

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616.33-006.6-089.85:616.381-072.1

М. В. Армашева, В. Н. Клименко, А. М. Щербаков, О. Б. Ткаченко

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИССЕКЦИЯ В ПОДСЛИЗИСТОМ СЛОЕ — ВАРИАНТ ВЫБОРА В ЛЕЧЕНИИ РАННЕГО РАКА ЖЕЛУДКА

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н. Н. Петрова», Санкт-Петербург

Оценка эффективности эндоскопической диссекции раннего роста в подслизистом слое желудка. В исследование включено 60 больных, которым производилась эндоскопическая резекция желудка путем диссекции в подслизистом слое по поводу дифференцированного раннего рака желудка. 59 (98,3%) пациентам произведены радикальные операции; осложнения отмечены у 9 (14,9%) — устранены эндоскопически; ранний восстановительный период составил 24 ч. За период наблюдения (6–48 мес) местный рецидив или прогрессирования заболевания не отмечено. Эффективность метода составила 98,3%. Учитывая результаты нашего исследования и анализ литературы, можно утверждать, что эндоскопическая диссекция в подслизистом слое при раннем раке желудка T1aN0M0 и T1bN0M0 при дифференцированной аденокарциноме является вариантом выбора в лечении данной патологии. Методика является относительно безопасной, соответствует онкологическим принципам радикализма, уменьшает частоту послеоперационных осложнений, снижает период социальной реабилитации пациентов и сохраняет высокое качество жизни после проведенного лечения, не ухудшая при этом отдаленные результаты лечения.

Ключевые слова: *ранний рак желудка, диссекция в подслизистом слое*

M. V. Armasheva, V. N. Klimenko, A. M. Shcherbakov, O. B. Tkachenko

ENDOSCOPIC SUBMUCOSAL DISSECTION AS CHOICE OF TREATMENT OF EARLY GASTRIC CANCER

N. N. Petrov Research Institute of Oncology

The authors evaluated the efficacy of endoscopic submucosal dissection in treatment of early gastric cancer. The study included 60 patients who underwent endoscopic submucosal dissection in cases of differentiated early gastric cancer. RESULTS. The radical surgeries were performed on 59 (98,3%). Complications were noted in 9 (14,9%) of cases and they were removed by endoscopic method. The early recovery period consisted of 24 hours. There weren't observed any local recurrence or progression of the disease during 6–48 months of follow-up study. The method efficacy was 98,3%. The authors have taken into account the results of the study and a literature analysis. Endoscopic submucosal dissection is the choice of treatment strategy in case of early gastric cancer T1aN0M0 and T1bN0M0 in differentiated adenocarcinoma. The method is highly effective and relatively safe. This approach corresponds with oncological principles of radicalism, thus it reduces the rate of postoperative complications and the period of social rehabilitation of patients. The surgery maintains the high quality of life after treatment without decline of long term results.

Key words: *early gastric cancer, endoscopic submucosal dissection*

Введение. В структуре онкологической заболеваемости населения России удельный вес рака желудка в мужской популяции составляет 9,1%, в женской — 5,8%, в связи с чем данная онкологическая патология остается одной из актуальных проблем. На ранние формы рака желудка в России приходится всего от 5 до 10%, тогда как в Японии — до 40% [1, 7], что свидетельствует об организационных сложностях в выявлении ранних форм, ввиду как недостаточности технического оснащения соответствующих служб, так и экономических обстоятельств и трудностей клинко-инструментальной диагностики [4].

Длительное время концепция стандартных радикальных резекций и гастрэктомий с Д2-лимфодиссекцией, предложенная японскими онкологами, считалась золотым стандартом для лечения рака желудка, в том числе раннего. Однако столь радикальный подход, идеально обоснованный с онкологической точки зрения, часто чреват послеоперационными осложнениями и летальными исходами, а также низким качеством жизни пациентов в отдаленном периоде [5]. Современные концепции предусматривают переход к органосохраняющим операциям [6]. Бурное развитие эндоскопической техники приве-

ло к увеличению количества выявленных ранних форм рака желудка и, тем самым, дало начало развитию малоинвазивного эндоскопического лечения. В конце 1990-х годов для лечения ранних форм рака желудка размером не более 20 мм был разработан метод эндоскопической диссекции в подслизистом слое — ЭДПС (endoscopic submucosal dissection- ESD). На основании проведенного обзора литературы по данной тематике, можно заключить, что, по мнению большинства авторов, одним из эффективных современных методов радикального лечения раннего рака желудка является эндоскопическая диссекция в подслизистом слое, вместе с тем, данная методика новая и представлена в большей части зарубежными публикациями, в связи с чем имеется необходимость в накоплении собственного опыта в данном направлении, что способствовало проведению настоящего исследования.

