Б. Е. Полоцкий [и др.] // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2003. — Т. 14 — № 1 — С. 75-79.
43. Стилиди, И. С. Результаты и перспективы хирургического лечения больных раком грудного отдела пищевода / И. С. Стилиди, В. Ю. Бохан, М. Д. Тер-Ованесов // Практическая онкология. — 2003. — Т. 4. — № 2. С. 70-75.
44. Стилиди, И. С. Лимфодиссекция в хирургическом лечении больных раком грудного отдела пищевода / И. С. Стилиди, П. В. Кононец // Поволжский онкологический вестник. — 2010. — № 2. — С. 19-30.

45. Трякин, А. А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода / А. А. Трякин, Н. С. Бесова, Н. М. Волков [и др.] — М.: RusSCO, 2016. — Т. 4 — С. 222-233.
46. Хатьков, И. Е. Тораколапароскопические одномоментные операции на пищеводе: результаты лечения 14 больных / И. Е. Хатьков, Р. Е. Израилов, С. А. Домрачев [и др.] // Хирургия. — 2014. — № 10 — С. 45-51.
47. Черноусов, А. Ф. Современные тенденции развития хирургии пищевода / А. Ф. Черноусов, Т. В. Хоробрых, Ф. А. Черноусов // Вестник хирургической гастроэнтерологии. — 2008. — № 4. — С. 5-13.
48. Черноусов, А. Ф. Хирургическое лечение больных кардиоэзофагеальным раком / А. Ф. Черноусов, Ф. А. Черноусов, Т. В. Хоробрых [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. — 2009. — № 2. — С. 67-77.
49. Черноусов, А. Ф. Критерии прогноза развития дыхательной недостаточности после экстирпации пищевода и пути её периоперационной терапии / А. Ф. Черноусов, Т. В. Хоробрых, М. С. Ветшева [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. — 2013. — № 3. — С. 34-38.
50. Щербаков, А. М. Современные тенденции паллиативного лечения больных раком пищевода / А. М. Щербаков, Н. Н. Симонов, С. В. Канаев [и др.] // Практическая онкология / ред. В. М. Моисеенко — 2003. — Т. 4 — № 2 — С. 91-98.
51. Ai, B. Laparoscopic and Thoracoscopic Esophagectomy with Intrathoracic Anastomosis for Middle or Lower Esophageal Carcinoma / B. Ai, Z. Zhang, Y. Liao // Journal of Thoracic Disease. — 2014. Vol. 6 — № 9 — P. 1354-1357.
52. Aiko, S. Influences of Thoracic Duct Blockage on Early Enteral Nutrition for Patients Who Underwent Esophageal Cancer Surgery / S. Aiko, Y. Yoshizumi, T. Matsuyama [et al.] // The Japanese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. — 2003. — Vol. 51 — № 7 — P. 263-271.
53. Ajani, J. A. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers [Online] / J. A. Ajani, Th. A. D'Amico // NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. — 2016. — 1.2014. — Access mode: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf.

54. Akutsu, Y. The Prevalence of Overall and Initial Lymph Node Metastases in Clinical T1N0 Thoracic Esophageal Cancer: From the Results of JCOG0502, a Prospective Multicenter Study / Y. Akutsu, K. Kato, H. Igaki [et al.] // *Annals of Surgery*. — 2016. Vol. 264 — № 6 — P. 1009-1015.
55. Alvelo-Rivera, M. Laparoscopic and Thoracoscopic Esophagectomy / M. Alvelo-Rivera, A. De Hoyos, J. D. Luketich // *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. — 2004. — Vol. 9 — № 2 — P. 157-176.
56. Armstrong, C. Laparoscopic and Thoracoscopic Esophagectomy with Colonic Interposition [Book Section] / C. Armstrong, M. T. Young, N. T. Nguen // *Minimally Invasive Foregut Surgery for Malignancy: Principles and Practice* / book auth. S. N. Hochwald, M. Kukar. Oxford: Springer International Publishing, 2015. — P. 157-163.
57. Biere, S. S. A. Y. Minimally Invasive Versus Open Oesophagectomy for Patients with Oesophageal Cancer: a Multicentre, Open-Label, Randomized Controlled Trial / M. I. B. Henegouwen, K. W. Maas [et al.] // *Lancet* / ed. R. Horton — 2012. — Vol. 379 — № 9829 — P. 1887-1892.
