

На правах рукописи

Хандогин Николай Владимирович

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

14.01.12 — онкология

Автореферат диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

г. Санкт-Петербург — 2017 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук **Левченко Евгений Владимирович**

Официальные оппоненты:

Павелец Константин Вадимович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской хирургии имени профессора А. А. Русанова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Бурмистров Михаил Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Приволжского филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Научно-исследовательский институт онкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Защита состоится _____ 2018 г. в 14:00 на заседании диссертационного совета Д 208.052.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России (197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России (197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68), на сайте <https://www.niioncologii.ru/science/thesis>

Автореферат разослан _____ января 2018 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета

Филатова Лариса Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Хирургический метод остаётся главным компонентом в лечении резектабельного рака пищевода. Техника I. Lewis при локализованном раке пищевода, за исключением ранних стадий до T1aN0M0 включительно, является самостоятельным радикальным методом лечения (Lordick F. et al., 2016). В то же время, операция сама по себе не является стандартным лечением при местнораспространённом раке пищевода, соответствующем T1-3N0-3M0, поскольку полная резекция опухоли R0 не достигается в 30 % случаев при глубине инвазии T3 и в 50 % случаев при глубине инвазии T4. При такой степени распространения рака пищевода предоперационная химиотерапия или химиолучевая терапия увеличивают возможность R0 резекции и выживаемость, а эзофагэктомия с адекватной лимфодиссекцией, являясь в данной ситуации этапом комплексного лечения, также считается эффективным методом лечения местнораспространённого рака пищевода (Biere S. S. A. Y. et al., 2012; D'Amico Th. A., 2014; Lordick F. et al., 2016; Morita M. et al., 2011).

Минимально инвазивным оперативным вмешательствам уделяется всё большее внимание. Принципы, заложенные в методике I. Lewis и К. С. McKeown, могут быть выполнены не только традиционным, широким доступом, но и с использованием эндовидеоскопической техники и робототехники. Недавние рандомизированные исследования продемонстрировали значительное снижение частоты послеоперационных осложнений, в особенности лёгочных, при выполнении гибридной минимально инвазивной эзофагэктомии по I. Lewis, когда мобилизация желудка выполнялась лапароскопически, а выделение пищевода, его резекция и формирование эзофагогастроанастомоза — через правый торакотомный доступ. При этом ближайшие результаты не были хуже в сравнении с полностью открытой операцией (Biere S. S. A. Y. et al., 2012; Lordick F. et al., 2016; Luketich J. D., 2003).

В то же время, существуют исследования, в которых значительных преимуществ минимально инвазивного доступа в сравнении с хирургией широкого доступа не выявлено, частота послеоперационных осложнений была сопоставима, а в группе пациентов, подвергшихся минимально инвазивной операции, статистически значимо был повышен процент повторных оперативных вмешательств (D'Amico Th. A., 2014, Mamidanna R., 2012; Smithers B. M., 2007).

Оценка эффектов оперативного лечения затруднена существующей разнородностью групп пациентов, подлежащих оперативному лечению: часть пациентов получает курс адьювантной химиотерапии, часть пациентов подвергается неоадьювантной химиотерапии и химиолучевой терапии, при том что значимость дооперационного лечения остаётся неопределённой из-за малого количества пациентов, включенных в проспективные рандомизированные исследования, недавние из которых не выявили увеличения частоты R0 резекции или выживаемости, но регистрировали большую послеоперационную летальность в группе пациентов, получивших неоадьювантную химиолучевую терапию (Lordick F. et al., 2016). Кроме того, схемы химиотерапии и лучевой терапии многообразны, а тактика их применения также является объектом клинических исследований и определяется традициями и техническими возможностями той или иной клиники.

Рекомендации действующих профессиональных сообществ (Japan Esophageal Society, European Society for Medical Oncology, National Comprehensive Cancer Network) упорядочивают имеющиеся знания, но, всё же, не дают прямых указаний на применение традиционных операций с широким доступом или минимально инвазивных операций в каждом конкретном клиническом случае, и для принятия решения отсылают к рандомизированным исследованиям, призывая руководствоваться локализацией опухоли и её распространением, глубиной инвазии, гистологическим типом опухоли, фактом наличия или отсутствия метастазов, общим состоянием пациента, оснащённостью медицинского учреждения, опытом хирурга, коллегиальным решением (Ajani J. A. et al., 2016; Kuwano H. et al., 2014; Lordick F. et al., 2016).

Существует ряд нерешённых вопросов в хирургии рака пищевода: выбор адекватного хирургического доступа к пищеводу, адекватность минимально инвазивных операций с онкологических позиций и обоснованность стремления к минимально инвазивному оперативному вмешательству, целесообразность собственно оперативного вмешательства, очерёдность и методика исполнения этапов комплексного лечения рака пищевода (способ и уровень формирования анастомоза, ширина желудочного стебля, объём резекции пищевода, соседних органов, поражённых опухолью, и лимфатического аппарата, выбор пластического материала для замещения пищевода) остаются предметом дискуссии (Роман Л. Д. и др., 2003). Существование разногласий, затрагивающих не только хирургические аспекты лечения рака пищевода, побуждает к анализу применяемых методик диагностики и лечения, проведению новых исследований, сопоставлению накопленных знаний.

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

Научная новизна

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

Практическая значимость

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

Основные положения, выносимые на защиту

- Гибридная минимально инвазивная и полностью минимально инвазивная эзофагэктомия являются воспроизводимыми и сопоставимыми с традиционной эзофагэктомией методами оперативного лечения рака пищевода.
- Характер и степень тяжести осложнений в ближайшем и отдалённом послеоперационном периодах не зависит от варианта эзофагэктомии, её продолжительности, объёма лимфодиссекции, гистологической структуры опухоли.
- Несостоятельность не зависит ни от варианта оперативного вмешательства, ни от способа формирования анастомоза, ни от ширины желудочного стебля.
- Вариант выполненного оперативного вмешательства не влияет на общую и безрецидивную выживаемость. Решающую роль в определении продолжительности жизни после операции играет характер опухолевого процесса: количество метастатических лимфатических узлов, размер опухоли в длину, возраст пациента, а также наличие лёгочных осложнений в послеоперационном периоде. Безрецидивная выживаемость определяется фактом соблюдения онкологических принципов оперативного лечения и зависит от количества удалённых и метастатических лимфатических узлов, но не от варианта операции.
- Гибридная (лапароскопия, торакотомия справа) минимально инвазивная эзофагэктомия с формированием ручного инвагинационного эзофагогастроанастомоза в правой плевральной полости является адекватной с онкологических позиций операцией с наименьшим количеством послеоперационных и отдалённых осложнений и случаев послеоперационной летальности.
- Применение минимально инвазивных оперативных вмешательств в составе комплексной программы лечения не влияет на физическую, социальную и семейную, эмоциональную и общую функциональную

стороны жизни пациентов, при этом обеспечивает адекватное устранение симптомов заболевания и эффективное лечение.

Апробация диссертационного материала

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

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

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

Публикации по теме диссертации

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

Внедрение результатов работы

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

Личное участие автора

Автор являлся лечащим врачом большинства пациентов, находившихся на лечении в хирургическом торакальном отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова»: принимал участие в обследовании, определении тактики лечения, стационарном и амбулаторном ведении больных с диагнозом рака пищевода, проходящих оперативное и консервативное лечение, оперативном лечении, коррекции осложнений и неотложных состояний, осуществлял последующее наблюдение за пациентами. Автором выполнен сбор данных, статистическая обработка и анализ полученных результатов, которые на разных этапах работы подготавливались для публикации и представления в научных периодических изданиях и на профильных научных мероприятиях.

Структура и объём диссертации

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Дизайн исследования

1.1 Характеристика исследуемых групп

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

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

Гистологическая структура опухоли пищевода: плоскоклеточный рак — 102, 90 и 44 случаев (86,1 %), аденокарцинома — 10, 10 и 5 случаев (9,1 %), другие опухоли — 8, 3 и 2 случая (4,8 %) соответственно для традиционных, полностью минимально инвазивных и гибридных минимально инвазивных операций.

Клиническое и патоморфологическое стадирование проводилось на основании сопоставления клинических, инструментальных и патоморфологических данных в соответствии с классификациями American Joint Committee on Cancer — Tumor, Nodulus, Metastasis 7 (Compton C. C., 2012) и Japan Esophageal Society — Japanese Classification of Esophageal Cancer 10 (Japan Esophageal Society, 2009).

Исследуемые группы сопоставимы по полу, возрасту, локализации опухоли, её гистологической структуре, по программам неoadьювантного лечения, по стадиям в соответствии с патоморфологическими классификациями AJCC TNM 7 и JES JCEC 10 ($p > 0,05$).