Цель исследования — оценка эффективности эндоскопической диссекции в подслизистом слое в лечении раннего рака желудка.

Материал и методы. В исследование включено 60 больных (основная группа) в возрасте от 40 до 79 лет, среди них 34 мужчины и 26 женщин, которым в НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова в период с 2012 по 2016 г. выполняли эндоскопическую диссекцию в подслизистом слое по поводу раннего рака желудка T1aN0M0 (51) и T1bN0M0 (9). Всем пациентам в предоперационном периоде выполняли эзофагогастродуоденоскопию с осмотром в узкоспектральном режиме, эндоскопическую ультрасонографию, щипцевую биопсию с последующей морфологической верификацией, компьютерную томографию органов брюшной полости и грудной клетки, комплексное клинично-инструментальное обследование. На основании проведенного обследования, всем пациентам установлен диагноз раннего рака желудка T1N0M0. У 9 пациентов опухоль локализовалась в кардиальном отделе желудка, у 27 — в теле и у 24 — в антральном. По морфологическому строению все опухоли относились к железистому раку и были дифференцированного типа, среди них: высокодифференцированных — 44, умеренно дифференцированных — 13, низкодифференцированных — 3. Размеры опухолей составляли: до 2,0 см — у 38, от 2 до 3 см — у 7, от 3 до 4 см — у 3, от 4 до 5 см — у 5, от 5 до 6 см — у 1, от 6 до 7 см — у 6 больных. Все операции проводили под эндотрахеальным наркозом с использованием видеосистемы «Olympus EVIS EXERA III» (Япония), гастроскопа «Olympus GIF-H180J» и электрохирургического блока «ERBE VIO 200 D» (Германия). Во время операции последовательно определяли границы опухоли при осмотре в узком спектре (NBI), выполняли циркулярную электрокоагуляционную маркировку краев резекции на расстоянии не менее 3 мм от образования. С целью отделения новообразования слизистой оболочки или подслизистого слоя от мышечной оболочки выполняли инъекцию растворов 0,9% натрия хлорида, волювена или гиперХАЕС. Затем проводили удаление слизистой оболочки с опухолью методом эндоскопической диссекции в подслизистом слое и визуально оценивали ложе, операционную поверхность на предмет кровотечения,

перфорации и радикальности операции, с последующим извлечением макропрепарата. Длительность операций составила (99 ± 30) мин. В послеоперационном периоде в течение первого года контрольные эзофагогастродуоденоскопии выполняли через 1 мес с момента операции, а затем каждые 3 мес, компьютерную томографию органов брюшной полости выполняли каждые 6 мес. В последующее время эзофагогастродуоденоскопию и компьютерную томографию проводили с интервалом в полгода. Контрольная группа пациентов с ранним раком желудка cT1aN0M0 (14 пациентов) и cT1bN0M0 (32), которым выполняли оперативное лечение путем лапароскопии или лапаротомии в период с 2012 по 2015 г. в НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова, составила 46 человек в возрасте от 27 до 79 лет, среди них 27 мужчин и 19 женщин. По морфологическому строению у 35 пациентов был установлен дифференцированный железистый рак, а у 11 — перстневидно-клеточный. Размеры опухолей варьировали от 1 до 5 см. Вышеуказанным больным проводили радикальное лечение раннего рака желудка в объеме: лапароскопической дистальной субтотальной резекции желудка с лимфодиссекцией Д2 (у 11), лапароскопической дистальной субтотальной резекции желудка с лимфодиссекцией Д1+ (у 4), лапароскопической проксимальной субтотальной резекции желудка с лимфодиссекцией Д2 (у 2), видеоассистированной дистальной субтотальной резекции желудка с лимфодиссекцией Д2 (у 5), видеоассистированной гастрэктомии с лимфодиссекцией Д2 (у 4), видеоассистированной гастрэктомии с лимфодиссекцией Д1+ (у 6), лапароскопической гастрэктомии с лимфодиссекцией Д2 (у 1), дистальной субтотальной резекции желудка с лимфодиссекцией Д2 (у 10), дистальной субтотальной резекции желудка с лимфодиссекцией Д1+ (у 1), гастрэктомии с лимфодиссекцией Д2 (у 2). Длительность вышеуказанных операций, в среднем, составила (160 ± 60) мин.