58. Blom, R. L. G. M. Initial Experiences of an Enhanced Recovery Protocol in Esophageal Surgery / R. L. G. M. Blom, M. Van Heiji, W. A. Willem [et al.] // *World Journal of Surgery*. — 2013. — Vol. 37 — № 10 — P. 2372-2378.
59. Brangewitz, M. Endoscopic Closure of Esophageal Intrathoracic Leaks: Stent Versus Endoscopic Vacuum-assisted Closure, a Retrospective Analysis / M. Brangewitz, T. Voigtländer, F. A. Helfritz [et al.] // *Endoscopy*. — 2013. — Vol. 45 — № 6 — P. 433-438.
60. Briez, N. Open Versus Laparoscopically-Assisted Oesophagectomy for Cancer: a Multicentre Randomized Controlled Phase III Trial — the MIRO Trial NCT00937456 / N. Briez, G. Piessen, F. Bonnetain [et al.] // *BMC cancer*. — 2011. — Vol. 11:310. — P. 1-8.
61. Campos, G. M. A Safe and Reproducible Anastomotic Technique for Minimally Invasive Ivor Lewis Oesophagectomy: the Circular-Stapled Anastomosis with the Trans-Oral Anvil / G. M. Campos, D. B. Jablons, M. Lisa [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. — 2010. — Vol. 37 — № 6 — P. 1421-1426.

62. Cerfolio, R. J. Technical Aspects and Early Results of Robotic Esophagectomy with Chest Anastomosis / R. J. Cerfolio, A. S. Bryant, M. T. Hawn // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. — 2013. — Vol. 145 — № 1 — P. 90-96.
63. Chen, Q. Application of Colon Interposition Among the Esophageal Cancer Patients with Partial Gastrectomy / Q. Chen, W. Mao, H. Yu [et al.] // *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. — 2016. — № 12 — P. 212-216.
64. Compton, C. C. American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Atlas / C. C. Compton, D. R. Byrd, J. Garcia-Aguilar [et al.] — New York, Heidelberg, Dordrecht, London: Springer, 2012. — P. 638.
65. Cuschieri, A. Endoscopic Oesophagectomy Through a Right Thoracoscopic Approach / A. Cuschieri, S. Shimi, S. Banting // *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh*. — 1992. — Vol. 37 — № 1 — P. 7-11.
66. Cuschieri, A. Endoscopic Subtotal Oesophagectomy for Cancer Using the Right Thoracoscopic Approach / A. Cuschieri // *Surgical oncology*. — 1993. — № 1. — P. 3-11.
67. Cuschieri, A. Thoracoscopic Subtotal Oesophagectomy / A. Cuschieri // *Endoscopic Surgery and Allied Technologies*. — 1994. — Vol. 2. — P. 21-25.
68. D'Amico, Th. A. McKeown Esophagogastrectomy / Th. A. D'Amico // *Journal of Thoracic Disease* / ed. Z. Nanshan — 2014. — № 6 (Suppl. 3). — P. S322-S324.
69. Dai, Y. Y. Treatment of Oesophageal Anastomotic Leaks / Y. Y. Dai, S. Gretschel, O. Dudeck [et al.] // *The British Journal of Surgery*. — 2009. — Vol. 96 — № 8 — P. 887-891.
70. Daiko, H. Laparoscopic Assisted Versus Open Gastric Pull-Up Following Thoracoscopic Esophagectomy: A Cohort Study / H. Daiko, T. Fujita // *International Journal of Surgery*. — 2015. — Vol. 19. — P. 61-66.
71. Dallemagne, B. Thoracoscopic Oesophageal Resection / B. Dallemagne, J. M. Weerts, C. Jehaes // *Minimally invasive surgery in gastrointestinal*. — 1993. — P. 59-68.
72. De Paula, A. L. Laparoscopic Transhiatal Esophagectomy with Esophagogastroplasty / A. L. De Paula, K. Hashiba, E. A. Ferreira [et al.] // *Surgical Laparoscopy & Endoscopy*. — 1995. — Vol. 5 — № 1 — P. 1-5.

