

Дыленок Алексей Александрович

ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАННЕГО РАКА ЖЕЛУДКА

3.1.9 Хирургия

3.1.6 Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Ярославль – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор
Доктор медицинских наук, профессор

Рыбачков Владимир Викторович
Малашенко Виктор Николаевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор

Черепанин Андрей Игоревич

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи медицинских технологий ФМБА России», кафедра хирургии Академии постдипломного образования, заведующий кафедрой

Доктор медицинских наук, профессор

Рябов Андрей Борисович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель генерального директора по хирургии

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 года в 14:00 часов на заседании Диссертационного совета 21.2.058.08 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997 г. Москва, ул. Островитянова, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997 г. Москва, ул. Островитянова, д.1 и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

 **Хашукоева Асият Зульфичовна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Степень эффективности при лечении любого заболевания в значительной степени определяется объективной оценкой развивающихся в организме нарушений, их ранней диагностикой с применением методов с высокой разрешающей способностью. Для реализации данных направлений необходим дифференцированный подход с учетом сложившейся клинической ситуации, а также степени надежности и доступности предлагаемых методов коррекции (Михалева Л.М., 2015; Армашева М.В. с соавт., 2017; Гринкевич М.В., 2017; Аксенов С.А., 2022). Такой подход следует считать наиболее рациональным в случае верификации раннего рака желудка (РРЖ). По современным представлениям ранний рак желудка – это карцинома, ограниченная слизисто-подслизистым слоем, вне зависимости от вовлечения регионального лимфоколлектора (Рябов А.Б. с соавт., 2015; Пирогов С.С. с соавт., 2017; Бордин Д.С., 2017; Михалева Л.М. с соавт., 2019).

Рак желудка среди онкологической патологии является наиболее распространенным и по своей частоте уступает только раку толстой кишки и легких, составляя 6% от общей онкологической заболеваемости (Давыдов М. И., 2014; Бордин Д. С. 2017; Бакулин И.Г. 2018; Захарченко А.А. с соавт., 2019). Необходимо отметить, что за последние годы заболеваемость раком желудка остается на высоком уровне и отчетливой тенденции к снижению пока не прослеживается: в 2011 году она составляла 94,1, в 2021 – 91,2 на 100 тысяч населения (Давыдов М. И., 2014; Черепанин А.И., 2019; Каприн А. Д., 2021; Шестаков А.Л., 2021).

Следует признать, что диагностика данной патологии в настоящее время не представляет большой сложности. Что касается диагностики раннего рака желудка (РРЖ), то здесь ситуация не столь позитивна (Куваев Р.О. с соавт., 2016; Слободин Ю.В., 2017; Лазарев А.Ф., 2017; Бордин Д.С., 2017; Бакулин А.Г., 2018; Захарченко А.А. с соавт., 2019; Михалева Л.М., 2019; Корнеев А.А., 2019). Это связано с ограниченными возможностями диагностики, которые, как правило, значительно снижают степень радикальности хирургического лечения со всеми вытекающими

последствиями (Князев М.В., 2015; Пирогов С.С. с соавт., 2017; Мочальникова В.В. с соавт., 2019; Агапов М.Ю. с соавт., 2019).

Наметившийся за последнее время технический прогресс хирургии явился основой для совершенствования выявления во время гастроскопии небольших по объему образований с оценкой степени их инвазии (Шестаков А. Л. с соавт., 2021; Рыбачков В.В. с соавт., 2022; Малашенко В.Н. с соавт., 2022). В результате появились предпосылки для удаления опухоли на начальной стадии ее развития с использованием малоинвазивных операций (Шаповальянц С.Г. с соавт., 2020). Однако, в настоящее время, нельзя однозначно судить о степени их радикализма, а также их влияния на выживаемость и качество жизни пациентов по сравнению с существующими классическими операциями. Изложенные моменты явились отправными для настоящего исследования.

Степень разработанности проблемы

Эффективность лечебных мероприятий в конкретной клинической ситуации определяется своевременностью диагностики и соответствием примененного объема хирургического лечения степени распространенности заболевания. В этом плане проблему раннего рака желудка нельзя считать решенной. Согласно существующей информации диагноз ранней стадии заболевания ставится не более чем в 15-20% случаев (Анурова О.А., 2014; Карачун А.М., 2018), что в значительной степени связано с уровнем диагностической оснащенности и квалификацией специалиста.

Верификация раннего рака желудка привела к необходимости пересмотра существующего объема хирургического лечения. Выполнение классических вариантов оперативных вмешательств нередко ставится под сомнение, ввиду их травматичности и неадекватной агрессии. За последнее время в клиническую практику при данной патологии стали внедряться малоинвазивные технологии, позволяющие выполнить радикальное удаление опухоли с сохранением желудка. Перспективы в этом направлении весьма обнадеживающие и имеют самое непосредственное отношение к качеству жизни пациентов (Yoshida K., 2017; Yano T., 2020). Вместе с тем, несмотря на очевидные преимущества, выбор методики операции в каждом конкретном случае сопряжен с определенными трудностями, связанными с

локализацией, дифференцировкой и размерами опухоли, глубиной ее инвазии, а также уровнем профессиональной подготовки хирурга (Гринкевич М.В., 2017; Захарченко А.А., 2019; Булганина Н.А., 2020). Все это свидетельствует о необходимости дальнейших исследований в этой области хирургии.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения больных с ранним раком желудка без признаков регионального и отдаленного метастазирования на основе внедрения в практику малоинвазивных технологий.