Исследование сравнительное нерандомизированное, с 1995 г. до 2012 г. — ретроспективное, с 2012 г. по 2017 г. — проспективное. Группа традиционных эзофагэктомий в большей степени представлена пациентами 1995-2012 гг., а группа минимально инвазивных эзофагэктомий — пациентами 2012-2017 гг. (таблица 1).

Таблица 1 — Варианты оперативных вмешательств.

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

1.2 Исследуемые параметры и характеристика методов исследования

Сбор изучаемых параметров проведён из первичной медицинской документации, сформированной в процессе обследования, лечения и наблюдения в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова». Данные об отдалённых результатах лечения получены путём активного последующего наблюдения за больными при их непосредственном клиническом осмотре, получения данных о состоянии пациентов из амбулаторных карт клинко-диагностического отделения ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова», поликлиник по месту прикрепления пациентов, путём контактов посредством средств связи с самими пациентами и их родственниками.

Оценка характера и степени тяжести послеоперационных осложнений проводилась в соответствии с модифицированной

классификацией Katayama-Clavien-Dindo (Katayama H. et al., 2016). Степень несостоятельности анастомоза обозначалась в соответствии с классификацией Lerut T. (Lerut T. E. et al., 2002) и Katayama-Clavien-Dindo (Katayama H. et al., 2016). Оценка качества жизни проводилась с использованием анкет FACIT FACT-G и FACT-E (версии 4), на русском языке на этапах до начала лечения, после курса химиолучевой терапии, перед операцией, после операции и далее каждые 3 месяца в случаях, когда это было объективно возможно (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, 2007).

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

Тактика ведения, обследования и лечения пациентов с диагнозом рака пищевода соответствовала стандартной клинической практике в Российской Федерации, учитывала практические рекомендации Российского общества клинической онкологии (Трякин А. А. и др., 2016), Европейского сообщества медицинской онкологии (Lordick F. et al., 2016), Национальной онкологической сети США (Ajani J. A. et al., 2016). Порядок госпитализации, сроки и режим нахождения в стационаре, необходимость дополнительного обследования в амбулаторном порядке или в стационаре определялись клинической ситуацией и стандартной клинической практикой ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова».

1.3 Схемы ведения пациентов, этапы обследования и лечения

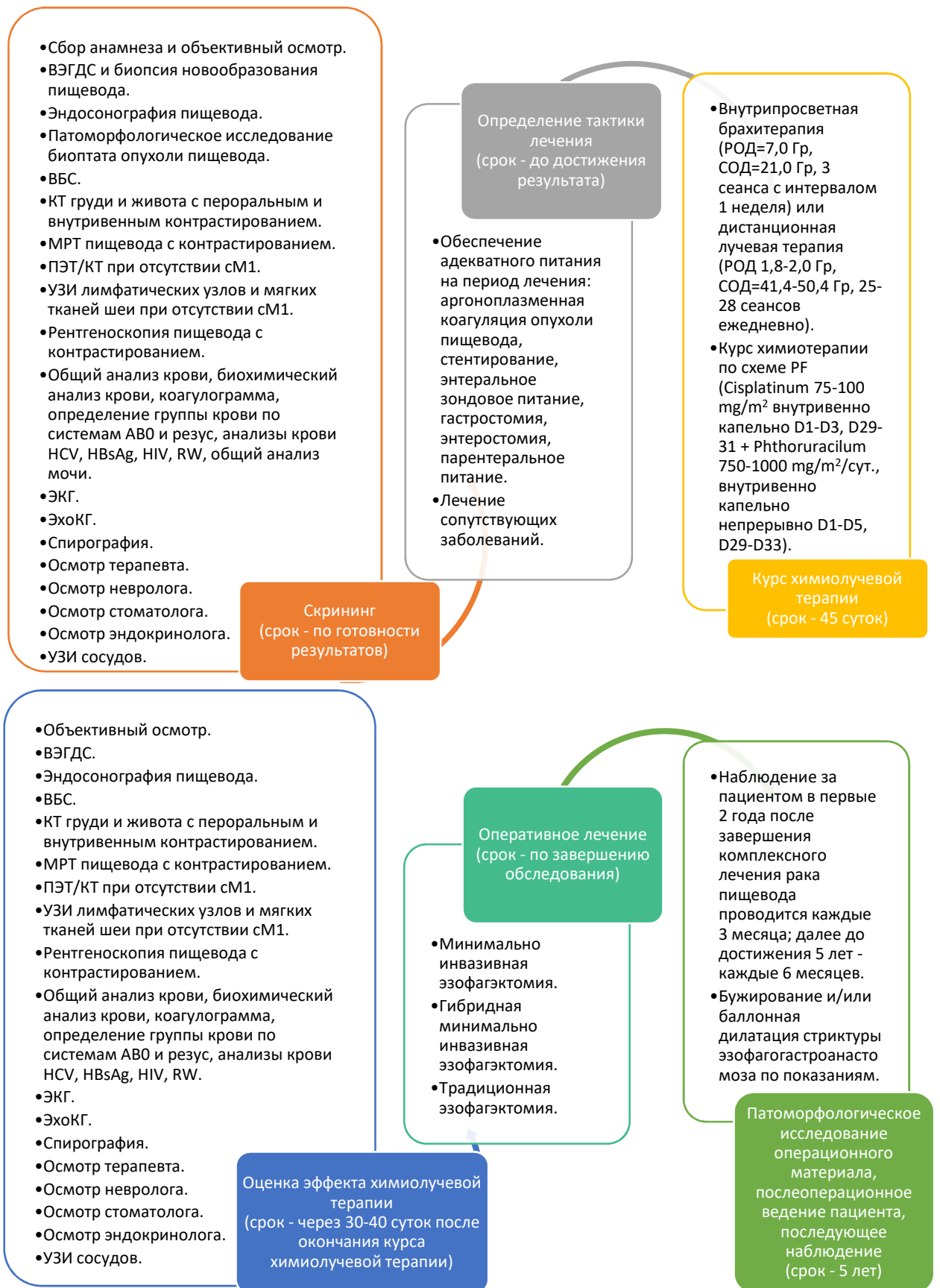


Схема 1 — Тактика первичного обследования, неoadьювантного лечения, предоперационного обследования, ведения периперационного периода, последующего наблюдения.

1.4 Оперативное лечение

Традиционная операция выполнялась из торакотомного и лапаротомного доступов. Если резекция пищевода выполнялась тораколапароскопически, то такая операция относилась к минимально инвазивной эзофагэктомии (minimally invasive esophagectomy, MIE) (рисунок 1 - рисунок 2).

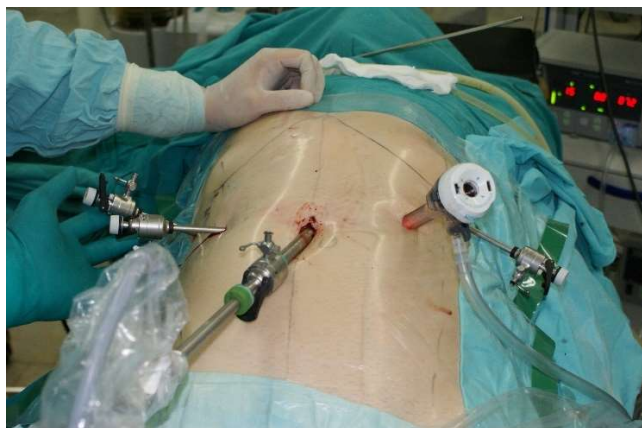


Рисунок 1 — Положение пациента на столе и расстановка портов на абдоминальном этапе операции.



Рисунок 2 — Положение пациента на столе и расстановка портов на торакальном этапе операции.

При выполнении одного из этапов открытым доступом операция относилась к гибридной минимально инвазивной эзофагэктомии (hybrid minimally invasive esophagectomy, HMIE). При необходимости формирования анастомоза на шее и при шейной лимфодиссекции выполнялась цервикотомия слева.

1.5 Ближайший и отдалённый послеоперационный периоды

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

В послеоперационном периоде при возникновении стриктуры в области эзофагогастроанастомоза и невозможности самостоятельного

энтерального питания требовалось проведение курса бужирования и / или баллонной дилатации стриктуры анастомоза.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПИЩЕВОДА

2. Сравнительный анализ общих показателей оперативных вмешательств

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

Объём интраоперационной кровопотери при полностью минимально инвазивных операциях (медиана — 200 мл, мода — 200 мл) был статистически значимо ниже ($p < 0,01$) аналогичного показателя при традиционных оперативных вмешательствах (медиана — 600 мл, мода 500 мл).