Результаты. В результате произведенных операций у 59 больных основной группы опухоль была удалена единым блоком, а у 1 — фрагментарно. Причиной фрагментарной диссекции явились рубцы от ранее произведенных биопсий (5–6 мес) в месте операции. По результатам заключительных морфологических исследований у 59 больных вышеуказанной группы диссекция оказалась радикальной, у 1 пациента в крае резекции обнаружили опухоль и ему была произведена лапароскопическая проксимальная резекция желудка с лимфодиссекцией Д2. Интраоперационные осложнения отмечены у 7 (11,6%) больных в виде перфораций размером от 1 до 5 мм, последние были устранены эндоскопически путем клипирования. В раннем послеоперационном периоде кровотечение из раны оперативного вмешательства отмечалось у 2 (3,3%) пациентов. В обоих случаях кровотечения устранены методом эндоскопического гемостаза. Поздние послеоперационные осложнения в виде рубцовой деформации антрального отдела со стенозированием III степени отмечались у 2 (3,3%) пациентов основной группы. Данные последствия были устранены выполнением баллонной

дилатации. Ранний восстановительный период, в среднем, составил 24 ч, на 3–4-е сутки после операции пациентов выписывали из стационара. За период наблюдения (6–48 мес) местный рецидив или прогрессирование основного заболевания у пациентов не отмечено. Эффективность применения эндоскопической диссекции в подслизистом слое в лечении раннего рака желудка в нашем исследовании составила 98,3%. Интраоперационные осложнения среди больных контрольной группы наблюдались у 2: дефект аппаратного шва, ранение селезенки. Данные осложнения были устранены путем конверсии. Один пациент, перенесший гастрэктомию, умер от сепсиса, вызванного несостоятельностью анастомоза Брауна с последующим перитонитом на 11-е сутки. В раннем послеоперационном периоде у 3 пациентов контрольной группы наблюдались явления дисфагии по причине анастомозитов, купированы консервативно. Также у 4 пациентов был отмечен выраженный болевой синдром, требовавший купирования наркотическими анальгетиками. В раннем послеоперационном периоде у 2 больных данной группы установлены внутрибрюшные абсцессы, а у 11 — диспепсический синдром. Данные последствия были купированы путем консервативной терапии. У 1 пациента на 7-е сутки после гастрэктомии отмечена тонкокишечная непроходимость, для устранения которой была выполнена лапаротомия, в дальнейшем у данного больного развивались эпизоды ТЭЛА, купированы консервативно. В позднем послеоперационном периоде у 1 пациентки на 31-е сутки отмечен эпизод желудочного кровотечения из язвы гастроэнтероанастомоза, купирован эндоскопически. Поздние послеоперационные осложнения в виде рубцовой стриктуры анастомоза со стенозированием III степени отмечались у 3 пациентов контрольной группы. Данные последствия были устранены выполнением баллонной дилатации. У 45 (97,8%) больных контрольной группы отсутствовали регионарные метастазы, а у 1 (2,2%) пациента с дифференцированным раком кардиального отдела после произведенной проксимальной резекции с D2-лимфодиссекцией в биоптате выявлены метастазы в 2 лимфатических узлах.