Задачи исследования

1. Изучить возможности эндоскопического исследования желудка для улучшения выявления раннего рака
2. Определить показания и установить эффективность внутрипросветных эндоскопических операций при раннем раке желудка с исследованием качества жизни пациентов в отдаленном периоде
3. Изучить ближайшие и отдаленные результаты после выполнения локальных резекций желудка при раннем раке желудка с исследованием качества жизни пациентов в отдаленном периоде
4. Установить влияние классических резекций и гастрэктомий при раннем раке желудка на течение послеоперационного периода, качество жизни и результаты лечения
5. Разработать алгоритм принятия оптимальных решений в выборе объема и метода хирургического лечения у пациентов с ранним раком желудка.

Научная новизна

Установлено, что эффективность внутрипросветных эндоскопических операций и локальных резекций при раннем раке желудка по сравнению с классическими операциями возрастает, что проявляется увеличением выживаемости и повышением качества жизни в ближайший и отдаленный периоды.

Определены критерии для прогнозирования эффективности оперативного пособия при раннем раке желудка. Среди них наиболее значимыми являются

локализация опухоли, ее размеры и варианты роста, степень дифференцировки и инвазии, возраст пациента и выраженность сопутствующей патологии.

Разработана и апробирована автоматизированная система поддержки принятия оптимальных решений по выбору объема и метода оперативного лечения, базирующаяся на применении методов искусственного интеллекта (получена приоритетная справка на изобретение №2021116962 от 09.12.2022 г., свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021619829 от 17.06.2021 г.).

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявлены возможности улучшения выявления раннего рака желудка для эндоскопического исследования.

Уточнены показания для выполнения эндоскопических и локальных резекций желудка при данной патологии и прослежена их эффективность.

Разработаны клинические критерии, позволяющие выбрать оптимальный объем хирургического пособия.

Определен дифференциальный подход при лечении данного контингента больных на основе использования методов многомерной статистики.

Разработан способ принятия тактических решений с учетом данных эндоскопии, дифференцировки опухоли, возраста больных и сопутствующей патологии.

Прослежено качество жизни пациентов после малоинвазивных и классических операций при раннем раке желудка на протяжении 5-ти и более лет с момента их выполнения.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в формате проспективного сравнительного наблюдательного исследования с применением стандартных и специальных методов диагностики с последующей оценкой результатов после окончания специального лечения пациентов в отдаленном периоде наблюдения. Работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При выполнении гастроскопии верификации раннего рака желудка способствует применение комплекса мероприятий, включающих в себя хромогастроскопию, узкоспектральную увеличительную гастроскопию и ультразвуковое эндоскопическое исследование. При этом выявляемость данной патологии возрастает до 24,7%. В 54,5% случаев возраст пациентов превышает 60 лет. Гендерных различий не прослеживается.

2. Пятилетняя выживаемость после выполнения внутрисветных операций и локальных резекций желудка РРЖ составляет 92,2% и 83,3% соответственно. По сравнению с классическими операциями эффективность малоинвазивных операций возрастает на 36%. При уменьшении хирургической агрессии качество жизни в первые 3 года после операции повышается в основном за счет физической составляющей.

3. Персонифицированный подход при лечении больных с ранним раком желудка достигается при использовании компьютерных программ, позволяющих принять оптимальное решение в конкретной клинической ситуации. Прогностическая мощность (коэффициент конкордантности), чувствительность и специфичность составляют 88-89%.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов подтверждается анализом широкого круга источников литературы, содержащих значительный объем материала по теме исследования и представленным корректным теоретическим обоснованием. Разработанный методологический подход и дизайн учитывал специфику каждого этапа исследования. Создана электронная база данных «База данных пациентов с раком желудка, отражающая статистику больных с определенными вариантами хирургического вмешательства, пролеченных в ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница» за период с 2009 по 2019 год» (свидетельство о государственной регистрации базы данных №2021622966 от 17.12.2021 года). Статистический анализ проводился на каждом этапе исследования с использованием методик, соответствующих поставленным задачам. Проведен статистический анализ

данных с применением методов параметрической и не параметрической статистики. Категориальные данные и пропорции сравнивались с использованием критерия хи-квадрат. Использована процедура дискриминантного анализа, анализа вариаций, PR-анализа и метод ранговой корреляции τ -Кендалла (Kendall Tau). Статистическая обработка данных была проведена с помощью программ STATISTICA версия 10.0, MedCalc Statistical Software версия 15.8 и G*Power версия 3.1.9.2. Критический уровень значимости принимали $\leq 0,05$.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: XXI Российско-японском эндоскопическом симпозиуме (Ярославль, 2019г.); 19-й Международной конференции «Стандарты и инновационные технологии в эндоскопии пищеварительной системы» с видеотрансляцией эндоскопических операций (Ярославль, 2019 г.); VIII первенстве России по эндоскопии (Санкт-Петербург, 2020 г.); XI съезде онкологов России (Ярославль, 2021 г.); XXVI Научно-практической конференции «Наука России: цели и задачи» (Екатеринбург, 2021 г.); 12 Всероссийской научно-практической конференции Актуальные вопросы эндоскопии (Санкт-Петербург, 2021г.).

Апробация диссертационной работы состоялась на межкафедральном совещании сотрудников кафедры госпитальной хирургии лечебного факультета, кафедры онкологии с гематологией лечебного и педиатрического факультетов, кафедры детской хирургии педиатрического факультета, кафедры хирургических болезней, кафедры хирургии ИПДО ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 17 февраля 2023 года протокол №149.

