

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**ГРИНКЕВИЧ**

**Марина Валерьевна**

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

14.01.12 – Онкология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Клименко Василий Николаевич  
профессор, доктор медицинских наук

Санкт-Петербург – 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	6
Глава 1 АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАННЕГО РАКА ЖЕЛУДКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	12
1.1 Эпидемиология раннего рака желудка .....	12
1.2 Определение раннего рака желудка .....	13
1.3 Классификация раннего рака желудка .....	14
1.4 Диагностика раннего рака желудка .....	16
1.4.1 Эндоскопическая диагностика раннего рака желудка .....	17
1.4.2 Диагностика регионарного и отдаленного метастазирования раннего рака желудка .....	20
1.4.3 Метастазирование раннего рака желудка .....	21
1.5 Методы лечения раннего рака желудка .....	22
1.5.1 Эндоскопическое лечение. История развития метода .....	22
1.5.2 Показания и противопоказания эндоскопического лечения раннего рака желудка .....	24
1.5.3 Осложнения эндоскопического метода лечения раннего рака желудка .....	26
1.5.4 Прогноз выживаемости у пациентов перенесших эндоскопическое лечение раннего рака желудка .....	29
1.5.5 Стандартный хирургический метод лечения раннего рака желудка .....	29
1.5.6 Осложнения хирургического лечения раннего рака желудка...	32
1.5.7 Качество жизни больных после хирургического лечения раннего рака желудка .....	33
1.5.8 Заключение .....	34
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	36
2.1 Обследование и стадирование пациентов ранним раком желудка ....	36

2.1.1 Характеристика методов исследования:	
подготовка больных к эндоскопическому исследованию .....	37
2.1.2 Методика эндоскопического исследования	
в стандартном освещении .....	37
2.1.3 Методика эндоскопического исследования в узком свете .....	39
2.1.4 Методика выполнения эндоскопической	
ультрасонографии (EUS).....	41
2.1.5 Методика получения материала	
для морфологического исследования .....	43
2.1.6 Диагностика регионарного и отдаленного метастазирования	
больных ранним раком желудка .....	44
2.2 Общая характеристика клинических групп .....	44
2.2.1 Характеристика пациентов основной группы .....	44
2.2.2 Характеристика пациентов контрольной группы .....	50
2.3 Методика выполнения эндоскопической диссекции	
в подслизистом слое .....	53
2.4 Методика морфологического исследования.....	57
2.5 Методика выполнения эндоскопической резекции	
слизистой методом эндоскопической диссекции	
в подслизистом слое с диагностической лимфаденэктомией	
сигнального лимфоузла .....	59
2.6 Методика наблюдения больных основной группы	
в послеоперационном периоде .....	60
2.7 Статистическая обработка материала.....	61
<b>Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
<b>И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....</b>	<b>64</b>
3.1 Результаты лечения пациентов основной группы.....	64
3.1.1 Эффективность полученных результатов лечения	
раннего рака желудка методом ЭДПС .....	64

3.1.2 Критерии радикальности выполнения ЭДПС	
по поводу раннего рака желудка и их анализ .....	66
3.1.3 Показания и противопоказания к выполнению ЭДПС	
по поводу раннего рака желудка и их анализ .....	68
3.1.4 Выполнение ЭДПС совместно с забором сигнального	
лимфатического узла при лечении раннего рака желудка .....	71
3.1.5 Осложнения ЭДПС по поводу	
раннего рака желудка и их анализ .....	72
3.1.6 Качество жизни пациентов после ЭДПС	
по поводу раннего рака желудка.....	76
3.1.7 Результаты отдаленного послеоперационного наблюдения	
пациентов основной группы и их анализ .....	76
3.2 Результаты лечения пациентов контрольной группы.....	77
3.2.1 Эффективность полученных результатов	
стандартных хирургических операций по поводу	
раннего рака желудка у пациентов контрольной группы.....	77
3.1.2 Осложнения стандартных хирургических операций	
по поводу раннего рака желудка и их анализ	
пациентов контрольной группы .....	79
3.3 Качество жизни пациентов основной и контрольной групп	
в послеоперационном периоде .....	81
3.4 Отдаленное послеоперационное наблюдение пациентов	
после стандартных хирургических операций по поводу раннего рака	
желудка и их анализ.....	82
3.5 Сравнительная характеристика эндоскопического	
и хирургического метода резекции	
при лечении раннего рака желудка .....	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	94
ВЫВОДЫ .....	98

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	102
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	120
Приложение А (справочное). Классификация хирургических осложнений (The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications, 2004).....	120

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Рак желудка остается наиболее часто встречаемой в онкологической практике тяжелой патологией, что подтверждается данными онкологической статистики. Так, в 2012 г. в России, зарегистрировано 37 369 новых больных раком желудка [5], в том числе по Санкт-Петербургу – 1 263 [6], и около 87% из выявленных пациентов умирает от данного заболевания [20]. В структуре онкологической заболеваемости удельный вес рака желудка в мужской популяции составляет 9,1%, в женской – 5,8%. У 60% пациентов рак желудка диагностируется на I-III стадиях, при этом на ранние формы в России приходится от 5 до 10% [2], в странах Западной Европы – 10-12% и до 40% в Японии [38].

В последние 20 лет отмечены высокими темпами развития эндоскопии. Так, благодаря видеоэндоскопам с высоким разрешением и наличием дополнительных функций (узкоспектрометрия), стало возможным выявлять не только опухоли на ранних стадиях, но и предопухолевые изменения слизистой оболочки желудка. Благодаря этому в последние годы доля выявленного раннего рака желудка значительно возросла.

До недавнего времени золотым стандартом при лечении рака желудка, в том числе и раннего, являлось проведение радикальных резекций и гастрэктомий с Д2 – лимфодиссекцией [12]. Однако, столь радикальный подход, идеально обоснованный с онкологической точки зрения, чреват послеоперационными осложнениями и летальными исходами, а также низким качеством жизни пациентов в отдаленном периоде [16]. Согласно данным литературы, постгастрорезекционные патологические состояния отмечаются более, чем у 50% больных, радикально оперированных по поводу рака желудка в объеме частичного или полного удаления органа [3].

Конец прошлого века ознаменовался появлением новой методики оперирования рака желудка – эндоскопической резекции слизистой, затем эндоскопической резекции слизистой методом диссекции в подслизистом слое.

Освоение новой эндоскопической технологии оперирования в корне изменило представление о диагностических и лечебных возможностях вмешательств на органах желудочно-кишечного тракта. Вместе с тем, подавляющее большинство публикаций по данной тематике исходит из медицинских центров Японии и Южной Кореи и, лишь, единичные работы принадлежат отечественным авторам. Вместе с тем, единого и однозначного мнения о лечебной эффективности внутрипросветных эндоскопических операциях при лечении раннего рака желудка до настоящего времени нет [1]. Так, при анализе отечественной и зарубежной литературы, посвященной эндоскопическим методам радикального лечения ранних форм рака желудка, выявляются противоречия в вопросах о показаниях и противопоказаниях к эндоскопическим операциям и вариантам их выполнения, их эффективности и радикальности, а так же возможных осложнениях.

Нерешенность данных вопросов повышает значимость проблемы, поскольку сдерживает распространение эндоскопического лечения рака желудка в онкологической практике. В этой связи, развитие данного направления в современной клинической онкологии, в рамках которого и проведено настоящее исследование, приобретает особую актуальность, как в научном, так и в практическом отношении.

### **Цель исследования**

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

### **Задачи исследования**

1. Разработать и уточнить показания и противопоказания к эндоскопической резекции слизистой с диссекцией в подслизистом слое в лечении раннего рака желудка.
2. Оценить лечебную эффективность эндоскопической резекции слизистой с диссекцией в подслизистом слое в лечении раннего рака желудка.

3. Провести сравнительную оценку непосредственных результатов эндоскопической резекции слизистой с диссекцией в подслизистом слое со стандартными хирургическими операциями при лечении раннего рака желудка.
4. Разработать алгоритм эндоскопической диагностики и лечения раннего рака желудка методом ЭДПС.

### **Научная новизна**

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

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

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

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

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

### **Практическая значимость**

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

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

2. На основании полученных данных разработан рациональный алгоритм диагностики и проведения эндоскопической резекции слизистой путем ЭДПС
3. В ходе выполненного исследования определены показания и противопоказания к эндоскопической резекции слизистой путем ЭДПС в лечении больных ранним раком желудка.
4. Оценена и доказана малая инвазивность и относительная безопасность метода.
5. Опыт использования эндоскопической резекции слизистой путем ЭДПС, позволяет рекомендовать данную медицинскую технологию к широкому применению в онкологических учреждениях практического здравоохранения.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

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

### **Апробация диссертационного материала**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на LXXVI, LXXVII, LXXVIII ежегодной итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины» (Санкт-Петербург, 2015, 2016, 2017); материалах

III Конгресса Онкологов Узбекистана (Ташкент, 2015); Онкологическом форуме «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2015, 2016). Публикации охватывают все разделы работы.

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

### **Внедрение результатов работы**

Разработанный способ лечения раннего рака желудка освоен и активно применяется в работе эндоскопического отделения ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Положительные результаты применения эндоскопической резекции слизистой путем ЭДПС нашли отражение в обучающих материалах кафедры онкологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова.

### **Личный вклад соискателя**

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

### **Структура и объём диссертации**

Работа состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 121 страницах

текста, иллюстрирована 15 таблицами, 19 рисунками. Список литературы включает 168 источников, в том числе 20 отечественных и 148 зарубежных.

## Глава 1

# АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАННЕГО РАКА ЖЕЛУДКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1 Эпидемиология раннего рака желудка

Возможность выявления больных раком желудка на его ранней стадии позволяет оптимизировать методы лечения и повысить показатели отдаленных результатов [66].

Заболеваемость раком желудка в России в 2015 году составила 68 человек на 100 тыс. населения и, около 53% из выявленных умирает от данного заболевания в течение первого года [6]. Согласно мировой оценке заболеваемости Международным Агентством по изучению рака в 2008 году [50], рак желудка по-прежнему является одним из самых распространенных видов онкологических заболеваний в мире. Так в 2012 году, по оценкам экспертов, диагностировано около миллиона новых случаев заболевания раком желудка (952 000 случаев), что ставит его на четвертое место среди всех злокачественных образований после рака легкого, молочной железы и толстой кишки / прямой кишки. Более 70% случаев заболевания (713 000 случаев) происходит в развивающихся странах, половина из которых, приходится на Юго-Восточную Азию (в основном в Китай и Японию), в то время, как 165 000 новых случаев заболевания, по данным ВОЗ, приходится на страны Европы (16,7%) и 21 000 случаев (2,1%) происходит в США. Самые высокие показатели смертности приходятся на страны Восточной Азии (28,1 на 100 000 у мужчин, 13,0 на 100 000 у женщин), самые низкие в Северной Америке (2,8 и 1,5 соответственно).

В районах с высокой распространенностью рака желудка осуществляются скрининговые программы. Такая скрининговая политика позволила увеличить выявляемость раннего рака желудка: в Японии, доля эндоскопически диагностированных ранних раков желудка возросла за несколько лет с 15% до 50%, что положительно повлияло на прогноз и показатели смертности [142]. С другой стороны, в районах с низким уровнем распространенности, например, в

Европе или в США, скрининговые программы не проводятся, рак желудка выявляется не на ранних стадиях, ввиду чего, прогноз и показатели смертности не улучшаются [48]. Вместе с тем, в Западных странах, частота выявляемости раннего рака увеличилась с 10% до примерно 15% [133].

Несмотря на определенные успехи в области диагностики и лечения рака желудка в Российской Федерации, данная патология остается одной из основных онкологических проблем. Так в 2012 г. в России, зарегистрировано 37 369 новых больных раком желудка [5], в том числе по Санкт-Петербургу – 1 650 [10] и около 87% из выявленных умирает от данного заболевания [2].

В структуре онкологической заболеваемости удельный вес рака желудка в мужской популяции составляет 9,1%, в женской – 5,8 %. На ранние формы рака желудка, в России приходится всего от 5 до 10 % [2, 19].

## **1.2 Определение раннего рака желудка**

Термин «ранний рак» желудка впервые был предложен Японским Обществом Гастроэнтерологической Эндоскопии в 1962 году, и принят на ежегодном собрании Японской Ассоциации по раку желудка в 1963 г.: ранний рак – это опухоль, ограниченная слизистой оболочкой или подслизистым слоем стенки желудка, независимо от наличия или отсутствия метастазов в регионарных лимфатических узлах [77].

В начале XXI века появились первые отечественные публикации об организационных сложностях в выявлении ранних форм рака желудка, ввиду, как недостаточности технического оснащения соответствующих служб, экономических обстоятельств и трудностей клинико-инструментальной диагностики, так и отсутствия терминологической ясности понятия «раннего» рака [12]. Выделение понятия «ранний рак» желудка стало возможным, благодаря достижениям эндоскопических методов диагностики, позволяющих выявлять минимальные по размеру изменения слизистой оболочки желудка и выработать дифференциально-диагностические критерии уточняющей диагностики.

Более чем 90% 5-летняя выживаемость [43, 47, 70, 94, 110, 134] и низкий риск регионарного и отдаленного метастазирования [53, 55, 75], низкая частота прогрессирования опухоли (около 1-14%) [13, 32] определили правомочность

термина ранний рак и определили возможность рассмотрения его отдельно от распространенного рака желудка.

### 1.3 Классификации раннего рака желудка

Анализ клинического материала хирургических центров, занимающихся проблемами рака желудка, позволил сделать вывод о том, что отдаленные результаты лечения больных с экзофитной формой рака лучше, чем с его инфильтративными формами. Это послужило основанием для создания Японской ассоциацией изучения рака желудка классификации с учетом типа роста опухоли [73]. За основу взята классификацию строения опухоли по Vogtman, в которой распространенный рак представлен четырьмя типами (type I-IV), выделив ранний рак желудка в отдельную группу type 0 [33]. Согласно последней: тип 0 – поверхностные полиповидные или неполиповидные опухоли; тип 1 – полиповидные опухоли, обычно на широком основании; тип 2 – язвенные опухоли с четко отграниченными и поднятыми краями; тип 3 – инфильтративно-язвенные опухоли без четких границ; тип 4 – диффузно-инфильтративные (неизязвленные) опухоли; тип 5 – неклассифицируемые (неподдающиеся классификации) запущенные опухоли.

Ранний рак желудка по Парижской классификации 2002 года относится к типу – «0». В свою очередь, данный тип, в зависимости от своих макроскопических особенностей, делится на три подтипа: первый – 0-I – поверхностный возвышающийся тип, при котором образование выступает в просвет более 2,5 мм, т.е. выше головки закрытых биопсийных щипцов; 0-Ip – полиповидный на ножке; 0-Is – полиповидный на широком основании; второй – 0-II – плоский, при котором образование не превышает более 2,5 мм над поверхностью слизистой; 0-IIa – поверхностно-приподнятый; 0-IIb – поверхностно-плоский; 0-IIc – поверхностно-углубленный без язвы; третий – 0-III – изъязвленная опухоль; а так же смешанные варианты: IIa+IIc, IIc+IIa, I+IIc, IIc+III [149].

Согласно более ранней Международной классификации ВОЗ (2000), выделяют следующие злокачественные эпителиальные опухоли желудка:

аденокарцинома, плоскоклеточный рак, железисто-плоскоклеточный рак, недифференцированный рак и неклассифицируемый рак. Около 95% всех злокачественных опухолей желудка составляет аденокарцинома. По классификации ВОЗ 2010 года аденокарцинома желудка делится на четыре основные гистологические модели: тубулярные, папиллярные, муцинозные и перстневидноклеточный рак, плюс необычные гистологические варианты [34]. Классификация основана на преобладающим гистологическом типе карциномы, который часто представлен с другим, менее доминирующим типом.

По степени дифференцировки различают: G1 – высокодифференцированные; G2 – умереннодифференцированные; G3 – низкодифференцированные; G4 – недифференцированные опухоли. Вопросы гистологической принадлежности перстневидноклеточного типа аденокарциномы желудка разрешило 4-е издание Всемирной Гистологической Ассоциации 2010 года, где данный гистологический вариант был отнесен к аденокарциномам дифференцированного типа [34].

Долгое время существовали терминологические различия между Восточными и Западными, в том числе и Российскими патологами, в гистологических характеристиках раннего рака. Западные патологи использовали термин аденома (для приподнятых образований) и дисплазия (для плоских и углубленных образований) для того, чтобы отобразить доброкачественность этих образований с оговоркой на высокий потенциал злокачественности. Различие между дисплазией высокой и низкой степени было обусловлено преимущественным расположением опухолевых ядер в верхней или нижней половине клеток желёз. Диагноз аденокарциномы для них определяло наличие опухолевой инвазии в собственную пластинку слизистой (*lamina propria*). Для Японских морфологов диагноз аденокарциномы основан на цитологических изменениях (увеличение ядер в размерах или различный диаметр ядер, их округлость или потеря полярности) и изменениях архитектоники желёз (их бутонизация, ветвление, расположение «спина-к-спине»). Из этого следовало, что Японские морфологи использовали термин «внутрислизистая карцинома», не основываясь на наличии опухолевой инвазии в собственную пластинку слизистой. Терминологическая неясность и различия интерпретации ядерных функций между

Западными и Восточными патологами привели к созданию единой Венской классификации желудочно-кишечных неоплазий. В данной классификации понятие дисплазия эпителия приравнено к интраэпителиальной неоплазии, что более точно отражает значение этих изменений в слизистой оболочке [137, 138].

Для определения тактики лечения необходимо стадирование опухоли, в целях чего используется 7-я редакция TNM классификация (2009) [150]. Понятие «раннего рака» определяется именно T-глубиной инвазии первичной опухоли. Tis-интраэпителиальная опухоль без инвазии собственной пластинки слизистой оболочки (Carcinoma in situ), опухоли T1 разделены на: T1a-опухоль располагающаяся в слизистом слое (m), T1b-опухоль располагающаяся в слизистом и подслизистом слое (sm), которая, в свою очередь, по sm инвазии делится на T1b1 (sm1)-опухоль прорастает в подслизистый слой менее, чем на 0,5 мм и T1b2 (sm2)-опухоль инвазирует подслизистый слой более, чем на 0,5 мм [74].

#### **1.4 Диагностика раннего рака желудка**

Обнаружение ранних форм является основополагающей проблемой в борьбе за выживаемость пациентов с раком желудка. Длительное бессимптомное течение, скудная и неспецифичная симптоматика раннего рака желудка приводит к необходимости выявления и прицельного наблюдения пациентов из групп высокого риска (кишечная метаплазия, атрофический гастрит, язвенная болезнь желудка, аденоматозные полипы и т.д.). Идеальным инструментом для этого служит скрининг здорового населения. Стратегия популяционного скрининга рака желудка существует лишь в странах Азиатско-Тихоокеанского региона, где наблюдается самая высокая заболеваемость ранним раком желудка (114,7 на 100 тыс. населения). Для изучения скрининга рака желудка создана специальная международная, мультидисциплинарная экспертная группа (APWGGS), включающая специалистов из Японии, Кореи, Китая, Малайзии, Филиппин, Сингапура, Тайваня и Таиланда. Целью данной группы является изучение эпидемиологии, скрининга и профилактики рака желудка [101]. Эффективность программ скрининга оценивается с помощью проспективных эпидемиологических исследований (когортных) и ретроспективных (методом «случай-контроль»).

Оптимальным возрастом начала скрининга рака желудка по данным APWGGS является 40-45 лет. Одна из самых известных программ скрининга рака желудка проводится в Японии с 80-х годов XX в. и состоит из нескольких этапов: крупнокадровая флюорография, эндоскопическое исследование, морфологическое исследование, установление диагноза, лечение больного или наблюдение за ним [7]. Результаты этой программы: 16 выявленных бессимптомных случаев рака желудка на 1 000 обследованного населения, 65% из них – ранний рак [58].

«Золотым стандартом» в диагностике рака желудка в настоящее время является эндоскопический метод. Согласно российским и американским рекомендациям по вторичной профилактике рака желудка, эндоскопическое исследование целесообразно проводить после 50 лет каждые 2-3 года в бессимптомной популяции в рамках индивидуального скрининга.

#### ***1.4.1 Эндоскопическая диагностика раннего рака желудка***

Последнее десятилетие ознаменовалось стремительным развитием эндоскопической техники, в связи с чем, появились дополнительные диагностические эндоскопические методики: хромоскопия, узкоспектральная эндоскопия, осмотр с увеличением, конфокальная эндомикроскопия, эндосонографическая диагностика, что позволило увеличить выявление ранних форм рака желудка [8].

Точная диагностика раннего рака желудка зависит от наличия достаточного представления о характерных изменениях слизистой при ранних стадиях заболевания и наличия эндоскопов с возможностью изображения в высоком разрешении. При проведении эндоскопии в белом свете, важно обращать внимание на незначительные изменения цвета слизистой (гиперемия или бледность слизистой), отсутствие характерного для слизистой желудка сосудистого рисунка, истончение и конвергенция складок слизистой оболочки, а так же контактная ранимость и спонтанные кровотечения. Для обнаружения этих признаков должна выполняться аспирация желудочного содержимого и отмывание слизистой растворами пеногасителей, достаточная инсуффляция в просвет желудка воздуха и тщательный осмотр всех отделов желудка. Более того,

в белом свете необходимо оценить предполагаемую глубину инвазии, подвижность опухоли, глубину зоны депрессии и размеры поражения. Для оценки подвижности опухоли относительно прилежащей слизистой, а, следовательно, предполагаемой глубины инвазии применяется метод десуффляции просвета желудка. Точность в дифференциальной диагностике внутрислизистой карциномы от карциномы вовлекающей подслизистый слой, составляет 72% -84% [22, 38, 40, 135].

Хромоскопия – методика осмотра слизистой после орошения ее красителями. В рутинной эндоскопической практике используется хромоскопия с 0,1% раствором индигокармина. Последний заполняет мельчайшие бороздки и щели, подчеркивая рельеф, вследствие чего, лучше визуализируется поверхность и границы поражения, а так же структура окружающей слизистой. Как правило, 0,1% индигокармин распыляется через канал эндоскопа, и выполняется сравнение здоровой слизистой и пораженного участка, ввиду чего, краситель должен быть распределен на довольно обширный участок слизистой оболочки. Этот метод подчеркивает выступающие участки слизистой оболочки, изменения в ее структуре и улучшает диагностику глубины инвазии [83, 146]. При использовании индигокармина повышается уровень распознавания плоских поражений (II типа) [83].

Узкоспектральная эндоскопия (Narrow Band Image – NBI, FICE, i-scan) – является оптической цифровой технологией улучшения изображения [51]. Использование узкого спектра позволяет усилить отдельные элементы эндоскопической картинки. В частности, осмотр в узком спектре (NBI) характеризуется освещением слизистой оболочки зеленым и синим светом с длиной волн 540 и 415 нм, которые хорошо поглощаются гемоглобином, что дает возможность лучше визуализировать сосудистый рисунок, выявить патологические сосуды [45]. К тому же, данная эндоскопическая система повышает контрастность изображения, что создает эффект «виртуальной хромоскопии», который может быть применим в точной оценке границ патологического образования [78]. Диагностика раннего рака желудка при

помощи узкоспектрального режима основана на двух основных показателях: микрососудистый рисунок и рисунок слизистой. Деформация рисунка слизистой, нарушение архитектоники сосудистого рисунка, а так же наличие четкой демаркационной линии говорит о злокачественном характере поражения слизистой и позволяет диагностировать ранний рак желудка еще до гистологической верификации [49, 111, 161].

Осмотр с увеличением (zoom) – это обследование слизистой с увеличением более, чем в 100 раз. Методика наиболее важна для диагностики плоских опухолей, где велик риск неверной дифференциальной диагностики с воспалительными изменениями желудка [163, 164]. Этот метод позволяет точнее и лучше осмотреть изменения микрорельефа и капиллярного рисунка слизистой [40]. Кроме того, данная методика незаменима для опухолей менее 5 мм диаметром, ведь, даже при выполнении биопсии таких образований, морфологам не всегда удастся подтвердить диагноз гистологически [137]. Высокая специфичность и чувствительность этой методики в диагностике структурных изменений тканей при раннем раке желудка позволяет считать этот метод «оптической биопсией» [78].

Конфокальная эндомикроскопия – прижизненный осмотр слизистой с увеличением более, чем в 1 000 раз. Точность конфокальной эндомикроскопии при раннем раке желудка достигает 95,6% [11]. Этот метод улучшает и детализирует эндоскопическую картину, практически является аналогом гистологического исследования, однако не используется в рутинной практике из-за высокой стоимости оборудования и недостаточного количества клинических данных [126].

#### ***1.4.2 Диагностика регионарного и отдаленного метастазирования раннего рака желудка***

Эндосонографическая диагностика (ЭУС) – используется с 1980 года, сочетает в себе эндоскопическое изображение и высокочастотный ультразвук и используется для стадирования рака желудка по критериям глубины инвазии и регионарного метастазирования. ЭУС позволяет визуализировать стенку желудка и смежные структуры, такие, как регионарные лимфатические узлы. Нормальная

стенка желудка визуализируется, как пятислойная упорядоченная структура, в то время, как при раке желудка происходит нарушение этих слоев [29]. ЭУС позволяет четко дифференцировать слои стенки желудка, что наиболее ценно при определении инвазии в подслизистый слой. Чувствительность и специфичность данного метода при стадировании для T1 опухолей составляет 82,3% и 95,6% соответственно [106, 132]. Точность ЭУС для предоперационной оценки N поражения составляет 65% - 95% [60]. Точность была неудовлетворительной из-за сложности в определении изменений в отдаленных лимфатических узлах [39]. Ввиду этого, нельзя забывать и о лучевых методах диагностики при стадировании рака желудка.

Многослойная спиральная компьютерная томография (МСКТ) – точность этого метода в определении глубины инвазии при раннем раке желудка невысока, однако оценка определения регионарного и отдаленного метастазирования составляет 70% и 90% соответственно [104]. Вместе с тем, необходимо отметить, что любое выявленное эндоскопически поверхностное эпителиальное образование требует морфологического подтверждения, поскольку до сих пор никакой другой диагностический метод не позволяет с более или равно высокой степенью уверенности определить гистологическое строение измененного участка слизистой оболочки, а, следовательно, и дальнейшую лечебную тактику.