Продолжительность полностью минимально инвазивных оперативных вмешательств (медиана — 370 мин, мода — 340 мин) была статистически значимо выше ($p < 0,01$) продолжительности традиционных оперативных вмешательств (медиана — 300 мин, мода 300 мин).

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

Послеоперационный койко-день после любого из типов эзофагэктомий статистически не значимо отличался между группами ($p > 0,05$).

3. Сравнительный анализ технических особенностей оперативных вмешательств

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

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

При традиционных эзофагэктомиях выполнено 19 операций типа McKeown (15,9 %), 97 операций типа Lewis (80,8 %) и 4 операции типа Turner (3,3 %). Для полностью минимально инвазивных операций соответствующие абсолютные и относительные показатели составили 61 (59,2 %), 41 (39,8 %) и 1 (1,0 %); для гибридных минимально инвазивных эзофагэктомий — 7 (13,7 %), 44 (86,3 %) и 0 (0 %).

Формирование широкого желудочного стебля проводилось чаще всего при традиционных операциях — 84 (70,0 %) и при гибридных минимально инвазивных — 43 (84,3 %), при полностью минимально инвазивных операциях формирование широкого стебля использовалось реже — 12 (11,7 %). Формирование узкого желудочного стебля являлось основным способом для полностью минимально инвазивных эзофагэктомий — 91 (88,3 %), тогда как при открытых и гибридных минимально инвазивных вмешательствах использовалось реже — 36 (30,0 %) и 8 (15,7 %) соответственно.

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

3.2 Объем лимфодиссекции

При эзофагэктомии в любом из вариантов выполнение лимфодиссекции в объемах 2S, 2F, 3F одинаково доступно. Мы выполняли расширенную лимфодиссекцию 2F в большинстве случаев, лимфодиссекция в объеме 3F требовалась в случаях, когда при обследовании выявлялись метастазы в лимфатических узлах шеи. При традиционных операциях лимфодиссекция 2S выполнена в 47 операциях (39,2 %), 2F — в 39 операциях (32,5 %), 3F — в 34 операциях (28,3 %). Соответствующие объемы лимфодиссекции при полностью минимально инвазивных операциях выполнены в 3 (2,9 %), 96 (93,2 %), 4 (3,9 %) операций; при гибридных минимально инвазивных операциях — 2 (3,9 %), 48 (94,1 %), 1 (2,0 %).

Анализ выполненных вмешательств в зависимости от этого критерия выявил, что при гибридных минимально инвазивных вмешательствах удалено большее количество лимфатических узлов (медиана — 28 шт., мода — 38 шт.), чем при полностью минимально инвазивных операциях (медиана — 16 шт., мода — 10 шт.) и при традиционных эзофагэктомиях (медиана — 9 шт., мода — 0 шт.), что отличалось статистически значимо ($p < 0,01$).

3.3 Качество эзофагэктомии

При традиционных операциях полное удаление опухоли выполнено в 113 (94,2 %), 2 операции (1,6 %) завершились R2-резекцией, резекция R1 была выполнена в 5 операциях (4,2 %). При полностью минимально инвазивных операциях 101 (98,1 %) вмешательств выполнены радикально, 2 операции (1,9 %) выполнены в объеме R1; 1 гибридная минимально инвазивная операция завершилась R2-резекцией (2,0 %).

3.4 Интраоперационные осложнения и конверсия

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

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

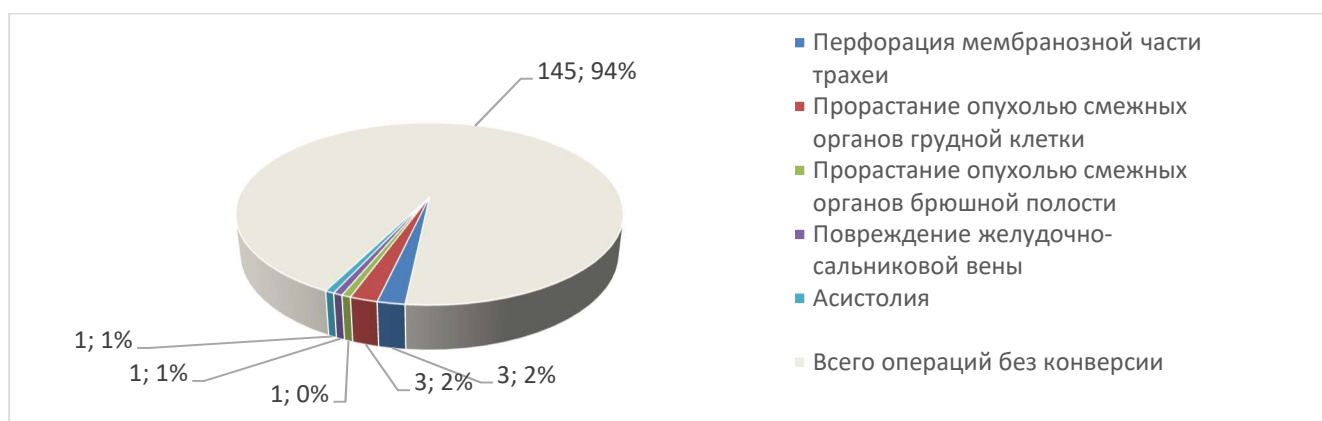


Рисунок 3 — Причины конверсии при минимально инвазивных операциях.

Все случаи конверсии операции в открытую случились на этапе освоения методики.

4. Однофакторный анализ ближайших послеоперационных осложнений

4.1 Общее количество осложнений

Общая частота послеоперационных осложнений (количество и доля клинических случаев с осложнениями) при традиционных операциях составила 69 (57,5 %), при полностью минимально инвазивных эзофагэктомиях — 52 (50,5 %), при гибридных минимально инвазивных оперативных вмешательствах — 19 (37,3 %).

При анализе общего количества послеоперационных осложнений не выявлено статистически значимых отличий их частоты в зависимости от варианта оперативного вмешательства, её продолжительности, объёма лимфодиссекции ($p > 0,05$). Значимости отличий также не было и при сравнении групп традиционных, полностью минимально инвазивных и гибридных минимально инвазивных операций по степеням тяжести в соответствии со шкалой Katayama-Clavien-Dindo ($p > 0,05$).

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

($p < 0,05$), различия в количестве осложнений при отсутствии неоадьювантного лечения между группами полностью минимально инвазивных операций — 10 (40,0 %) — и традиционных эзофагэктомий — 45 (65,2 %) — также значимы ($p < 0,05$).

4.2 Структура осложнений

Осложнения после эзофагэктомии многообразны по характеру и степени их проявления. Наиболее целесообразно их разделение на группы: 1) хирургические осложнения; 2) нехирургические осложнения. С учётом того, что в одном клиническом случае могло быть несколько осложнений, на 120 традиционных операции зарегистрировано 68 хирургических осложнений и 93 нехирургических, на 103 полностью минимально инвазивных операций — 90 хирургических и 59 нехирургических осложнений, на 51 гибридных минимально инвазивных операций — 22 хирургических и 25 нехирургических осложнений.

4.3 Несостоятельность швов эзофагогастроанастомоза и шва желудочного стебля

Несостоятельность швов является одним из основных и значимых осложнений после эзофагэктомии. С одинаковой частотой для традиционных и минимально инвазивных операций данное осложнение выявлялось на 7-8 сутки после оперативного лечения, но разброс срока выявления составлял от 1 до 23. В первые 8 суток клиническая картина несостоятельности определялась у 63,6 % пациентов, у остальных 36,4 % — позже.

Несостоятельность швов зарегистрирована после 9,8 % гибридных минимально инвазивных операций, в 19,4 % после полностью минимально инвазивных операций и в 10,0 % после традиционных операций. Однако, при столь явно преобладающих значениях несостоятельности швов в случаях полностью минимально инвазивных операций, имеющиеся различия между вариантами операций, рассматриваемых без связи с другими факторами, статистически не значимы ($p > 0,05$).

При изучении зависимости несостоятельности анастомоза от способа его формирования (ручного, аппаратного или комбинированного) в связке факторов — типа операции и способа формирования анастомоза — выявлены статистически значимые отличия: при ручном формировании анастомоза в плевральной полости риск несостоятельности выше, если это осуществлялось торакоскопически, а не через широкий доступ, как это

возможно при гибридных минимально инвазивных операциях ($p < 0,01$) и традиционных эзофагэктомиях ($p < 0,01$). При этом статистической значимости различия частоты несостоятельности между гибридными минимально инвазивными эзофагэктомиями и традиционными оперативными вмешательствами закономерно не получено ($p > 0,05$). Статистически значимо оказалось снижение несостоятельности после полностью минимально инвазивных эзофагэктомий при дополнительном укреплении зоны аппаратного шва отдельными узловыми швами ($p < 0,05$): несостоятельность аппаратного шва случалась после 14 из 73 (19,2 %) операций, а комбинированного шва — после 3 из 24 (12,5 %) операций.