73. Decker, G. Minimally Invasive Esophagectomy for Cancer / G. Decker, W. Coosemans, P. De Leyn [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. — 2009. — Vol. 35 — № 1 — P. 13-21.
74. Deng, B. Functional and Menometric Study of Side-to-Side Stapled Anastomosis and Traditional Hand-Sewn Anastomosis in Cervical Esophagogastronomy / B. Deng, R.-W. Wang, Y.-G. Jiang [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. — 2009. — Vol. 35 — № 1 — P. 8-12.
75. Dreuw, B. Colon Interposition for Esophageal Replacement: Isoperistaltic or Antiperistaltic? Experimental Results / B. Dreuw, J. Fuss, S. Titkova [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. — 2001. — Vol. 71 — № 1 — P. 303-308.
76. Dubecz, A. Predictors of Lymph Node Metastasis in Surgically Resected T1 Esophageal Cancer / A. Dubecz, M. Kern, N. Solymosi [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery* / ed. G. A. Patterson — 2015. — Vol. 99 — № 6 — P. 1879-1886.
77. Eisenhauer, E. A. New Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: Revised RECIST Guideline (version 1.1) / E. A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts [et al.] // *European Journal of Cancer*. — 2009. — T. 45 — P. 228-247.
78. Enzinger, P. C. Esophageal Cancer / P. C. Enzinger, R. J. Mayer // *The New England Journal of Medicine*. — 2003. — Vol. 349 — P. 2241-2252.
79. Ercan, S. Does Esophagogastric Anastomotic Technique Influence the Outcome of Patients with Esophageal Cancer / S. Ercan, Th. W. Rice, S. C. Murthy [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. — 2005. — Vol. 129 — № 3 — P. 623-631.
80. Functional Assessment of Cancer Therapy — General and Esophageal Scale, Version 4 [Online] // *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*. — 2007. — Access mode: www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires.
81. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Online] // *International Agency for Research on Cancer* — 2012. Access mode: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=oesophagus.
82. Gonzalez, J.-M. Efficacy of the Endoscopic Management of Postoperative Fistulas of Leakages After Esophageal Surgery for Cancer: a Retrospective Series /

- J.-M. Gonzalez, C. Servajean, B. Aider [et al.] // *Surgical Endoscopy*. — 2016. — Vol. 30 — № 11 — P. 4895-4903.
83. Guo, J. Choice of Therapeutic Strategies in Intrathoracic Anastomotic Leak Following Esophagectomy / J. Guo, X. Chu, Y. Liu [et al.] // *World Journal of Surgical Oncology*. — 2014. — № 12 — P. 402-408.
84. Hennessy, Th. P. J. Lymph Node Dissection / Th. P. J. Hennessy // *World Journal of Surgery*. — 1994. — Vol. 18 — № 3 — P. 367-372.
85. Honda, M. Hand-Sewn Versus Mechanical Esophagogastric Anastomosis / M. Honda, A. Kuriyama, H. Noma [et al.] // *Annals of Surgery*. — 2013. — Vol. 257 — № 2 — P. 238-248.
86. Horgan, S. Robotic-Assisted Minimally Invasive Transhiatal Esophagectomy / S. Horgan, R. A. Berger, E. F. Elli [et al.] // *The American Surgeon* — 2003. — Vol. 69 — № 7 — P. 624-626.
87. Hou, Y. Comparative Study of 3D Thoracoscopic Esophagectomy Versus 2D Thoracoscopic Esophagectomy for Esophageal Carcinoma / Y. Hou, W. Guo, Z. Yang [et al.] // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. — 2015. — Vol. 18 — № 9 — P. 889-892.
88. Hulscher, J. B. F. Transthoracic Versus Transhiatal Resection for Carcinoma of the Esophagus: A Meta-Analysis / J. B. F. Hulscher, J. G. P. Tijssen, H. Obertop [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. — 2001. — Vol. 72 — № 1 — P. 306-313.
89. Hünerbein, M. Treatment of Thoracic Anastomotic Leaks After Esophagectomy With Self-Expanding Plastic Stents / M. Hünerbein, C. Stroszczyński, K. T. Moesta [et al.] // *Annals of Surgery*. — 2004. — Vol. 240 — № 5 — P. 801-807.