Для оценки показаний к лимфодиссекции в последнее время в мире, все чаще используется интраоперационное обнаружение сторожевого сигнального лимфатического узла при помощи хирургических навигационных систем. Термин сторожевого лимфатического узла впервые был предложен Morton и соавт. (1992) у пациентов с меланомой кожи [109]. В TNM классификации сторожевым лимфатическим узлом является первый лимфатический узел, который получает лимфодренаж от первичной опухоли. Что касается раннего рака желудка, в Японской классификации рака желудка говорится, что отсутствие метастаза в поисковом лимфатическом узле коррелирует с отсутствием метастазов далее по течению лимфатического бассейна [74]. Сигнальный лимфатический узел определяется в качестве первого возможного этапа в лимфатическом бассейне, для наличия опухолевых клеток по маршруту лимфодренажа от первичной

опухоли. Для его определения в подслизистый слой в зоне опухолевого поражения вводят 0,5% раствор индоцианина зелёного, который является флуоресцентным красителем. Далее через 20 минут в условиях лапароскопии обнаруживают первый выявленный лимфатический узел и удаляют его для дальнейшего морфологического исследования [30].

### ***1.4.3 Метастазирование раннего рака желудка***

На основании многоцентровых исследований больных ранним раком желудка выделены самые значимые факторы риска лимфогенного метастазирования для внутрислизистого рака и карциномы с подслизистой инвазией. Для внутрислизистого рака самыми прогностически значимыми оказались: степень дифференцировки опухоли, наличие изъязвления и лимфоваскулярной инвазии; для карцином, инвазирующих подслизистый слой – глубина инвазии, размер опухоли и наличие лимфоваскулярной инвазии [55, 79]. Многофакторный анализ корейских ученых ведущими факторами риска выделил инвазию в подслизистый слой, особенно, при низкой степени дифференцировки опухоли и наличия лимфоваскулярной инвазии [102].

Независимыми прогностическими факторами риска метастазирования раннего рака желудка является степень дифференцировки опухоли, глубина инвазии и наличие лимфоваскулярной инвазии [43].

Одним из наиболее важных показателей, влияющих на риск метастазирования, является глубина инвазии в слизистый (m1-3) и подслизистый (sm1-3) слои [46]. По мнению различных авторов при поражении опухолью слизистого слоя (m1-3) и при sm1 инвазии подслизистого слоя риск метастазирования равен 0%, в то время, как при sm2 – 3 инвазии риск метастазирования составляет около 20% [120, 137].

Так же с риском метастазирования непосредственно связаны такие факторы, как степень дифференцировки и лимфоваскулярная инвазия опухоли [55]. Исследования показали, что у недифференцированных аденокарцином желудка, даже при отсутствии подслизистой инвазии, вероятность лимфатического метастазирования (4,2%) была выше по сравнению с дифференцированными

карциномами желудка (0,4%) [121, 125, 140]. Что касается лимфоваскулярной инвазии, наличие ее достоверно повышает риск метастазирования, а значит влияет на длительность безрецидивного периода и 5-ти летнюю выживаемость [97].

Что касается макроскопического варианта, при наличии изъязвления риск метастазирования выше, чем при поверхностных или экзофитных формах [119, 131, 140, 151]. В исследовании S. Tsujitani 1999 года частота лимфогенного метастазирования при наличии изъязвления раннего рака с инвазией в подслизистый слой размерами более 4,0 см, составила 18% [151].

## **1.5 Методы лечения раннего рака желудка**

### ***1.5.1 Эндоскопическое лечение. История развития метода***

Длительное время концепция стандартных радикальных резекций и гастрэктомий с Д2 – лимфодиссекцией, предложенная японскими онкологами, считались золотым стандартом лечения рака желудка, в том числе и раннего. Однако, столь радикальный подход, идеально обоснованный с онкологической точки зрения, часто чреват послеоперационными осложнениями и летальными исходами, а также низким качеством жизни пациентов в отдаленном периоде [16]. Современные концепции предусматривают переход к органосохраняющим операциям [17]. Бурное развитие эндоскопической техники привело к увеличению количества выявленных ранних форм рака желудка и, тем самым, дало начало развития малоинвазивного эндоскопического лечения. Вместе с тем, применение эндоскопических методов лечения раннего рака желудка ограничено опасностью лимфогенного метастазирования, при котором, необходима лапаротомия и резекция или удаление органа с регионарной лимфодиссекцией. Так, тщательный анализ тысяч патоморфологических исследований показал, что поражение регионарных лимфатических узлов наблюдается у 2-3% пациентов с ранним раком желудка, ограниченным слизистой оболочкой, и в 15-20% случаев при его подслизистой инвазии [2, 15].

Достоинством эндоскопических методик лечения раннего рака желудка является минимальная травма и высокое качество жизни по сравнению с

хирургическим лечением, недостатком – необходимость строгого отбора случаев с минимальным риском лимфогенного метастазирования. Пациенты с ранним раком желудка, у которых отсутствует риск лимфогенного метастазирования, могут подвергаться локальному эндоскопическому лечению. По мнению О.А. Ануровой и соавторов (2014), при планировании эндоскопического лечения всем больным показано комплексное эндоскопическое обследование с использованием современных методик (увеличительная эндоскопия, NBI, хромэндоскопия, эндосонография) для оценки глубины инвазии и определения истинных границ поражения, включая очаги тяжелой дисплазии [2].

Первая попытка эндоскопического лечения полиповидной формы рака желудка была выполнена в 1974 году в Японии [117]. В 1984 году была представлена эндоскопическая петлевая полипэктомия с помощью биопсийных щипцов, выполненная через двухканальный эндоскоп. После подслизистой инъекции вокруг полипа через один канал были введены биопсийные щипцы, чтобы поднять опухоль, а через другой канал была введена петля для ее резекции. В 1988 году была представлена новая техника эндоскопической резекции слизистой оболочки – ЭРСО (endoscopic mucosal resection – EMR). EMR после предварительного циркулярного разреза – EMR-P, для подслизистой инъекции вокруг опухоли использовали раствор 0,9% NaCl с добавлением адреналина, затем игольчатым ножом делался циркулярный разрез до подслизистого слоя и только после этого опухоль удалялась с помощью петли [72].

В 1992 году появился метод EMR с помощью дистального колпачка – EMR-C. Метод колпачковой резекции был разработан и использовался для раннего рака пищевода и раннего рака желудка. Принцип этой методики заключался в использовании прозрачного колпачка на дистальном конце эндоскопа: после гидропрепаровки подслизистого слоя, опухоль аспирировалась в колпачок и удалялась специальной петлей в форме полумесяца, которая располагалась на конце закрытого колпачка [64]. После этого была введена методика – EMR с лигированием – EMR-L, при которой использовались стандартные лигатуры для перевязки варикозно-расширенных вен [84, 145].

Свободная резекция петель, захват опухоли зубчатым зажимом с последующей резекцией, удаление образования с аспирацией его в колпачок и некоторые другие методики объединены в понятие «эндоскопическая резекция слизистой оболочки» [16]. EMR-C и EMR-L простые и эффективные методы для удаления небольших опухолей, но они не обеспечивают резекцию единым блоком для опухолей размерами более 20 мм. В конце 1990-х годов для удаления ранних форм рака желудка, размерами более 20 мм был разработан метод эндоскопической диссекции в подслизистом слое – ЭДПС (endoscopic submucosal dissection – ESD). Метод ESD включает в себя инъекцию в подслизистый слой различных растворов (раствор 0,9% NaCl, раствор гидроксиэтилкрахмала, гиалуроновая кислота) окрашенных раствором индигокармина, затем циркулярная маркировка краев резекции с циркулярным разрезом подслизистого слоя и удалением опухоли до мышечного слоя [52].

### ***1.5.2 Показания и противопоказания эндоскопического лечения раннего рака желудка***

Выделяют стандартные и расширенные показания для эндоскопического удаления раннего рака желудка. К стандартным показаниям для эндоскопического лечения раннего рака желудка относятся: внутрислизистая инвазия; дифференцированная аденокарцинома; размер опухоли менее 2,0 см; отсутствие эндоскопических признаков изъязвлений и рубцовых изменений [72]. Аналогичного мнения по данному вопросу придерживается О.А. Анурова и соавторы (2014) [2].

Опухоли, соответствующие этим критериям, должны рассматриваться для эндоскопического удаления единым блоком, в связи с низким риском метастазирования. В последние годы, на основании оперативных данных были предложены расширенные критерии для эндоскопического лечения раннего рака желудка. После анализа результатов лечения 5 265 пациентов, которым была выполнена гастрэктомия с лимфодиссекцией, Gotoda et al. (2000; 2001) и An et al. (2007) предложили более объемные критерии опухолей, которые могут удаляться эндоскопически единым блоком с отсутствием или минимальным риском

метастазирования [22-24]. Это внутрислизистые дифференцированные опухоли без лимфоваскулярного поражения, независимо от размеров; внутрислизистые дифференцированные опухоли без лимфоваскулярного поражения с изъязвлениями, размерами до 3,0 см; дифференцированные опухоли с инвазией в подслизистый слой (допустимое прорастание в подслизистый слой менее чем на 0,5 мм, что соответствует T1b1 или sm1) размерами до 3,0 см; недифференцированные внутрислизистые опухоли без изъязвления размерами до 2,0 см. К критериям радикальности удаления опухоли следует относить: расстояние от границы резекции до края опухоли, наличие или отсутствие сосудистой инвазии (в венозные и лимфатические сосуды), а также глубина проникновения в подслизистый слой. Оптимальное расстояние от границы резекции до края опухоли по мнению Е.Д. Федорова и соавторов (2011) является расстояние не менее 3 мм, установленное с помощью прицельного осмотра – хромоскопии и увеличения [16]. Вместе с тем, крупные исследования, проводимые в Японии, не наблюдали ни одного случая рецидива или неполного местного удаления у пациентов без опухолевых клеток по линии резекции, причем расстояние между краем опухоли и коагуляционным струпом было менее 1 мм [154]. При инвазии опухоли в подслизистый слой поражение лимфоколлекторов отмечается в 20% случаев [20]. По мнению О.А. Малиховой и соавторов (2009) есть еще один очень важный показатель, от которого зависит эффективность метода эндоскопической резекции слизистой, это факт использования методики удаления патологического образования единым блоком или по частям [9]. Если при эндоскопической резекции опухоль удаляется единым блоком, то показатели радикальности резекции составляют от 90 до 97%, если удаление проводилось фрагментарно, то, показатели радикальности значительно снижаются и соответствуют при удалении двумя фрагментами – 70%, тремя – 30%, а если резекция выполнялась четырьмя и более кусочками, то радикальная резекция была только в 23% случаях [9]. После резекции слизистой проводится тщательное гистологическое исследование опухоли. При наличии признаков нерадикальности вмешательства или инвазии опухоли в подслизистый слой, а

также при низко- и недифференцированном вариантах рака выполняется анатомическая резекция желудка. Takekoshi et al. представил данные 308 эндоскопических мукозэктомий [147]. У 44 (14,3%) из представленных больных после морфологического исследования была выполнена радикальная резекция желудка; рецидивов заболевания не было, все пациенты пережили 5-летний период [147].

По результатам проведенного исследования О.А. Бунцевой и соавторами (2014) длительность эндоскопических резекций методами эндоскопической резекции слизистой оболочки в среднем составила  $49 \pm 34$  минуты, продолжительность резекции методом эндоскопической диссекции слизистой была почти в 2 раза больше и составила в среднем  $91 \pm 42$  минуты [15].

Противопоказаниями для эндоскопического удаления раннего рака желудка являются те же состояния, которые являются противопоказаниями для рутинной эндоскопии [37].

### ***1.5.3 Осложнения эндоскопического метода лечения раннего рака желудка***

К основным осложнениям эндоскопического лечения раннего рака желудка относят кровотечения, перфорации, стенозы и аспирационная пневмония. По результатам исследований О.А. Бунцевой и соавторов (2014) частота кровотечений при эндоскопической резекции слизистой составляет 5,1%, при эндоскопических диссекциях в подслизистом слое – 15,6%; частота перфораций – 1,9% и 9,7% соответственно [15]. По результатам исследования Е.Д. Федорова и соавторов (2011) осложнения ЭРСО отмечается у 8,3%, при ЭДПС – 10%, летальность составила 1,11% [16].

Гемостаз, как правило, самый сложный этап эндоскопической диссекции в подслизистом слое, ввиду большого количества крупных кровеносных сосудов подслизистого слоя, располагающихся преимущественно в верхней его трети, ближе к слизистой оболочке. Ввиду этого, выраженные кровотечения, мешающие эндоскописту выполнять эндоскопическую диссекцию и ведущие к увеличению времени выполнения процедуры, как правило, происходят на этапе циркулярного

разреза и этапе входа в подслизистый слой. Далее кровеносные сосуды становятся более контролируемыми визуально, ввиду чего, риск интраоперационного кровотечения снижается. Для остановки кровотечения применяется два основных способа: гемостаз при помощи эндоскопических гемостатических щипцов, гемостаз при помощи наложения эндоклипс. Для облегчения интраоперационного эндоскопического гемостаза существуют так же смешанные режимы, чередующие режимы резки и коагуляции, которые предоставляют возможность коагулировать сосуды и при этом не создавать струп, мешающий визуализации подслизистого слоя.

По данным исследований, включающих более 1 000 пациентов, послеоперационные кровотечения возникают не более чем в 15,6% случаев [41]. Большинство из них можно разрешить эндоскопически с использованием гемостаза гемостатическими щипцами, аргоноплазменной коагуляции и эндоскопического клипирования. В 4-6% случаев отсроченные кровотечения имеют такие серьезные последствия, как геморрагический шок [115, 118, 159]. В подобных случаях, если устойчивый гемостаз не может быть достигнут эндоскопически, следует остановить кровотечение хирургически или эмболизировать сосуд.

Перфорации, связанные с процедурой ЭДПС, делятся на две группы по отношению ко времени их возникновения: интраоперационные и послеоперационные. Интраоперационные перфорации происходят в 1,2-8,2% случаев [41, 103, 157]. Интраоперационная перфорация, как правило, связана с повреждением стенки желудка электрохирургическим инструментом – ножом или коагуляционными щипцами при остановке кровотечения. Интраоперационная перфорация диагностируется наличием разволокнения или прямого дефекта мышечного слоя - положительного симптома «мишени». Устранение интраоперационной перфорации ввиду, как правило, небольшого ее размера, выполняется эндоскопически методом клипирования. Послеоперационная перфорация при эндоскопическом методе удаления раннего рака желудка является крайне редким осложнением и встречается по некоторым данным в

0,45% случаев [63]. Частота послеоперационных перфораций, которые, в основном, происходят от 1 до 2 дней после процедуры ESD, составляет 1,2% [41]. Ввиду редкой своей частоты, анализ факторов риска для этого осложнения не проводился, но теоретически такие перфорации являются следствием термического повреждения мышечного слоя желудка при чрезмерной его коагуляции или при длительном гемостазе коагуляционными щипцами. Что касается устранения данного осложнения, хотя и было несколько сообщений об эндоскопическом закрытии послеоперационных перфораций, большинство авторов сходится во мнении, что закрывать данный дефект следует хирургически [63]. Общая пятилетняя выживаемость по данным О.А. Бунцевой и соавторов (2014) после ЭРСО составила 96%, после ЭДПС – 97,1%. Kojima et al. проанализировали результаты эндоскопической резекции слизистой из 12 японских центров: 5-летняя выживаемость составила 99% [90].

Стеноз после эндоскопического удаления раннего рака желудка выставлялся в качестве осложнения в тех случаях, когда стандартный 0,9 см эндоскоп не проводился за зону рубцовой стриктуры [62]. Частота данного осложнения колеблется в диапазоне от 0,9% до 1,9% [62]. Большинство стенозов клинически проявляет себя через несколько недель после ЭДПС, во время процесса рубцевания послеоперационной язвы. Фактором риска данного осложнения является удаление более 75% окружности слизистой оболочки препилорической области, антрального отдела и кардии. Для разрешения стеноза после эндоскопического удаления раннего рака желудка применяется эндоскопическая баллонная дилатация [152].

Такое осложнение, как аспирационная пневмония наблюдается в 2,2% до 6,6% случаев у пациентов, перенесших эндоскопическое удаление раннего рака желудка [157]. Факторами риска для данного осложнения являются: длительное время процедуры (>2 часов), пожилой возраст (>75 лет) и мужской пол [154]. Аспирационная пневмония в основном диагностируется на основании таких симптомов, как лихорадка, кашель и мокрота. Рентгенограмма или КТ может также обнаружить признаки аспирационной пневмонии. У пациентов

с аспирационной пневмонией температура тела, количество лейкоцитов в крови, а также уровень С-реактивного белка, как сообщается, значительно выше чем у пациентов без аспирационной пневмонии после ЭДПС [158]. Так как большинство пациентов при выполнении ЭДПС располагаются на операционном столе в положении лежа на боку, аспирационная пневмония чаще возникает в левом легком.

#### ***1.5.4 Прогноз выживаемости у пациентов перенесших эндоскопическое лечение раннего рака желудка***

По данным большинства авторов результаты пяти- и десятилетней выживаемости при эндоскопической резекции и диссекции в подслизистом слое колеблются в пределах 97,1% и 99% соответственно [41, 53, 68, 153]. Ямашина и др. не показали в своем исследовании статистически значимых различий в долгосрочных результатах между эндоскопическим и хирургическим лечением раннего рака желудка [160]. Сообщения о 89% общей 5-летней выживаемости и 100% скорректированной выживаемости в группе эндоскопического удаления для пациентов с опухолями T1a, T1bsm1 инвазии сопоставимы с ранее опубликованными исследованиями, где данные показатели для хирургически оперированных пациентов колеблются в пределах от 88% до 97% [40]. Эти результаты также сопоставимы с >90% 5-летней общей выживаемостью после резекции желудка с лимфодиссекцией при раннем раке желудка [91, 93].

#### ***1.5.5 Стандартный хирургический метод лечения раннего рака желудка***

Хирургическое лечение раннего рака желудка является основным методом лечения данной патологии, и в первую очередь это связано с хорошим прогнозом, так 5-ти летняя выживаемость при данном методе лечения составляет 97% [96]. В настоящее время нет сравнительных исследований между хирургическим и эндоскопическим методом лечения раннего рака желудка. Тип резекции желудка (субтотальная резекция желудка или гастрэктомия) определяется локализацией поражения. Альтернативой открытой операции при раннем раке желудка является лапароскопическая резекция желудка. Лапароскопическая резекция желудка была впервые выполнена, в Японии в 1994 году [88]. В западных странах даже

при ранних стадиях рака желудка, чаще выполняются открытые резекции желудка [28].

В Японии, единственным методом операций при раннем раке желудка (T1N0) является лапароскопическая резекция желудка. Недавний обзор, выполненный в 2012 году, который включал 22 исследования, показал, что лапароскопическая резекция желудка против открытой резекции желудка сопровождается аналогичным прогнозом с существенно более низкой долей послеоперационных осложнений, снижением частоты интраоперационных переливаний крови, коротким пребыванием в стационаре. Кроме того, количество рецидивов так же было одинаковым. Конверсии доступа с лапароскопического к открытому наблюдалось менее чем в 3-х % случаев [168].

При раннем раке нижней трети тела и антрального отдела желудка абсолютным большинством авторов операцией выбора признана дистальная субтотальная резекция желудка [26, 32, 108, 116, 144].

В многоцентровом рандомизированном исследовании по изучению субтотальной резекции желудка и гастрэктомии по поводу рака нижней трети желудка и антрального отдела желудка, проведенному в Италии, был сделан вывод о том, что пятилетняя выживаемость была одинакова, независимо от объема выполненной операции (85,9%). В этом исследовании авторы доказали, что дистальная субтотальная резекция является операцией выбора при раке нижней трети и антрального отдела желудка, ссылаясь при этом, на онкологическую равнозначность и большую ее физиологичность по сравнению с гастрэктомией [35]. По мнению итальянских ученых, гастрэктомия обладает такими недостатками, как: большая частота послеоперационных осложнений, более длительный послеоперационный период и худшее качество жизни, связанное с синдромами мальабсорбции и агастральной астении [35].

Для опухолей, располагающихся в средней трети желудка, в настоящее время в Японии активно применяется дистальная резекция с сохранением привратника [114, 136]. В Национальном Противораковом Центре в Токио юSasako M. на основании результатов лечения 611 пациентов, оперированных в

объеме дистальной пилоросохраняющей резекции по поводу раннего рака средней трети желудка, был сделан вывод о том, что пятилетняя выживаемость составила 96,3%, послеоперационная летальность не отмечалась. В связи с чем, авторы данного исследования считают дистальную резекцию с сохранением привратника операцией выбора у больных ранним раком средней трети желудка [136].

При раннем раке верхней трети желудка по данным литературы нет единого мнения об оптимальном объеме операции. Имеются работы, указывающие, что ранний рак верхней трети желудка не отличается по течению и прогнозу от раннего рака иных локализаций, и выполнение субтотальной проксимальной резекции равноценно по онкологической радикальности гастрэктомии [81, 82, 89, 92, 143]. Их оппоненты считают более выгодной операцией при раннем раке верхней трети желудка гастрэктомию [25, 119, 130]. Достоверно меньшая частота рефлюкс-эзофагитов и стриктур анастомозов является неоспоримым аргументом в пользу гастрэктомии [25, 59, 166].

Проблема ограничения объема резекции желудка при раннем раке в настоящее время широко обсуждается. В Японии в 2002 году были опубликованы правила, регламентирующие стандарты лечения рака желудка, независимо от локализации опухоли [112]. Согласно данному регламенту субтотальная резекция и гастрэктомия при раннем раке желудка показаны только при необходимости выполнения D2 лимфодиссекции, а именно при подозрении либо интраоперационном выявлении лимфогенных метастазов. В остальных случаях рекомендуются так называемые модифицированные операции (modified gastrectomy) типа А и В, заключающиеся в уменьшении объема резекции желудка (<2/3) и нестандартных вариантах лимфодиссекции. MG А (резекция <2/3 желудка и лимфодиссекция D1+no.7) показана при внутрислизистых опухолях любых размеров и подслизистых высоко-дифференцированных опухолях <1,5 см; MG В (резекция <2/3 и лимфодиссекция D1+no.7,8a,9) показана при других вариантах подслизистого рака и отсутствии подозрения на наличие лимфогенных метастазов. Японские рекомендации, опубликованные в 2010 году, гласят, что для опухолей cT1cN0, резекция желудка может быть выбрана в

зависимости от расположения опухоли: пилоросохраняющая резекция желудка (PPG) для опухолей средней трети желудка с дистальной границей, располагающейся не менее, чем на 4 см проксимальнее привратника; проксимальная резекция желудка для проксимальных опухолей, где может быть сохранена более чем половина дистальных отделов желудка [75].

Что касается достаточного объема лимфодиссекции – это до сих пор является дискуссионным вопросом. Существует три точки зрения. Первой точки зрения придерживаются авторы, выполняющие D2-лимфодиссекцию при любых формах рака [18, 27, 119, 128, 130], второй, авторы, выполняющие D1-лимфодиссекцию при раннем раке желудка, без учета глубины инвазии опухоли [31, 32, 57]. И, наконец, третьей точки зрения придерживаются хирурги при внутрислизистом раке, выполняющие лимфодиссекцию D1, при подслизистом – D2 [13, 14, 17, 21, 65, 91, 105, 107, 113, 139, 151, 167].

В соответствии с принципами лечения Японской Ассоциации Лечения Рака Желудка (JGCA) D1 и D1 + лимфодиссекция достаточна для раннего рака желудка с клинически негативными лимфоузлами [75].

### ***1.5.6 Осложнения хирургического лечения раннего рака желудка***

С развитием хирургической техники летальность и число осложнений после хирургического лечения рака желудка снижаются но, к сожалению, остаются неприемлемо высокими, на уровне 17,9-40,1% [42, 95, 99, 122]. Мета-анализ, проведенный в Китае в 2015 году, показал 12,6% послеоперационных осложнений у пациентов, которым были выполнены хирургические операции по поводу раннего рака желудка. Осложнения при хирургических вмешательствах делятся на осложнения непосредственно раннего послеоперационного периода, которые происходят в первые 30 дней после операции, осложнения, которые наступили в первые 6 месяцев послеоперационного периода, и поздние осложнения – произошедшие, спустя 6 месяцев после выполнения хирургического вмешательства [36, 69, 71]. Наиболее частыми осложнениями раннего послеоперационного периода после хирургических вмешательств являются анастомозиты, несостоятельности анастомозов (10-22%), абсцессы брюшной

полости (1%), пневмония (9%), ателектаз (12-20%), раневая инфекция (3%) [36, 59]. К поздним послеоперационным осложнениям следует относить главным образом рубцовые стриктуры анастомозов которые случаются в 16% случаев и разрешаются при помощи эндоскопической баллонной дилатации или бужирования [100, 127].

### ***1.5.7 Качество жизни больных после хирургического лечения раннего рака желудка***

Ввиду того, что эндоскопическая диссекция в подслизистом слое выявила большое количество клинических преимуществ по сравнению с хирургическим лечением, при этом показывая высокие цифры выживаемости, на первый план выходит оценка качества жизни пациента в послеоперационном периоде. При анализе мировой литературы, было найдено только одно мультицентровое проспективное исследование, выполненное в Корее (Сеул), в котором участвовало 12 институтов с мая 2010 года по декабрь 2011 года [85]. В данном исследовании оценивалось качество жизни 666 пациентов, перенесших эндоскопическое и хирургическое лечение по поводу раннего рака желудка по стандартизированной шкале, принятой Европейской Организацией Исследования и Лечения Онкологических Заболеваний (EORTC QLQ-C30). Состояние больных оценивалось через 7 дней, через 3 месяца и через 6 месяцев после вмешательства. Средний возраст пациентов составил  $62,8 \pm 9,2$  года, из них было 77% мужчин. В опроснике оценивались такие показатели, как: усталость, тошнота и рвота, одышка, боль, нарушение сна, нарушение аппетита, запор, диарея, эмоциональная и социальная адаптация, а также финансовое состояние. При анализе вышеперечисленных показателей, пациенты после эндоскопического и хирургического лечения в первый контроль (через 7 дней после вмешательства) имели практически одинаковые баллы, то при контрольном исследовании через 3 и 6 месяцев качество жизни после эндоскопической диссекции в подслизистом слое было значимо выше. При первом контроле более высокие цифры были продемонстрированы только при анализе эмоционального состояния и когнитивной функции. Несмотря на снижение качества жизни после выполнения

ЭДПС, при контрольных опросах через 3 и 6 месяцев качество жизни увеличивалось в значительной степени, что говорит о большем субъективном комфорте после ЭДПС при раннем раке желудка.

Непосредственная оценка симптомов показывает существенные различия между группой пациентов, перенесших эндоскопические и хирургические операции. В предыдущем исследовании, выполненном в период с 2011 по 2013 год, показатель боли был около 30 баллов, что более, чем в 2 раза превышало показатели боли после ЭДПС [86]. Кроме того, внутрисветное эндоскопическое лечение раннего рака желудка является органосохраняющей операцией, что предполагает сохранение всех функций этого органа, немаловажной из которых, является резервуарная, а так же всасывание железа и витамина В12 [4, 86].