Личный вклад автора

Автором лично определены цель и задачи исследования, научно обоснован дизайн исследования, подготовлен обзор литературы, проведен выбор методик, отвечающих целям и задачам работы, выполнена статистическая обработка полученных данных. Автор принимал личное участие в ведении пациентов с РРЖ, выполнял как хирург и участвовал в качестве ассистента во всех, представленных в

данной работе вмешательствах. Диссертант разработал электронную базу данных, в которую занесена вся информация по всем пациентам, включенным в диссертационное исследование. Автором выполнены анализ, интерпретация, изложение полученных данных, формулировка выводов и практических рекомендаций для дальнейшего практического использования и внедрения их в образовательную и лечебно-диагностическую деятельность.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальностей 3.1.9. Хирургия, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 4, 6 паспорта специальности 3.1.9. Хирургия и пунктам 4, 10 паспорта специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Результаты работы внедрены в систему диагностики и лечения больных с ранним раком желудка в ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница». Основные положения исследования включены в тематику занятий ординаторов на кафедре онкологии с гематологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 6 научных работ, в том числе 3 – в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикаций основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук; получено 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных, получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 159 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 219

источника (83 отечественных и 136 иностранных). Работа иллюстрирована 59 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе ГБУЗ Ярославской области «Клиническая онкологическая больница» (главный врач – к.м.н. П.В. Нестеров). Основу работы составили 266 больных с РРЖ. Диагноз данной стадии заболевания был поставлен при выполнении гастроскопии с использованием комплекса уточняющих методов верификации. В общей сложности частота диагностики РРЖ составила 27,5%. Исследования проводились на протяжении 10 лет с 2009 по 2019 годы. В группе обследованных мужчин было 52,6%, женщин 47,4%. Средний возраст составил 64,2 года (от 35 до 90 лет). На этапе верификации РРЖ всем больным первоначально была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), с помощью 64-рядного детектора компьютерного томографа. При отсутствии признаков регионального и отдаленного метастазирования пациенту производилось повторное эндоскопическое исследование с осмотром слизистой в белом свете, с применением хромогастроскопии, узкоспектральной эндоскопии с увеличением (Muto M. C., 2016) и эндоскопического ультразвукового сканирования (ЭУС) (Рисунок 1).

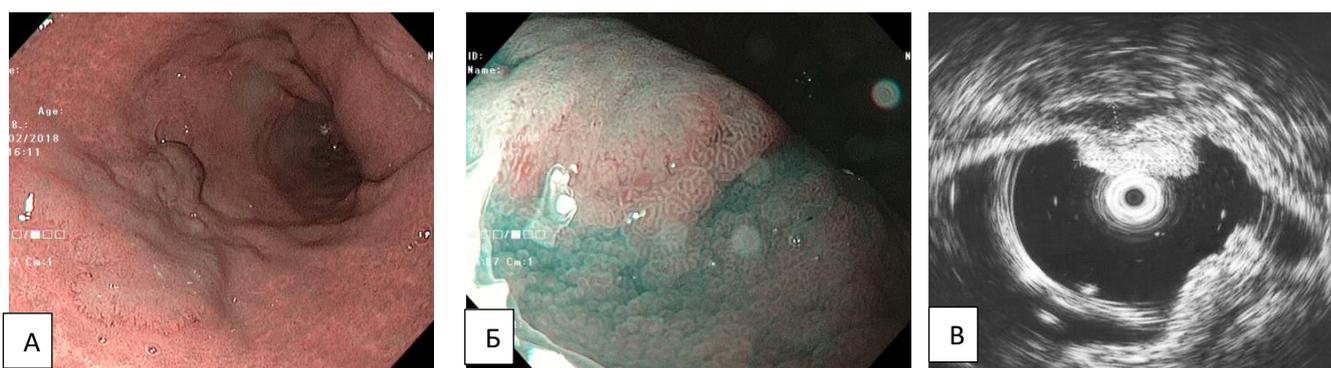


Рисунок 1 – Ранний рак желудка: А – при узкоспектральной эндоскопии; Б – при узкоспектральной эндоскопии с увеличением в 70 раз; В – при эндоскопическом ультразвуковом сканировании

Собранная с применением описанных дополнительных методов эндоскопической визуализации информация помогла определить локализацию патологического очага, его тип по Парижской классификации, оценить размеры опухоли, оценить соответствие их рекомендациям по лечению раннего рака желудка. Таким образом, **критериями включения** пациентов в наше исследование служило наличие по эндоскопическому исследованию картины раннего рака желудка, подтвержденной при морфологическом исследовании биоптата как аденокарцинома; отсутствие по данным дополнительных методов исследования признаков регионального и отдаленного метастазирования; информированное согласие пациента на проведение специальных методов лечения. **Критерии исключения:** наличие признаков регионального и отдаленного метастазирования; локализация опухоли в кардиоэзофагеальном переходе; декомпенсированная сопутствующая патология; информированный отказ от проведения специального лечения. Для реализации поставленных задач все больные (n=266) в зависимости от объема оперативного пособия были разделены на 3 группы: 1-ю группу составили 102 пациента (38,3%), которые были оперированы традиционным способом (гастрэктомия, субтотальная резекция желудка (ГЭ/СРЖ)), 2-ю группу – 128 больных (48,2%) с внутрипросветными эндоскопическими операциями (ЭВПР) и 3-ю группу – 36 больных (13,5%) с локальными резекциями желудка (ЛРЖ). Высокодифференцированная аденокарцинома доминировала в группе больных с внутрипросветными операциями и локальными резекциями желудка (58,3-59,4%). При субтотальной резекции желудка и гастрэктомии ее частота была значительно ниже (25,5%) (Таблица 1).