Ручной способ формирования анастомоза сопровождался несостоятельностью швов в 14 из 138 (10,2 %) операций, аппаратный — в 19 из 104 (18,3 %) операций, комбинированный — в 4 из 32 (12,5 %) операций; различия статистически не значимы ($p > 0,05$).

Учитывая наш опыт, при среднегрудной и нижнегрудной локализациях опухоли инвагинационный эзофагогастроанастомоз, сформированный ручным способом на этапе торакотомии гибридной минимально инвазивной эзофагэктомии, оказался наиболее надёжным в сравнении с другими способами формирования эзофагогастроанастомоза. Однако, в настоящее время ещё не получено статистически достоверного подтверждения данного факта, что, вероятно, связано с малым количеством гибридных минимально инвазивных эзофагэктомий (51), выполненных к моменту статистической обработки и представления результатов 274 эзофагэктомий.

Статистически значимое влияние на частоту несостоятельности швов оказывал уровень формирования анастомоза: при формировании анастомоза в плевральной полости независимо от варианта оперативного вмешательства несостоятельность случалась статистически значимо реже — 16 из 182 (8,8 %), чем при формировании его на шее — 20 из 87 (23,0 %) ($p < 0,01$).

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

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

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

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

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

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

4.4 Панкреонекроз, перфорация мембранозной части трахеи и бронхов, хилоторакс

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

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

Следует отметить, что данные осложнения развились на этапе внедрения технологии минимально инвазивных вмешательств (50 операций). Также следует иметь в виду, что отличия частот возникновения рассматриваемых в данном разделе осложнений между группами традиционных, полностью минимально инвазивных и гибридных минимально инвазивных операций значимы лишь при однофакторном анализе.

5. Послеоперационная летальность

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

В структуре летальности преобладали несостоятельность эзофагогастроанастомоза и шва желудочного стебля. В структуре

гибридных минимально инвазивных операций летальность от несостоятельности анастомоза составила 2 из 4 (50,0 %), что явилось 3,9 % от всех операций, выполненных данным способом. Соответствующие показатели для полностью минимально инвазивных операций — 7 из 13 (53,8 %) и 6,8 %; для традиционных эзофагэктомий — 6 из 16 (37,5 %) и 5,0 %.

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

Во-вторых, анализируя клинические данные, сопоставляя секционный материал, возможно констатировать, что истечение содержимого желудочно-кишечного тракта за его пределы являлось пусковым фактором в развитии пневмонии и гнойно-септических осложнений, которые потенцировали вероятность неблагоприятного исхода. Представленные данные по несостоятельности как причине летальности — 6 (40,0 %) случаев в структуре традиционных операций, 7 (46,7 %) случаев в структуре полностью минимально инвазивных операций и 2 (13,3 %) в структуре гибридных минимально инвазивных операций — имели пневмонию и сепсис в качестве ведущей причины в танатогенезе, иными словами, каждый случай несостоятельности, приведший к летальному исходу, сопровождался пневмонией (100 %). При патолого-анатомическом исследовании в 60 % случаев летальности, первопричиной которых являлась несостоятельность, механическое воздействие на сформированные эзофагогастроанастомоз и шов желудочного стебля (гидрокомпрессия, зондирование) не выявляло дефектов в указанных зонах, а в плевральной полости, средостении, пространствах шеи не было признаков сохраняющегося до момента летального исхода поступления содержимого желудочно-кишечного тракта. Однофакторный анализ подтверждает статистическую значимость влияния пневмонии на послеоперационную летальность ($p < 0,01$).

Летальность от развившейся несостоятельности и связанной с ней пневмонии при локализации анастомоза в плевральной полости оказалась выше — 9 (56,3 %), чем при расположении анастомоза на шее — 6 (28,6 %) ($p < 0,05$). При этом способ проведения желудочного стебля не влиял на частоту летальности при несостоятельности анастомоза на шее: 2 случая летальности произошло при внутриплевральном расположении трансплантата и 4 случая — при загрудинном расположении желудочного стебля. Суммарно несостоятельность с

летальным исходом при размещении трансплантата в заднем средостении произошла в 11 из 25 (44,0 %) случаях (учтены случаи проведения трансплантата в заднем средостении и при размещении анастомоза в плевральной полости, и при его размещении на шее), тогда как при расположении трансплантата в переднем средостении летальный исход по причине несостоятельности случился в 4 из 8 (50,0 %) случаев. При этом учитывая техническое исполнение эзофагэктомии и пластики пищевода желудочным стеблем, то есть связь факторов — уровня формирования анастомоза, ширины желудочного стебля и его локализации — статистической значимости различий всех приведённых здесь показателей летальности от несостоятельности не получено ($p > 0,05$).

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

Значимым фактором, влияющим на эффективность контроля и лечения пневмонии и септических осложнений, являлся штамм возбудителя инфекционных осложнений и спектр его чувствительности к антибиотикам.

Противоречивы результаты попыток установить связь срока выявления несостоятельности и факта летального исхода по комплексу данных 274 эзофагэктомий, поскольку более поздний срок регистрации случая несостоятельности может быть трактован двояко: 1) несостоятельность, которая происходит позже, имеет более благоприятный прогноз; 2) несостоятельность, выявленная поздно, имеет менее благоприятный прогноз. В клинических случаях с летальным исходом несостоятельность в плевральной полости регистрировалась в период от 1 до 23 суток (медиана и мода — на 2 сутки), на шее — в период от 1 до 17 суток (медиана — 9,5 суток, мода — на 13 сутки). Однако, в послеоперационном периоде с благоприятным исходом несостоятельность в плевральной полости выявлялась в период от 7 до 17 суток (медиана и мода — 14 суток), а на шее — в период от 3 до 14 суток (медиана и мода — 8 суток).

Несмотря на меньшее количество летальных исходов от несостоятельности в группе гибридных минимально инвазивных операций в сравнении с группами полностью минимально инвазивной эзофагэктомии и традиционной эзофагэктомии, относительный

показатель несостоятельности в структуре летальности при гибридных эзофагэктомиях близок по значению к аналогичному показателю в других сравниваемых группах, что находит подтверждение в виде отсутствия статистической значимости отличий ($p > 0,05$).

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

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

6. Многофакторный анализ ближайших послеоперационных осложнений и послеоперационной летальности

При оценке ведущих и наиболее значимых осложнений в послеоперационном периоде логистическая регрессия обозначила лёгочные осложнения и хилоторакс в качестве значимых послеоперационных осложнений (таблица 2 - таблица 3).

Таблица 2 — Универсальные критерии коэффициентов модели: логистическая регрессия для определения факторов, связанных с послеоперационными осложнениями.

Шаг	χ^2	Степени свободы	p
34	173,073	2	0,000

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

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

Многофакторная модель для несостоятельности анастомоза и желудочного стебля описывает её связь с развитием лёгочных осложнений (пневмонии, трахеобронхита), сердечно-сосудистых осложнений; комплекс факторов значимо увеличивал частоту летальных исходов (таблица 4 - таблица 5).

Таблица 4 — Универсальные критерии коэффициентов модели: логистическая регрессия для определения факторов, связанных с несостоятельностью.

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

Таблица 5 — Переменные в уравнении: логистическая регрессия для определения факторов, связанных с несостоятельностью.

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

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

В дальнейшем оценена взаимосвязь факторов, влияющих на частоту возникновения лёгочных осложнений после эзофагэктомии — так же использован метод логистической регрессии. Получена модель, определившая несостоятельность, сердечно-сосудистые осложнения, пол, интраоперационные осложнения и реанимационный койко-день как значимые факторы, связанные с лёгочными осложнениями (таблица 6 - таблица 7).

Таблица 6 — Универсальные критерии коэффициентов модели: логистическая регрессия для определения факторов, связанных с лёгочными осложнениями.

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

Таблица 7 — Переменные в уравнении: логистическая регрессия для определения факторов, связанных с лёгочными осложнениями.