### ***1.5.8 Заключение***

Из представленного обзора литературных данных по применению внутрисветного эндоскопического лечения раннего рака желудка можно отметить, что современные концепции предусматривают переход к органосохраняющим операциям. Так, бурное развитие эндоскопической техники привело к увеличению количества выявленных ранних форм рака желудка и, тем самым, дало начало развитию малоинвазивному эндоскопическому лечению путем ЭДПС. Вместе с тем, применение эндоскопического метода лечения раннего рака желудка вызывает ряд вопросов. В первую очередь данный метод ограничен опасностью как лимфогенного метастазирования, так и местного рецидива опухоли [2]. Так, детальный анализ патоморфологических исследований после ЭДПС показал, что поражение регионарных лимфатических узлов наблюдается от 2,3 до 15% у пациентов ранним раком желудка в зависимости от глубины инвазии [46]. Вместе с тем, по данным R.J. Schlemper (2001), риск регионарного метастазирования при раннем раке желудка равен нулю. По результатам исследования Kenji Ishido и Satoshi Tanabe (2016), риск местного рецидива при эндоскопическом лечении раннего рака желудка составляет от 1,7 до 19,8%, в зависимости от показаний к ЭДПС. По данным японских и корейских

исследователей риск местного рецидива после эндоскопической резекции слизистой методом диссекции единым блоком составляет менее чем 1,5 % [98, 124]. По данным О.А. Малиховой и соавт. (2008), показатели радикальных эндоскопических операций желудка по поводу раннего рака колеблются в диапазоне 75-98% в зависимости от макроскопической формы роста и размеров опухоли, вместе с тем по результатам исследования М.К. Choi (2013) отмечена 100% скорректированная выживаемость. Вышеуказанные разногласия свидетельствуют об отсутствии единого мнения авторов по данному вопросу. Также нет единого мнения применения ЭДПС в вопросах показаний и противопоказаний к данному лечению, опасности осложнений и путях их профилактики [1]. Не сформировано единое мнение о разнице в количестве и тяжести интраоперационных и послеоперационных осложнений и степень выраженности функциональных нарушений после эндоскопической диссекции в подслизистом слое и стандартной хирургической технике по поводу раннего рака желудка. Большое количество зарубежных и часть отечественных статей представляют различные цифры, в связи с чем имеется необходимость анализа собственного опыта применения ЭДПС в онкологической практике, с этой целью было проведено настоящее исследование.

## Глава 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основную группу исследования включено 78 пациентов ранним раком желудка, получивших лечение в объеме эндоскопической резекции слизистой путем диссекции в подслизистом слое в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» в период с 2012 по 2016 г. Контрольную группу составили 45 пациентов, которым в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова по поводу раннего рака желудка было выполнено стандартное хирургическое вмешательство в объеме резекций или гастрэктомий.

#### 2.1 Обследование и стадирование пациентов ранним раком желудка

Перед началом лечения все пациенты были комплексно обследованы. Анализировалась представленная медицинская документация, проводился опрос пациента с регистрацией информации в амбулаторной карте и базе данных. Лабораторные тесты включали: клинический и биохимический анализ крови, коагулограмму, определение группы крови и резус-фактора.

В предоперационном периоде всем пациентам, подвергшимся лечению, выполнялась эзофагогастродуоденоскопия с обязательным осмотром опухоли в узкоспектральном режиме (NBI) для оценки точных границ опухоли; хромоскопия с последующей биопсией опухоли и гистологическим исследованием биоптата; эндосонография для определения глубины инвазии опухоли; компьютерная томография органов брюшной и грудной полостей с внутривенным контрастированием.

Для оценки местного распространения опухолевого процесса применялся комплекс эндоскопических исследований с использованием видеосистемы Olympus EVIS EXERA III (Olympus Medical Systems Co., Tokyo, Japan), гастроскопа Olympus GIF-N180J. Эндоскопическая ультрасонография выполнялась ультразвуковым сканером Noblus (Hitachi Aloka Medical America), видеопроцессором ЕРК-і7000, УЗ-эндоскопом EG-3670URK и EG-3270UK (Pentax Co., Tokyo, Japan).

С целью определения регионарного и отдаленного метастазирования применялась спиральная компьютерная томография на томографе «Brilliance CT 64» фирмы «Philips» с болюсным контрастным усилением с неионными йодсодержащими препаратами.

### ***2.1.1 Характеристика методов исследования:***

#### ***подготовка больных к эндоскопическому исследованию***

Исследование проводили натощак. Последний прием твердой пищи рекомендовалось выполнить не позднее вечера накануне исследования, в день исследования пациентам рекомендовалось не принимать твердую, жидкую пищу и воду. Исследование выполняли под местной анестезией: за 3-4 минуты до исследования медицинская сестра выполняла орошение гортаноглотки в положении пациента сидя 10% раствором лидокаина в форме спрея. Данный вид анестезии необходим для снижения рвотного рефлекса, возникающего при проведении аппарата через ротоглотку и гортаноглотку.

#### ***2.1.2 Методика эндоскопического исследования в стандартном освещении***

Исследование выполняли в положении больного лежа на левом боку. На первом этапе во время визуального осмотра нами проводилась очистка слизистой оболочки от слизи растворами муколитиков. Для этого выполнялось распыление на слизистую оболочку 5 мл (40 мг) – 10 мл (80 мг) раствора эспумизана через биопсийный канал эндоскопа. Далее осматривали все верхние отделы желудочно-кишечного тракта, обращая пристальное внимание на кардиоэзофагеальный переход, тело желудка, антральный отдел; оценивали перистальтику, симметричность ее волны по стенкам; обращали особое внимание на эластичность стенок, слизистую желудка – ее цвет, регулярность сосудистого рисунка (рисунок 1). Угол желудка, малую кривизну а так же дно желудка осматривали в инверсионном положении эндоскопа. При выявлении опухоли, выполняли тракцию биопсийными щипцами для оценки смещаемости в отношении окружающей слизистой – как предиктора возможной инвазии.

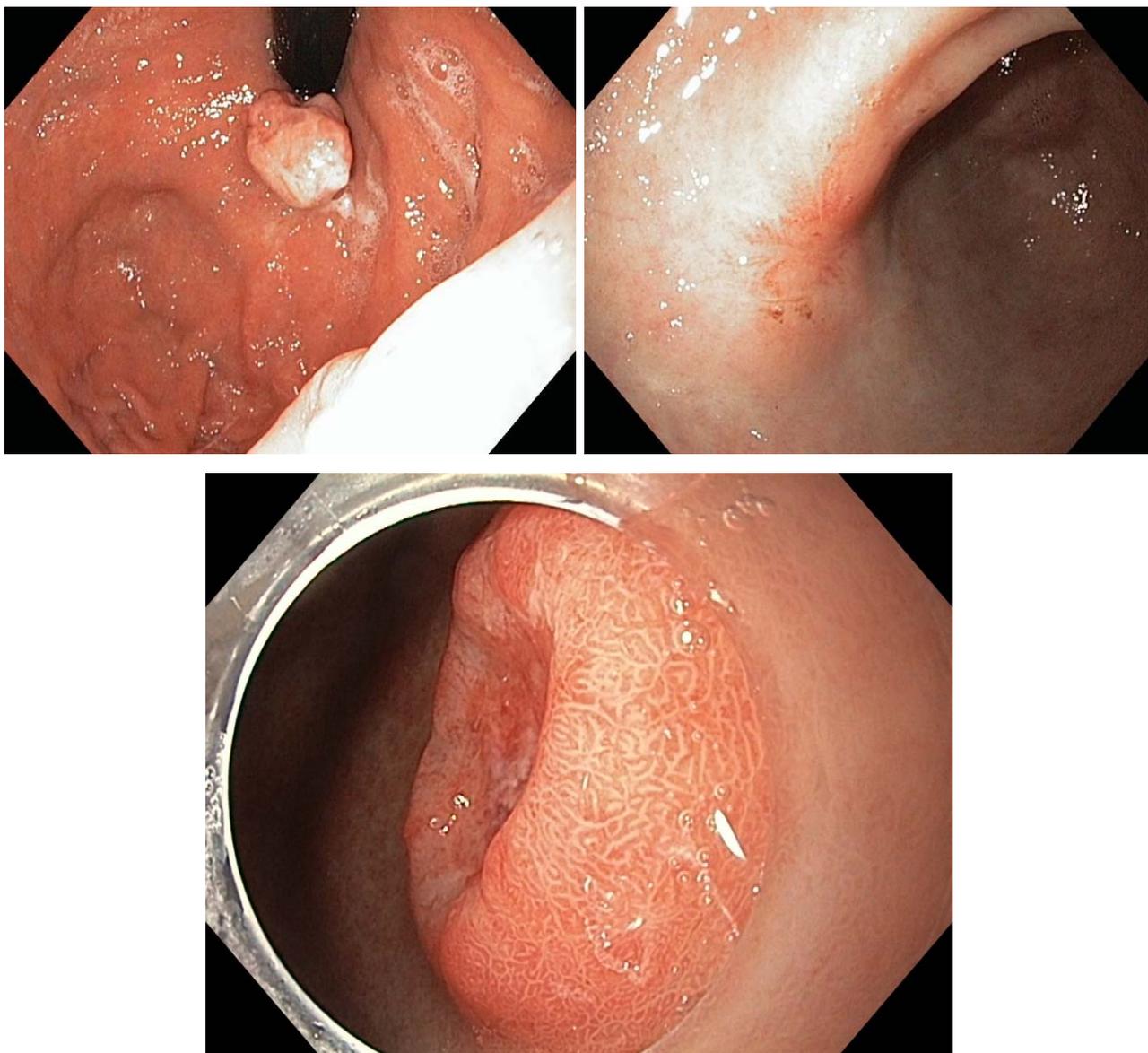


Рисунок 1 – Осмотр опухоли в белом свете.

Эндоскопическое исследование выполняли на видеосистеме Olympus EVIS EXERA III (Olympus Medical Systems Co., Tokyo, Japan) при помощи гастроскопа Olympus GIF-N180J (Olympus Medical Systems Co., Tokyo, Japan) с высокой разрешающей способностью и дополнительным каналом для подачи воды (рисунок 2).



Рисунок 2 – Видеосистема Olympus EVIS EXERA III (Olympus Medical Systems Co., Tokyo, Japan), гастроскоп Olympus GIF-H180J (Olympus Medical Systems Co., Tokyo, Japan).

### ***2.1.3 Методика эндоскопического исследования в узком свете***

После визуализации опухоли в белом спектре выполнялся осмотр в узкоспектральном режиме для четкой визуализации сосудистого рисунка. Узкоспектральная эндоскопия позволила более четко визуализировать микрососудистый рисунок слизистого слоя, судить о характере поражения по изменению структуры сосудов, в зависимости от типа микрососудистого рисунка предполагать степень дифференцировки опухоли (рисунок 3).

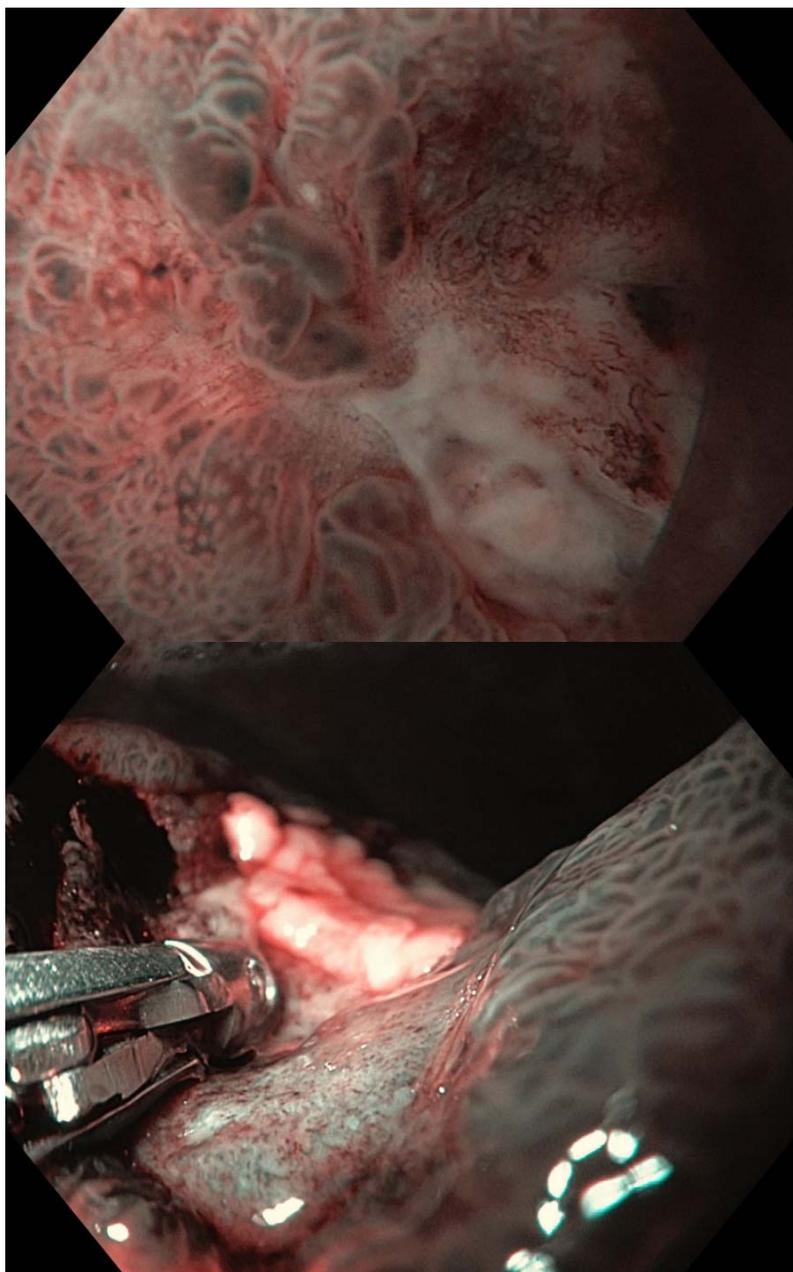


Рисунок 3 – Осмотр опухоли в узкоспектральном режиме (NBI).

Кроме того, при осмотре в режиме NBI усиливается капиллярный внутрислизистый рисунок, за счет чего повышается контрастность изображения, создается эффект виртуальной хромоскопии, что позволяет на определенном уровне детализировать архитектуру ямок слизистой оболочки желудка.

Для более точного определения границ опухоли, после осмотра опухоли в белом свете, а так же узкоспектральном режиме, выполнялась хромоскопия с индиго кармином (рисунок 4).

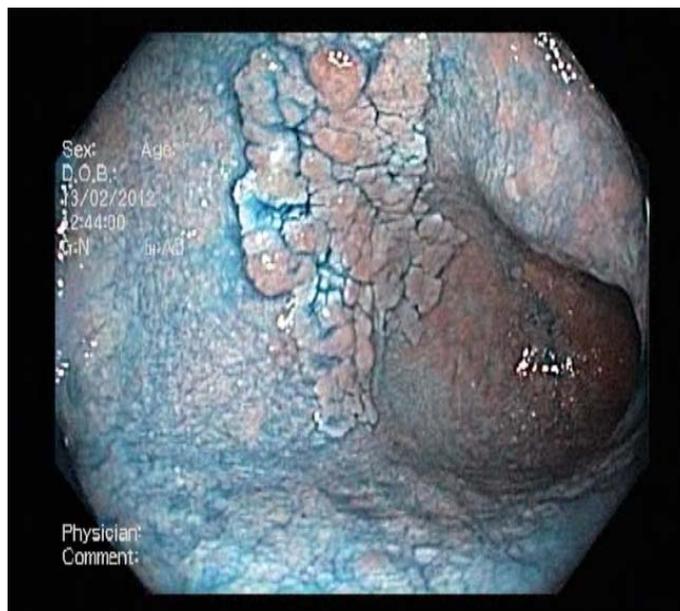


Рисунок 4 – Осмотр при применении хромокопии с индиго кармином.

Для этого в рабочий канал эндоскопа вводился спрей катетер Olympus PW-205V через который стенки желудка орошались 0,5% раствором индиго кармина. При введении раствора красителя непосредственно в биопсийный канал, просвет желудка десуффлировался для равномерного распределения по всем стенкам, а затем инсуффлировался вновь, что позволяло не только детально оценить границы опухоли, но и оценить эластичность пораженной опухолью стенки.

#### ***2.1.4 Методика выполнения эндоскопической ультрасонографии (EUS)***

Для выполнения эндоскопической ультрасонографии использовался ультразвуковой сканер Noblus (Hitachi Aloka Medical America), видеопроцессор ЕРК-і7000 (Pentax Co., Tokyo, Japan), УЗ-эндоскоп EG-3670URK и EG-3270UK (Pentax Co., Tokyo, Japan) рисунок 5.



Рисунок 5 – Ультразвуковой сканер для выполнения эндоскопической ультрасонографии (Hitachi Aloka Medical America, Inc.).

Эхоэндоскоп проводился в желудок, позиционировался напротив опухоли, затем просвет желудка тщательно десуффлировался и заполнялся дистиллированной водой в объеме около 400 мл. Далее проводилось сканирование с частотой 7,5 МГц. При расположении опухоли в препилорической зоне, или в области кардиального отдела желудка, ультразвуковой датчик закрывался латексным баллоном, который в дальнейшем заполнялся водой для создания оптимального фокусного расстояния равного 2 см. Оценивалась глубина инвазии, наличие признаков инвазии опухоли в подслизистый слой, измерялся размер опухоли, оценивалась васкуляризация образования, а так же размер, форма и эхоструктура регионарных лимфатических узлов, как фактор риска регионарного метастазирования. Перед началом сканирования тщательно аспирировали воздух из просвета желудка. Далее для создания акустической проводящей среды

заполняли желудок дистиллированной водой в объеме 300-400 мл с последующим проведением сканирования стенки желудка и прилежащих структур (рисунок 6).



Рисунок 6 – ЭУС-картина раннего рака желудка.

### ***2.1.5 Методика получения материала для морфологического исследования***

Во всех случаях исследование дополнялось обязательным взятием фрагмента ткани опухоли для морфологического исследования. Для этого нами использовалась методика щипцовой биопсии. По рабочему каналу эндоскопа проводились биопсийные щипцы NEX0222-B, затем при осмотре в узкоспектральном режиме NBI прицельно выполнялась биопсия из участка опухоли с наиболее нарушенной архитектоникой микрососудистого рисунка. Это позволяет морфологически верифицировать опухоль при минимальном количестве биопсийного материала, что особенно важно для небольших опухолей, так как размах чаш стандартных биопсийных щипцов составляет 6 мм. Кроме того, выполнение биопсии сопряжено с образованием фиброза подслизистого слоя, что затрудняет дальнейшее выполнение эндоскопической диссекции в подслизистом слое. Все извлеченные биоптаты помещались в 10% раствор формалина и направлялись для морфологического исследования.

### ***2.1.6 Диагностика регионарного и отдаленного метастазирования больных ранним раком желудка***

Всем пациентам основной и контрольной группы в предоперационном периоде выполняли компьютерную томографию грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием. Спиральная компьютерная томография проводилась на томографе «Brilliance CT 64» фирмы «Philips» с болюсным контрастным усилением с неионными йодсодержащими препаратами. Так же регионарное метастазирование оценивалось при выполнении эндоскопической ультрасонографии (рисунок 5).

Пациентам с подозрением на регионарное метастазирование проводилось дополнительное исследование путем интраоперационного введения контраста в подслизистый слой в зоне опухоли с последующим исследованием сигнального регионарного лимфатического узла.

## **2.2 Общая характеристика клинических групп**

### ***2.2.1 Характеристика пациентов основной группы***

Основная группа исследования была представлена 78 больными с ранним раком желудка. Всем пациентам на дооперационном этапе согласно методике, была выполнена эзофагогастродуоденоскопия с хромокопией и обязательным осмотром в узком спектре (NBI), эндосонография, выполнялась щипцевая биопсия, по результатам которых, у всех больных был установлен диагноз ранний рак желудка, опухоли были представлены дифференцированными аденокарциномами. Затем выполнялась компьютерная томография органов грудной и брюшной полости для исключения регионарного и отдаленного метастазирования. Всем больным после предоперационного обследования была выполнена эндоскопическая диссекция в подслизистом слое – как основной этап радикального лечения.

В основную группу больных, которым по поводу раннего рака желудка была выполнена эндоскопическая диссекция в подслизистом слое, включено 30 (38,4%) женщин и 48 (61,5%) мужчин. Средний возраст пациентов был  $66 \pm 1,0$  год в интервале от 40 до 90 лет. Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение больных основной группы по полу и возрасту

Пол больных	Число больных	Возраст больных (в годах)			
		20-44	44-60	60-75	75-90
Женщины абс. число (%)	30 (100,0%)	0 (0%)	7 (24%)	20 (66%)	3 (10%)
Мужчины абс. число (%)	48 (100,0%)	2 (4,2%)	9 (18,8%)	29 (60%)	8 (17%)
<b>ВСЕ БОЛЬНЫЕ</b> абс. число (%)	78 (100,0%)	2 (2,6%)	16 (20,5%)	49 (62,8%)	11 (14,1%)

Значительных различий по полу в основной группе не выявлено. Основной контингент в группе получивших эндоскопическое лечение по поводу раннего рака желудка составили пациенты в возрасте с 60 до 78 лет.

По результатам эндоскопического исследования установлено, что наиболее часто опухоль локализовалась в теле желудка (50%) и антральном (38,4%) отделе (таблица 2).

По данным ультрасонографии установлено, что у подавляющего (83,3%) числа больных основной группы опухоль локализовалась в слизистом слое желудка T<sub>1a</sub> и всего у 16,6% опухоль инвазировала в подслизистую основу не более, чем на 500 мкн (T<sub>1b1</sub>), что отражено в таблице 3.

Таблица 2 – Локализация первичной опухоли желудка в основной группе больных

Отдел желудка	Количество больных (%)
Кардиальный отдел	10 (12,8%)
Тело желудка	38 (48,7%)
Антральный отдел	30 (38,5%)
Всего	78 (100%)

Таблица 3 – Распределение больных основной группы в зависимости от глубины инвазии первичных опухолей

Стадия Т	Количество больных (%)
Ta	65 (83,4%)
Tb1	13 (16,6%)

Согласно результатам представленным в таблице 4 установлено: размеры опухоли до 2,0 см отмечены у 53 пациентов (70%), в диапазоне от 2,0 до 3,0 см – у 10 пациентов (12,8%), от 3 до 7 см – у 15 пациентов (19,2%). В зависимости от размеров опухоли варьировали от 0,5 см до 7 см.

Таблица 4 – Распределение больных основной группы по размерам опухоли в желудке

Размеры опухоли	Количество больных (%)
До 2,0 см	53 (70%)
От 2 до 3 см	10 (12,8%)
От 3 до 7 см	15 (19,2%)

Зависимость размеров опухоли и глубины инвазии проанализирована в таблице 5, в результате чего установлено, что размеры опухоли до 2,0 см при глубине инвазии T1a встретились у 54% больных, при глубине инвазии T1b1 – у 10% больных; размеры опухоли от 2,0 см до 3,0 см при глубине инвазии T1a – у 11,5% больных, при глубине инвазии T1b1 – у 1,3% больных; размеры опухоли от

3,0 см до 4,0 см при глубине инвазии T1a встречались у 5,1% больных, при глубине инвазии T1b1 – у 2,5% больных; размеры опухоли от 4,0 см до 5,0 см при глубине инвазии T1a – у 2,5% больных, при глубине инвазии T1b1 – у 1,3% больных; размеры опухоли от 5,0 см до 6,0 см при глубине инвазии T1a были у 1,3% больных, при глубине инвазии T1b1 – ни у одного пациента; размеры опухоли от 6,0 см до 7,0 см при глубине инвазии T1a – у 7,7% больных, при глубине инвазии T1b1 – у 1,3% больных.

Таблица 5

Распределение больных в зависимости от размеров опухоли и глубины инвазии

Глубина инвазии	Размеры опухоли					
	до 2 см	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7
T1a	43(54,3%)	9 (11,5%)	4 (5,1%)	2 (2,5%)	1 (1,3%)	6 (7,7%)
T1b1	8 (10,2%)	1 (1,3%)	2 (2,5%)	1 (1,3%)	0 (0%)	1 (1,3%)

По макроскопической картине у больных основной группы, форма опухолевого роста классифицировалась по Парижской классификации 2002 года. Согласно данной классификации, в таблице 6 приведены ее результаты, где подавляющее большинство опухолей представлено плоским типом (82%), а экзофитный тип встретился только у 18% больных.

Таблица 6 – Распределение опухолей по макроскопической форме роста (согласно Парижской классификации 2002 года)

Макроскопический тип опухоли	Всего пациентов (%)
Is	9 (11,5%)
Isp	2 (2,6%)
IIa	11 (14,1%)
IIb	6 (7,7%)
IIc	2 (2,5%)
IIa+IIb	8 (10,2%)
IIa+IIc	31 (39,7%)
IIb+IIc	5 (6,4%)
IIa+Is	3 (4%)
IIb+Is	1 (1,3%)

По морфологическому строению опухолей желудка больных основной группы установлено, что все опухоли относились к дифференцированному типу, среди которых, у подавляющего большинства наблюдалась высокодифференцированная аденокарцинома 52 (66,6%), умереннодифференцированная аденокарцинома – в 19 (24,3%), низкодифференцированная – в 7 (9,1%) из них перстневидноклеточный рак встретился у 2 пациентов (рисунок 7).

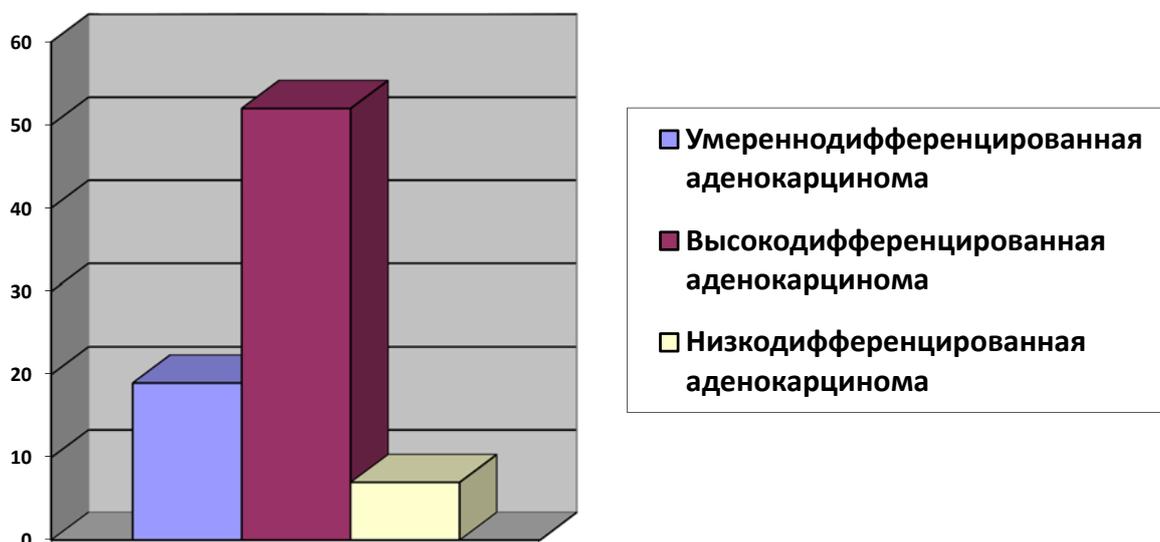


Рисунок 7 – Распределение опухолей у пациентов основной группы  
в зависимости от степени дифференцировки.