Обсуждение. При планировании эндоскопического лечения всем больным показано комплексное эндоскопическое обследование с использованием современных методик (увеличительная эндоскопия, NBI, хромэндоскопия, эндосонография) для оценки глубины инвазии и определения истинных границ поражения, включая очаги тяжелой дисплазии, а также выполнение

биопсии и морфологическое установление диагноза. Выделяют стандартные и расширенные показания для эндоскопического удаления раннего рака желудка. К стандартным показаниям для эндоскопического лечения раннего рака желудка относятся: внутрислизистая инвазия, дифференцированная аденокарцинома, размер опухоли менее 2 см, отсутствие эндоскопических признаков изъязвлений и рубцовых изменений [11]. В последние годы, на основании оперативных данных, были предложены расширенные критерии для эндоскопического лечения раннего рака желудка. После анализа результатов 5265 пациентов, которым была выполнена гастрэктомия с лимфодиссекцией, T.Gotoda и соавт. [9, 10] и J.Y.Ap и соавт. [8] предложили более объемные критерии опухолей, которые можно удалять эндоскопически единым блоком с отсутствием или минимальным риском метастазирования: внутрислизистые дифференцированные опухоли без лимфоваскулярного поражения, независимо от размеров; внутрислизистые дифференцированные опухоли без лимфоваскулярного поражения с изъязвлениями размером до 3,0 см; дифференцированные опухоли с инвазией в подслизистый слой (допустимое прорастание в подслизистый слой менее чем на 0,5 мм, что соответствует T1b1 или sm1) размером до 3,0 см; недифференцированные внутрислизистые опухоли без изъязвления размером до 2,0 см. К критериям радикальности удаления опухоли следует относить: расстояние от границы резекции до края опухоли, наличие или отсутствие сосудистой инвазии (в венозные и лимфатические сосуды), а также глубину проникновения в подслизистый слой. Оптимальным расстоянием от границы резекции до края опухоли, по мнению Е.Д.Федорова и соавт. [5], являлось расстояние не менее 3 мм, установленное с помощью прицельного осмотра — хромоскопии и увеличения. Вместе с тем, крупные исследования, проводимые в Японии, не наблюдали ни одного случая рецидива или неполного местного удаления у пациентов без опухолевых клеток по линии резекции, причем расстояние между краем опухоли и коагуляционным струпом было менее 1 мм [12]. В нашем исследовании мы использовали как стандартные (38 больных), так и расширенные (22 больных) показания к проведению эндоскопического лечения больных с ранним раком желудка. По результатам исследования среди пациентов основной группы у 59 из 60 больных опухоль была удалена радикально, что подтвердили результаты морфологического исследования и наблюдений. Как указывалось выше, у 1 больного с расширенными показа-

ниями (опухоль 3 см) опухоль была удалена не радикально по причине рубцовых изменений слизистой оболочки, примыкающей к опухоли, не установленных на дооперационном этапе. По мнению О. А. Малиховой и соавт. [3], есть еще один очень важный показатель, от которого зависит эффективность метода эндоскопической резекции слизистой оболочки, это факт использования методики удаления патологического образования единым блоком или по частям. Если при эндоскопической резекции опухоль удаляют единым блоком, то показатели радикальной резекции составляют от 90 до 97%, если удаление проводилось фрагментарно, то показатели радикальности значительно снижаются и соответствуют при удалении двух фрагментов 70%, трех — 30%, а если резекцию выполняли четырех и более кусочков, то радикальная резекция была только в 23% случаях [3]. В нашем исследовании у 59 из 60 больных опухоль была удалена единым блоком. Относительно больного, где применяли фрагментарную резекцию, как указывалось выше, в результате ранее произведенной биопсии образовался рубец, не позволивший единым блоком произвести диссекцию. В данном случае фрагментарная резекция обеспечила радикальность вмешательства, что подтвердили в последующем отдаленные результаты. Применение эндоскопических методов лечения раннего рака желудка ограничено опасностью лимфогенного метастазирования, в случае которого необходима лапаротомная резекция с регионарной лимфаденэктомией. Так, тщательный анализ тысяч патоморфологических исследований показал, что поражение регионарных лимфатических узлов наблюдается у 2–3% пациентов с ранним раком желудка, ограниченным слизистой оболочкой, и в 15–20% случаев при его подслизистой инвазии [1, 5]. Как отмечалось выше, по результатам нашего исследования у 1 (2,2%) из 46 пациентов контрольной группы с ранним дифференцированным раком кардиального отдела после произведенной проксимальной резекции с Д2-лимфодиссекцией в биоптате выявлены метастазы в 2 лимфатических узлах, что подтверждает мнение О. А. Анурова и соавт [1], Е. Д. Федорова и соавт. [5] по данному вопросу. По результатам проведенного исследования О. А. Бунцевой и соавт. [2], продолжительность резекции методом эндоскопической диссекции слизистой оболочки составила, в среднем, (91 ± 42) мин, что практически сопоставимо с результатами нашего исследования, тогда как в контрольной группе это время составило (160 ± 60) мин, что практически в 2 раза превышает время операций в основной группе. Доказано, что к основным осложнениям эндоско-