Эффективность проведенного лечения оценивалась по характеристикам послеоперационного периода таким как частота послеоперационных осложнений по системе Clavien-Dindo, уровнем послеоперационной летальности, показателей выживаемости и оценке качества жизни по шкале SF-36, содержащая 36 вопросов, распределенных в 11 пунктов, в периоды до трех и пяти лет после лечения.

Таблица 1 – Характеристика больных с РРЖ по возрасту, полу и дифференцировки опухоли

Показатели	Объем операции		
	Субтотальные резекции желудка, гастрэктомии (n=102)	Внутрипросветные эндоскопические операции (n=128)	Локальные резекции желудка (n=36)
Пол:			
– мужской	52 (51%)	64 (50%)	24 (66,7%)
– женский	50 (49%)	64 (50%)	12 (33,3%)
Возраст:			
– до 60 лет	28	22	12
– 61 – 74 года	50	64	21
– старше 75 лет	24	42	3
Дифференцировка опухоли:			
– высокодифференцированная	26 (25,5%)	76 (59,4%)	21 (58,3%)
– умереннодифференцированная	34 (33,4%)	40 (31,2%)	9 (25,1%)
– низкодифференцированная	24 (23,5%)	12 (9,4%)	3 (8,3%)
– недифференцированная	18 (17,6%)	-	3 (8,3%)

Сравнительный клинический анализ результатов обследования и лечения пациентов проводился в несколько этапов:

1. Сопоставление групп пациентов с ранним раком желудка, перенесших хирургические резекционные, локальные резекционные и эндоскопические внутрипросветные вмешательства с целью выявления достоверных различий по основным клиническим характеристикам.

2. С помощью анализа зависимостей установление значимых взаимосвязей между выделенными факторами риска негативных последствий оперативного лечения.

3. Проведение кросс-проверки выявленных характеристик с целью выделения взаимоусиливающих друг друга возможных факторов риска негативных последствий оперативного лечения.

4. На основании выявленных по результатам кросс-проверки факторов риска негативных последствий оперативного лечения выстроить дискриминантное уравнение посредством дискриминантного анализа, решение которого позволить выбрать оптимальный способ оперативного пособия.

5. Выполнение ROC-анализа с целью проведения количественных оценочных процедур справедливости выбранного подхода, опирающегося на разработанные методики.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенных исследований частота выявления РРЖ увеличилась с 15,2% (2011 г.) до 24,7% (2019 г.) или в 1,6 раза.

В 1-й группе хирургическое лечение в объеме абдоминальной гастрэктомии с лимфодиссекцией в объеме Д-1 перенесли 30 пациентов (11,3%), субтотальную дистальную резекцию желудка по Бильрот-II с лимфодиссекцией в объеме Д-1 перенесли 72 пациента (27,1%). Средний возраст составил $66,1 \pm 10,5$ лет. Показаниями к выполнению данных объемов хирургического вмешательства служило несоответствие данных обследования пациента абсолютным показаниям к применению внутрипросветных операций: дифференцированная аденокарцинома размером до 2 см. При эндоскопическом исследовании с применением методик дополнительной визуализации, таких как хромогастроскопия и увеличительная узкоспектральная гастроскопия, было выявлено 8 (7,8%) новообразований типа 0-Ip, 0-Is – 2 (1,9%), 0-IIa – 6 (5,9%), 0-IIc – 4 (3,9%), 0-IIa+IIc – 38 (37,3%), тип 0-III – 44 (43,2%). В 36 случаях (35,3%) при эндоскопическом исследовании выявлялось изъязвление опухоли. С равной частотой отмечалось расположение опухолевого процесса на задней стенке антрального отдела и большой кривизне желудка и эти локализации преобладали – по 22 случая (21,6%). С меньшей частотой, в 21 (20,6%) и в 20 (19,6%) случаях опухоль локализовалась по большой кривизне и малой кривизне в средней трети тела отдела желудка соответственно. Размер опухолевого поражения слизистой оболочки составил в среднем $27,8 \pm 12,9$ см. Морфологически преобладала умереннодифференцированная аденокарцинома в 34 (33,4%) случаях, в остальных наблюдениях выявлена аденокарцинома высокой и низкой степени

дифференцировки в 26 (25,5%) и 24 (23,5%) соответственно. Недифференцированная аденокарцинома зарегистрирована в 18 случаях (17,6%). Лимфоваскулярная инвазия в микропрепарате опухоли диагностирована в 4 случаях (3,9%). Патологоанатомическая стадия опухолевого процесса определена как T1aN0M0 в 28 (27,5%) случаев, T1bN0M0 – в 74 (72,5%) случаев.

Таким образом, все 102 больных, вошедших данную группу, получили радикальное оперативное лечение. В 66 (64,7%) случаев выполненное хирургическое вмешательство могло бы быть заменено на органосохранное эндоскопическое вмешательство. Продолжительность операции в данной группе составила $191 \pm 57,3$ мин. Необходимость выполнения интраоперационной гастроскопии возникала в 26 (25,5%) случаях и была обусловлена необходимостью уточнения локализации опухоли у 14 (13,7%) и определения границ опухоли у 12 (11,7%) больных. В послеоперационном периоде преобладали осложнения тяжелой степени по Clavien-Dindo в 14 случаях (13,7%). Послеоперационная летальность составила 2%. Отдаленные результаты лечения пациентов данной группы характеризовались уровнем 3-летней выживаемости в 88,2%, 5-ти летней выживаемости в 82,4%. Медиана выживаемости составила 46 месяцев. Срок безрецидивной выживаемости составил 24 месяца. От прогрессирования болезни скончалось 4 (3,9%) пациентов в срок до 4 лет (Таблица 2).