Распределение пациентов основной группы в зависимости от глубины инвазии опухоли, ее размеров и гистологического типа представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Распределения больных основной группы по глубине инвазии, размерам опухоли и гистологическому типу

Глубина инвазии	Размеры опухоли								
	до 2 см			2-3см			3-7 см		
	G1	G2	G3	G1	G2	G3	G1	G2	G3
T1a	28	10	5	8	1	0	9	4	0
T1b1	7	2	1	0	1	0	1	1	0

Из представленной таблицы следует, что у 35% пациентов опухоль являлась внутрислизистой высокодифференцированной аденокарциномой, размерами до 2,0 см, еще у 12,8% внутрислизистой умереннодифференцированной аденокарциномой диаметром до 2,0 см, 6% пациентов прооперированы по поводу низкодифференцированной аденокарциномы до 2,0 см в диаметре; 12,8% прооперировано по поводу аденокарциномы дифференцированного типа до 2,0 см в диаметре с инвазией в подслизистый слой менее чем 0,5 мм; 11,5% пациентов прооперированы по поводу дифференцированных внутрислизистых опухолей от 2-3 см; пациентов с аденокарциномой дифференцированного типа диаметром опухоли 2-3 см с подслизистой инвазией до 0,5 мм – 1%; так же 16% пациентов получили лечение в объеме ЭДПС по поводу дифференцированных внутрислизистых аденокарцином, а 5% по поводу дифференцированных аденокарцином с подслизистой инвазией до 0,5 мм, размеры опухолей которых составили от 3 до 7 см.

По результатам проведенной эндоскопической ультрасонографии из 78 пациентов основной группы у 36 больных отмечались лимфатические узлы менее 1 см, нормальной эхо-структуры. У 4 пациентов лимфатические узлы по данным ЭУС были размерами 8-1,3 см, имели округлую форму, что явилось показанием для выполнения эндоскопической диссекции с лапароскопическим забором сигнального лимфатического узла, для определения наличия или отсутствия в нем опухолевых клеток. По результатам КТ органов брюшной полости с контрастом, выполненное 74 больным основной группы, данных за отдаленное и регионарное метастазирование не получено. У 5 пациентов основной группы выявлено увеличение плотности лимфатического узла по периферии, что косвенно могло свидетельствовать о его метастатическом поражении- данным пациентам также была выполнена эндоскопическая диссекция с лапароскопическим забором сигнального лимфатического узла.

### ***2.2.2 Характеристика пациентов контрольной группы***

Для сравнительной оценки непосредственных и отдаленных результатов лечения больных ранним раком желудка была сформирована контрольная группа больных, куда вошли пациенты, подвергшиеся стандартному хирургическому лечению в объеме субтотальных резекций желудка или гастрэктоми.

Контрольная группа больных составила 19 (42,2%) женщин и 26 (57,8%) мужчины. Средний возраст пациентов был  $58,8 \pm 1,0$  год в интервале от 27 до 79 лет. Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 8.

Из представленной таблицы следует, что подавляющее количество больных данной группы (37) были в возрастной группе от 44 до 75 лет.

Таблица 8 – Распределение больных по полу и возрасту (контрольная группа)

Пол больных	Число больных	Возраст больных (в годах)			
		20-44	44-60	60-75	75-90
Женщины абс. число (%)	19 (100,0%)	3 (15,7%)	7 (36,8%)	7 (36,8%)	2 (10,7%)
Мужчины абс. число (%)	26 (100,0%)	2 (7,7%)	11 (42,3%)	12 (46,2%)	1 (3,8%)
<b>ВСЕ БОЛЬНЫЕ</b> абс. число (%)	45 (100,0%)	5 (11,1%)	18 (40%)	19 (42,3%)	3 (6,6%)

В таблице 9 приведены результаты морфологического строения опухолей желудка, где высокодифференцированная аденокарцинома отмечена – у 19 (42,3%) больных, умереннодифференцированная аденокарцинома – у 8 (17,7%), низкодифференцированная – у 18 больных (38%) из них 11 (24,4%) пациентам диагностирован перстневидноклеточный рак желудка.

Таблица 9 – Распределение больных контрольной группы по гистологическому типу опухоли

Гистологический тип опухоли	Количество больных (%)
Высокодифференцированная аденокарцинома (G1)	19 (42,3%)
Умереннодифференцированная аденокарцинома (G2)	8 (17,7%)
Низкодифференцированная аденокарцинома (G3)	18 (40%)

Анализируя таблицу 10 отражающую распределение по глубине инвазии опухоли следует, что большинство пациентов имели опухоли с прорастанием в подслизистый слой (T1b) – 31 (68,8%), внутрислизистые опухоли (T1a) встречались в два раза реже – в 14 (31,2%) случаях.

Таблица 10 – Распределение больных контрольной группы в зависимости от глубины инвазии

Стадия Т	Количество больных (%)
Ta	14 (31,2%)
Tb1	31 (68,8%)

Согласно таблице 11, наиболее часто у пациентов контрольной группы опухолевое поражение встречалось в теле желудка (46,6%) и антральном отделе (46,6%), реже поражало кардиальную зону (6,8%).

Таблица 11 – Локализация первичной опухоли желудка в контрольной группе больных

Отдел желудка	Количество больных (%)
Кардиальный отдел	3 (6,8%)
Тело желудка	21 (46,6%)
Антральный отдел	21 (46,6%)
Всего:	45 (100%)

Пациенты контрольной группы подвергались видеоассистированным вмешательствам в 32 (71,2%) случаях и открытым операциям в 13 (28,8%).

Как следует из таблицы 12, видеоассистированная дистальная субтотальная резекция желудка с лимфодиссекцией Д1+ выполнена 4 (8,9%) пациентам, с лимфодиссекцией в объеме Д2 16 (35,5%) пациентам; видеоассистированная проксимальная субтотальная резекция желудка с лимфодиссекцией Д2 выполнена 1 (2,2%) пациенту; видеоассистированная гастрэктомия с лимфодиссекцией Д1+ выполнена 6 (13,3%) пациентам, с лимфодиссекцией в объеме Д2 5 (11,1%) пациентам. Что касается открытых операций, дистальная субтотальная резекция желудка с лимфодиссекцией Д1+ была выполнена 1 (2,2%) пациенту, с лимфодиссекцией в объеме Д2 10 (22,2%) больным; открытая гастрэктомия с лимфодиссекцией в объеме Д2 была выполнена 2 (4,4 %) больным.

Таблица 12 – Виды операций пациентов контрольной группы

Уровень лимфодиссекции	Количество больных (%)				
	Видеоассистированные операции			Открытые операции	
	ДСРЖ	ПСРЖ	Гастрэктомия	ДСРЖ	Гастрэктомия
Д1+	4 (9%)	0 (0%)	6 (13,3%)	1 (2,2%)	0 (0%)
Д2	16 (35,5%)	1 (2,2%)	5 (11,1%)	10 (22,2%)	2 (4,5%)

Группы сопоставимы по полу, возрасту, гистологической структуре опухоли. В основной группе эндоскопического лечения чаще встречалась Т1а стадия заболевания, возрастная группа которых соответствовала пожилому возрасту.

### 2.3 Методика выполнения эндоскопической диссекции в подслизистом слое

Как отмечалось выше, всем пациентам на дооперационном этапе проводилось тщательное комплексное клинико-рентгенологическое обследование. Все эндоскопические операции выполнялись под эндотрахеальным наркозом. Непосредственное проведение анестезиологического пособия начиналось для больного за 18-20 часов до операции с осмотра анестезиолога и изменения режима питания. Анестезиолог имеет возможность внести необходимые дополнения в подготовку больного к операции, назначая премедикацию. За 18 часов до вмешательства больному рекомендовалось бесшлаковая диета, а за 12 часов – голод. Накануне операции (за 30-40 минут) больному подкожно производят инъекцию раствора промедола (2% – 1 мл) и атропина (0,1% – 0,5-1,0 мл). Больного препровождали в операционную. За 20-30 минут до операции больному подкожно вводили 1 мл 2% раствора промедола и 0,5-1 мл 0,1% раствора атропина.

Эндоскопическая диссекция в подслизистом слое проводилась в специально оборудованной операционной с учетом ситуаций, при которых могла

потребоваться лапароскопия, либо лапаротомия – для устранения возникших осложнений. Операционная бригада состояла из эндоскописта, выполняющего операцию, ассистента и специально подготовленной для эндоскопических манипуляций медицинской сестры.

При эндоскопическом вмешательстве использовалась видеосистема OLIMPUS EVIS EXERA III и эндоскопы этого же производителя – видеогастроскоп Olympus GIF-N180J, а также электрохирургический блок VIO 200D (ERBE Elektromedizin, Германия) с устройством для подачи воды (рисунок 8), аспиратор. Все эндоскопические диссекции в подслизистом слое выполнялись под обязательной инсуффляцией углекислого газа (рисунок 9).



Рисунок 8 – Электрохирургический блок ERBE VIO 200D.



Рисунок 9 – Инсуффлятор CO<sub>2</sub>.

Положение больного на операционном столе выбиралось стандартное для эндоскопических манипуляций – на левом боку.

Все операции выполнялись под эндотрахеальным наркозом.

Диссекция в подслизистом слое выполнялась по стандартной методике с использованием дистального колпачка, соответствующего наружному диаметру эндоскопа (Olympus, D-201-11804), ножа для выполнения диссекции Dual Knife (Olympus, KD-650L) (рисунок 10).



Рисунок 10 – Нож для выполнения диссекции.

Видеогастроскоп вводился в желудок. После выявления образования в белом свете и выведения его в поле зрения выполнялся осмотр в узкоспектральном режиме (NBI). Затем границы образования маркировались кончиком ножа в режиме Soft Coagulation (эффект 5-6, 100 Вт). После маркировки в подслизистый слой инъектором вводилась жидкость (коллоидный раствор) окрашенная 1,0% раствором индигокармина с целью лифтинга. Инъекции повторялись по мере необходимости и во время манипуляции. Далее с использованием электрокоагуляции (режим Endo cut Q) рассекалась слизистая оболочка и кончик ножа вводился в подслизистый слой, где проводилось полное или частичное рассечение слизистой вокруг опухоли. Затем выполнялся этап диссекции в подслизистом слое (режим режим Endo cut Q). Выбор режима резки и коагуляции не зависел от отдела желудка и выставлялся на стандартных параметрах. Нож позиционировался на некотором расстоянии от мышечной оболочки, параллельно или под углом к ней. При обнаружении крупных сосудов подслизистого слоя для их коагуляции использовались коагуляционные щипцы (Coagrasper FD-411UR, Olympus), либо щипцы для горячей биопсии (NE6122-G ENDO-FLEX GERMANY) в режиме Soft Coagulation (эффект 6, 100 Вт). Для предварительной коагуляции мелких кровеносных сосудов применялся дистальный конец ножа в режиме Swift Coagulation. После удаления опухоль извлекалась и направлялась на патоморфологическое исследование. Дефект слизистой в зоне диссекции оценивался на наличие осложнений (кровотечение или перфорация). Проводилась профилактическая коагуляция или клипирование видимых крупных сосудов в дне раны. При наличии признаков нарушения целостности мышечной стенки выполнялось сведение зоны разволокнений мышечного слоя и перфораций эндоклипсами (Olympus; ENDO-FLEX).

## 2.4 Методика морфологического исследования

После извлечения препарата он фиксировался по краям в растянутом виде на плотной основе при помощи игл (рисунок 11).

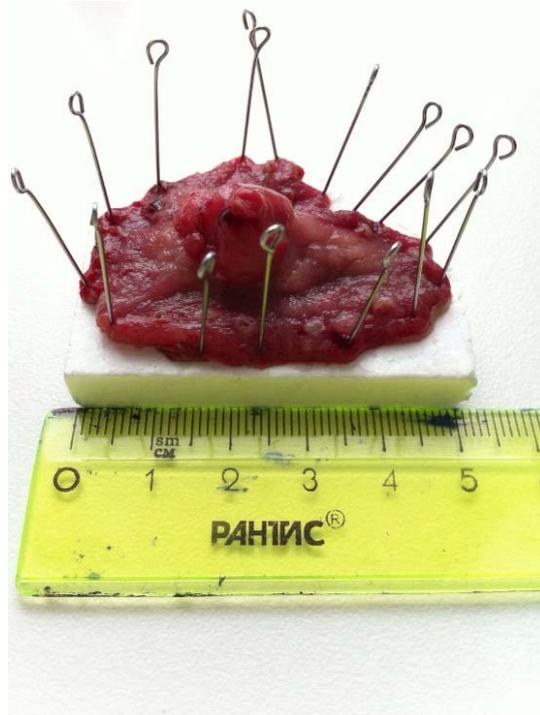


Рисунок 11 – Препарат после фиксации.

Затем препарат помещался в 10% раствор нейтрального формалина и доставлялся в патологоанатомическое отделение. После 24-часовой фиксации препарат извлекался из формалина. После этого измерялись размеры образования, и препарат рассекался параллельными разрезами через каждые 2-3 мм с последующей стандартной парафиновой проводкой и изготовлением серийных гистологических срезов, окрашивавшихся гематоксилином и эозином (рисунок 12).



Рисунок 12 – Препарат после нарезки для гистологического исследования.

При гистологическом описании препарата отмечались следующие параметры: размер опухоли, ее морфологический тип, наличие опухолевых клеток по горизонтальной и вертикальной границам опухоли, глубина инвазии, наличие инвазии в лимфатические или кровеносные сосуды. Границы опухоли описывались как:

- R0 – отсутствие опухолевых клеток по границам резекции;
- R1 – наличие опухолевых клеток по горизонтальной и вертикальной границам резекции;
- Rx – в случае невозможности оценить границы опухоли при удалении образования фрагментами.

Глубина инвазии опухоли классифицировалась следующим образом: m1 – опухоль ограничена эпителиальным слоем; m2 – опухоль проникает в собственную пластинку слизистой оболочки; m3 – опухоль доходит до собственной мышечной пластинки слизистой оболочки; sm1 – опухоль инвазирует верхнюю треть подслизистого слоя (подслизистая инвазия не более 0,5 мм); sm2 – опухоль проникает в среднюю треть подслизистого слоя; sm3 – опухоль проникает в нижнюю треть подслизистого слоя.

## **2.5 Методика выполнения эндоскопической резекции слизистой методом эндоскопической диссекции в подслизистом слое с диагностической лимфаденэктомией сигнального лимфатического узла**

После стандартной установки лапаропортов видеокамера подключалась к ICG-лапароскопу, снабженному специальным фильтром для оптимальной передачи изображения во время ICG-флуоресцентной визуализации и стандартной визуализации в белом свете. Краситель индоцианин зеленый (ICG) вводился в подслизистый слой под опухолью эндоскопически при помощи инъектора и достигал ближайшего дренирующего лимфатического узла через 10-15 минут. Далее рассекалась желудочно-сальниковая связка и вскрывалась сальниковая сумка. При облучении желудка светом в ближнем инфракрасном спектре (Спектр А) визуализировалась опухоль, а так же группа лимфатических узлов, накопивших контрастное вещество (рисунок 13).

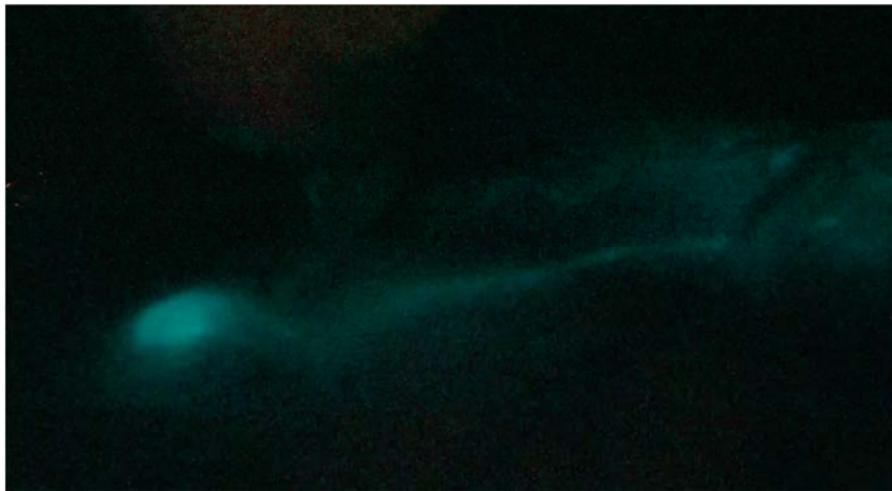


Рисунок 13 – Вид окрашенных индоцианином зеленым  
сигнального лимфатического узла.

При помощи ультразвукового диссектора Harmonic узлы иссекались. При свечении нескольких групп лимфатических узлов, для исследования забирались все лимфатические узлы с указанием групповой принадлежности и времени от

введения контрастирующего вещества до появления свечения в данной группе лимфатических узлов. Далее выполнялся стандартный этап эндоскопической резекции слизистой методом диссекции в подслизистом слое. Затем удаленные лимфатические узлы отправлялись на гистологическое исследование.

## **2.6 Методика наблюдения больных основной группы в послеоперационном периоде**

В раннем послеоперационном периоде пациенты основной группы получали ингибиторы протонной помпы для профилактики послеоперационного кровотечения по следующей схеме: первые сутки внутривенно болюсно 80 мг, далее по 8 мг в час. На вторые сутки пациенты переводились на пероральный прием ингибиторов протонной помпы по 80 мг 2 раза в сутки утром и вечером в течении первых 10 дней, далее по 40 мг 2 раза в сутки в течении первого месяца после операции.

Повторное эндоскопическое исследование выполнялось через 1 месяц с момента операции, затем каждые 3 месяца в течение первого года. Компьютерную томографию грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием выполнялась каждые 6 месяцев в течение первого года. С первого по третий год после выполненной эндоскопической диссекции в подслизистом слое эзофагогастродуоденоскопия и компьютерная томография грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием выполнялась 1 раз в 6 месяцев. Затем всем пациентам компьютерная томография грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием и эзофагогастродуоденоскопия переводились на 1 раз в 12 месяцев.

Пациентам контрольной группы повторное эндоскопическое исследование выполнялось 1 раз в 6 месяцев, как и компьютерная томография органов грудной и брюшной полости в внутривенным контрастированием.

## 2.7 Статистическая обработка материала

Для проведения исследования на пациентов заполнялась индивидуальная анкета, приведенная далее, в которую включалась следующая информация: ФИО, пол, возраст, эндофотография опухоли до и после вмешательства, макроскопический тип образования, локализация и размер, результаты КТ ОГК и органов брюшной полости, сопутствующая патология, тип вмешательства, длительность вмешательства, факт удаления образования единым блоком или фрагментами, наличие и вид осложнений, а также способ их устранения, результаты морфологического исследования и результаты контрольных эндоскопических осмотров и КТ, а так же функциональные нарушения влияющие на качество жизни в послеоперационном периоде. Затем данные сводились в анкету, выполненные в программе Microsoft Office.

### Индивидуальная анкета пациента

Фамилия
Имя
Отчество
Год рождения
Пол
Клинический диагноз
Эндоскопическая картина до операционная:
Размеры опухоли
Локализация опухоли
Макроскопический тип
Глубина инвазии опухоли, наличие регионарного метастазирования по результатам эндоУЗИ
Результаты КТ органов грудной и брюшной полостей на дооперационном этапе
Гистологическое заключение по результатам дооперационного биоптата
Основной диагноз (TNM)

Сопутствующая патология
Вид операции
Осложнения Интраоперационные Ранний послеоперационный период Поздний послеоперационный период
Заключительный диагноз Морфологическое строение опухоли Оценка краев резекции Глубина инвазии Размеры опухоли
Результаты эндоскопического наблюдения (1, 3, 6, 9, 12 месяцев, затем 1,5 года, 2 год, 3, 4, 5 год)
Результаты КТ (1, 6, 12 месяцев, затем 1,5 года, 2 год, 3, 4, 5 год)
Период ремиссии
Прогрессирование: Местный рецидив Регионарное метастазирование Отдаленное метастазирование
Качество жизни в послеоперационном периоде

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные, обрабатывались с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.5 Лиц. №АХХR402С29502 ЗФА), согласно современным принципам доказательной медицины и Кокрановского Сотрудничества. Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов  $\chi^2$ ,  $\chi^2$  с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера. Сравнение количественных параметров, в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA. Оценка изучаемых показателей в динамике после

проведенного лечения выполнялась с помощью критерия знаков и критерия Вилкоксона. Для анализа данных по выживаемости, содержащих цензурированные наблюдения, применялся метод Каплана-Мейера. Для сравнения нескольких групп использовался многовыборочный критерий, который представляет собой развитие критерия Вилкоксона, обобщенного Геханом, критерия Вилкоксона, обобщенного Пето, и логарифмически рангового критерия. Доверительные интервалы для частотных показателей рассчитывались с использованием точного метода Фишера. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину  $p < 0,05$ .

### Глава 3

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1 Результаты лечения пациентов основной группы

#### 3.1.1 *Эффективность полученных результатов лечения раннего рака желудка методом ЭДПС*

В данном исследовании 78 больным основной группы была выполнена эндоскопическая резекция слизистой методом диссекции в подслизистом слое по поводу раннего рака желудка, среди которых – 30 (38,4%) женщин и 48 (61,6%) мужчин.

Средний возраст пациентов был  $66 \pm 1,0$  год в интервале от 40 до 90 лет. См. таблицу 1. В кардиальном отделе опухоль локализовалась у 10 (12,8%) пациентов, в теле желудка у 38 (48,7%) пациентов и у 30 (38,5%) больных опухоль локализовалась в антральном отделе желудка. По размерам опухоли до 2,0 см встретились у 53 (70%) пациентов, в диапазоне от 2,0 до 3,0 см – у 10 (12,8%) пациентов, от 3 до 7 см – у 15 (19,2%) пациентов.

У всех пациентов основной группы опухоли были дифференцированного типа, из них высокодифференцированная аденокарцинома встретилась у 52 (66,6%) больных, умереннодифференцированная аденокарцинома – у 19 (24,4%) больных, низкодифференцированная – у 7 (9%) больных из них перстневидноклеточный рак встретился в двух случаях (2,4%). См. таблицу 7.

По глубине инвазии у 83,4% больных основной группы опухоль локализовалась в слизистом слое желудка T1a, у 16,6% опухоль инвазировала в подслизистую основу не более чем на 500 мкм (T1b1). ЭДПС по поводу аденокарциномы дифференцированного гистологического типа размерами менее 2 см была выполнена 55 (70,5%) больным, ЭДПС по поводу аденокарциномы дифференцированного гистологического типа размерами более 2 см, без признаков инвазии в подслизистую основу выполнялась 23 (29,5%) пациентам (рисунок 14).

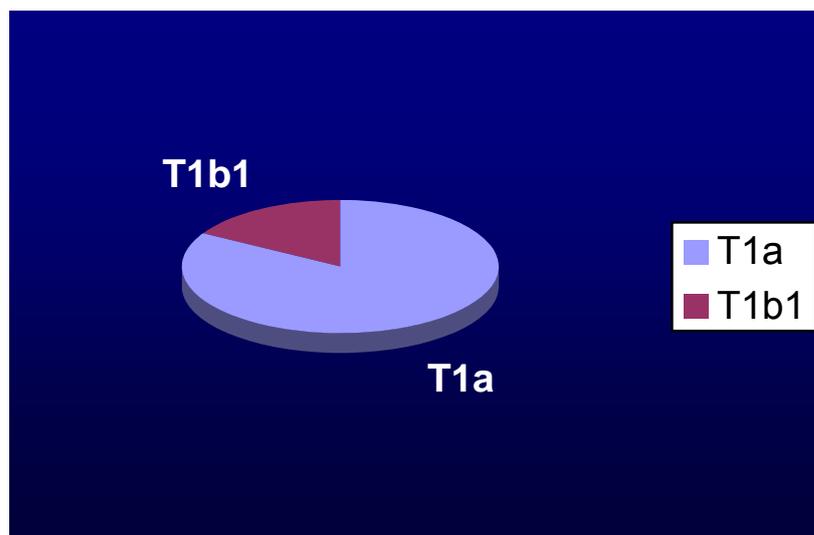


Рисунок 14 – Распределение пациентов основной группы в зависимости от глубины инвазии опухоли.

Продолжительность операций ЭДПС по поводу раннего рака желудка в нашем исследовании составила  $105 \pm 30$  минут.

По результатам проведенного исследования эффективность эндоскопической резекции слизистой методом диссекции в подслизистом слое по поводу раннего рака желудка составила 98,8%. Радикально были выполнены операции 77 пациентам данной группы. У одного (1,2%) пациента после ЭДПС в плановом послеоперационном биоптате была выявлена опухоль в крае резекции.

Интраоперационные осложнения были отмечены у 12 (15,3%) пациентов, среди них – кровотечения у 4 (5,1%) и перфорации у 8 (10,2%), данные осложнения были устранены во время операции. Осложнениями раннего послеоперационного периода (1-8 суток) явились диффузные кровотечения из послеоперационной раны слизистой желудка у 5 (6%) больных. Последние были купированы в эндоскопически путем клипирования. Осложнения позднего послеоперационного периода (от 1 до 2 месяцев) в виде рубцовых стенозов были отмечены у 6 (7,6%) пациентов. Последние были разрешены сеансами баллонной дилатации зоны стриктуры.

У 77 (98,7%) больных опухоль была удалена единым блоком, у одного (1,2%) – пофрагментарно, ввиду выраженного рубцового процесса в подслизистом слое.

В период отдаленного послеоперационного наблюдения отмечено два случая (2,5%) местного прогрессирования опухоли в области ранее выполненной радикальной эндоскопической диссекции в подслизистом слое в виде рецидива. У данных пациентов эндоскопическое лечение было проведено по поводу опухолей дифференцированного гистологического типа опухоли диаметром более, чем 2 см. Далее представлены результаты исследования и их анализ.