90. Ide, H. Efficacy of Extended Radical Operation Based on Preoperative Staging / H. Ide, F. Hanyu, Y. Ishii [et al.] // *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. — 1989. — Vol. 90 — № 9 — P. 1626-1629.
91. Japanese Classification of Esophageal Cancer, 10th Edition // *Esophagus* / ed. H. Fujita — 2009. — Vol 6 — № 1 — P. 1-94.
92. Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition // *Esophagus* / ed. H. Matsubara — 2016. — Vol. 1 — № 14 — P. 1 65.

93. Jiang, F. Nasogastric Placement of Sump Tube Through the Leak for the Treatment of Esophagogastric Anastomotic Leak After Esophagectomy for Esophageal Carcinoma / F. Jiang, M. F. Yu, B. H. Ren [et al.] // *The Journal of Surgical Research*. — 2011. — Vol. 171 — № 2 — P. 448-451.
94. Jiao, W. Lymph Node Metastasis Patterns and Influencing Factors in Patients with Limited Esophageal Small Cell Carcinoma / W. Jiao, J. Wang, Q. Liu [et al.] // *Chinese Journal of Oncology*. — 2015. — Vol. 37 — № 12 — P. 899-903.
95. Katayama, H. Extended Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications: Japan Clinical Oncology Group Postoperative Complications Criteria / H. Katayama, Y. Kurokawa, K. Nakamura [et al.] // *Surgery Today*. — 2016. — Vol. 46 — P. 668-685.
96. Kato, H. Evaluation of Neck Lymph Node Dissection for Thoracic Esophageal Carcinoma / H. Kato, H. Watanabe, Y. Tachimori [et al.] // *Annals of Thoracic Surgery*. — 1991. — Vol. 51 — № 6 — P. 931-935.
97. Kauer, W. K. H. Stent Implantation as a Treatment Option in Patients with Thoracic Anastomotic Leaks After Esophagectomy / W. K. H. Kauer, H. J. Stein, H.-J. Dittler // *Surgical Endoscopy*. — 2008. — Vol. 22 — № 1 — P. 50-53.
98. Kernstine, K. H. The First Series of Completely Robotic Esophagectomies with Three-Feld Lymphadenectomy: Initial Experience / K. H. Kernstine, D. T. DeArmond, D. M. Shamoun [et al.] // *Surgical Endoscopy*. — 2007. — Vol. 21 — № 12 — P. 2285-2292.
99. Kunisaki, C. Video-Assisted Thoracoscopic Esophagectomy With a Voice-Controlled Robot / C. Kunisaki, S. Hatori, T. Imada [et al.] // *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques*. — 2004. — Vol. 14 — № 6 — P. 323-327.
100. Kuwano, H. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Carcinoma of the Esophagus April 2012 / H. Kuwano, Y. Nishimura, T. Oyama [et al.] // *Esophagus*. — 2014. — Vol. 12 — P. 1-30.
101. Lee, K. M. Proximal-Releasing Stent Insertion Under Transnasal Endoscopic Guidance in Patients with Postoperative Esophageal Leakage / K. M. Lee, S. J. Shin, J. C. Hwang [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. — 2010. — Vol. 72 — № 1 — P. 180-185.

102. Lerut, T. E. Anastomotic Complications after Esophagectomy / T. E. Lerut, W. Coosemans, G. Decker [et al.] // Digestive Surgery. — 2002. — T. 19. — P. 92-98.
103. Lerut, T. E. Chronic Symptoms After Subtotal or Partial Oesophagectomy: Diagnosis and Treatment / T. E. Lerut, J. J. B. Lanschot // Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. — 2004. — Vol. 18 — № 5 — P. 901-915.
104. Levy, R. M. Laparoscopic and Thoracoscopic Esophagectomy / R. M. Levy, J. Wizorek, M. Shende [et al.] // Advances in Surgery. — 2010. — Vol. 44 — P. 101-116.
105. Levy, R. M. Minimally Invasive Esophagectomy / R. M. Levy, D. Trivedi, J. D. Luketich // The Surgical Clinics of North America. — 2012. — Vol. 92 — № 5 — P. 1265-1285.