Таблица 2 – Выживаемость больных с ранним раком желудка в зависимости от объема операции

Показатели	Объем операции		
	ГЭ/СРЖ (n=102)	ЭВПрО (n=128)	ЛРЖ (n=36)
3-х летняя выживаемость (%)	88,2	93,8	91,7
5-ти летняя выживаемость (%)	82,4	92,2	83,3
Безрецидивная выживаемость(мес)	24	84	12
Медиана выживаемость(мес)	46	62,5	23
Частота локальных рецидивов (%)	0	0	0

Отрицательные изменения качества жизни отмечаются по таким показателям как: физическое функционирование – снижение на 17%, общее состояние здоровья – снижение на 22,6%, жизненной активности – 13%. Показатель социального функционирования снизился на 21%. В целом снижение отражается и на итоговых показателях: физический компонент здоровья снижается на 23% к 5-ти летнему рубежу. Психологический компонент здоровья не имеет снижения за весь период наблюдения (Таблица 3).

Таблица 3 – Показатели качества жизни у больных после операций по поводу раннего рака желудка

Показатели	Период наблюдения					
	3 года			5 лет		
	ГЭ/СРЖ n=11	ЭВПрО n=14	ЛРЖ n=8	ГЭ/СРЖ n=6	ЭВПрО n=6	ЛРЖ n=6
Физическое функционирование	70±20	77,9±15,5	73,8±4,8	57,9±7,2	67,2±14,7*	88,9±10,5*
Ролевое функционирование (физическое)	45,1±9,5	88,1±5,9*	71,4±4,1	55,8±10,6	92,3±7,5*	96,4±12,3*
Интенсивность боли	70,2±6,7	89,6±4,7	98,8±11,3*	68,9±9,3	88,3±7,1	96,5±4,7*
Общее здоровье	46,3±7,2	59,4±10,2	53±4,8	35,8±8,7	60,5±11,9	66,3±8,4*
Жизненная активность	50±5,7	70,4±18,7*	62,5±8,7	43,5±8,8	67,1±13,2	71,2±5,1*
Социальное функционирование	71,4±18,4	96,9±6,3*	96,4±4,2	60,7±7,5	95,8±6,5	95,4±4,8*
Ролевое функционирование (эмоциональное)	52,4±31,3	90,5±11,2*	83,3±10,4*	57,2±2,7	83,3±18,3	88,6±9,9*
Психическое здоровье	57,7±11,1	80,3±9,5*	78±4,0*	62,1±8,1	81,6±3,9*	83,8±2,9*
Физический компонент здоровья	43,5±5,1	49,1±4,9	47,8±1,1	33,4±4,5	48,2±3,3*	52,4±2,4*
Психологический компонент здоровья	42±5,9	54,8±3,7	53,3±2,3	41,9±4,8	54,7±2,1*	56,5±2,3*

Примечание – * – $p < 0,05$ при сравнении с показателями группы ГЭ/СРЖ

Средний возраст пациентов составил $68,5 \pm 9,2$ лет. Показанием к выполнению внутрипросветных эндоскопических вмешательств являлась: дифференцированная аденокарцинома размером до 2 см. При эндоскопическом исследовании с применением хромогастроскопии и увеличительной узкоспектральной гастроскопии было выявлено 22 (17,2%) новообразования типа 0-Ip, 0-Is – 2 (1,6%), 0-IIa – 40 (31,2%), 0-IIb – 6 (4,7%), 0-IIc – 18 (14,1%), тип 0-IIa+IIc выявлен в 40 (31,2%) случаях. В 4 случаях (3,1%) при эндоскопическом исследовании выявлялся дефект слизистой на поверхности опухоли. Локализация опухолевого процесса по малой кривизне антрального отдела желудка преобладала и составила 40 случаев (31,2%). В 38 (29,7%) случаях опухоль локализовалась по большой кривизне антрального отдела, а в 26 (20,3%) наблюдений по большой кривизне в средней трети тела желудка соответственно. Размер опухолевого поражения слизистой оболочки составил в среднем $17,1 \pm 7,2$ мм. Морфологически преобладала высокодифференцированная аденокарцинома 76 случаев (59,4%), в остальных случаях в 40 (31,2%) и 12 (9,4%) выявлена аденокарцинома умеренной и низкой степени дифференцировки соответственно. Лимфоваскулярная инвазия в микропрепарате опухоли диагностирована в 4 случаях (3,1%).

Патологоанатомическая стадия опухолевого процесса определена как T1aN0M0 в 82 (64,1%) случаев, T1bN0M0 – в 46 (35,9%) случаев.

При ретроспективном сопоставлении послеоперационного морфологического исследования и проведении итогового стадирования опухолевого процесса выявлено, что только в 20 случаев (15,6%) пациенты получили недостаточный объем оперативного пособия. Таким пациентам в течение 3 недель была выполнена хирургическая резекция желудка.

Выполнение операции у пациентов 2-й группы характеризовалась меньшим затраченным временем ($126 \pm 76,7$ минут), значимых отличий по времени выполнения эндоскопической резекции слизистой с опухолью желудка и эндоскопической диссекции слизистой с опухолью желудка не выявлено. В послеоперационном периоде отмечены осложнения 3 и 4 степени по Clavien-Dindo (по 2 случая –1,6%).