### ***3.1.2 Критерии радикальности выполнения ЭДПС по поводу раннего рака желудка и их анализ***

К критериям радикальности удаления опухоли следует относить: расстояние от границы резекции до края опухоли, наличие или отсутствие сосудистой инвазии (в венозные и лимфатические сосуды), а так же глубина проникновения в подслизистый слой. Оптимальное расстояние от границы резекции до края опухоли по мнению Е.Д. Федорова и соавторов (2011) является расстояние не менее 3 мм, установленное с помощью прицельного осмотра – хромоскопии и увеличения [16]. Вместе с тем, крупные исследования, проводимые в Японии, не приводили ни одного случая рецидива или неполного местного удаления у пациентов без опухолевых клеток по линии резекции, причем расстояние между краем опухоли и коагуляционным струпом было менее 1 мм [38, 153]. По результатам нашего исследования, среди пациентов основной группы у 77 из 78 больных, опухоль была удалена радикально, что подтвердили результаты морфологического исследования и наблюдений. Как указывалось выше, у одного больного с расширенными показаниями (умереннодифференцированная аденокарцинома с инвазией в подслизистый слой менее 500 мкм диаметром 3 см), опухоль была удалена нерадикально по причине рубцовых изменений слизистой, примыкающей к опухоли. По мнению О.А. Малиховой и соавторов (2009) есть еще один важный показатель, от которого зависит эффективность метода эндоскопической резекции слизистой –

это факт использования методики удаления опухоли единым блоком или пофрагментарно [9]. Если при эндоскопической резекции опухоль удаляется единым блоком, то показатели радикальности резекции составляют от 90 до 97%, если удаление проводилось фрагментарно, то, показатели радикальности значительно снижаются и соответствуют при удалении двумя фрагментами – 70%, тремя – 30%, а если резекция выполнялась четырьмя и более фрагментами, то радикальной резекция была только в 23% случаях [9]. По мнению западных авторов [61, 94], показатели радикальности не зависят от количества фрагментов и составляют около 100% при удалении единым блоком и около 65% при удалении по фрагментарно [34, 60]. По результатам нашего исследования в основной группе единым блоком ЭДПС была выполнена у 77 (98,8%) пациентов, а одному больному опухоль была удалена пофрагментарно, ввиду выраженного фиброза подслизистого слоя на фоне множества ранее выполняемых попыток эндоскопического удаления опухоли в условиях другого стационара. Данную пофрагментарную резекцию методом диссекции следует отнести к условно-радикальной, так как, по результатам послеоперационного гистологического заключения опухоль являлась высокодифференцированной аденокарциномой, не распространяющейся за пределы слизистого слоя. По данным Horiki (2012) условно-радикальной такую резекцию следует считать ввиду того, что в зоне коагуляционного струпа невозможно выявить глубину инвазии опухоли в подслизистый слой и факт лимфоваскулярной инвазии, что не позволяет точно определить радикальность выполненной диссекции, а, значит, риск местного рецидива у данных пациентов возрастает до 4,4%, нежели у пациентов, резекция которым, была выполнена единым блоком – 2,1% [61].

Радикализм эндоскопической диссекции в подслизистом слое в нашем исследовании оценивался по послеоперационному гистологическому заключению морфолога. В морфологическом заключении отмечалось наличие или отсутствие опухолевых клеток в горизонтальном и вертикальном краях резекции, при поражении опухолью подслизистого слоя отдельно отмечалась глубина инвазии в микронах, наличие или отсутствие лимфоваскулярной инвазии, а так же степень

дифференцировки опухоли. Ни у одного пациента в нашем исследовании такого предиктора возможного метастазирования, как лимфоваскулярная инвазия не отмечено. Кроме гистологического исследования пациентам выполнялось иммуногистохимическое исследование с определением митотической активности и уровня индекса Ki 67. Как указывалось выше, не радикально в нашем исследовании ЭДПС была выполнена одному пациенту по поводу умереннодифференцированной аденокарциномы кардиального отдела желудка, диаметром 3 см, у которого, по результатам послеоперационного гистологического исследования обнаружен положительный горизонтальный край резекции. Спустя 4 месяца пациенту была выполнена проксимальная резекция желудка с лимфодиссекцией D1+. Нерадикально проведенная данному больному ЭДПС, в первую очередь связана с наличием в проекции опухоли рубцовых изменений, явившихся следствием многократно произведенных биопсий незадолго до операции с целью морфологической верификации опухолевого процесса. По результатам данного наблюдения необходимо заключить, что наличие в области удаляемой опухоли рубцового процесса увеличивает риски не радикального выполнения ЭДПС.

По результатам нашего исследования в период послеоперационного наблюдения признаков регионарного и отдаленного метастазирования у пациентов с радикально выполненными ЭДПС по поводу раннего рака желудка, отмечено не было, что подтверждает мнение Анурова О.А. и соавт. (2014), Федорова Е.Д. и соавт. (2011) по данному вопросу [2, 15].

### ***3.1.3 Показания и противопоказания к выполнению ЭДПС по поводу раннего рака желудка и их анализ***

Согласно Азиатским рекомендациям Т. Nakajima (2002) по лечению раннего рака желудка путем эндоскопической резекции слизистой методом диссекции в подслизистом слое были выделены стандартные показания к эндоскопическим диссекциям в подслизистом слое: дифференцированные аденокарциномы, поражающие слизистый слой (T1a), без изъязвления, диаметром не более 2 см [112] без признаков регионарного и отдаленного метастазирования [111].

После анализа результатов 5 265 пациентов ранним раком желудка, которым была выполнена радикальная гастрэктомия с лимфодиссекцией Gotoda et al. (2000) и An et al. (2007) с отсутствием или минимальным риском регионарного метастазирования Азиатская (2014), а затем и Европейская (2015) ассоциации по лечению раннего рака желудка предложили более объемные критерии опухолей, которые могут удаляться эндоскопически методом ЭДПС. Согласно данным рекомендациям, расширенными критериями для эндоскопического лечения раннего рака желудка являются: опухоли поражающие слизистый слой (T1a) дифференцированного гистологического типа без изъязвлений и лимфоваскулярного поражения, независимо от размеров; изъязвленные опухоли дифференцированного типа слизистой оболочки (T1a) без лимфоваскулярной инвазии менее 3,0 см; недифференцированные опухоли слизистого слоя (T1a) без лимфоваскулярной инвазии менее 2,0 см в диаметре; дифференцированные опухоли с инвазией в подслизистый слой (допустимое прорастание в подслизистый слой менее чем на 0,5 мм, что соответствует T1b1 или sm1) размерами до 3,0 см (Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014; European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline Endoscopy 2015) [24, 55, 76, 129].

В данном исследовании по стандартным показаниям были проведены эндоскопические операции 55 больным (70,5%), а по расширенным 23 пациентам (29,5%). Двум пациентам расширенные критерии выставлялись на основании перстневидноклеточной дифференцировки опухоли, восьми пациентам на основании sm1 инвазии подслизистого слоя, 13 пациентам на основании размеров внутрислизистой опухоли более 2 см. В нашем исследовании у двух (2,5%) больных отмечено прогрессирование раннего рака желудка в области резекции. Рецидивы произошли у пациентов, ЭДПС которым была выполнена по расширенным показаниям. Так одному пациенту ЭДПС была произведена по поводу умереннодифференцированной аденокарциномы более 2 см (3 см), а второму с перстневидноклеточным раком. В нашем исследовании, из общей выборки больных, риск местной прогрессии составляет 2,5%, если рассчитывать

этот критерий отдельно в выборке пациентов прооперированных по расширенным показаниям, риск местной прогрессии возрастает до 8,7%. Что касается литературных данных, подобные цифры демонстрирует и исследование Kenji Ishido и Satoshi Tanabe (2016), где риск местного рецидива у пациентов с расширенными критериями составлял 19,8% по сравнению с пациентами, прооперированными по стандартным показаниям – 1,7% [67]. Однако в этом исследовании основными факторами риска местной прогрессии является наличие подслизистой инвазии и низкая степень дифференцировки опухоли. На низкую степень дифференцировки опухоли, как предиктора местного рецидива, указывает и исследование S. Abe (2013) где говорится, что риск местного рецидива у пациентов, которым ЭДПС была выполнена по поводу перстневидноклеточного рака, возрастает до 9,5% [22]. Но в противовес этому, исследование Т.К. На (2008) изучившее 1 520 пациентов с ранним перстневидноклеточным раком желудка показало, что прогноз выживаемости у пациентов с данным гистологическим типом, был лучше, чем у пациентов с более высокой дифференцировкой опухоли, ввиду более длительного времени развития таких факторов риска, как прораствание в подслизистую основу и лимфоваскулярная инвазия) [24, 56]. По результатам нашего исследования из двух пациентов с перстневидноклеточной опухолью желудка, местная прогрессия зафиксирована у одного из них, что говорит о более высоком риске местного рецидива данного вида опухоли.

В нашем исследовании одному пациенту была выполнена пофрагментарная диссекция слизистой желудка ввиду выраженного рубцового процесса подслизистого слоя на фоне ранее проводимых попыток петлевого удаления, что усложнило удаление биоптата единым блоком. По данным литературы на этот счет отмечено, что пофрагментарная диссекция увеличивает риски местной прогрессии до 4,5% [61]. В нашем исследовании у пяти пациентов были выраженные рубцовые изменения в области выполняемой эндоскопической резекции слизистой методом ЭДПС. Из них единым блоком удалось удалить опухоль у четырех пациентов, одному пациенту опухоль была удалена пофрагментарно.

С учетом собственных данных, а так же результатов других авторов противопоказания к эндоскопической резекции слизистой методом диссекции в подслизистом слое можно разделить на абсолютные и относительные [37, 79, 129].

Абсолютными противопоказаниями являются:

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

К общим относительным противопоказаниям относят:

1. Недостаточность кровообращения IIА ст.
2. ИБС. Стенокардия напряжения II ф. кл.
3. Нарушения сердечного ритма по типу желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии. Мерцательная аритмия.
4. Бронхиальная астма, гормонозависимая форма.
5. Декомпенсированный сахарный диабет.
6. Дыхательная недостаточность III ст.
7. Коагулопатии.

К местным относительным противопоказаниям относят:

1. Рубцы в области первичной опухоли желудка на фоне множественных биопсий или попыток их удаления и изъязвления;
2. Перстневидноклеточный гистологический тип опухоли.

### ***3.1.4 Выполнение ЭДПС совместно с забором***

#### ***сигнального лимфатического узла при лечении раннего рака желудка***

Применение эндоскопических методов лечения рака желудка ограничено опасностью лимфогенного метастазирования. В этом случае необходима хирургическая резекция органа или его части с регионарной лимфодиссекцией. Так, тщательный анализ тысяч патоморфологических исследований показал, что поражение регионарных лимфатических узлов наблюдается у 2-3% пациентов с ранним раком желудка, ограниченным слизистой оболочкой, и в 15-20% случаев при его глубокой подслизистой инвазии [2, 16]. О минимальном риске

метастазирования так же говорит Y. Kitagawa (2013), в данне исследование было включено 397 пациентов с ранними опухолями желудка, которым интраоперационно было выполнено удаление сторожевого лимфатического узла, окрашенного индоцианином зеленым, с последующим срочным гистологическим исследованием [87]. В последние годы радикальное эндоскопическое лечение методом ЭДПС раннего рака желудка с биопсией сигнального лимфатического узла стала использоваться и в хирургии верхних отделов желудочно-кишечного тракта [148]. Как отмечено выше, данная методика выполнения ЭДПС совместно с удалением сторожевого лимфатического узла была применена и в нашем исследовании. В данную группу пациентов было включено 9 больных. Показанием к выполнению данного исследования явились выявленные при КТ обследовании органов брюшной полости и эндосонографии увеличенные регионарные лимфатические узлы, размеры которых, варьировали от 8 до 13 мм с подозрением на регионарное метастазирование. Вышеуказанным пациентам была выполнена ЭДПС с забором сигнального лимфатического узла. По результатам послеоперационного гистологического исследования у этих больных, данных за метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов выявлено не было. Результаты нашего исследования совпадают с мнением M. Yashiro (2015), по мнению которого, ЭДПС с удалением сигнального лимфатического узла позволила избежать излишне агрессивного полностенного метода хирургического вмешательства, сопряженного с повышенным риском интра- и послеоперационных осложнений. Вместе с тем, необходимо отметить, что при наличии КТ и эндоУЗИ-признаков (размеры регионарного лимфатического узла более 1 см, округлая форма, гомогенная структура), метастатического поражения регионарных лимфатических узлов целесообразно выполнение ЭДПС с удалением сторожевого лимфатического узла [165]. ЭДПС, совмещенная с забором сигнального лимфатического узла, позволяет снизить риски регионарного метастазирования при раннем раке желудка.

### ***3.1.5 Осложнения ЭДПС по поводу раннего рака желудка и их анализ***

К основным осложнениям эндоскопической резекции слизистой методом диссекции в подслизистом слое относят кровотечения, перфорации, а так же

рубцовые стенозы послеоперационной раны. По данным Pedro Pimentel-Nunes (2015) кровотечения встречаются в 10% случаев, в то время как перфорации в 1-4% случаев [129]. По данным Н. Iizuka (2010) рубцовые стенозы встречаются в 1-2% случаях, но если ЭДПС выполнена в области физиологического сужения желудка риск данного осложнения увеличивается до 75% [62]. В таблице 13 наглядно отражены осложнения, возникшие интраоперационно, а так же в ранний и поздний послеоперационный период основной группы нашего исследования.

Таблица 13 – Типы осложнений эндоскопической резекции медом диссекции в подслизистом слое

Тип осложнений	Количество осложнений (%)	Количество больных (%)
Интраоперационные:		
Кровотечения	4 (5,1%)	12 (15,3%)
Перфорации	8 (10,2%)	
Осложнения раннего послеоперационного периода:		
Кровотечения	5 (5,1%)	5 (5,1%)
Осложнения позднего послеоперационного периода:		
Кровотечения	2 (2,5%)	6 (7,6%)
Рубцовые стенозы	6 (7,6%)	

Основными интраоперационными осложнениями в нашем исследовании являлись кровотечения – 4 (5,1%) и перфорации – 8 (10,2%), что сопоставимо с общемировыми данными [153]. Необходимо отметить, что подавляющая часть этих осложнений пришлась на период освоения метода – первые 16 месяцев.

Интраоперационные кровотечения купировались несколькими способами – кровотечения из мелких ветвей перфорантных сосудов устранялись прижатием и

коагуляцией дистальной площадкой электроножа; кровотечение из более крупных сосудов устранялось контактной коагуляцией браншами щипцов для горячей биопсии; если кровотечение не удавалось остановить двумя вышеперечисленными методиками, выполнялось клипирование кровотока эндоклипсой. Интраоперационная кровопотеря в среднем составляла  $50 \pm 20$  мл. Все кровотечения были купированы методом эндоскопического гемостаза и не требовали конверсии доступа, а также не приводили к снижению уровня гемоглобина более чем на 15 г/л и не требовали гемотрансфузии. Интраоперационные перфорации устранялись методом эндоскопического клипирования. Диаметр перфоративного отверстия не превышал 7 мм, что позволяло свести его края браншами эндоклипсы. Необходимо отметить, что подавляющее большинство интраоперационных осложнений пришлось на период освоения методики эндоскопической диссекции в подслизистом слое.

По данным исследований, включающих более 1 000 пациентов, наиболее частыми осложнениями раннего послеоперационного периода являются кровотечения, возникающие не более, чем в 15,6% случаев [41]. Ранний послеоперационный период в нашем исследовании осложнился кровотечениями у пяти пациентов (5,1%) [41]. Все кровотечения были купированы методом эндоскопического клипирования, без хирургического вмешательства. В интенсивной терапии пациенты не нуждались. В позднем послеоперационном периоде, на 10-е сутки после ЭДПС кровотечение было зафиксировано у одного пациента (1,6%), так же купированное методом эндоскопического гемостаза.

По данным японских авторов [62] осложнениями позднего послеоперационного периода в 0,9% до 1,9% случаев являются рубцовые стенозы [62]. В данном исследовании в основной группе стенозы наблюдались у 6 (7,6%) пациентов. Всем пациентам с этим осложнением ЭДПС выполнялась в зоне физиологических сужений, что и привело к возникновению рубцовых стриктур. Если за зону рубцового стеноза не удавалось провести стандартный эндоскоп диаметром 1,1 см, выполнялись сеансы баллонной дилатации. По каналу эндоскопа за зону рубцовой стриктуры проводился гибкий проводник, по которому в области стриктуры устанавливался баллон для дилатации нужного

диаметра. Баллон раздувался при помощи манометра нагнетающего требуемое давление до размеров, как правило, 12, 14 или 16 мм. Затем баллон извлекался, и зона стриктуры осматривалась на предмет перфорации стенки и наличие кровотечений. Большинство рубцовых стенозов были выявлены на первом контрольном обследовании через 1 месяц после выполнения ЭДПС, и только в одном случае у пациента после циркулярного иссечения опухоли препилорической области послеоперационная стриктура была диагностирована через 2 недели после выполнения ЭДПС. Всем пациентам рубцовые стриктуры были разрешены сеансами эндоскопической баллонной дилатации (максимально 6 сеансов) и не требовали хирургического вмешательства.

Такое редкое осложнение позднего послеоперационного периода, как диффузное кровотечение из послеоперационной раны встретилось у 2 (2,5%) пациентов и было связано с отказом от применения ингибиторов протонной помпы. Данные осложнения купированы методом эндоскопического гемостаза путем клипирования.

Для оценки послеоперационных осложнений нами взята классификация Clavien-Dindo от 2004 года (приложение А). Из таблицы 13 можно сделать заключение о том, что все осложнения раннего и позднего послеоперационного периода основной группы следует отнести к IIIa степени, ввиду необходимости эндоскопического вмешательства для их устранения и встречались они у 7 (8%) больных. Диспептический синдром встретился 16 (20,5%) больных после ЭДПС и у большинства из них был связан с формированием рубцовых стриктур, соответственно разрешался данный симптомокомплекс одновременно с разрешением рубцовой стриктуры и классифицировался как осложнение I ст. по классификации Clavien-Dindo от 2004 года (приложение А) [44]. Что касается функциональных нарушений после выполнения ЭДПС по поводу раннего рака желудка, снижение аппетита встретилось у 8 (10,2%) пациентов, дискомфорт после приема пищи – у 6 (7,6%) больных, снижение массы тела было выявлено у 4 пациентов (5,1%), к дооперационным показателям пациенты вернулись уже через 4 месяца с момента выполнения ЭДПС.

### ***3.1.6 Качество жизни пациентов после ЭДПС по поводу раннего рака желудка***

Пациенты в раннем послеоперационном периоде не требовали пребывания в палате интенсивной терапии, назначения противоболевой и антибактериальной терапии. Ранняя активизация больных начиналась через 1-1,5 часов после наркоза. Через 10-12 часов с момента операции пациенты пили воду. На 2-е сутки после операции пациенты начинали принимать жидкую пищу, а через 3 дня разрешался прием твердой пищи.

Ранний восстановительный период в среднем составил 24 часа, на 3-4 сутки после операции подавляющее количество больных выписывалось из стационара.

Диспепсический синдром в раннем послеоперационном периоде наблюдался у 16 (20,5%) пациентов. У половины из них диспептический синдром купировался в течение первых 5 суток после операции, у 8 (10,2%) пациентов наблюдался в позднем послеоперационном периоде и купировался не позднее 3 месяцев с момента операции и был связан в большей степени с формированием рубцовых стриктур.

Такой важный показатель качества жизни, как потеря веса наблюдался у 4 пациентов, к послеоперационным показателям масса тела этих больных вернулась уже через 4 месяца после выполненной операции.

На привычный образ жизни, в том числе работоспособность в послеоперационном периоде, проведенное радикальное лечение не влияло.

### ***3.1.7 Результаты отдаленного послеоперационного наблюдения пациентов основной группы и их анализ***

Все пациенты наблюдались в послеоперационном периоде по принятой в нашем учреждении стандартной схеме: эзофагогастродуоденоскопия выполнялась через 1 месяц после операции, затем через каждые 3 месяца в течение первого года, компьютерная томография органов грудной и брюшной полости выполнялась каждые 6 месяцев в течении первого года. Затем с 1 по 5 год после операции эзофагогастродуоденоскопия и компьютерная томография органов грудной и брюшной полости выполнялись каждые 6 месяцев, с 5 лет и более

пациентам эзофагогастродуоденоскопия и компьютерная томография органов грудной и брюшной полости выполнялись 1 раз в год.

За период наблюдения местный рецидив был выявлен у двух (2,56%) из 78 пациентов, последним было проведено дополнительное радикальное лечение. Так же за период наблюдения у 6 больных были выявлены компенсированные рубцовые стенозы в области ранее выполненной ЭДПС. Последние были разрешены путем эндоскопической баллонной дилатации.

По данным японских и корейских исследований [98, 124] риск местного рецидива после эндоскопической резекции слизистой методом диссекции единым блоком составляет менее, чем 1,5%. В нашем исследовании рецидив в области ранее выполненной ЭДПС встретился у двух пациентов (2,5%), что практически совпадает с данными мировой литературы [97, 124].

По результатам контрольной компьютерной томографии органов грудной и брюшной полостей у больных основной группы за период наблюдения данных за прогрессирование основного заболевания не получено. Эти данные совпадают с результатами исследования отечественных и зарубежных авторов [1, 16, 41, 47, 153].

Пациенты основной группы находились под динамическим наблюдением от 3 до 54 месяцев, в среднем 24 месяца. Безрецидивный период совпадал со сроками наблюдения у 97,3% пациентов.

По результатам проведенного исследования эффективность выполненных эндоскопических диссекций в подслизистом слое составляет 98,7%, что совпадает с данными мировой литературы, где эффективность также составляет более 90% [41, 153].

### **3.2 Результаты лечения пациентов контрольной группы**

#### ***3.2.1 Эффективность полученных результатов стандартных хирургических операций по поводу раннего рака желудка у пациентов контрольной группы***

В контрольную группу было включено 45 пациентов, из них 19 (42,2%) женщин и 26 (57,8%) мужчины. Средний возраст пациентов был  $58,8 \pm 1,0$  год в интервале от 27 до 79 лет. В кардиальном отделе желудка опухоли локализовались у 3 (6,8%) больных, в теле желудка у 21 (46,6%) пациентов, в антральном у 21 (46,6%) пациента.

У всех пациентов контрольной группы нашего исследования опухоли были дифференцированного типа, из них высокодифференцированная аденокарцинома отмечена – у 19 (42,3%) больных, умереннодифференцированная аденокарцинома – у 8 (17,7%) больных, низкодифференцированная – у 18 (40%) больных из них перстневидноклеточный гистологический тип опухоли был зафиксирован у 11 (24,4%) пациентов.

По глубине инвазии внутрислизистые опухоли (T1a) встречались у 14 (31,2%) больных, опухоли с прорастанием в подслизистый слой (T1b1) у 31 (68,8%) пациентов.

Продолжительность операции пациентов контрольной группы в среднем составило  $127 \pm 30$  минут.

По результатам проведенного исследования эффективность стандартных хирургических операций по поводу раннего рака желудка составила 100%, однако зафиксирован 1 (2,2%) летальный исход у пациента, перенесшего гастрэктомию с лимфодиссекцией D1+, что говорит о показателе послеоперационной летальности, равному 2,2%.

Всем пациентам контрольной группы в предоперационном периоде выполнялась эзофагогастродуоденоскопия, компьютерная томография, гистологическая верификация опухоли. По результатам гистологического исследования стадия выставяемая в предоперационный период, совпадала со стадией, выставленной морфологом. Видеоассистированные операции по поводу раннего рака желудка были выполнены 32 больному. Из них: видеоассистированная дистальная субтотальная резекция желудка с лимфодиссекцией D1+ выполнена 4 пациентам, с лимфодиссекцией в объеме D2 16 пациентам; видеоассистированная проксимальная субтотальная резекция желудка с лимфодиссекцией D2 выполнена 1 пациенту; видеоассистированная гастрэктомию с лимфодиссекцией D1+ выполнена 6 пациентам, с лимфодиссекцией в объеме D2 – 5 пациентам. Открытые операции по поводу раннего рака желудка были выполнены 13 больным, из них – дистальная субтотальная резекция желудка с лимфодиссекцией D1+ выполнена 1 пациенту, с лимфодиссекцией в объеме D2

10 больным; открытая гастрэктомия с лимфодиссекцией в объеме Д2 выполнялась 2 больным.

Всем пациентам контрольной группы было проведено радикальное лечение опухолю.

### ***3.2.2 Осложнения стандартных хирургических операций по поводу раннего рака желудка и их анализ пациентов контрольной группы***

С развитием хирургической техники летальность и число осложнений после хирургического лечения рака желудка снижается но, остаются все же на неприемлемо высоким на уровне – 17,9-40,1% [43].

Интраоперационные осложнения у больных контрольной группы отмечены у 6 (13,3%) пациентов, среди которых: несостоятельность аппаратного шва культи двенадцатиперстной кишки – 1 (2,2%), потребовавшее конверсии доступа, точечное ранение селезенки не потребовавшее конверсии – 1 (2,2%), кровотечение при диссекции ворот селезенки, остановленное клипированием артерии – 1 (2,2%), артериальное кровотечение, потребовавшее конверсии – 1 (2,2%), интраоперационное ранение селезенки с последующей конверсией доступа – 1 (2,2%), а также кровотечение из зоны гастроэнтероанастомоза, остановленное прошиванием – 1 (2,2%).

Средняя интраоперационная кровопотеря составила  $156 \pm 100$  мл. Интраоперационная гемотрансфузия потребовалась 5 (11%) пациентам.

По данным N. Budisin (2001) наиболее частыми осложнениями раннего послеоперационного периода после полностенных резекций желудка являются анастомозиты, несостоятельность анастомозов (10-22%), абсцессы брюшной полости (1%), пневмония (9%), ателектаз (12-20%), раневая инфекция (3%) [36]. По нашим данным, как следует из таблицы 15, в раннем послеоперационном периоде у одного пациента после видеоассистированной гастрэктомии с лимфодиссекцией Д1+ на 4-е сутки после операции выявлена несостоятельность межкишечного анастомоза, осложнившаяся перитонитом. Выполнена лапаротомия с ушиванием зоны несостоятельности, оказалась безуспешной, на 12 сутки пациент умер. Острый коронарный синдром зафиксирован у 1 больного,

успешно был купирован медикаментозно. Еще у одного пациента после дистальной субтотальной резекции желудка с лимфодиссекцией Д2 отмечен эпизод внутрибрюшного кровотечения купирован консервативно.