106. Li, H. Thoracic Recurrent Laryngeal Lymph Node Metastases Predict Cervical Node Metastases and Benefit from Three-Field Dissection in Selected Patients with Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma / H. Li, S. Yang, Y. Zhang [et al.] // Journal of Surgical Oncology / ed. S. F. Sener — 2011. — Vol. 105 — № 6 — P. 548-552.
107. Lin, J. Short-Term Efficacy Comparison Between Ivor Lewis Approach and McKeown Approach in Minimally Invasive Esophagectomy / J. Lin, M. Kang, J. Lin [et al.] // Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. — 2014. — Vol. 17 — № 9 — P. 888-891.
108. Lordick, F. PET to Assess Early Metabolic Response and to Guide Treatment of Adenocarcinoma of the Oesophagogastric Junction: the MUNICON Phase II Trial / F. Lordick, K. Ott, B. J. Krause [et al.] // Lancet Oncology. — August 10, 2007. — Vol. 8. — P. 797-805.
109. Lordick, F. Oesophageal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up / F. Lordick, C. Mariette, K. Haustermans [et al.] // Annals of Oncology / ed. J. C. Soria — 2016. — Vol. 27 — № 5 — P. 50-57.
110. Luketich, J. D. Minimally Invasive Approach to Esophagectomy / J. D. Luketich, N. T. Nguyen, T. Weigel [et al.] // Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons / ed. M. S. Kavac — 1998. — Vols. 2-3 P. 243-247.

111. Luketich, J. D. Minimally Invasive Esophagectomy. Outcomes in 222 Patients / J. D. Luketich // *Annals of Surgery* / ed. K. D. Lillemoe — 2003. — № 238 (4) — P. 486-495.
112. Mamidanna, R. Short-Term Outcomes Following Open Versus Minimally Invasive Esophagectomy for Cancer in England: a Population-Based National Study / R. Mamidanna // *Annals of Surgery* / ed. K. D. Lillemoe — 2012. — № 255 (2) — P. 197-203.
113. Mandard, A. M. Pathologic Assessment of Tumor Regression after Preoperative Chemoradiotherapy of Esophageal Carcinoma / A. M. Mandard, J. C. Mandard, J. Marnay [et al.] // *Cancer* / ed. F. R. Khuri — 1994. — Vol. 73 — № 11 — P. 2680-2686.
114. Mathisen, D. J. Transthoracic Esophagectomy: a Safe Approach to Carcinoma of the Esophagus / D. J. Mathisen, H. C. Grillo, E. W. Wilkins [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. — 1988. — Vol. 45 — № 2 — P. 137-143.
115. Matsuda, S. Three-Field Lymph Node Dissection in Esophageal Cancer Surgery / S. Matsuda, H. Takeuchi, H. Kawakubo [et al.] // *Journal of Thoracic Disease* / ed. N. Zhong — 2017. — Vol. 9 — № 8 — P. 731-740.
116. Mori, K. Technical Details of Video-Assisted Transcervical Mediastinal Dissection for Esophageal Cancer and its Perioperative Outcome / K. Mori, S. Aikou, K. Yagi [et al.] // *Annals of Gastroenterological Surgery* / ed. M. Mori — 2017. — Vol. 1 — № 1 — P. 1-6.
117. Morita, M. In-Hospital Mortality After a Surgical Resection for Esophageal Cancer: Analyses of the Associated Factors and Historical Changes / M. Morita, T. Nakanoko, Y. Fujinaka [et al.] // *Annals of Surgical Oncology* / ed. C. M. Balch — 2011. — Vol. 18 — № 6 — P. 1757-1765.
118. Nafteux, P. Principles of Esophageal Cancer Surgery, Including Surgical Approaches and Optimal Node Dissection (2- vs. 3-field) / P. Nafteux, L. Depypere, V. H. Van [et al.] // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. — 2017. — Vol. 6 — № 2 — P. 152-158.

119. Nguyen, N. T. Management of Gastrointestinal Leaks / N. T. Nguyen, P. D. Rudersdorf, B. R. Smith [et al.] // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. — 2011. — Vol. 15 — № 11 — P. 1952-1960.