Отдаленные результаты лечения пациентов 2-й группы характеризовались уровнем 3-летней выживаемости в 93,8%, 5-ти летней выживаемости в 92,2%. Медиана выживаемости составила 62,5 месяцев. Срок безрецидивной выживаемости составил 84 месяца. От прогрессирования болезни не скончалось ни одного пациента.

Изменения качества жизни в отрицательном направлении отмечаются только в показателях физического функционирования –на 13,7%, жизненной активности на 4,6% и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием – на 7,9%. Остальные показатели остаются на том же уровне или имеют некоторое улучшение.

В 3-й группе пациентов, перенесших хирургическое лечение в объеме локальной резекции стенки желудка перенесли 36 пациентов, что составило 13,5% от 266 (100%) вошедших в исследование. Средний возраст составил $65,3 \pm 1,29$ лет. Показаниями к выполнению локальных резекций желудка (клиновидная резекция желудка или полностенная эндоскопически-лапароскопическая резекция стенки желудка) послужило наличие тяжелой сопутствующей патологии, ограничивающей применение классических вмешательств.

При эндоскопическом исследовании с применением хромогастроскопии и увеличительной узкоспектральной гастроскопии, было выявлено 3 (8,3%) новообразования типа 0-Ip, 0-Is – 3 (8,3%), 0-IIa+IIc – 15 (41,7%), 0-IIc – 3 (8,3%), 0-III – 3 (8,3%), в 9 (25,1%) эндоскопическое изображение не удалось классифицировать. В 6 (16,7%) случаях при эндоскопическом исследовании выявлен дефект слизистой на поверхности опухоли. Локализация опухолевого процесса в зоне большой кривизны желудка в верхней трети тела желудка и по большой кривизне антрального отдела преобладала и составляла по 15 случаев (41,7%). В остальных случаях опухоль локализовалась по малой кривизне тела в верхней трети тела желудка 3 (8,3%), в 3 (8,3%) по передней стенке тела желудка соответственно. Размер опухолевого поражения слизистой оболочки составил в среднем $28,2 \pm 12,7$ мм.

Морфологически преобладала высокодифференцированная аденокарцинома 21 (58,3%), в остальных случаях в 9 (25,1%) и 3 (8,3%) выявлена аденокарцинома умеренной и низкой степени дифференцировки соответственно.

Недифференцированная аденокарцинома зарегистрирована в 3 случаях (8,3%). Лимфоваскулярная инвазия в микропрепарате опухоли диагностирована в 3 случаях (8,3%). Патологоанатомическая стадия опухолевого процесса определена как T1aN0M0 в 18 (50%) случаев, T1bN0M0 – в 18 (50%) случаев.

Выполнение операции у пациентов 3-й группы характеризовалась наибольшим затраченным временем ($235,6 \pm 14,9$ мин). Интраоперационно в 100% случаев осуществлялась гастроскопия, которая проводилась для выполнения одного из этапов вмешательства. Непосредственно в послеоперационном периоде у пациентов данной группы ни в одном из случаев не развились какие-либо осложнения. Послеоперационная летальность в описываемой группе пациентов не зарегистрирована. Таким образом, все 36 пациентов (100%), вошедших данную группу, получили адекватное оперативное пособие.

У пациентов 3-й группы 3-х летняя выживаемость составила 91,7%, 5-ти летняя выживаемость – 83,3%. Медиана выживаемости составила 23 месяцев. Срок безрецидивной выживаемости составил 12 месяцев. От прогрессирования болезни не скончалось ни одного пациента. Имеющие прогрессирование заболевания пациенты, а их количество составило 1 (2,8% от включенных в данную группу), живы и продолжают получать специальное лечение.

Изменения в качестве жизни регистрируются в виде повышения показателей физического и ролевого функционирования, жизненной активности – подъем показателей на 20%, 35% и 13,9% соответственно. Показатель общего здоровья увеличился на 25% к пятилетнему рубежу. Остальные показатели значимых изменений не претерпевают.

В отдаленном периоде наблюдения сопоставление результатов оценки качества жизни показывает динамику в сторону улучшения в отношении физической составляющей у пациентов, перенесших малоинвазивные типы вмешательств, тогда как после классических хирургических резекционных вмешательств отмечается общая тенденция к снижению качества жизни за счет показателей физического функционирования – снижение на 17%, общего состояния здоровья – снижение на 22,6%, жизненной активности – на 13%. Показатель социального функционирования

снижился на 21%. Это отражается на уровне итогового показателя физического компонента здоровья: снижение на 23%.

Выполнение этапов сравнительного клинического анализа выявлены наиболее значимые параметры оценки состояния пациентов, разделяющие выборку на группы и позволившие выявить критерии эффективности классических хирургических вмешательств, эндоскопических внутрипросветных методик и локальных резекций желудка. Построив матрицу функций каждой вошедшей в модель переменной, составили уравнение дискриминантного анализа, которое может быть проецировано на пациента с РРЖ. Для решения такого уравнения у пациента до начала лечения учитывают следующие данные: возраст пациента (ВЗР), наличие сопутствующей патологии (СП), локализацию в желудке опухоли (ЛОК), её размер (Р), тип новообразования по Парижской классификации (ПК), преобладание продольного размера над поперечным (ПР), степень дифференцировки опухоли (МТ), наличие изъязвления (ИЗ), отсутствие демаркационной линии (ДЛ), отсутствие «лифтинга» (ЛФ), а затем рассчитывают прогностические коэффициенты эффективности разных хирургических пособий: лечение рака желудка эндоскопическими внутрипросветными операциями (ПКЭ1), гастрэктомией или резекцией желудка (ПКЭ2) и локальной резекцией желудка (ПКЭ3), – как значения уравнения дискриминации по формулам:

$$\text{ПКЭ1} = (\text{ВЗР} \times 5,10) - (\text{СП} \times 10,77) - (\text{ЛОК} \times 172,75) + (\text{Р} \times 271,6) + (\text{ПК} \times 150,41) + (\text{ПР} \times 1,41) + (\text{МТ} \times 2,64) - (\text{ИЗ} \times 2,25) + (\text{ДЛ} \times 6,76) + (\text{ЛФ} \times 168,4) - \text{КОН1}$$

$$\text{ПКЭ2} = (\text{ВЗР} \times 2,31) - (\text{СП} \times 5,89) + (\text{ЛОК} \times 186,24) + (\text{Р} \times 174,69) + (\text{ПК} \times 172,75) - (\text{ПР} \times 4,2) + (\text{МТ} \times 4,99) + (\text{ИЗ} \times 4,32) - (\text{ДЛ} \times 2,64) - (\text{ЛФ} \times 179,59) - \text{КОН2}$$

$$\text{ПКЭ3} = (\text{ВЗР} \times 4,47) - (\text{СП} \times 4,0) - (\text{ЛОК} \times 179,59) + (\text{Р} \times 196,07) + (\text{ПК} \times 148,84) - (\text{ПР} \times 4,5) + (\text{МТ} \times 4,20) + (\text{ИЗ} \times 4,00) - (\text{ДЛ} \times 3,89) - (\text{ЛФ} \times 188,74) - \text{КОН3.}$$

$$\text{КОН1} = 272,3; \text{КОН2} = 351,75; \text{КОН3} = -40000.$$

Троекратное решение такого уравнения для каждого метода лечения позволяет выявить наибольшую тропность к одному из видов лечения. При разработке соответствующего программного обеспечения на основе разработанного дискриминантного уравнения задача распределения пациентов на группы упрощается и для принятия решения о выборе способа оперативного пособия необходимо будет подставить в поля программы данные определенных параметров пациента, затем программа даст ответ о предпочтительном методе лечения данного пациента (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021619829 от 17.06.2021 г. «Программа выбора хирургического пособия у пациентов с внутрислизистой карциномой желудка с элементами методов искусственного интеллекта»). Применение данной программы позволило снизить риск принятия неадекватного решения на 35%. Справедливость выполненного разделения пациентов на группы проверялась при помощи ROC-анализа с целью определения чувствительности и специфичности той совокупности критериев, на основе которых оно осуществляется (Рисунок 2).

С помощью процедуры ROC-анализа мы получили следующие характеристики созданной нами прогностической модели: К-конкордации=88,24%, AUC=0,915; индекс J=0,711; Se=80,00; Sp=91,11; +LR=9,0; -LR=0,22.

Результаты проведенного исследования позволили нам разработать алгоритм ведения пациентов с РРЖ, заключающийся в том, что больным, не имеющим признаков регионального и отдаленного метастазирования необходимо повторное эндоскопическое исследование желудка с применением всех дополнительных методов визуализации (Рисунок 3).

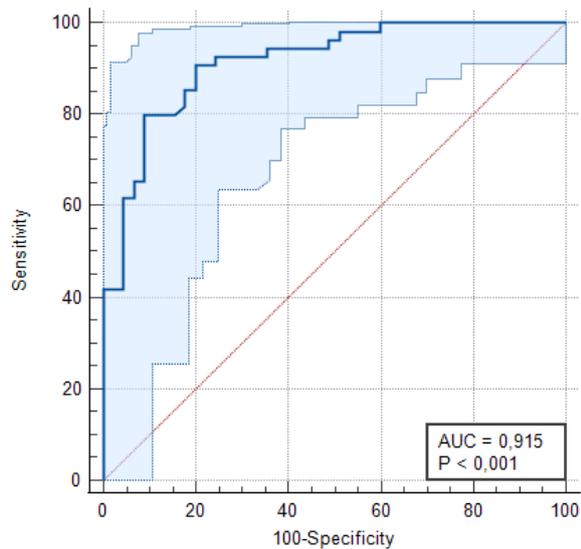


Рисунок 2 – ROC-кривая прогностической модели

Применение на этапе принятия решения об объеме хирургического лечения «Способа выбора хирургического пособия у пациентов с поверхностной карциномой желудка» в данном алгоритме снижает риск принятия неоптимального решения, что улучшает результаты лечения пациентов с РРЖ.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Результаты проведенного исследования дают основу для дальнейших исследований в направлении оптимизации алгоритмов ведения пациентов с раком желудка. Целесообразно продолжить исследование отдаленных результатов различных объемов хирургического лечения при раннем раке желудка при смешанных гистологических формах данного заболевания.



Рисунок 3 – Алгоритм выбора объема и метода хирургического лечения у пациентов с ранним раком желудка

Выводы

1. Визуализация новообразований слизистой желудка при выполнении гастроскопии с использованием хромогастроскопии, узкоспектральной увеличительной гастроскопии и ультразвукового эндоскопического исследования возрастает в 1,6 раза. Локализация опухоли в 52% случаев находится в антральном отделе и большой кривизне. Ее размеры не превышают 28 мм на фоне преобладания умеренной дифференцировки.
2. Внутрипросветное эндоскопическое удаление опухоли возможно при ее размерах не более 2 см. Пятилетняя выживаемость составляет 92%, медиана выживаемости 62,5 месяцев, а срок безрецидивной выживаемости 84 месяца.