Согласно классификации послеоперационных осложнений Clavien-Dindo от 2004 года (приложение А) в раннем послеоперационном периоде осложнения II степени встретились у 5 (11%) пациентов, осложнения IV степени у одного больного (2,2%), и самое грозное осложнение V степени случилось у 1 пациента (2,2%).

Что касается осложнений позднего послеоперационного периода, в контрольной группе пациентов нашего исследования они произошли у 21 (46,6%) больного. В позднем послеоперационном периоде зафиксированы такие осложнения как: кровотечение из язвы гастроэнтероанастомоза, остановленное эндоскопически у одного больного (2,2%), еще у одного больного (2,2%) на 7-е сутки после видеоассистированной гастрэктомии развелась спаечная тонкокишечная непроходимость – разрешена хирургическим способом. Динамическая тонкокишечная непроходимость развилась у одного (2,2%) пациента после дистальной субтотальной резекции желудка с лимфодиссекцией Д2. И была купирована консервативно. Гастростаз зафиксирован у одного (2,2%) больного после видеоассистированной субтотальной дистальной резекции желудка с лимфодиссекцией Д2 по поводу рака антрального отдела желудка T1bN0M0. Тромбоэмболия легочной артерии в послеоперационном периоде встретилась у 2 (4,4%) пациентов, анастомозит после дистальной субтотальной резекции желудка выявлен у 4 пациентов (8,8%) – разрешены консервативно. Так же у одного пациента (2,2%) в позднем послеоперационном периоде по данным ультразвукового исследования установлен абсцесс в области культи желудка, купированный антибиотиками. Нагноение послеоперационной раны передней брюшной стенки встретилось у 1 пациента (2,2%). У одного пациента (2,2%) после гастрэктомии с лимфодиссекцией Д2 на 8-е сутки эндоскопически выявлена частичная несостоятельность зофагоэнтероанастомоза, зона анастомоза дренирована, на 37-е сутки после операции по данным

эзофагогастродуоденоскопии анастомоз состоятелен – дренаж удален. Выраженный болевой синдром, требовавший обезболивания наркотическими анальгетиками, встретился у 4 (9%) пациентов. Эпизоды фебрильной лихорадки встречались у 11 (24,4%). Рубцовые стриктуры, требовавшие сеансов эндоскопической дилатации анастомоза, встретились у 4 пациентов (9%).

В итоге согласно классификации послеоперационных осложнений Clavien-Dindo от 2004 года (приложение А), в контрольной группе частота осложнений I-II степени составила 28% (13 пациентов), осложнения III степени, требующие каких-либо хирургических вмешательств (включая эндоскопические) встретились у 7 пациентов (15,5%), тяжелые осложнения, с нарушением функции органов и систем, требующие интенсивной терапии, IV степени по классификации зафиксированы у 1 пациента (2,2%) и осложнение V степени случилось у 1 пациента (2,2%).

### **3.3 Качество жизни пациентов основной и контрольной групп в послеоперационном периоде**

Ранний восстановительный период в группе хирургических резекций в среднем составил 3-5 суток, на 3-4 сутки после операции пациент начинал принимать жидкую пищу перорально. Принимать твердую пищу пациенты, перенесшие стандартное хирургическое лечение, начали в среднем через 7 суток после операции.

Выраженный диспептический синдром, сохраняющийся на протяжении более, чем 6 месяцев после операции, встретился у 13 больных, что составляет 28% от всех пациентов перенесших хирургические операции по поводу раннего рака желудка и был обусловлен рефлюкс-гастритами у 10 (22%) пациентов, рефлюкс-эзофагитами у 3 (6,6%) пациентов. Данные осложнения чаще наблюдались в группе пациентов, перенесших гастрэктомию (10 пациентов), нежели у пациентов перенесших субтотальную резекцию желудка (3 пациента).

Для анализа качества жизни пациентов, перенесших стандартное хирургическое вмешательство, контрольная группа была разделена на две части –

пациенты, перенесшие гастрэктомию, и пациенты, перенесшие резекцию желудка. Что касается функциональных нарушений после выполнения хирургических резекции по поводу раннего рака желудка, снижение аппетита встречалось у 27 (60%) пациентов, дискомфорт после приема пищи – у 10 (22%) больных, изжога наблюдалась у 6 пациентов (13%). По данным Л.А. Вашакмадзе (2014) функциональные нарушения чаще встречаются в группе пациентов, перенесших гастрэктомию (94%), чем у больных, перенесших резекцию желудка (77%), что подтверждено и в нашем исследовании [4]. Функциональные нарушения вдвое чаще встречались у пациентов, перенесших гастрэктомию, чем у пациентов после субтотальной резекции желудка. Кроме того все пациенты после гастрэктомии (28,8% пациентов) предъявляли жалобы на снижение объема употребляемой за сутки пищи и повышение кратности приема пищи более, чем 6 раз в сутки. Ввиду вышеперечисленных жалоб, снижение массы тела наблюдалось у 13 пациентов (28,8%) и преобладало в группе гастрэктомий. Дисфагия встретилась у 6 пациентов, преобладала в группе гастрэктомий (у 4 пациентов) и была связана с анастомозитами и формированием рубцовых стриктур. У двух пациентов после гастрэктомии дисфагия была купирована консервативно, четырем пациентам потребовались сеансы эндоскопической баллонной дилатации (3 пациента после гастрэктомии и 1 пациент после субтотальной резекции желудка).

### **3.4 Отдаленное послеоперационное наблюдение пациентов после стандартных хирургических операций по поводу раннего рака желудка и их анализ**

Все пациенты наблюдались в послеоперационном периоде по принятой в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова стандартной схеме: эзофагогастродуоденоскопия и компьютерная томография органов грудной и брюшной полости выполнялась каждые 6 месяцев в течение первого года, затем 1 раз в год в течение пяти лет.

Безрецидивный период совпадал со сроками наблюдения у 100% пациентов.

### **3.5 Сравнительная характеристика эндоскопического и хирургического метода резекции при лечении раннего рака желудка**

Хирургический метод лечения в России по-прежнему остается «золотым стандартом» в лечении раннего рака желудка. Низкая выявляемость ранних форм – менее 18% по данным В.И. Чиссова долгое время являлась ограничением для применения малоинвазивных методов лечения данной патологии [19]. Однако низкий риск регионарного и отдаленного метастазирования раннего рака желудка, подтвержденный и в нашем исследовании, делают данный метод излишне агрессивным, хотя и вполне обоснованным с онкологической точки зрения. Все большее развитие эндоскопии как диагностического метода выявления раннего рака желудка явилось толчком для развития хирургической эндоскопии. Метод эндоскопической диссекции в подслизистом слое показывает себя достойным методом альтернативой хирургии.

По результатам проведенного исследования Федорова и соавт. (2011), продолжительность резекции методом эндоскопической диссекции слизистой составляет в среднем  $91 \pm 42$  минуты, что практически сопоставимо с результатами нашего исследования, где время операции в основной группе составило  $105 \pm 30$  минут [16]. Вместе с тем, данный показатель в контрольной группе составил  $127 \pm 30$  минут. Основная и контрольная группа значительно различались по данному показателю ( $p < 0,0001$ ), что иллюстрируется рисунком 15.

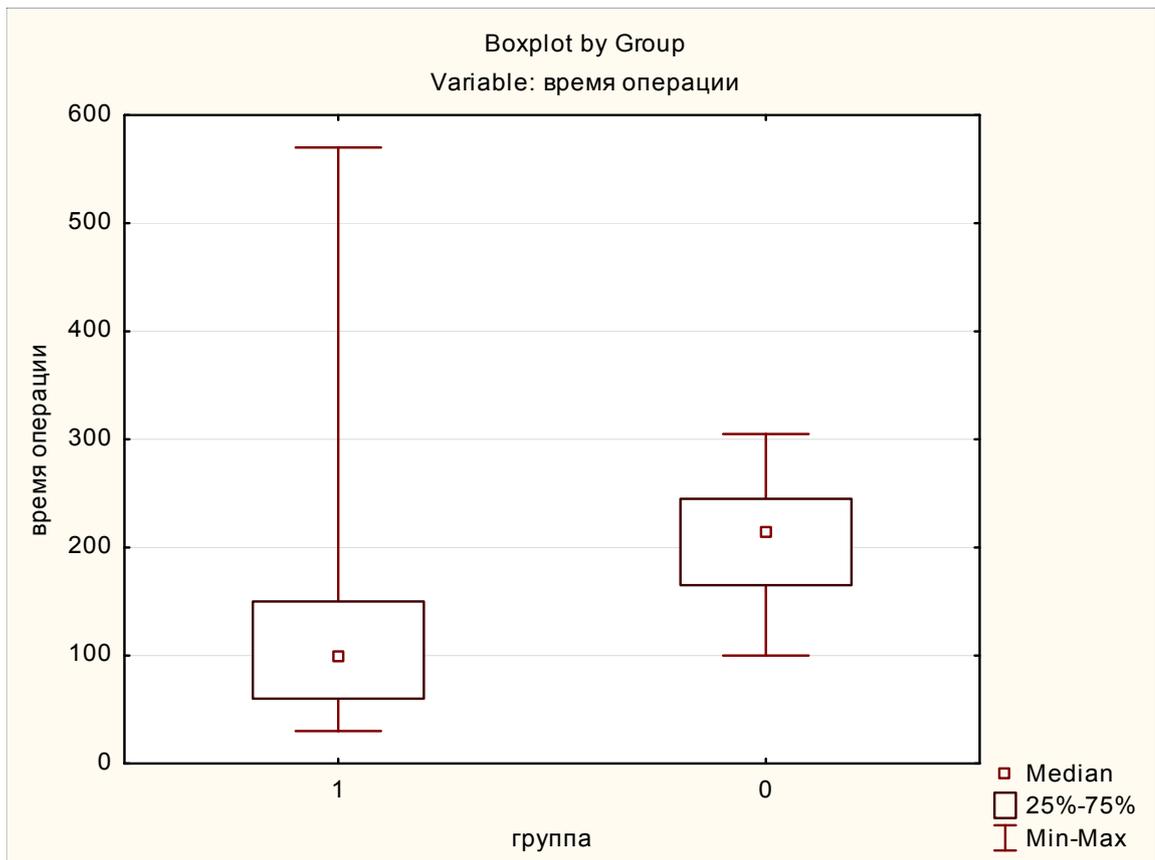


Рисунок 15 – Распределение больных основной и контрольной группы по времени операции.

Менее агрессивный метод операции ЭДПС по сравнению со стандартными хирургическими операциями по поводу раннего рака желудка, позволяет так же радикально оперировать соматически отягощенных пациентов пожилого и старческого возраста. Так анализируя пациентов по возрасту, пациенты основной группы, были в целом, на 10 лет старше пациентов контрольной группы. Так средний возраст пациентов основной группы составил 66 лет, контрольной – 58, где группы значительно различались по данному показателю ( $p= 0,000146$ ). Данную зависимость иллюстрирует рисунок 16.

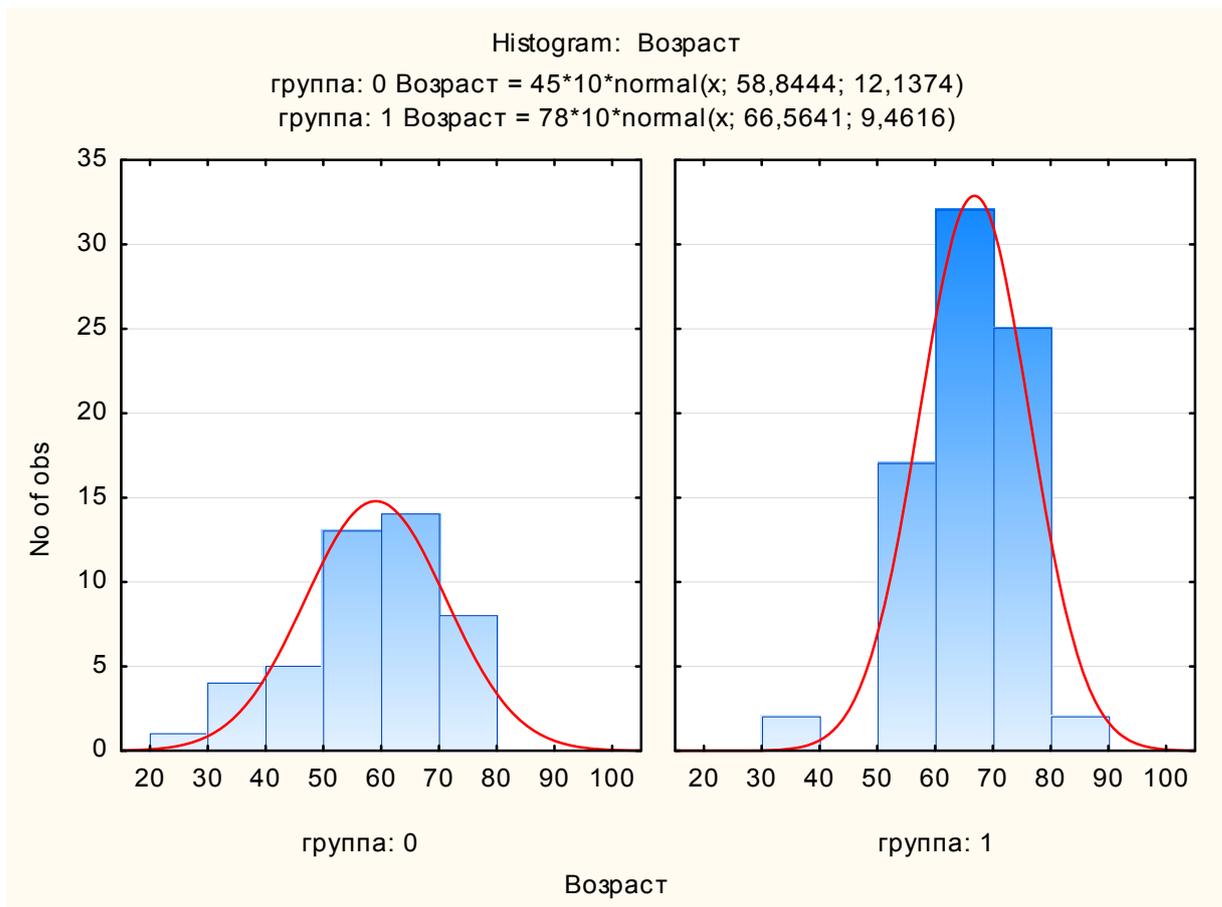


Рисунок 16 – Распределение больных основной и контрольной группы по возрасту.

Анализируя отдаленные результаты лечения основной и контрольной группы нашего исследования, можно сделать заключение о сопоставимости эффективности двух сравниваемых методик лечения раннего рака желудка. Эффективность и радикальность в основной группе эндоскопических резекций слизистой методом диссекции в подслизистом слое составила 98,7%, в контрольной группе этот показатель равен 100%, однако послеоперационная выживаемость контрольной группы составила лишь 97,7%, что уравнивает показатели эффективности сравниваемых методик. При анализе трехлетней безрецидивной выживаемости, данный показатель в обеих группах статистически значимо не различался ( $p=0,50979$ ), что позволяет сделать вывод о том, что эндоскопическая резекция слизистой путем диссекции в подслизистом слое является высокоэффективным (98,7%) методом радикального лечения раннего

рака желудка. Не большое количество местных рецидивов, а так же отсутствие прогрессирования у радикально прооперированных пациентов говорит о том, что предшествовать лечению должен строгий отбор больных с минимальным риском, как местного рецидивирования, так регионарного и отдаленного метастазирования

Сравнительная характеристика эндоскопического внутрипросветного и хирургического лечения представлена в таблице 14. Средняя длительность операции, а также длительность восстановительного послеоперационного периода, как представлено в таблице 14, преобладала в контрольной группе ( $p < 0,0001$ ).

Таблица 14 – Сравнительная характеристика эндоскопического внутрипросветного и хирургического методов лечения раннего рака желудка

Параметр	Группа	
	Основная (n=78)	Контрольная (n=45)
Длительность операции (минут)	91±42	127±30
Длительность восстановительного периода (суток)	1±1,5	7±2,0
Нерадикальная резекция (случаев, %)	1 (1,2%)	0 (0%)

Анализируя интра- и послеоперационные осложнения основной и контрольной группы, можно сделать вывод о меньшей травматичности ЭДПС по сравнению с полностенными резекциями. Интраоперационные осложнения в основной группе встречались чаще – у 15,3% пациентов, чем в контрольной – у 13,3% пациентов, хотя статистически значимо группы по данному показателю не различались ( $p=0,34200$ ) (рисунок 17).

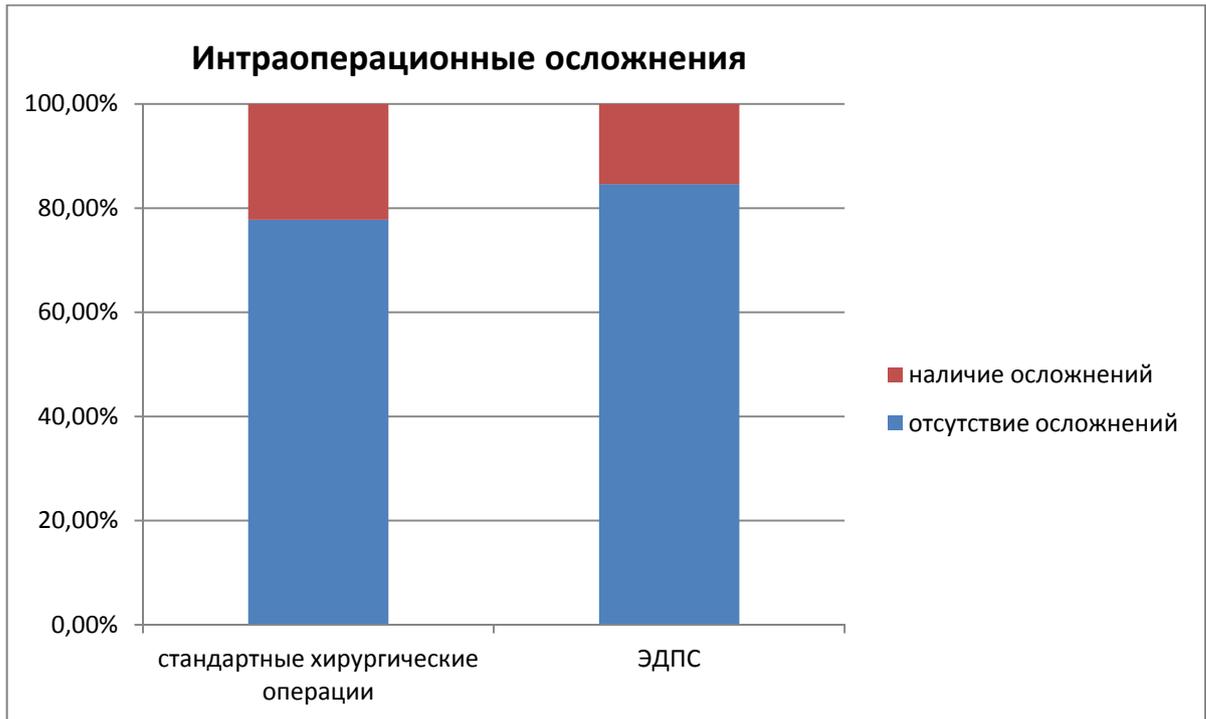


Рисунок 17 – Частота интраоперационных осложнений пациентов основной и контрольной группы.

Необходимо отметить, что интраоперационные осложнения ЭДПС будь то кровотечения (5,1%) и перфорации (10,2%) не требовали конверсии доступа, и не приводили к потребности переливания компонентов крови. В контрольной группе стандартных хирургических операций, конверсия доступа потребовалась 6 (13,3%) пациентам в виду возникших интраоперационных осложнений, восьми (17,7%) пациентам контрольной группы потребовалось переливание компонентов крови. О большей травматичности методики стандартного хирургического лечения говорит и тот факт, что послеоперационные осложнения не отмечались всего лишь у 48,8% пациентов, против 80% не осложненного послеоперационного периода основной группы. Кроме того, в контрольной группе преобладали осложнения тяжелой III, IV и даже V степени по классификации Clavien-Dindo от 2004 года (приложение А), что касается основной группы, в ней преобладали осложнения легкой I-II ст. и лишь у 9% отмечены осложнения III ст., купированные эндоскопически и не требовавшие хирургического вмешательства

(таблица 15). Основная и контрольная группы значительно различались по данному показателю (рисунок 18).

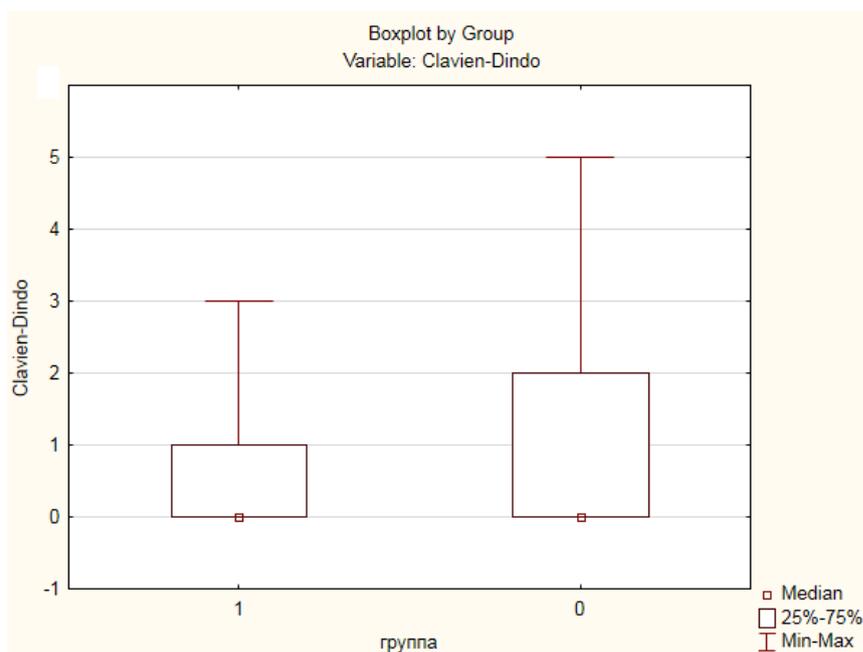


Рисунок 18 – Распределение больных в зависимости от степени выраженности послеоперационных отложнений по классификации Clavien-Dindo от 2004 года.

Таблица 15 – Частота послеоперационных осложнений у пациентов основной и контрольной групп (классификация Clavien-Dindo от 2004)

Степень осложнения	Основная группа n=78 (100%)	Контрольная группа n=45 (100%)
Без осложнений	68 (80%)	22 (48,8%)
1	16 (20,5%)	7 (15,5%)
2	–	6 (13,3%)
3а	7 (9%)	7 (15,5%)
3б	–	–
4а	–	2 (4,44%)
4б	–	–
5	–	1 (2,22%)

По результатам исследования Dong Woo Shin (2016) риск послеоперационных осложнений в группе ЭДПС составил 8,5%, в то время, как в группе стандартных хирургических операций этот показатель составил 28,2%. Результаты нашего исследования, отражающие степень выраженности послеоперационных осложнений в группе хирургического лечения, совпадают с данными Dong Woo Shin (2016). Меньшую травматичность ЭДПС подтверждает и то, что послеоперационный восстановительный период в основной группе в среднем составил 1 сутки, в то время как в контрольной группе продолжительность восстановительного периода колебалась от 5 до 7 суток.

В современной онкологической практике для оценки эффективности проводимого лечения проводят анализ не только непосредственных и отдаленных результатов, но и функциональных результатов лечения, которые отражают качество жизни больных после выполненной операции [4, 156]. Что касается функциональных нарушений наблюдаемых пациентов, то в основной группе уровень их был ощутимо меньше, ввиду того, что эндоскопическая резекция слизистой методом диссекции в подслизистом слое не ведет к потере органа или его части, следовательно, значимо не влияет на выполняемые органом функции.

Относительно степени выраженности и количества функциональных нарушений в послеоперационном периоде, необходимо отметить, что у 13 (28%) пациентов контрольной группы в отдаленном послеоперационном периоде отмечен диспепсический синдром, требовавший регулярного приема ингибиторов протонной помпы и прокинетики длительное время, чего не наблюдалось у больных основной группы. Кроме того диспептический синдром в контрольной группе сохранялся более 6 месяцев с момента операции, в то время как пациенты основной группы переставали отмечать его не позднее 3 месяцев с момента выполненной ЭДПС (рисунок 19). Так же о более низком качестве жизни пациентов контрольной группы говорят и такие показатели как: снижение аппетита, отмеченное у 27 (60%) пациентов, дискомфорт после приема пищи – у 10 (22%) больных, а также изжога, отмеченная у 6 пациентов (13%). Кроме того все пациенты после гастрэктомии (28,8% пациентов) предъявляли жалобы на

снижение объема употребляемой за сутки пищи и повышение кратности приема пищи более чем 6 раз в сутки. Ввиду вышеперечисленных жалоб снижение массы тела наблюдалось у 13 пациентов (28,8%) контрольной группы. Суммируя вышеперечисленные данные, снижение качества жизни в послеоперационном периоде по сравнению с качеством жизни до операции отметили 60% пациентов (27 больных) пациентов контрольной группы и 10,2% пациентов (8 больных) основной группы. Относительно длительности снижения качества жизни в послеоперационном периоде, следует отметить, что к исходному уровню у пациентов основной группы показатели восстанавливались через 3 месяца, а у пациентов контрольной группы в среднем через 1 год (рисунок 19), что сопоставимо с данными D.W. Shin et al. (2016) [141].