Фактор	B	Среднеквадратичная ошибка	Степени свободы	p	exp (B)	95 % доверительный интервал exp (B)	
						Нижняя граница	Верхняя граница
Несостоятельность	2,193	0,487	1	0,000	8,963	3,454	23,261
Сердечно-сосудистые осложнения	3,266	0,677	1	0,000	26,206	6,947	98,860
Пол	-0,896	0,404	1	0,026	0,408	0,185	0,901
Интраоперационные осложнения	-2,264	1,116	1	0,043	0,104	0,012	0,927
Продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии	0,148	0,037	1	0,000	23,425	1,078	1,246

Данная модель вновь указала на значимость взаимодействия двух факторов — несостоятельности и пневмонии. Зависимость частоты лёгочных осложнений от пола (увеличение среди мужского пола)

является, скорее всего, следствием факта преобладания мужского пола в структуре популяции больных раком пищевода.

Стабильность и значимость двух уже представленных моделей, в которых зависимыми переменными приняты несостоятельность или лёгочные осложнения, подтверждается моделью многофакторного анализа с послеоперационной летальностью в качестве зависимой переменной. Логистическая регрессия построена с теми же независимыми переменными, что вводились в модели для оценки несостоятельности и лёгочных осложнений (таблица 8 - таблица 9).

Таблица 8 – Универсальные критерии коэффициентов модели: логистическая регрессия для определения факторов, связанных с послеоперационной летальностью.

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

Таблица 9 – Переменные в уравнении: логистическая регрессия для определения факторов, связанных с послеоперационной летальностью.

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

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

ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПИЩЕВОДА С ПРИМЕНЕНИЕМ МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

7. Однофакторный и многофакторный анализ отдалённых осложнений

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

после полностью минимально инвазивных эзофагэктомий — в 25,6 %, после традиционных операций — в 13,5 %.

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

Увеличение частоты развития доброкачественной стриктуры анастомоза в отдалённом периоде показало зависимость от факта несостоятельности в послеоперационном периоде, при этом тип шва — ручной или циркулярный степлерный — равновероятно влияли на развитие рубцовой стриктуры в исходе несостоятельности, также равновероятно диаметры степлеров 21 мм или 25 мм становились причинами сужения в области анастомоза ($p > 0,05$) (таблица 10 - таблица 11).

Таблица 10 — Универсальные критерии коэффициентов модели: логистическая регрессия для определения факторов, связанных с развитием доброкачественной стриктуры анастомоза.

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

Таблица 11 — Переменные в уравнении: логистическая регрессия для определения факторов, связанных с развитием доброкачественной стриктуры анастомоза.

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

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

8. Общая и безрецидивная выживаемость

Несмотря на отсутствие статистически достоверных различий при полном сравнении общей выживаемости в группах, выделенных в зависимости от варианта операции ($p > 0,05$), выявлена тенденция к увеличению выживаемости в группах гибридной минимально инвазивной эзофагэктомии и полностью минимально инвазивной эзофагэктомии, а медиана выживаемости при полностью минимально

инвазивной эзофагэктомии составила 35 месяцев, превысив в 2 раза данный показатель в группе традиционных операций (рисунок 4).

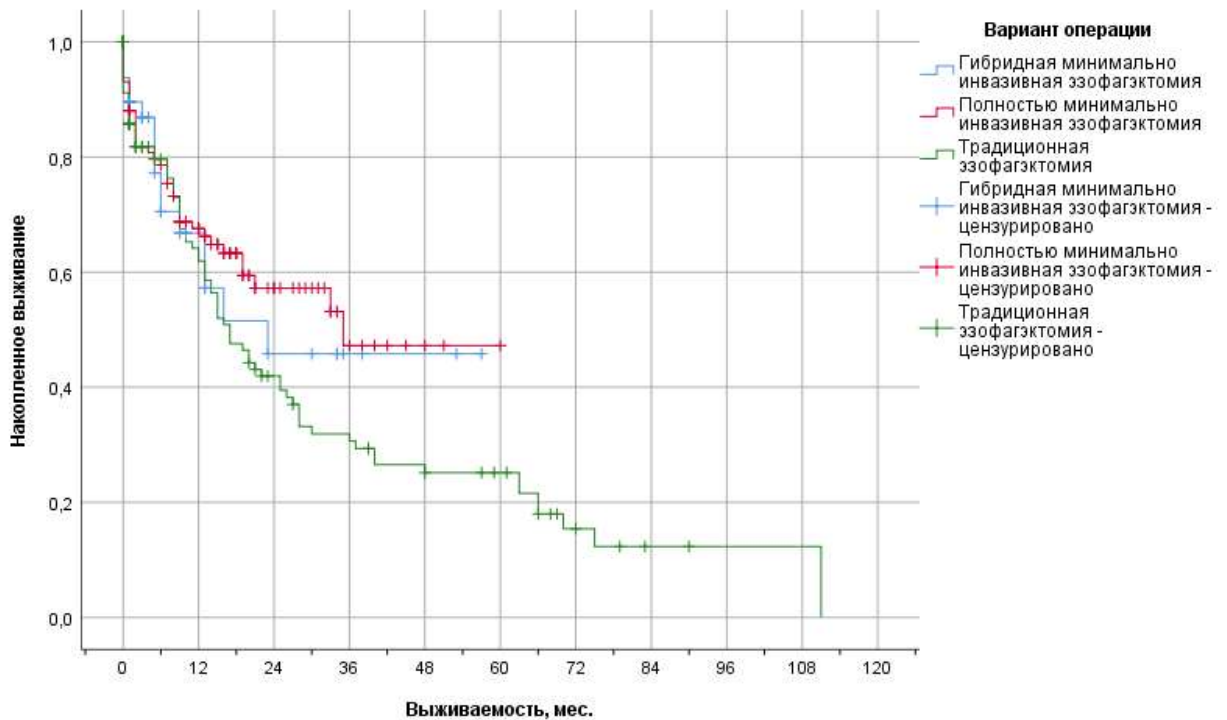


Рисунок 4 — Сравнение общей выживаемости в зависимости от варианта оперативного вмешательства.

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

Между исследуемыми группами не выявлено различий в безрецидивной выживаемости в зависимости от варианта операции ($p > 0,05$) (рисунок 5).

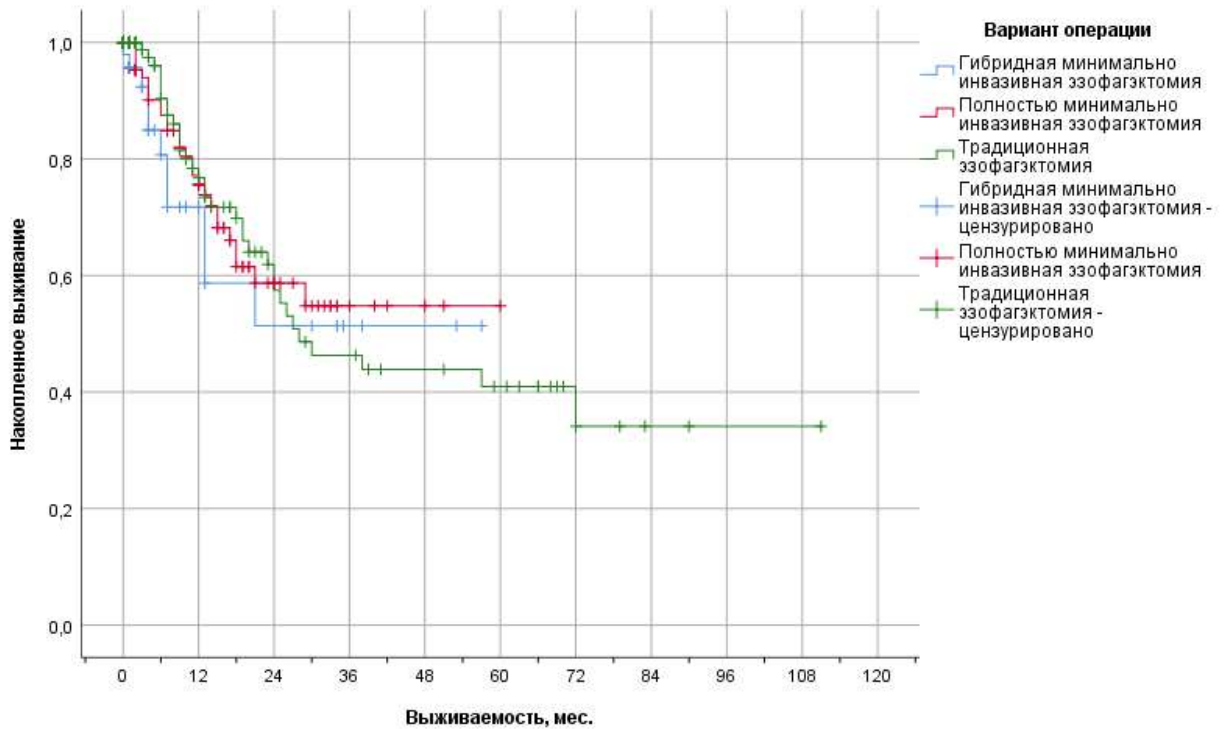


Рисунок 5 — Сравнение безрецидивной выживаемости в зависимости от варианта оперативного вмешательства.