120. Nishihira, T. H. A Prospective Randomized Trial of Extended Cervical and Superior Mediastinal Lymphadenectomy for Carcinoma of the Thoracic Esophagus / T. H. Nishihira, K. Hirayama, S. Mori // *The American Journal of Surgery* / ed. K. I. Bland — 1998. — Vol. 175 — № 1 — P. 47-51.
121. Paul, A. Mucociliary Function in Autotransplanted, Allograft Transplanted and Sleeve Resected Lungs / A. Paul, D. Marelli, H. Shennib [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. — 1989. — Vol. 98. — № 4. — P. 523-528.
122. Paul, S. Section VI: Complications Following Esophagectomy: Early Detection, Treatment and Prevention / S. Paul, R. Bueno // *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. — 2003. — Vol. 15. — № 2. — P. 210-215.
123. Peng, X. Comparison of Short-Term Outcomes Between Minimally Invasive McKeown Esophagectomy and Ivor Lewis Esophagectomy for Esophageal Cancer / X. Peng, Y. Chen, N. J. Abdillah [et al.] // *Zhong nan da xue bao. Yi xue ban.* — 2017. — Vol. 42 — № 5 — P. 546-552.
124. Pennathur, A. Oesophageal Carcinoma / A. Pennathur, M. K. Gibson, B. A. Jobe [et al.] // *Lancet* / ed. R. Horton — 2013. — Vol. 381 — P. 400-412.
125. Piessen, G. Abstract 615O_PR: Hybrid Minimally Invasive vs. Open Esophagectomy for Patients with Esophageal Cancer: Long-Term Outcomes of a Multicenter, Open-Label, Randomized Phase III Controlled Trial, the MIRO Trial [Online] / G. Piessen, C. Mariette, S. Markar // *European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017 Congress — September 08, 2017.* — Access mode: <http://www.esmo.org/Press-Office/Press-Releases/MIRO-Trial-3-year-Outcomes-Favour-Laparoscopic-Surgery-for-Oesophageal-Cancer>; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00937456>.
126. Pirchi, D. Initial Experiences of an Enhanced Recovery Protocol for Minimally Invasive Esophagectomy / D. Pirchi, R. Cerutti, M. Mihura [et al.] — 2013. — P. 1.09.39.

127. Postlethwait, R. W. Complications and Deaths After Operations for Esophageal Carcinoma / R. W. Postlethwait // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. — 1983. — Vol. 85 — № 6 — P. 827-831.
128. Quint, L. E. Staging Esophageal Cancer / L. E. Quint, N. R. Bogot // *Cancer Imaging*. — 2008. — № 8 — P. 33-42.
129. Roy-Choudhury, S. H. Symptomatic Malignant Gastroesophageal Anastomotic Leak / S. H. Roy-Choudhury, A. A. Nicholson, K. R. Wedgwood [et al.] // *American Journal of Roentgenology* — 2001. — Vol. 176 — № 1 — P. 161-165.
130. Schweigert, M. Treatment of Intrathoracic Esophageal Anastomotic Leaks by Means of Endoscopic Stent Implantation / M. Schweigert, A. Dubecz, R. J. Stadlhuber [et al.] // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. — 2011. — Vol. 12 — № 2 — P. 147-151.
131. Shim, Y. M. Comparison of Survival and Recurrence Pattern Between Two-Field and Three-Field Lymph Node Dissections for Upper Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma / Y. M. Shim, H. K. Kim, K. Kim // *Journal of Thoracic Oncology* / ed. A. A. Adjei — 2010. — Vol. 5 — № 5 — P. 707-712.
132. Shiozaki, H. Lymph Node Metastasis Along the Recurrent Nerve Chain is an Indication for Cervical Lymph Node Dissection in Thoracic Esophageal Cancer / H. Shiozaki, M. Yano, T. Tsujinaka [et al.] // *Diseases of the esophagus* / ed. N. Gupta — 2001. — Vol. 14 — № 3-4 — P. 191-196.
133. Siewert, J. R. Adenocarcinoma of the Esophago-Gastric Junction / J. R. Siewert, H. J. Stein, M. Feith // *Scandinavian Journal of Surgery*. — 2006. — Vol. 95 — № 4 — P. 260-269.