Локальных рецидивов не наблюдается. Уровень качества жизни в течение трех лет после операции существенных изменений не претерпевает.

3. При выполнении локальных резекций желудка осложнений и летальных исходов в послеоперационном периоде не наблюдается. Пятилетняя выживаемость 83,3%, медиана выживаемости и срок безрецидивной выживаемости соответственно 23 и 12 месяцев. Локальных рецидивов не выявлено. Физическая и психологическая составляющие качества жизни тенденций к снижению не имеют.

4. Выполнение субтотальной резекции и гастрэктомий с лимфаденэктомией Д-1 при раннем раке желудка повышает риск развития в послеоперационном периоде осложнений (13,7%) и неблагоприятных исходов (2%). Срок безрецидивной выживаемости и медиана выживаемости составляют соответственно 24 и 46 месяцев, а пятилетняя выживаемость 82,4%, Уровень качества жизни в течение трех лет снижается в основном за счет физического компонента здоровья (на 23%).

5. Оптимальный выбор метода операции и объема хирургического пособия при раннем раке желудка позволяет сделать применение разработанного алгоритма с использованием в нем системы поддержки принятия решений. При этом частота риска неадекватных решений снижается.

Практические рекомендации

При эндоскопической диагностике раннего рака желудка для повышения частоты его выявляемости целесообразно использование хромогастроскопии, увеличительной узкоспектральной эндоскопии и ультразвукового эндоскопического исследования.

На этапе планирования и выполнения малоинвазивных операций при раннем раке желудка необходимо учитывать размер, тип и дифференцировку опухоли, а также степень выраженности сопутствующей патологии и возраст больных.

Исключение неверных решений при определении выбора операции и её объема при раннем раке желудка позволяет алгоритм действий на основании компьютерных программ, учитывающих специфику онкологических признаков опухоли и соматический статус пациента.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2019620765 Российская Федерация. База данных пациентов с раком желудка, отражающая статистику больных с определенными вариантами хирургического вмешательства, пролеченных в ГБУЗ ЯО "Клиническая онкологическая больница" за период с 2009 по 2019 год: № 2019620408: заявл. 25.03.2019: опублик. 17.05.2019 / А. А. Дыленок, Л. Б. Шубин. – EDN SXMATH.
2. Dylenok, A. The state of diagnosis of "early" stomach cancer in the Yaroslavl region / A. A. Dylenok // Наука России: Цели и задачи: Материалы XXVI международной научной конференции, Екатеринбург, 10 апреля 2021 года. Часть 1. – Екатеринбург: Научно-издательский центр "Л-Журнал", 2021. – Р. 39-41. – DOI 10.18411/sr-10-04-2021-10. – EDN GFHGBK.
3. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021619829 Российская Федерация. Программа выбора хирургического пособия у пациентов с внутрислизистой карциномой желудка с элементами методов искусственного интеллекта: № 2021619074: заявл. 09.06.2021: опублик. 17.06.2021 / А. А. Дыленок, Л. Б. Шубин. – EDN NHPCQQ.
4. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021623003 Российская Федерация. База данных алгоритмов выбора тактики ведения пациентов с ранним раком желудка: № 2021622966: заявл. 10.12.2021: опублик. 17.12.2021 / А. А. Дыленок, Л. Б. Шубин. – EDN VDYICH.
5. Дыленок, А. А. Сравнение эндоскопической подслизистой диссекции (ЭПД), эндоскопически ассистированной лапароскопии (ЭАЛ) и открытой хирургии раннего рака желудка (РРЖ) / С. В. Кашин, А. А. Дыленок, Е. А. Крайнова [и др.] // Актуальные вопросы эндоскопии. Материалы 12-ой Всероссийской научной практической конференции, 2021. – С. 68-69.
6. Дыленок, А. А. Результаты эндоскопического лечения раннего рака желудка / А. А. Дыленок, В. В. Рыбачков, В. Н. Малащенко [и др.] // **Вестник Ивановской медицинской академии.** – 2022. – Т. 27. – № 2. – С. 22-25. – DOI 10.52246/1606-8157_2022_27_2_22. – EDN HVFBDO.

7. Дыленок, А. А. Прогнозирование оптимального объема оперативного пособия у пациентов с ранним раком желудка / А. А. Дыленок, В. В. Рыбачков, В. Н. Малашенко [и др.] // **Креативная хирургия и онкология.** – 2022. – Т. 12. – № 4. – С. 282-287. – DOI 10.24060/2076-3093-2022-12-4-282-287. – EDN XWJKWZ.
8. Дыленок, А. А. Возможности малоинвазивных технологий в лечении раннего рака желудка / А. А. Дыленок, В. В. Рыбачков, В. Н. Малашенко [и др.] // **Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.** – 2022. – Т. 30. – № 4. – С. 531-538. – DOI 10.17816/PAVLOVJ108923. – EDN RVWPNR.
9. Dylenok, A. To the evaluation of surgical treatment of early gastric cancer / A. A. Dylenok, V. V. Ribachkov, V. N. Malashenko et al. // «Тенденции развития науки и образования» №94, Февраль 2023 (Часть 6) - Изд. Научный центр «LJournal», Самара, 2023 С. 54-57. – DOI 10.18411/trnio-02-2023-304.