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

Гистологическая структура опухоли также не влияла на общую и безрецидивную выживаемость ($p > 0,05$) (рисунок 6 - рисунок 7).

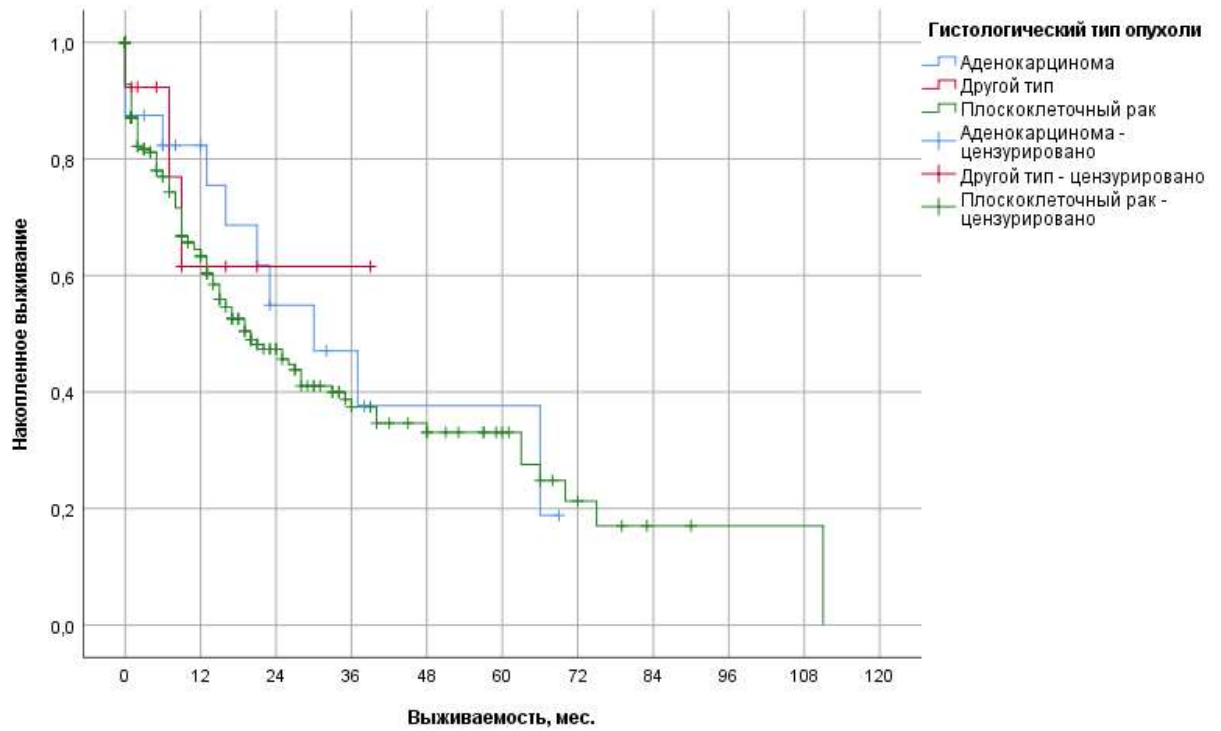


Рисунок 6 — Сравнение общей выживаемости в зависимости от гистологического типа опухоли.

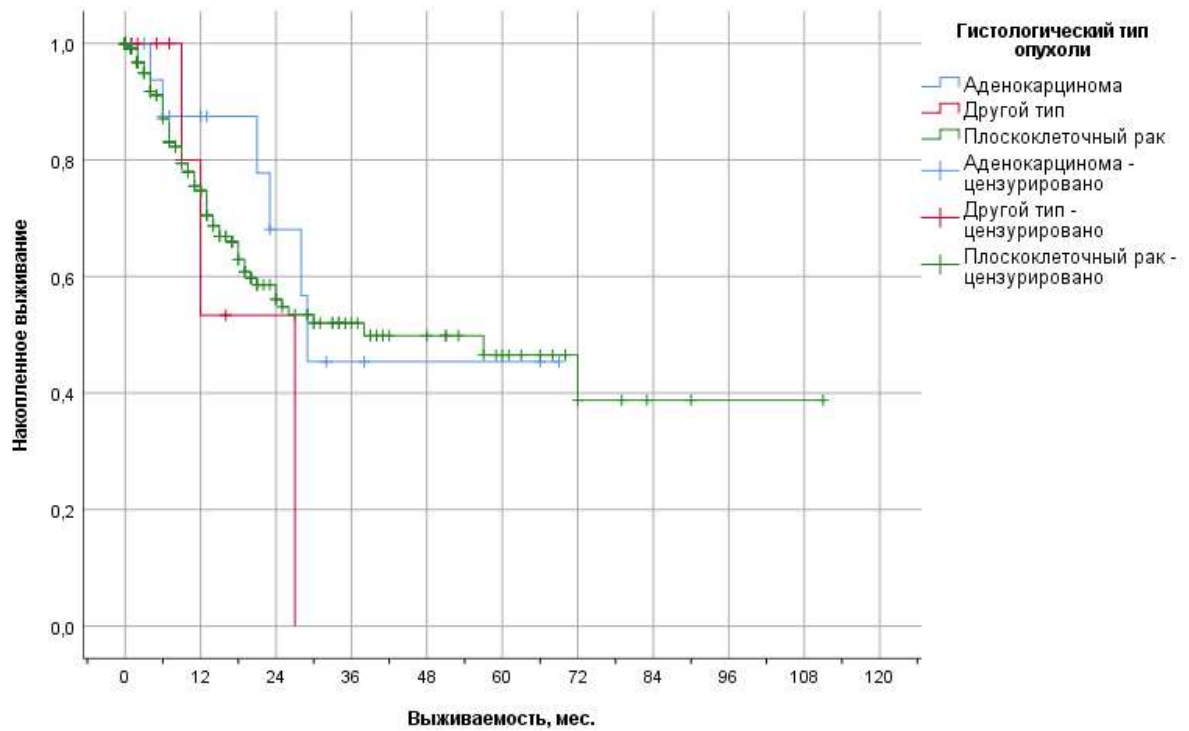


Рисунок 7 — Сравнение безрецидивной выживаемости в зависимости от гистологического типа опухоли.

9. Влияние программы неоадьювантного лечения на общую и безрецидивную выживаемость

Однофакторный анализ показал, что неоадьювантная химиолучевая терапия значимо увеличивала общую ($p < 0,01$) и безрецидивную выживаемость ($p < 0,01$) в сравнении с группой пациентов, не получивших курс неоадьювантной химиолучевой терапии. Статистически значимых различий в выживаемости при сравнении других вариантов неоадьювантного лечения не получено (рисунок 8 - рисунок 9).