134. Smithers, B. M. Comparison of the Outcomes Between Open and Minimally Invasive Esophagectomy / B. M. Smithers // *Annals of Surgery* / ed. K. D. Lillemoe — 2007. — № 245 (2) — P. 232-240.
135. Stahl, M. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up / M. Stahl, C. Mariette, K. Haustermans [et al.] // *Annals of Oncology* / ed. J. C. Soria — 2013. — Vol. 24 — № 6 — P. 51-56.

136. Tabira, Y. The Width of a Gastric Tube Has No Impact on Outcome After Esophagectomy / Y. Tabira, T. Sakaguchi, H. Kuhara // *The American Journal of Surgery*. — 2004. — Vol. 187 — № 3 — P. 417-421.
137. Tachimori, Y. Pattern of Lymph Node Metastases of Esophageal Squamous Cell Carcinoma Based on the Anatomical Lymphatic Drainage System / Y. Tachimori // *Diseases of the Esophagus*. — 2011. — Vol. 24 — № 1 — P. 33-38.
138. Tachimori, Y. Efficacy of Lymph Node Dissection by Node Zones According to Tumor Location for Esophageal Squamous Cell Carcinoma / Y. Tachimori, S. Ozawa, H. Numasaki // *Esophagus* / ed. N. S. Gakkai — 2016. — № 13 — P. 1-7.
139. Tachimori, Y. Pattern of Lymph Node Metastases of Squamous Cell Esophageal Cancer Based on the Anatomical Lymphatic Drainage System: Efficacy of Lymph Node Dissection According to Tumor Location / Y. Tachimori // *Journal of Thoracic Diseases* / ed. N Zhong — 2017. — Vol. 9 — № 8 — P. S724-S730.
140. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events / United States Department of Health and Human Services, National Institute of Health — 2010. — Access mode: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
141. Urschel, J. D. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Route of Reconstruction After Esophagectomy for Cancer / J. D. A. Urschel, D. M. Urschel, J. D. Miller [et al.] // *The American Journal of Surgery*. — 2001. — Vol. 182 — № 5 — P. 470-475.
142. Wang, W.-P. A Prospective Randomized Controlled Trial of Semi-Mechanical Versus Hand-Sewn or Circular Stapled Esophagogastrostomy for Prevention of Anastomotic Stricture / W. -P. Wang, Q. Gao, K. N. Wang // *World Journal of Surgery*. — 2013. — Vol. 37 — № 5 — P. 1043-1050.
143. Watanabe, M. Reconstruction After Esophagectomy for Esophageal Cancer Patients with a History of Gastrectomy / M. Watanabe // *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. — 2016 — Vol. 64 — № 8 — P. 457-463.

144. Watson, A. Pathologic Changes Affecting Survival in Esophageal Cancer. In: International Trends in General Thoracic Surgery / A. Watson // Esophageal Cancer / ed. N. C. Delarue — 1988 — P. 90-97.
145. Watson, D. I. Totally Endoscopic Ivor Lewis Esophagectomy / D. I. Watson, N. Davies, G. G. Jamieson // Surgical Endoscopy. — 1999. — № 13 — P. 293-297.
146. Whooley, B. P. Analysis of Reduced Death and Complication Rates After Esophageal Resection / B. P. Whooley, S. M. Law, C. Sudish // Annals of Surgery. — 2001. — Vol. 233 — № 3 — P. 338-344.
147. Xu, Q.-R. Linear Stapled Esophagogastronomy is More Effective than Hand-Sewn or Circular Stapler in Prevention of Anastomotic Stricture: a Comparative Clinical Study / Q.-R. Xu, K.-N. Wang, W.-P. Wang [et al.] // Journal of Gastrointestinal Surgery. — 2011. — Vol. 15 — № 6 — P. 915-921.
148. Young, M. M. Esophageal Reconstruction for Benign Disease: Early Morbidity, Mortality, and Functional Results / M. M. Young, C. Deschamps, V. F. Trastek [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery — 2000. — Vol. 70 — № 5 — P. 1651-1655.
149. Zhu, Z.-J. Clinical Application of Layered Anastomosis During Esophagogastronomy / Z.-J. Zhu, Y.-F. Zhao, L.-Q. Chen // World Journal of Surgery. — 2008. — Vol. 32 — № 4 — P. 583-588.