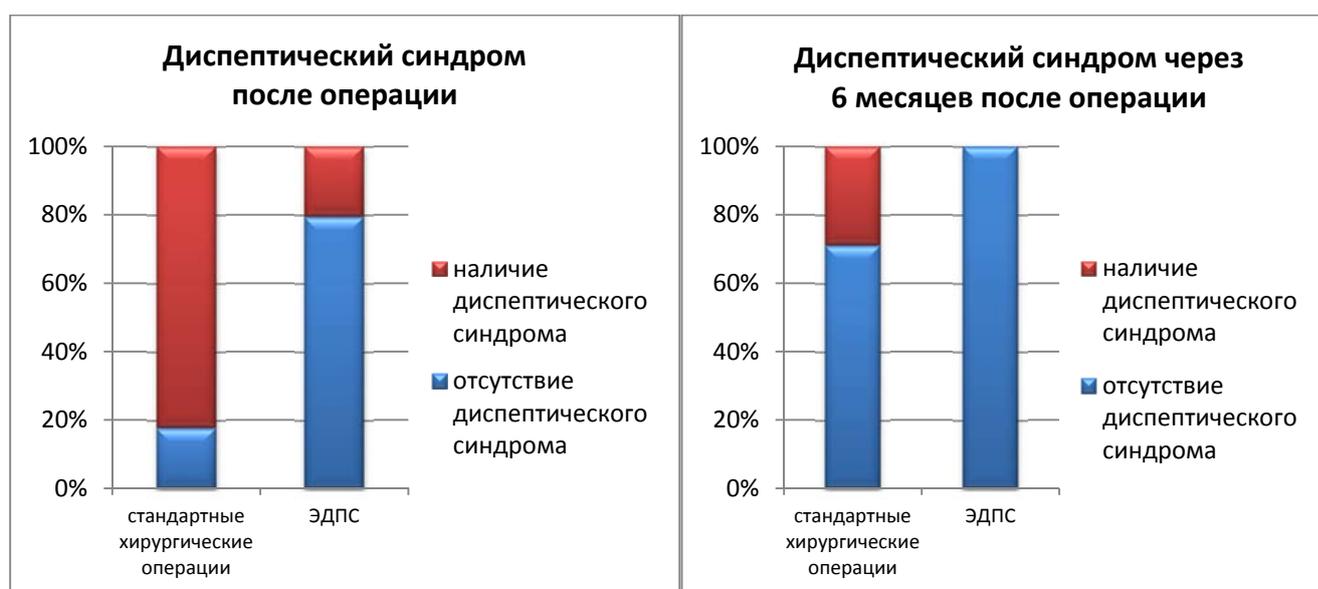


Рисунок 19 – Послеоперационный диспептический синдром в раннем и позднем послеоперационном периоде.

Как показали результаты проведенного исследования, снижение средних сроков пребывания в стационаре, отсутствие потребности нахождения в ОРИТ и меньшая длительность операций характеризует эндоскопический внутрипросветный метод лечения раннего рака желудка, как более предпочтительный по сравнению со стандартным лечением. Кроме того мировые

источники, склоняясь к выбору эндоскопической резекции слизистой методом диссекции в подслизистом слое, обосновывают это таким немаловажным в настоящее время фактом, как экономическое превосходство над традиционными хирургическими методиками. Так, в мультицентровом исследовании, проведенным в Корее [141], затраты на госпитализацию пациентов для выполнения эндоскопической диссекции в подслизистом слое были практически в 5 раз (1,871\$ против 5,925\$ при субтотальной и 6,476\$ при тотальной гастрэктомии) меньше, чем затраты на госпитализацию пациентов перенесших гастрэктомию [141]. Кроме того, за большую экономическую эффективность эндоскопической резекции в подслизистом слое, по сравнению с хирургическими резекциями, говорит и тот факт, что восстановительный период после ЭДПС значительно короче, чем после полностенных резекций – пациенты после ЭДПС могут вернуться к выполняемой ранее работе уже через 7 дней после операции.

С учетом изучения результатов лимфогенного метастазирования у больных, вошедших в наше исследование, можно сделать вывод, что риск регионарного метастазирования у больных ранним раком желудка является минимальным. Это обоснованно позволяет рекомендовать эндоскопический внутрипросветный метод лечения в качестве радикального. Этот факт так же подтверждает, что ни у одного пациента поле выполнения ЭДПС с одномоментным удалением сигнального лимфатического узла по результатам гистологического исследования послеоперационного биоптата метастазы выявлены не были.

Больные в основной группе находились под наблюдением с июля 2012 года по ноябрь 2016 года, медиана наблюдения составила 24 месяца (в интервале от 2 до 45 месяцев). В контрольной группе больные наблюдались с января 2012 года по апрель 2016 года, медиана наблюдения – 22 месяца (в интервале от 9 до 45 месяцев). Общая выживаемость у больных основной группы составила 100%, безрецидивная 97,4%, в то время, как общая выживаемость контрольной группы составила 97%, а безрецидивная – 100%. В результате сравнения ЭДПС со стандартными хирургическими операциями при лечении раннего рака установлено, что ЭДПС по радикализму и отдаленным результатам не уступает

стандартной хирургии, являясь при этом малоинвазивным методом органосохраняющего радикального лечения с высоким качеством жизни в послеоперационном периоде ( $p < 0,0001$ ).

Таким образом, как показали результаты проведенного исследования, можно заключить, что эндоскопическая резекция слизистой методом диссекции в подслизистом слое является высокоэффективным методом радикального лечения раннего рака желудка, который позволил добиться минимальной травматичности, меньшего количества и тяжести послеоперационных осложнений, а так же более высокого качества жизни пациентов в послеоперационном периоде. Кроме того, минимальная инвазивность данной методики предоставляет возможность выполнить радикальное лечение раннего рака пациентам старшей возрастной группы, которым ввиду сопутствующей соматической патологии стандартное лечение противопоказано. На основании вышесказанного можно заключить, что несомненным достоинством ЭДПС в лечении раннего рака желудка является минимальная травма и низкая частота функциональных нарушений в послеоперационном периоде по сравнению с хирургическим, являясь при этом высокоэффективным и радикальным методом лечения данной патологии.

Полученные результаты исследования позволяют предложить следующий алгоритм диагностики и лечения больных ранним раком желудка:

#### I. Диагностический алгоритм:

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

## II. Лечебный алгоритм выполнения ЭДПС при раннем раке желудка:

### 1. Выполнение ЭДПС:

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

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

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

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как уже отмечалось, рак желудка занимает 5-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужчин, и 6-е у женщин. Несмотря на существенный прогресс в методах диагностики данной патологии, у 60% пациентов рак желудка диагностируется на I-III стадиях. При этом, на ранние формы приходится от 5 до 10%. Прогресс возможностей эндоскопической диагностики в последние десятилетия позволил выделить такое понятие как «ранний» рак желудка. До недавнего времени золотым стандартом для лечения рака желудка, в том числе и раннего, являлось проведение радикальных резекций и гастрэктомий с Д2 – лимфодиссекцией [7]. Однако, столь радикальный подход, идеально обоснованный с онкологической точки зрения, часто чреват послеоперационными осложнениями и летальными исходами, а так же низким качеством жизни пациентов в отдаленном периоде [8]. Согласно данным литературы, постгастрорезекционные патологические состояния отмечаются более чем у 50% больных, оперированных радикально по поводу рака желудка в объеме частичного или полного удаления органа [2]. Бурное развитие эндоскопической техники привело к увеличению количества выявленных ранних форм рака желудка и, тем самым дало начало развитию малоинвазивному эндоскопическому лечению, современные концепции которого предусматривают переход к органосохраняющим операциям [9]. В конце 1990-х годов для лечения ранних форм рака желудка (T1aN0M0), размерами не более 20 мм был разработан метод эндоскопической резекции слизистой оболочки путем диссекции в подслизистом слое – ЭДПС (endoscopic submucosal dissection – ESD). На основании проведённого обзора литературы по данной тематике, можно заключить, что по мнению большинства авторов, одним из эффективных современных методов радикального лечения раннего рака желудка, являются эндоскопическая резекция слизистой, методом диссекции в подслизистом слое.

На основании приведенных данных установлено, что выполнение эндоскопической резекции слизистой путем диссекции в подслизистом слое позволяет снизить количество и тяжесть интра- и послеоперационных

осложнений, а также значимо не влияет на качество жизни пациентов в раннем и позднем послеоперационном периоде.

В наше исследование включено 78 пациентов основной группы, которым была выполнена эндоскопическая резекция слизистой методом диссекции в подслизистом слое по поводу раннего рака желудка. Для контроля эффективности лечения была создана контрольная группа из 45 пациентов, получивших хирургическое лечение в объеме стандартных хирургических резекций. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и морфологическому типу опухоли ( $p > 0,1$ ).

По результатам исследования у 77 из 78 больных основной группы, опухоль была удалена радикально, что подтвердили результаты морфологического исследования и наблюдений. Одному больному с расширенными показаниями (опухоль 3 см), опухоль была удалена не радикально (в крае резекции опухолевая ткань) по причине рубцовых изменений слизистой в области новообразования, что по нашему мнению, в ряде случаев затрудняет проведение радикальной операции. Кроме того, по мнению О.А. Малиховой и соавторов (2009) есть еще один очень важный показатель, от которого зависит эффективность метода эндоскопической резекции слизистой, это факт использования методики удаления патологического образования единым блоком или по частям. Если при эндоскопической резекции опухоль удаляется единым блоком, то показатели радикальной резекции составляют от 90 до 97%, если удаление проводилось фрагментарно, то, показатели радикальности значительно снижаются и соответствуют при удалении двумя фрагментами – 70%, тремя – 30%, а если резекция выполнялась четырьмя и более кусочками, то радикальная резекция была только в 23% случаях [6]. В нашем исследовании у 77 из 78 больных опухоль была удалена единым блоком. Одному больному основной группы применялась фрагментарная резекция по причине рубцовых изменений в области опухоли в результате ранее произведенной расширенной биопсии, не позволивший единым блоком произвести диссекцию. В данном случае фрагментарная резекция обеспечила радикальность вмешательства, что подтвердили в последующем результаты морфологического исследования.

Применение эндоскопических методов лечения раннего рака желудка ограничено опасностью лимфогенного метастазирования, в случае которого, необходима лапаротомная резекция с регионарной лимфадиссекцией. Так, тщательный анализ тысяч патоморфологических исследований показал, что поражение регионарных лимфатических узлов наблюдается у 2-3% пациентов с ранним раком желудка, ограниченным слизистой оболочкой, и в 15-20% случаев при его подслизистой инвазии [1, 8]. По результатам нашего исследования признаков регионарного метастазирования, как на дооперационном, так и в период послеоперационного наблюдения, отмечено не было, что подтвердили результаты ЭДПС совмещенной с забором сигнального лимфатического узла. Полученные результаты подтверждает мнение О.А. Ануровой и соавт. (2014) и Е.Д. Федорова и соавт. (2011) по данному вопросу. С учетом изучения результатов регионарного метастазирования, можно заключить, что риск регионарного метастазирования у больных ранним раком желудка является минимальным, что обоснованно позволяет проведение эндоскопического внутрипросветного метода лечения в качестве радикального. По результатам проведенного исследования Е.Д. Федорова и соавт. (2011), продолжительность резекции методом эндоскопической диссекции слизистой составила в среднем  $91 \pm 42$  минуты, что практически сопоставимо с результатами нашего исследования. Доказано, что к основным осложнениям эндоскопического внутрипросветного лечения раннего рака желудка относят кровотечение и перфорацию. По результатам исследований О.А. Бунцевой и соавт. (2014) частота кровотечений при эндоскопических диссекциях в подслизистом слое – 15,6%; частота перфораций – 1,9%, тогда как по результатам нашего исследования эти показатели составляют 5,1% и 10,2% соответственно. Необходимо отметить, что подавляющая часть вышеуказанных осложнений пришлась на период освоения метода. С учетом результатов нашего исследования (78 больных) и анализа данных литературы, можно заключить, что показания к эндоскопической резекции слизистой оболочки путем диссекции в подслизистом слое при раннем раке желудка, могут быть как стандартные, так и расширенные, а примененная методика является высокоэффективной (98,7%)

методом органосохраняющего радикального лечения, и может быть полноценной альтернативой анатомических резекций и гастерэктомий. Методика относительно безопасна, снижает период социальной реабилитации пациентов, соответствует онкологическим принципам радикализма, не ухудшая при этом отдаленные результаты лечения. Учитывая отсутствие пострезекционных патологических состояний и высокое качество жизни в отдаленном периоде по сравнению с хирургическим лечением, представленная методика является методом выбора в лечении раннего рака желудка.

В целом, в результате проведенной научно-исследовательской работы на большом клиническом материале достигнута цель исследования и выполнены поставленные задачи, на основе полученных результатов сформулированы следующие выводы.

## ВЫВОДЫ

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

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

ингибиторов протонной помпы позволяет избежать ранних и поздних послеоперационных осложнений.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- КТ – компьютерная томография
- ЛУ – лимфатический узел
- ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
- РРЖ – ранний рак желудка
- ЭДПС – эндоскопическая резекция слизистой с диссекцией в подслизистом слое
- ЭУС – эндоскопическая ультрасонография
- Ki67 – ядерный антиген, экспрессируемый в пролиферативной фазе  
клеточного цикла (фазы G1, S, G2, M) и отсутствующий в фазе G0.  
Регуляторный белок

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Агапов, М.Ю. Эндоскопическая резекция слизистой оболочки и эндоскопическая диссекция в подслизистом слое при образованиях пищевода, желудка и толстой кишки / М.Ю. Агапов, Е.Ф. Рыжков, Н.А. Таран // Рос. мед. вести. – 2011. – Т. 16, № 3. – с. 64-70.
2. Анурова, О.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком желудка / О.А. Анурова, Н.С. Бесова, М.Ю. Бяхов. – М., 2014. – 26 с.
3. Бунцева, О.А. Современные эндоскопические методы диагностики и лечения предраковых изменений и раннего рака желудка / О.А. Бунцева, Р.В. Плахов, З.В. Галкова // Поликлиника. – 2014. – Т. 2, № 2. – С. 56-64.
4. Вашакмадзе, Л.А. Пострезекционные патологические состояния и функциональные результаты радикального хирургического лечения больных раком желудка : пособие для врачей / Л.А. Вашакмадзе. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. – 35 с.
5. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель. – М., 2014. – 226 с.
6. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: «МНИОИ им. П.А. Герцена», филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. – 236 с.
7. Кашин, С.В. Скрининг и тактика ведения больных ранним раком желудка / С.В. Кашин, Р.О. Куваев, Е.Л. Закревская // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии. – 2011. – Т. 21, № 2. – С. 43-49.
8. Кащенко, В.А. Рак желудка : практ. рекомендации / В.А. Кащенко, Р.В. Орлова. – СПб.: Изд-во «Х-PRINT», 2014. – 60 с.
9. Малихова, О.А. Эндоскопическая резекция слизистого и подслизистого слоев желудка как диагностический и лечебный метод в эндоскопии/О.А. Малихова, Ю.П. Кувшинов, И.С. Стилиди // Практик. онкология. – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 8-11.
10. Мерабишвили, В.М. Выживаемость онкологических больных / В.М. Мерабишвили. – СПб., 2006. – С. 29-42.

11. Пирогов, С.С. Конфокальная лазерная эндомикроскопия диагностика предраковых состояний и раннего рака желудка / С.С. Пирогов, В.В. Соколов, Е.С. Карпова // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2014. – № 3 – С. 18-24.
12. Симонов, Н.Н. Проблемы диагностики и рационального лечения раннего рака желудка (T1N0M0 и T1N0M0) / Н.Н. Симонов, Л.М. Мяукина, А.В. Филин // Практик. онкология. – 2001. – Т. 7, № 3. – С. 25-30.
13. Скоропад, В.Ю. Ранний рак желудка (pT1): факторы прогноза, закономерности лимфогенного метастазирования, результаты хирургического лечения / В.Ю. Скоропад, Б.А. Бердов // Матер. IX Рос. онкол. конгр. – М., 2005. – С. 38-41.
14. Скоропад, В.Ю. Рецидивы после хирургического лечения раннего (pT1) рака желудка: закономерности развития, возможности расширенной лимфаденэктомии в их профилактике / В.Ю. Скоропад, Б.А. Бердов // Журнал им. Н.И. Пирогова. Хирургия. – 2007. – № 1. – С. 43-48.
15. Федоров, Е.Д. Результаты применения эндоскопической резекции слизистой оболочки и эндоскопической диссекции подслизистого слоя у больных с поверхностными эпителиальными новообразованиями желудка и двенадцатиперстной / Е.Д. Федоров, Р.В. Плахов, Л.М. Михалева // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2011. – № 10. – С. 65-72.
16. Федоров, Е.Д. Сравнительная оценка непосредственных результатов эндоскопической резекции слизистой оболочки и эндоскопической диссекции в подслизистого слоя при удалении эпителиальных новообразований желудка и двенадцатиперстной кишки / Е.Д. Федоров, Р.В. Плахов, Е.В. Иванова // Тихоокеанский мед. журн. – 2011. – № 4. – С. 37-40.
17. Черноусов, Ф.А. Радикальное хирургическое лечение раннего рака желудка / Ф.А. Черноусов, И.М. Селиванова, З.П. Фишкова // Журнал им. Н.И. Пирогова. Хирургия. – 2007. – № 7. – С. 61-69.
18. Чернявский, А.А. Ранний рак (in situ) желудка и его хирургическое лечение / А.А. Чернявский, Е.А. Шарандов // Анналы хирургии. – 2001. – № 6. – С. 59-64.

19. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. – 289 с.
20. Янкин, А.В. Современная хирургия рака желудка / А.В. Янкин // *Практ. онкология*. – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 12-19.
21. Abe, N. Rise factors predictive of lymph node metastasis in depressed early gastric cancer / N. Abe, T. Watanabe, K. Suzuki // *Am. J. Surg.* – 2002. – Vol. 183. – P. 168-172.
22. Abe, S. Depth-predicting score for differentiated early gastric cancer / S. Abe, I. Oda, T. Shimazu // *Gastric Cancer*. – 2011. – Vol. 14, № 1. – P. 35-40.
23. An, J.Y. Indication for endoscopic mucosal resection in early signet ring cell gastric cancer / J.Y. An, H.K. Youn, J.H. Noh // *Ann Surg Oncol.* – 2008. – Vol. 15. – P. 508-513.
24. An, J.Y. Predictive factors for lymph node metastasis in early gastric cancer with submucosal invasion: analysis of a single institutional experience / J.Y. An, Y.H. Baik, M.G. Choi // *Ann Surg.* – 2007. – Vol. 246. – P. 749-753.
25. An, J.Y. The difficult choice between total and proximal gastrectomy in proximal early gastric cancer / J.Y. An, H.J. Youn, M.G. Choi // *Am. J. Surg.* – 2008. – Vol. 196. – P. 587-591.
26. Atsushi, N. Surgical Procedures for Gastric Cancer Located in the Middle Third Portion / N. Atsushi, Y. Hiroshi // *Jpn. J. Cancer Clinics*. – 1999. – Vol. 45, № 7. – P. 663-670.
27. Baba, H. Effect of lymph node dissection on the prognosis in patients with node-negative early gastric cancer / H. Baba, Y. Maehara, H. Takeuchi // *Surgery*. – 1995. – Vol. 117. – P. 165-169.
28. Bamboat, Z.M. Minimally invasive surgery for gastric cancer / Z.M. Bamboat, V.E. Strong // *J Surg Oncol.* – 2013. – Vol. 107. – P. 271-276.
29. Bergman, J.J. Endoscopic Ultrasonography in Patients with Gastro-Esophageal Cancer / J.J. Bergman, P. Fockens // *European Journal of Ultrasound*. – 1999. – Vol. 10, № 2-3. – P. 127-138.

30. Bok, G.H. Endoscopic submucosal dissection with sentinel node navigation surgery for early gastric cancer *Endoscopy* / G.H. Bok, Y.J. Kim, S.Y. Jin // *PubMed Journals*. – 2012. – Vol. 44. – P. 953-956.
31. Borie, F. Appropriate Gastric Resection with Lymph Node Dissection for Early gastric Cancer / F. Borie, N. Plaisant, B. Millat // *Ann. of Surg. Oncol.* – 2004. – Vol. 11, № 5. – P. 512-517.
32. Borie, F. Lymphatic involvement in early gastric cancer / F. Borie, B. Millat, A. Fingerut // *Arch. Surg.* – 2000. – Vol. 135. – P. 1218-1223.
33. Borrmann, R. Geschwulste des Magens und Duodenums / R. Borrmann // *Handbuch der speziellen pathologischen anatomie und histologie* // F. Henke, O. Lubarch, eds. – Springer Verlag, 1926.
34. Bosman, F.T. WHO Classification of Tumours of the Digestive System / F.T. Bosman, F. Carneiro, R.H. Hruban. – 4 ed. – Lyon, 2010. – P. 48-58.
35. Bozzetti, F. Subtotal versus Total Gastrectomy for Gastric Cancer. Five – year Survival Rates in a Multicenter Randomized Italian Trial / F. Bozzetti, E. Marubini, G. Bonfanti // *Ann. Surg.* – 1999. – Vol. 230, № 2. – P. 170-178.
36. Budisin, N. Early complications following total gastrectomy for gastric cancer / N. Budisin, E. Budisin, A. Golubovic // *Journal Surgical oncology*. – 2001. – Vol. 77, № 1. – P. 35-41.
37. Cai, S. Re-evaluation of indications and outcomes of endoscopic excision procedures for colorectal tumors / S. Cai, Y. Zhong // *Gastroenterol Rep. (Oxf)*. – 2014. – Vol. 2, № 1. – P. 27-36.
38. Canard, J.M. Gastrointestinal endoscopy in practice / J.M. Canard, L. Letard, Palazzo. – Edinburg: Elsevier, 2011. – 487 p.
39. Cardoso, R. A systematic review and meta-analysis of the utility of EUS for preoperative staging for gastric cancer / R. Cardoso, N. Coburn, R. Seevaratnam // *Gastric Cancer*. – 2012. – Vol. 15. – P. 19-26.
40. Choi, J. Endoscopic prediction of tumor invasion depth in early gastric cancer / J. Choi, S.G. Kim, J.P. Im // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2011. – Vol. 73, № 5. – P. 917-927.

41. Chung, I.K. Therapeutic outcomes in 1000 cases of endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasms: Korean ESD Study Group multicenter study / I.K. Chung, J.H. Lee, S.H. Lee // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2009. – Vol. 69, № 7. – P. 1228-1235.
42. Degiuli, M. Italian Gastric Cancer Study Group. Morbidity and mortality in the Italian Gastric Cancer Study Group randomized clinical trial of D1 versus D2 resection for gastric cancer / M. Degiuli, M. Sasako, A. Ponti // *Br J Surg*. – 2010. – Vol. 97. – P. 643-649.
43. Degiuli, M. Survival of early gastric cancer in a specialized European Center. Which Lymphadenectomy is necessary? / M. Degiuli, F. Calvo // *World J. Surg.* – 2006. – Vol. 30. – P. 2193-2203.
44. Dindo, D. Classification of surgical Complications / D. Dindo, N. Demartines, P.A. Clavien // *Annals of surgery*. – 2004. – Vol. 240. – P. 205-213.
45. Dinis-Ribeiro, M. Magnification chromoendoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and dysplasia / M. Dinis-Ribeiro, A. da Costa-Pereira, C. Lopes // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2003. – Vol. 57. – P. 498-504.
46. Eleftheriadis, N. Definition and Staging of Early Esophageal, Gastric and Colorectal Cancer / N. Eleftheriadis, H. Inoue, H. Ikeda // *Journal of Tumor*. – 2014. – Vol. 2, № 7. – P. 161-178.
47. Endo, M. Clinical studies of early gastric cancer / M. Endo, H. Habu // *Hepato-gastroenterology*. – 1990. – Vol. 37. – P. 408-410.
48. Everett, S.M. Early gastric cancer in Europe / S.M. Everett, A.T. Axon // *Gut*. – 1997. – Vol. 41. – P. 142-150.
49. Ezoe, Y. Magnifying narrow band imaging is more accurate than conventional white-light imaging in diagnosis of gastric mucosal cancer / Y. Ezoe, M. Muto, N. Uedo // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 141, № 6. – P. 2017-2025.
50. Ferlay, J. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 / J. Ferlay, H.R. Shin, F. Bray // *Int J Cancer*. – 2010. – Vol. 127, № 12. – P. 2893-2917.

51. Gono, K. Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging / K. Gono, T. Obi, M. Yamaguchi // *J Biomed Opt.* – 2004. – Vol. 9. – P. 568-577.
52. Gotoda, T. A large endoscopic resection by endoscopic submucosal dissection procedure for early gastric cancer / T. Gotoda // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* – 2005. – Vol. 3. – P. 71-73.
53. Gotoda, T. A new endoscopic mucosal resection procedure using an insulation-tipped electrosurgical knife for rectal flat lesions: report of two cases / T. Gotoda, H. Kondo, H. Ono // *Gastrointestinal Endoscopy.* – 1999. – Vol. 50. – P. 560-563.
54. Gotoda, T. Endoscopic resection of early gastric cancer treated by guideline and expanded National Cancer Centre criteria / T. Gotoda, M. Iwasaki, C. Kusano // *Br J Surg.* – 2010. – Vol. 97. – P. 868-871.
55. Gotoda, T. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers / T. Gotoda, A. Yanagisawa, M. Sasako // *Gastric Cancer.* – 2000. – Vol. 3 – P. 219-225.
56. Hioki, K. Surgical strategy for early gastric cancer / K. Hioki, Y. Nakane, M. Yamamoto // *Br. J. Surg.* – 1990. – Vol. 77. – P. 1330-1334.
57. Hirao, M. Endoscopic resection of early gastric cancer and other tumors with local injection of hypertonic saline-epinephrine / M. Hirao, K. Masuda, T. Asanuma // *Gastrointestinal Endoscopy.* – 1988. – Vol. 34. – P. 264-269.
58. Hisamichi, S. Characteristics of gastric cancer in Asia / S. Hisamichi, A. Fukao // *Gan To Kagaku Ryoho.* – 1993. – Vol. 20, № 15. – P. 2269-2275.
59. Hokschi, B. Complication rate after gastrectomy and pouch reconstruction with Longmire interposition / B. Hokschi, J.M. Muller // *Zentralbl Chir.* – 2000. – Vol. 125, № 11. – P. 875-879.
60. Holt, B. EUS in the evaluation of gastric tumors / B. Holt, T. Rösch, S. Peter // *Endosonography* / R.H. Hawes, P. Fockens, S. Varadarajulu, eds. – Philadelphia: Saunders, 2015. – P. 129-150.