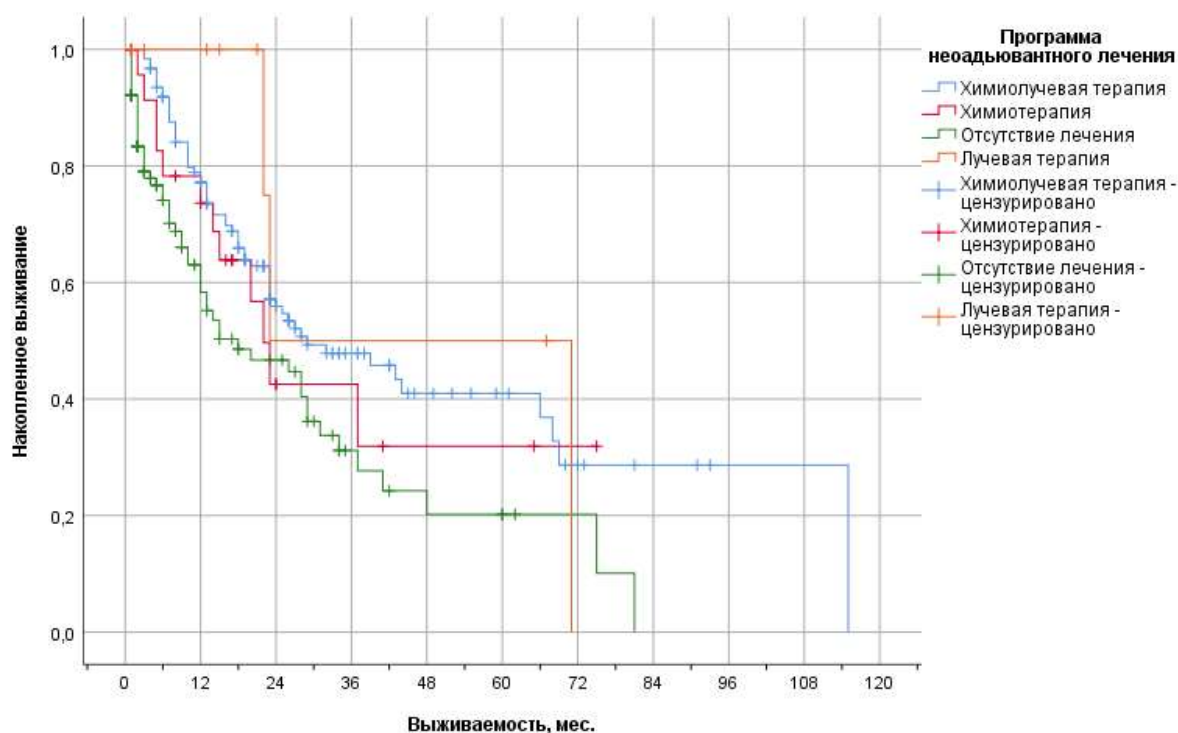


Рисунок 8 — Сравнение общей выживаемости в зависимости от программы неоадьювантного лечения.

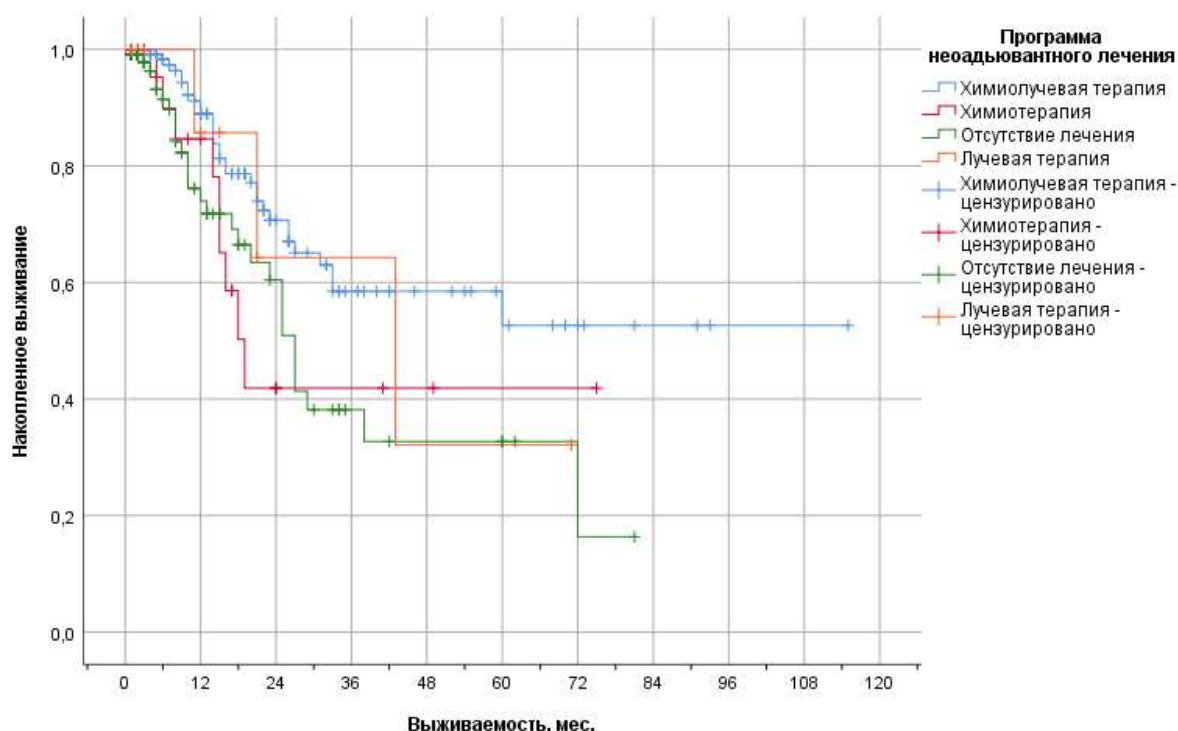


Рисунок 9 — Сравнение безрецидивной выживаемости в зависимости от программы неадьювантного лечения.

10. Анализ общей и безрецидивной выживаемости методом регрессии D. Cox

10.1 Общая выживаемость

Регрессионная модель D. Cox устанавливает количество метастатических лимфатических узлов, осложнения со стороны дыхательной системы в послеоперационном периоде, размер первичной опухоли в длину и возраст пациентов в качестве значимых факторов, влияющих на общую выживаемость больных после эзофагэктомии (таблица 12 - таблица 13).

Таблица 12 — Универсальные критерии коэффициентов модели: регрессия D. Cox для определения факторов, связанных с общей выживаемостью.

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

Таблица 13 — Переменные в уравнении: регрессия D. Cox для определения факторов, связанных с общей выживаемостью.

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

Фактор	В	Стандартная ошибка	Степени свободы	p	exp (В)	95 % доверительный интервал exp (В)	
						Нижняя граница	Верхняя граница
Возраст	0,034	0,013	1	0,010	1,035	1,008	1,062

В соответствии с классификацией AJCC TNM 7 общепризнанным критерием стадирования по индексу Т является глубина проникновения опухоли в слои пищевода, что обусловлено особенностями лимфообращения в стенке пищевода. Выявление факта влияния на общую выживаемость размера опухоли в длину ни в коем случае не должно рассматриваться как попытка оспаривания утверждённого принципа стадирования рака пищевода. Однако, также общеизвестны и трудности в оценке глубины инвазии с помощью эндоскопического (внутрипросветного) ультразвукового исследования при распространённых формах рака пищевода и выраженной дисфагии. Для таких случаев и может быть использован такой прогностический критерий как протяжённость опухоли.

10.2 Безрецидивная выживаемость

Использование регрессионной модели D. Cox для оценки безрецидивной выживаемости в качестве значимых факторов выявило количество удалённых лимфатических узлов и количество метастатических лимфатических узлов (таблица 14 - таблица 15).

Таблица 14 — Универсальные критерии коэффициентов модели: регрессия D. Cox для определения факторов, связанных с безрецидивной выживаемостью.

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

Таблица 15 — Переменные в уравнении: регрессия D. Cox для определения факторов, связанных с безрецидивной выживаемостью.

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

11. Оценка качества жизни

Качество жизни оценивалось на всех этапах лечения. Представленные результаты оценки качества жизни включают группы пациентов полностью минимально инвазивных вмешательств и

гибридных эзофагэктомий, исследованных на этапах до лечения, перед операцией, после операции перед выпиской из стационара, через 3, 6 и 12 месяцев по общей и пищеводной шкалам функциональной оценки терапии рака (рисунок 10).

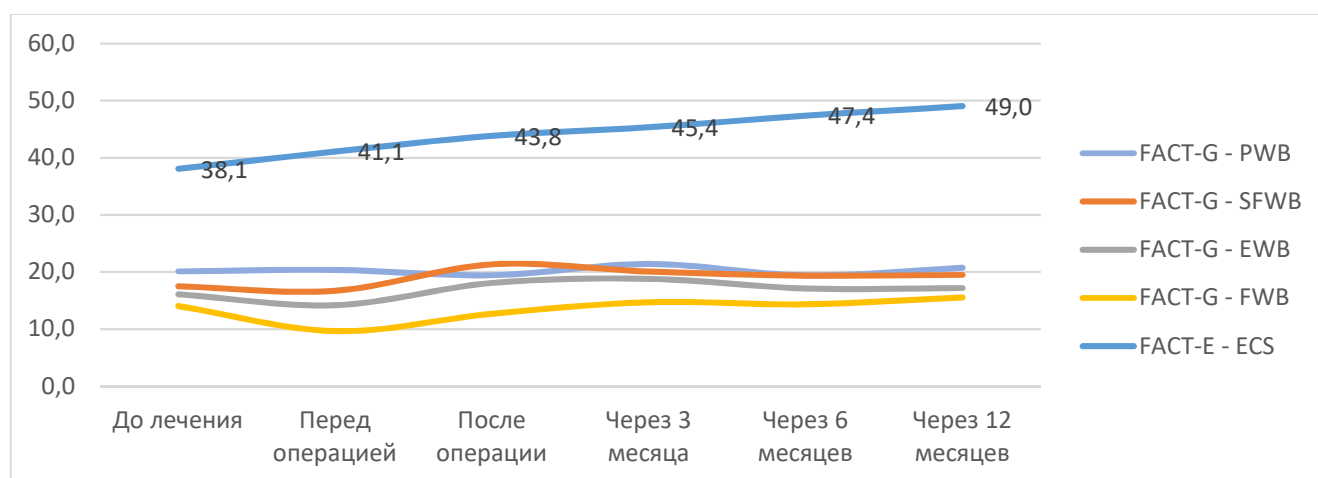


Рисунок 10 — Динамика качества жизни на этапах лечения и наблюдения.

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

ВЫВОДЫ

1. Гибридная минимально инвазивная эзофагэктомия и полностью минимально инвазивная эзофагэктомия являются воспроизводимыми и сопоставимыми с традиционной эзофагэктомией по безопасности и онкологической адекватности методами оперативного вмешательства.
2. Минимально инвазивные оперативные вмешательства сопровождаются статистически значимо меньшей интраоперационной кровопотерей (медиана — 200 мл, мода — 200 мл) в сравнении с традиционными оперативными

вмешательствами (медиана — 600 мл, мода — 500 мл, $p < 0,01$, ДИ 95 %), делятся дольше (медиана 370 мин и 300 мин соответственно, мода 340 мин и 300 мин соответственно, $p < 0,01$, ДИ 95 %), способствуют сокращению продолжительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (медиана и мода для минимально инвазивных операций — 1 койко-день, для традиционных операций медиана — 5 койко-дней, мода — 4 койко-дня, $p < 0,01$, ДИ 95 %).

3. Пневмония и респираторные осложнения возникают реже после гибридных минимально инвазивных эзофагэктомий (15,8 %), полностью минимально инвазивных эзофагэктомий (28,7 %), чем после традиционных операций (55,4 %) ($p < 0,05$, ДИ 95 %). Характер и степень тяжести других осложнений в ближайшем и отдалённом послеоперационном периодах не зависит от варианта эзофагэктомии ($p > 0,05$, ДИ 95 %). Проведение курса неоадьювантной химиолучевой терапии значительно увеличивает количество осложнений после полностью минимально инвазивной эзофагэктомии (57,4 %), чем после традиционных операций (45,0 %) ($p < 0,05$, ДИ 95 %).
4. Несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза и шва желудочного стебля не зависит от варианта оперативного вмешательства, от способа формирования анастомоза ($p > 0,05$, ДИ 95 %), развивается реже при формировании анастомоза в плевральной полости (8,8 %) в сравнении с его шейным расположением (23,0 %) ($p < 0,01$, ДИ 95 %) и чаще — после курса неоадьювантной химиолучевой терапии при полностью минимально инвазивном варианте операции (23,0 %) в сравнении с традиционной эзофагэктомией (0 %) ($p < 0,05$, ДИ 95 %).
5. Факторами, увеличивающими частоту летальных исходов после операции, являются пневмония и осложнения дыхательной системы, несостоятельность анастомоза и желудочного шва, осложнения сердечно-сосудистой системы и возраст пациентов ($p < 0,01$, ДИ 95 %).
6. Вариант выполненного оперативного вмешательства не влияет на общую и безрецидивную выживаемость ($p > 0,05$, ДИ 95 %). На безрецидивную выживаемость влияет количество удалённых и метастатических лимфатических узлов ($p < 0,01$, ДИ 95 %). На общую выживаемость влияет размер первичной опухоли, количество метастатических лимфатических узлов, наличие лёгочных осложнений и возраст ($p < 0,01$, ДИ 95 %).

7. Применение минимально инвазивных оперативных вмешательств в составе комплексной программы лечения не влияет на физическую, социальную и семейную, эмоциональную и общую функциональную стороны жизни пациентов ($p > 0,05$, ДИ 95 %), при этом обеспечивает адекватное устранение симптомов заболевания и эффективное лечение ($p < 0,05$, ДИ 95 %).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

7. При выборе способа формирования анастомоза следует применять методику, обеспечивающую физиологическую и биологическую надёжность, антирефлюксность и антистриктурные свойства анастомоза.
8. Всё многообразие послеоперационных осложнений с одинаковой вероятностью возможно после любого метода оперативного вмешательства, и только своевременное выявление и адекватные действия могут способствовать благоприятному исходу.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Дворецкий, С. Ю. Опыт использования эндовидеотехнологий в хирургическом лечении рака пищевода / С. Ю. Дворецкий, Е. В. Левченко, А. М. Карачун, И. В. Комаров, Ю. В. Пелипась, А. А. Аванесян, **Н. В. Хандогин**, Е. И. Тюряева // Вестник хирургии им. И. И. Грекова» — 2014. — Т. 173. — № 6. — С. 54-59.
2. Дворецкий, С. Ю. Непосредственные и отдалённые результаты использования брахитерапии в комплексном лечении рака пищевода / С. Ю. Дворецкий, А. М. Щербаков, С. В. Канаев, Е. И. Тюряева, З. А.-Г. Раджабова, И. В. Комаров, А. А. Аванесян, А. И. Семёнова, **Н. В. Хандогин**, Ю. М. Ивашикин, Е. В. Левченко // Вопросы онкологии. — 2014. — Т. 60 — № 4 — С. 493-496.
3. Левченко, Е. В. Минимально инвазивная эзофагэктомия / Е. В. Левченко, **Н. В. Хандогин**, А. М. Карачун, А. М. Щербаков, С. Ю. Дворецкий, З. А.-Г. Раджабова, И. В. Комаров, Ю. М. Ивашикин, М. В. Армашева, А. С. Барчук, Л. В. Горохов // Вопросы онкологии. — 2015. — Т. 61. — № 3. — С. 376-380.
4. Дворецкий, С. Ю. Минимально инвазивная эзофагэктомия в хирургическом лечении рака пищевода. / С. Ю. Дворецкий, Е. В. Левченко, А. М. Карачун, **Н. В. Хандогин** // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. — 2015. — Т. 174. — № 5. — С. 108-114.
5. Левченко, Е. В. Результаты комплексного лечения больных раком грудного отдела пищевода / Е. В. Левченко, С. В. Канаев, Е. И. Тюряева, С. Ю. Дворецкий, А. М. Щербаков, И. В. Комаров, **Н. В. Хандогин**. А. О. Иванцов, Л. Ю. Шабатуров // Вопросы онкологии. — 2016. — Т. 62. — № 2. — С. 302-309.
6. Дворецкий, С. Ю. Эффективность комплексного подхода при лечении рака пищевода / С. Ю. Дворецкий, Е. В. Левченко, Е. И. Тюряева, И. В. Комаров, А. И. Семёнова, **Н. В. Хандогин** // 1 Российский онкологический научно-образовательный форум с

- международным участием «Белые ночи — 2015». Сборник тезисов. — 2015. — С. 308.
7. Левченко, Е. В. Использование эндовидеохирургических технологий в комплексном лечении рака пищевода / Е. В. Левченко, С. Ю. Дворецкий, **Н. В. Хандогин**, И. В. Комаров, Е. И. Тюряева, А. И. Семёнова, Ю. М. Ивашикин // 1 Российский онкологический научно-образовательный форум с международным участием «Белые ночи — 2015». Сборник тезисов. — 2015. — С. 310-311.
 8. Раджабова, З. А. Анализ результатов комбинированного лечения пациентов шейного отдела пищевода и гортаноглотки / З. А. Раджабова, Е. В. Левченко, Д. А. Ракитина, Р. А. Нажмудинов, И. В. Дунаевский, М. А. Котов, **Н. В. Хандогин**, С. С. Артемьев, О. О. Лопушанская, М. П. Лисовская, Н. И. Мартынова // II Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи — 2016». Сборник тезисов. — 2016. — С. 285.
 9. Левченко, Е. В. Тораколапароскопические резекции пищевода: трёхлетний опыт / Е. В. Левченко, **Н. В. Хандогин**, Р. И. Юрин, А. С. Барчук, С. М. Ергнян, Л. В. Горохов, О. Ю. Мамонтов, Н. Е. Левченко, Л. Ю. Шабатуров // II Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи — 2016». Сборник тезисов. — 2016. — С. 462-463.
 10. Левченко, Е. В. Осложнения после традиционных и минимально инвазивных эзофагэктомий / Е. В. Левченко, **Н. В. Хандогин**, С. Ю. Дворецкий, И. В. Комаров, Р. И. Юрин, А. С. Артемьева // III Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи — 2017». Сборник тезисов. — 2017. — С. 102-103.

Подписано в печать

Объём 1,67 п. л.

Тираж 100 экз.

Типография Falcon Print

Формат 60 x 84/16

Заказ №

197101, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Пушкарская, д. 41