61. Horiki, N. Risk for local recurrence of early gastric cancer treated with piecemeal endoscopic mucosal resection during a 10-year follow-up period / N. Horiki, F. Omata, M. Uemura // *Surg Endosc.* – 2012. – Vol. 26, № 1. – P. 72-78.
62. Iizuka, H. Stricture after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer and adenomas / H. Iizuka, S. Kakizaki, N. Sohara // *Digestive Endoscopy.* – 2010. – Vol. 22, № 4. – P. 282-288.
63. Ikezawa, K. Delayed perforation occurring after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer / K. Ikezawa, T. Michida, K. Iwahashi // *Gastric Cancer.* – 2012. – Vol. 15. – P. 111-114.
64. Inoue, H. Endoscopic mucosal resection with a cap-fitted panendoscope for esophagus, stomach, and colon mucosal lesions / H. Inoue, K. Takeshita, H. Hori // *Gastrointestinal Endoscopy.* – 1993. – Vol. 39. – P. 58-62.
65. Inoue, K. Problems in the definition and treatment of early gastric cancer / K. Inoue, T. Tobe, N. Kan // *Br. J. Surg.* – 1991. – Vol. 78. – P. 818-821.
66. Inoue, M. Epidemiology of gastric cancer in Japan / M. Inoue, S. Tsugane // *Postgrad. Med. J.* – 2005. – Vol. 81. – P. 419-424.
67. Ishido, K. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a multicenter collaborative study / K. Ishido, S. Tanabe // *Gastric Cancer.* – 2017. – Vol. 20, suppl. 1. – P. 45-52.
68. Isomoto, H. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a large-scale feasibility study / H. Isomoto, S. Shikuwa, N. Yamaguchi // *Gut.* – 2009. – Vol. 58, № 3. – P. 331-336.
69. Isozaki, H. Risk factors of esophagojejunal anastomotic leakage after total gastrectomy for gastric cancer / H. Isozaki, K. Okajima, T. Ichinona // *Hepatogastroenterology.* – 1997. – Vol. 44. – P. 1509-1512.
70. Ito, H. Complete ten-year postgastrectomy follow-up of early gastric cancer / H. Ito, Y. Oohata, K. Nakamura // *Am. J. Surg.* – 1989. – Vol. 158. – P. 14-16.
71. Jahne, J. 1114 total gastrectomies in the surgical treatment of primary gastric adenocarcinoma – a 30-year single institution experience / J. Jahne, P. Piso, H.J. Meyer // *Hepatogastroenterology.* – 2001. – Vol. 48, № 41. – P. 1222-1226.

72. Japanese Gastric Cancer Association. Gastric cancer treatment guideline – 2nd ed. // Kyoto: Japanese Gastric Cancer Association. – 2004.
73. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma – 2nd English ed. // Gastric Cancer. – 1998. – Vol. 1. – P. 10-24.
74. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma – 3rd English ed. // Gastric Cancer. – 2011. – Vol. 14. – P. 113-123.
75. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3) // Gastric Cancer. – 2011. – Vol. 14. – P. 113-123.
76. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4) // Gastric Cancer. – 2017. – Vol. 20. – P. 1-19.
77. Japanese Research Society for Gastric Cancer: The general rules for gastric cancer study // Jpn. J. Surg. – 1963. – Vol. 16. – P. 121-123.
78. Kaise, M. Diagnosis of gastric cancer by magnifying endoscopy with narrow-band imaging: Impact and clinical feasibility of narrow-band imaging for accomplishing / M. Kaise // New Challenges in Gastrointestinal Endoscopy. – Springer, 2008. – P. 177-190.
79. Kakushima, N. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in cases preoperatively contraindicated for endoscopic treatment / N. Kakushima, T. Hagiwara, M. Tanaka // United European Gastroenterol J. – 2013. – Vol. 1, № 6. – P. 453-460.
80. Kang, M.S. Long-term outcome after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: focusing on a group beyond the expanded indication / M.S. Kang, S.J. Hong, D.Y. Kim // Journal Digestive Diseases. – 2015. – Vol. 16, № 1. – P. 7-13.
81. Katai, H. Early gastric cancer: concepts, diagnosis and management / H. Katai, T. Sano // Int. J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 10. – P. 375-383.
82. Katai, H. Prospective study of proximal gastrectomy for early gastric cancer in the upper third of the stomach / H. Katai, T. Sano, H. Fukagawa // Br. J. Surg. – 2003. – Vol. 90. – P. 850-853.

83. Kawahara, Y. Novel chromoendoscopic method using an acetic acid-indigocarmine mixture for diagnostic accuracy in delineating the margin of early gastric cancers / Y. Kawahara, R. Takenaka, H. Okada // *Digestive Endoscopy*. – 2009. – Vol. 21, № 1. – P. 14-19.
84. Kim, H.S. Endoscopic mucosal resection with a ligation device for early gastric cancer and precancerous lesions: comparison of its therapeutic efficacy with surgical resection / H.S. Kim, D.K. Lee, S.K. Baik // *Yonsei Medical Journal*. – 2000. – Vol. 41. – P. 577-583.
85. Kim, S.G. Quality of Life after Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer: a Prospective Multicenter Cohort Study / S.G. Kim, S.M. Ji, N.R. Lee // *Gut Liver*. – 2017. – Vol. 11, № 1. – P. 87-92.
86. Kim, Y.W. Improved quality of life outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: results of a prospective randomized clinical trial / Y.W. Kim, Y.H. Baik, Y.H. Yun // *Ann Surg*. – 2008. – Vol. 248. – P. 721-727.
87. Kitagawa, Y. Sentinel Node Mapping for Gastric Cancer: A Prospective Multicenter Trial in Japan / Y. Kitagawa, H. Takeuchi // *Journal of clinical oncology*. – 2013. – Vol. 31, № 29. – P. 3704-3710.
88. Kitano, S. Laparoscopy-assisted devascularization of the lower esophagus and upper stomach in the management of gastric varices / S. Kitano, M. Tomikawa, Y. Iso // *Endoscopy*. – 1994. – Vol. 26. – P. 470-473.
89. Kodera, Y. Lack of benefit of combined pancreaticosplenectomy in D2 resection for proximal third gastric cancer / Y. Kodera, Y. Yamamura, Y. Shimizu // *World J. Surg*. – 1997. – Vol. 21. – P. 622-628.
90. Kojima, T. Endoscopic resection of early gastric carcinoma: results of a retrospective analysis of 308 cases / T. Kojima, A. Parra-Blanco // *Endoscopy*. – 1994. – Vol. 26. – P. 35.
91. Kunisaki, C. Appropriate lymph node dissection for early gastric cancer based on lymph node metastases / C. Kunisaki, H. Shimada, M. Nomura // *Surgery*. – 2000. – Vol. 129. – P. 153-157.

92. Kunisaki, C. Significance of Long- Term Follow-Up of Early Gastric Cancer / C. Kunisaki, H. Akiyama, M. Nomura // *Ann. Surg. Oncol.* – 2006. – Vol. 13, № 3. – P. 363-369.
93. Kunisaki, C. Surgical outcomes for early gastric cancer in the upper third of the stomach / C. Kunisaki, H. Akiyama, M. Nomura // *J. Am. Coll. Surg.* – 2005. – Vol. 200, № 1. – P. 15-19.
94. Lee, H.J. Clinicopathological Analysis for Recurrence of Early gastric cancer / H.J. Lee, Y.H. Kim, W.H. Kim // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 33, № 5. – P. 209-214.
95. Lee, J.H. Comparison of complications after laparoscopy-assisted distal gastrectomy and open distal gastrectomy for gastric cancer using the Clavien-Dindo classification / J.H. Lee, J. do Park, H.H. Kim // *Surg Endosc.* – 2012. – Vol. 26. – P. 1287-1295.
96. Lee, J.H. Comparison of long-term outcomes of laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for early gastric cancer / J.H. Lee, C.K. Yom, H.S. Han // *Surg Endosc.* – 2009. – Vol. 23. – P. 1759-1763.
97. Lee, J.H. Prognostic Significance of Lymphovascular Invasion in Node-Negative / J.H. Lee, G.K. Min, M.S. Jung // *Gastric Cancer World Journal of Surgery.* – 2015. – Vol. 39, Iss. 3. – P. 732-739.
98. Lee, J.Y. Risk factors for local recurrence after en bloc endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer / J.Y. Lee // *World J Gastrointest Endosc.* – 2016. – Vol. 8, № 7. – P. 330-337.
99. Lee, K.G. Risk factors associated with complication following gastrectomy for gastric cancer: retrospective analysis of prospectively collected data based on the Clavien-Dindo system / K.G. Lee, H.J. Lee, J.Y. Yang // *J Gastrointest Surg.* – 2014. – Vol. 18. – P. 1269-1277.
100. Lee, S.E. Technical feasibility and safety of laparoscopy-assisted total gastrectomy in gastric cancer: a comparative study with laparoscopy-assisted distal gastrectomy / S.E. Lee, K.W. Ryu, B.H. Nam // *J Surg Oncol.* – 2009. – Vol. 100. – P. 392-395.

101. Leung, W.K. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice / W.K. Leung, M. Wu, Y. Kakugawa // *Lancet. Oncol.* – 2008. – Vol. 9. – P. 279-287.
- Clavien-Dindo system / K.G. Lee, H.J. Lee, J.Y. Yang // *J Gastrointest Surg.* –2014. – Vol. 18. – P. 1269-1277.
100. Lee, S.E. Technical feasibility and safety of laparoscopy-assisted total gastrectomy in gastric cancer: a comparative study with laparoscopy-assisted distal gastrectomy / S.E. Lee, K.W. Ryu, B.H. Nam // *J Surg Oncol.* – 2009. – Vol. 100. – P. 392-395.
101. Leung, W.K. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice / W.K. Leung, M. Wu, Y. Kakugawa // *Lancet. Oncol.* – 2008. – Vol. 9. – P. 279-287.
102. Li, C. Risk factors for Lymph Node Metastasis in Undifferentiated Early Gastric Cancer / C. Li, S. Kim, J.F. Lai // *Ann. Surg. Oncol.* – 2008. – Vol. 15, № 3. – P. 764-769.
103. Mannen, K. Risk factors for complications of endoscopic submucosal dissection in gastric tumors: analysis of 478 lesions / K. Mannen, S. Tsunada, M. Hara // *J Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 45. – P. 30-36.
104. Manzoni, G. Surgery in the Multimodal Management of Gastric Cancer / G. Manzoni, F. Roviello, W. Siquini. – Italia: Springer-Verlag, 2012. – 266 p.
105. Maruyama, K. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality / K. Maruyama, K. Okabashi, T. Kinoshita // *World J Surg.* – 1987. – Vol. 11. – P. 418-425.
106. Matsumoto, Y. Endoscopic ultrasonography for diagnosis of submucosal invasion in early gastric cancer / Y. Matsumoto, H. Yanai, H. Tokiyama // *Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 35, № 5. – P. 326-331.
107. Miwa, K. Rationale for extensive lymphadenectomy in early gastric carcinoma / K. Miwa, I. Miazaki, H. Sahara // *Br. J. Cancer.* – 1995. – Vol. 72, № 6. – P. 1518-1524.
108. Moreaux, J. Early Gastric Cancer: A 25-Year Surgical Experience / J. Moreaux, J. Bougaran // *Ann. Surg.* – 1993. – Vol. 217, № 4. – P. 347-355.

109. Morton, D.L. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma / D.L. Morton, D.R. Wen, J.H. Wong // *Arch Surg.* – 1992. – Vol. 127. – P. 392-399.
102. Li, C. Risk factors for Lymph Node Metastasis in Undifferentiated Early Gastric Cancer / C. Li, S. Kim, J.F. Lai // *Ann. Surg. Oncol.* – 2008. – Vol. 15, № 3. – P. 764-769.
103. Mannen, K. Risk factors for complications of endoscopic submucosal dissection in gastric tumors: analysis of 478 lesions / K. Mannen, S. Tsunada, M. Hara // *J Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 45. – P. 30-36.
104. Manzoni, G. Surgery in the Multimodal Management of Gastric Cancer / G. Manzoni, F. Roviello, W. Siquini. – Italia: Springer-Verlag, 2012. – 266 p.
105. Maruyama, K. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality / K. Maruyama, K. Okabashi, T. Kinoshita // *World J Surg.* – 1987. – Vol. 11. – P. 418-425.
106. Matsumoto, Y. Endoscopic ultrasonography for diagnosis of submucosal invasion in early gastric cancer / Y. Matsumoto, H. Yanai, H. Tokiyama // *Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 35, № 5. – P. 326-331.
107. Miwa, K. Rationale for extensive lymphadenectomy in early gastric carcinoma / K. Miwa, I. Miazaki, H. Sahara // *Br. J. Cancer.* – 1995. – Vol. 72, № 6. – P. 1518-1524.
108. Moreaux, J. Early Gastric Cancer: A 25-Year Surgical Experience / J. Moreaux, J. Bougaran // *Ann. Surg.* – 1993. – Vol. 217, № 4. – P. 347-355.
109. Morton, D.L. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma / D.L. Morton, D.R. Wen, J.H. Wong // *Arch Surg.* – 1992. – Vol. 127. – P. 392-399.
110. Murakami, T. Pathomorphological diagnosis. Definition and gross classification of early gastric cancer / T. Murakami // *Gann Monogr Cancer Res.* – 1971. – Vol. 11. – P. 53-55.

111. Muto, M. Narrow band imaging: a new diagnostic approach to visualize angiogenesis in superficial neoplasia / M. Muto, C. Katada, Y. Sano // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2005. – Vol. 7, suppl. 1. – P. S16-20.
112. Nakajima, T. Gastric cancer treatment guidelines in Japan / T. Nakajima // *Gastric cancer.* – 2002. – Vol. 5. – P. 1-15.
113. Nitti, D. Extended lymphadenectomy (D2) in patients with early gastric cancer / D. Nitti, A. Marchet, E. Mammano // *EJSO.* – 2005. – Vol. 31. – P. 875-881.
114. Nunobe, S. Symptom evaluation of long-term postoperative outcomes after pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer / S. Nunobe, M. Sasako, M. Saka // *Gastric Cancer.* – 2007. – Vol. 10. – P. 167-172.
115. Oda, I. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: technical feasibility, operation time and complications from a large consecutive series / I. Oda, T. Gotoda, H. Hamanaka // *Digestive Endoscopy.* – 2005. – Vol. 17, № 1. – P. 54-58.
116. Ogoshi, K. Long term outcomes between endoscopic mucosal resection and traditional gastrectomy of early gastric cancer / K. Ogoshi, Y. Okamoto, K. Nabeshima // *Ann. Cancer Res.* – 2005. – Vol. 13. – P. 29-36.
117. Oguro, Y. Experience of polypectomy for elevated early gastric cancer / Y. Oguro, H. Fukutomi, S. Suzuki // *Program Digestive Endoscopy.* – 1974. – Vol. 5. – P. 77-80.
118. Oka, S. Advantage of endoscopic submucosal dissection compared with EMR for early gastric cancer / S. Oka, S. Tanaka, I. Kaneko // *Gastrointestinal Endoscopy.* – 2006. – Vol. 64, № 6. – P. 877-883.
119. Oliveira, F.J. Early gastric cancer: Report of 58 cases / F.J. Oliveira, H. Ferrao, F. Furtado // *Gastric Cancer.* – 1998. – Vol. 1. – P. 51-56.
120. Omote, K. Degree of submucosal invasion of early gastric carcinomas and risk for lymph node metastasis: consideration limiting of applicability for endoscopic resection (in Japanese with English abstract) / K. Omote, M. Mai, M. Mizoguchi // *Stomach Intestine.* – 1997. – Vol. 32. – P. 49-55.

121. Ono, H. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer / H. Ono, H. Kondo, T. Gotoda // *Gut*. – 2001. – Vol. 48, № 2. – P. 225-229.
122. Papenfuss, W.A. Morbidity and mortality associated with gastrectomy for gastric cancer / W.A. Papenfuss, M. Kukar, J. Oxenberg // *Ann Surg Oncol*. – 2014. – Vol. 21. – P. 3008-3014.
123. Park, C.H. Risk factors and prognosis of pulmonary complications after endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasia / C.H. Park, H. Kim, Y.A. Kang // *Dig Dis Sci*. – 2013. – Vol. 58. – P. 540-546.
124. Park, J.Ch. Predictive factors for local recurrence after endoscopic resection for early gastric cancer: long-term clinical outcome in a single-center experience / J.Ch. Park // *Surgical Endoscopy*. – 2010. – Vol. 24. – P. 2842-2849.
125. Park, Y.D. Factors related to lymph node metastasis and the feasibility of endoscopic mucosal resection for treating poorly differentiated adenocarcinoma of the stomach / Y.D. Park, Y.J. Chung, H.Y. Chung // *Endoscopy*. – 2008. – Vol. 40, № 1. – P. 7-10.
126. Paull, P.E. Confocal laser endomicroscopy: a primer for pathologists / P.E. Paull // *Archives of pathology & laboratory medicine*. – 2011. – Vol. 135. – P. 1343-1348.
127. Peifer, K.J. Successful endoscopic management of gastrojejunal anastomotic strictures after Roux-en-Y gastric bypass / K.J. Peifer, A.J. Shiels, R. Azar // *Gastrointest Endosc*. – 2007. – Vol. 66. – P. 248-252.
128. Pertl, A. Long-term results of early gastric cancer accomplished in a European institution by Japanese type radical resection / A. Pertl, M. Jagoditsch, G. Jatzko // *Gastric Cancer*. – 1999. – Vol. 2. – P. 115-121.
129. Pimentel-Nunes, P. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline / P. Pimentel-Nunes, M. Dinis-Ribeiro, T. Ponchon // *Endoscopy*. – 2015. – Vol. 47. – P. 829-854.
130. Piso, P. Early gastric cancer-excellent prognosis after curative resection in 87 patients irrespective of submucosal infiltration, lymph node metastases or tumor size / P. Piso, U. Werner, D. Benten // *Langenbeck's Arch. Surg*. – 2001. – Vol. 386. – P. 26-30.

131. Popiela, T. Long-term results of surgery for early gastric cancer / T. Popiela, J. Kulig, P. Kolodziejczyk // *Br. J. Surg.* – 2002. – Vol. 89. – P. 1035-1042.
132. Puli, S.R. How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review / S.R. Puli, J. Batapati Krishna Reddy, M.L. Bechtold // *World J Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, № 25. – P. 4011-4019.
133. Roukos, D.H. Current status and future perspectives in gastric cancer management / D.H. Roukos // *Cancer Treat Rev.* – 2000. – Vol. 26. – P. 243-255.
134. Saeki, J. Uber die histologische prognostic des magenkazinomas / J. Saeki // *Mitteil Med Gessellsch Tokyo.* – 1938. – Vol. 52. – P. 191.
135. Sano, T. Early gastric cancer: endoscopic diagnosis of depth of invasion / T. Sano, Y. Okuyama, O. Kobori // *Digestive Diseases and Sciences.* – 1990. – Vol. 35, № 11. – P. 1340-1344.
136. Sasako, M. Outcomes of pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer / M. Sasako, S. Morita, H. Katai // *Br. J. Surg.* – 2008. – Vol. 8, № 9. – P. 1131-1135.
137. Schlemper, R.J. Review of histological classifications of gastrointestinal epithelial neoplasia: differences in diagnosis of early carcinomas between Japanese and Western pathologists / R.J. Schlemper, Y. Kato, M. Stolte // *J Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 36, № 7. – P. 445-456.
138. Schlemper, R.J. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia / R.J. Schlemper, R.H. Riddell, Y. Kato // *Gut.* – 2000. – Vol. 47, № 2. – P. 251-255.
139. Seto, Y. Lymph node metastasis and preoperative diagnosis of dept of invasion in easrly gastric cancer / Y. Seto, S. Shimoyama, M. Kitayama // *Gastric Cancer.* – 2001. – Vol. 4. – P. 34-38.
140. Shimada, S. Involvement of three or more lymph nodes predicts poor prognosis in submucosal gastric carcinoma / S. Shimada, Y. Yagi, U. Honmyo // *Gastric cancer.* – 2001. – Vol. 4. – P. 54-59.
141. Shin, D.W. Comparison of Endoscopic Submucosal Dissection and Surgery for Differentiated Type Early Gastric Cancer within the Expanded Criteria / D.W.

- Shin, H.Y. Hwang, S.W. Jeon // *Clinical Endoscopy*. – 2016. – Vol. 50, № 2. – P. 170-178.
142. Shiratori, Y. Significance of a gastric mass screening survey / Y. Shiratori, S. Nakagawa, A. Kikuchi // *Am J Gastroenterol*. – 1985. – Vol. 80. – P. 831-834.
143. Siewert, J.R. Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction / J.R. Siewert // *GastricCancer*. – 1999. – Vol. 2, № 2. – P. 87-88.
144. Song, K.Y. Laparoscopy-assisted distal gastrectomy with D2 lymph node dissection for gastric cancer: technical and oncologic aspects / K.Y. Song, S.N. Kim, C.H. Park // *Surg. Endosc.* – 2008. – Vol. 22, № 3. – P. 655-659.
145. Suzuki, Y. Treatment of gastric tumors by endoscopic mucosal resection with a ligating device / Y. Suzuki, H. Hiraishi, K. Kanke // *Gastrointest Endosc.* – 1999. – Vol. 49, № 1. – P. 92-199.
146. Tajiri, H. Routine endoscopy using electronic endoscopes for gastric cancer diagnosis: retrospective study of inconsistencies between endoscopic and biopsy diagnoses / H. Tajiri, A. Ohtsu, N. Boku // *Cancer Detection and Prevention*. – 2001. – Vol. 25, № 2. – P. 166-173.
147. Takekoshi, T. Endoscopic resection of early gastric carcinoma: results of a retrospective analysis of 308 cases / T. Takekoshi, Y. Baba, H. Ota // *Endoscopy*. – 1994. – Vol. 26. – P. 352.
148. Takeuchi, H. Sentinel Node Navigation Surgery in Patients with Early Gastric Cancer / H. Takeuchi, Y. Kitagawa // *Dig Surg*. – 2013. – Vol. 30. – P. 104-111.
149. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2003. – Vol. 58, № 6 suppl. – P. S3-43.
150. TNM Classification of Malignant Tumours / L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz, C. Wittekind, eds. – 7th ed. – Wiley-Blackwell, 2001. – 336 p.
151. Tsujitani, S. Less invasive surgery for early gastric cancer based on the low probability of lymph node metastasis / S. Tsujitani, S. Oka, H. Saito // *Surgery*. – 1999. – Vol. 125, № 2. – P. 148-154.
152. Tsunada, S. Case series of endoscopic balloon dilation to treat a stricture caused by circumferential resection of the gastric antrum by endoscopic submucosal

- dissection / S. Tsunada, S. Ogata, K. Mannen // *Gastrointest Endosc.* – 2008. – Vol. 67. – P. 979-983.
153. Uedo, N. Longterm outcomes after endoscopic mucosal resection for early gastric cancer / N. Uedo, H. Iishi, M. Tatsuta // *Gastric Cancer.* – 2006. – Vol. 9, № 2. – P. 88-92.
154. Ueno, H. Endoscopic management of early gastric cancer: endoscopic mucosal resection or endoscopic submucosal dissection: data from a Japanese high-volume center and literature review / H. Ueno, Y. Takauchi, R. Ishihara // *Ann Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 25, № 4. – P. 281-290.
155. Ueno, H. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma / H. Ueno, H. Mochezuki, U. Hashiguchi // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 127. – P. 385-394.
156. Ware, J.E. SF36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide / J.E. Ware, K.K. Snow, M. Kosinski. – Lippincott Williams & Wilkins, Inc., 2000. – P. 3130-3139.
157. Watari, J. Clinical outcomes and risk factors for perforation in gastric endoscopic submucosal dissection: a prospective pilot study / J. Watari, T. Tomita, F. Toyoshima // *World J Gastrointest Endosc.* – 2013. – Vol. 5. – P. 281-287.
158. Watari, J. The incidence of «silent» free air and aspiration pneumonia detected by CT after gastric endoscopic submucosal dissection / J. Watari, T. Tomita, F. Toyoshima // *Gastrointest Endosc.* – 2012. – Vol. 76. – P. 1116-1123.
159. Yamamoto, Y. Risk factors for delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasm / Y. Yamamoto, K. Okada, A. Kasuga // *Surg Endosc.* – 2011. – Vol. 25, № 1. – P. 98-107.
160. Yamashina, T. Long-term survival after endoscopic resection in the remnant stomach: comparison with radical surgery / T. Yamashina, N. Uedo, D. Katsuyuki // *Annals of Gastroenterology.* – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 66-71.
161. Yao, K. Magnifying endoscopy for diagnosing and delineating early gastric cancer / K. Yao, G.K. Anagnostopoulos, K. Ragnath // *Endoscopy.* – 2009. – Vol. 41. – P. 462-467.

162. Yao, K. Novel magnified endoscopic findings of microvascular architecture in intramucosal gastric cancer / K. Yao, T. Oishi, T. Matsui // *Gastrointest Endosc.* – 2002. – Vol. 56. – P. 279-284.
163. Yao, K. Novel zoom endoscopy technique for visualizing the microvascular architecture in gastric mucosa / K. Yao, A. Iwashita, Y. Kikuchi // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2005. – Vol. 3. – P. S23-S26.
164. Yao, K. Zoom Gastroscopy / K. Yao // *Magnifying Endoscopy in the Stomach.* – 2014. – Vol. XV. – P. 215.
165. Yashiro, M. Sentinel node navigation surgery for gastric cancer: Overview and perspective / M. Yashiro, T. Matsuoka // *World J Gastrointest Surg.* – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 1-9.
166. Yoo, C.-H. Long-term Results of Proximal and Total Gastrectomy for Adenocarcinoma of the Upper Third of the Stomach / C.-H. Yoo, B.-H. Sohn, W.-K. Han // *Cancer Research and Treatment.* – 2004. – Vol. 36, № 1. – P. 50-55.
167. Yoshikawa, T. Is D2 lymph node dissection necessary for early gastric cancer / T. Yoshikawa, A. Tsuburaya, O. Kobayashi // *Ann. Surg. Oncol.* – 2002. – Vol. 4. – P. 401-405.
168. Zeng, Y.K. Laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy for early gastric cancer: evidence from randomized and nonrandomized clinical trials / Y.K. Zeng, Z.L. Yang, J.S. Peng // *Ann Surg.* – 2012. – Vol. 256. – P. 39-52.

**ПРИЛОЖЕНИЯ**

## Приложение А

(справочное)

**Классификация хирургических осложнений  
(The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications, 2004)**

Степень	Определение
Степень I	Любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода без необходимости фармакологических, хирургических, эндоскопических и радиологических вмешательств. Допустимыми терапевтическими режимами являются: противорвотные препараты, антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты и физиопроцедуры. Эта степень также включает раневую инфекцию, купированную «у постели больного».
Степень II	Требуется применение препаратов помимо перечисленных для I степени осложнений. Включены также гемотрансфузии и полное парентеральное питание.
Степень III	Необходимы хирургические, эндоскопические или радиологические вмешательства.
IIIa	Вмешательства без общей анестезии.
IIIb	Вмешательства под общей анестезией.
Степень IV	Жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС)*, требующие интенсивного лечения в реанимационном отделении.
IVa	Дисфункция одного органа (включая необходимость диализа).
IVb	Полиорганная недостаточность.

Степень V	Смерть больного.
Индекс «d»	Если больной страдает от осложнения на момент выписки (см. примеры в Таблице 2), то индекс «d» (disability – нарушение функции) добавляется к соответствующей степени осложнения. Этот символ указывает на необходимость наблюдения для полной оценки осложнения.

\* – кровоизлияние в головной мозг, ишемический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, но исключая преходящие нарушения мозгового кровообращения.