пического внутриспросветного лечения раннего рака желудка относят кровотечение и перфорацию. По результатам исследований О. А. Бунцевой и соавт. [2], частота кровотечений при эндоскопических диссекциях в подслизистом слое — 15,6%, частота перфораций — 1,9%, тогда как по результатам нашего исследования в основной группе эти показатели составляют 3,3 и 11,6% соответственно. Необходимо отметить, что подавляющая часть вышеуказанных осложнений пришлось на период освоения метода. Сравнивая с результатами осложнения в контрольной группе, где интраоперационные составили 4,3%, ранние послеоперационные — 21,7%, в том числе один летальный исход, с основной группой, можно отметить, что их значительно больше в контрольной группе, в том числе и по степени их тяжести. Также у каждого четвертого пациента контрольной группы в послеоперационном периоде отмечен диспепсический синдром, требовавший регулярного приема ингибиторов протоновой помпы и прокинетики длительное время, чего не наблюдалось у больных основной группы. С учетом изучения результатов лимфогенного метастазирования у больных контрольной группы, где они были выявлены у 1 (2,1%) из 46 больных, можно заключить, что риск регионарного метастазирования у больных с ранним раком желудка является минимальным, что обоснованно позволяет проведение эндоскопического внутриспросветного метода лечения в качестве радикального.

Выводы. 1. Критериями отбора больных для эндоскопической диссекции в подслизистом слое при раннем раке желудка являются как стандартные, так и расширенные показания, приведенные в статье.

2. Предшествовать лечению должен строгий отбор больных с минимальным риском как местного рецидивирования, так и регионарного, и отдаленного метастазирования.

3. Достоинством метода является проведение высокоэффективного (98,3%) органосохраняющего радикального лечения при минимальной травме и высоком качестве жизни в отдаленном периоде по сравнению с хирургическим лечением.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCE]

1. Анурова О. А., Бесова Н. С., Бяхов М. Ю. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком желудка. М., 2014. 26 с. [Anurova O. A., Besova N. S., Bjahov M. Ju. i dr. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju bol'nyh rakom zheludka. M., 2014. 26 p.]
2. Бунцева О. А., Плахов Р. В., Галкова З. В. и др. Современные методы диагностики и лечения предраковых изменений и раннего рака желудка // Гастроэнтерология. 2014. № 1. С. 56–64 [Bunceva O. A., Plahov R. V., Galkova Z. V. i dr. Sovremennye

- metody diagnostiki i lechenija predrakovyh izmenenij i rannego raka zheludka // Gastrojenterologija. 2014. № 1. P. 56–64].
3. Малихова О.А., Кувшинов Ю.П., Стилиди И.С., Будурова М.Д. Эндоскопическая резекция слизистой и подслизистого слоев желудка как диагностический и лечебный метод в эндоскопии // *Практ. онкол.* 2009. Т. 10, № 1. С. 8–11 [Malihova O.A., Kuvshinov Ju.P., Stilidi I.S., Budurova M.D. Jendoskopicheskaja rezekcija slizistogo i podslizistogo sloev zheludka kak diagnosticheskij i lechebnyj metod v jendoskopii // *Prakt. onkol.* 2009. Vol. 10, № 1. P. 8–11].
 4. Симонов Н.Н., Мяукина Л.М., Филин А.В., Рыбалкин Ю.И. Проблемы диагностики и радикального лечения раннего рака желудка // *Практ. онкол.* 2001. № 3 (7). С. 25–30 [Simonov N.N., Mjaukina L.M., Filin A.V., Rybalkin Ju.I. Problemy diagnostiki i radikal'nogo lecheniya rannego raka zheludka // *Prakt. onkol.* 2001. № 3 (7). P. 25–30].
 5. Федоров Е.Д., Плахов Р.В., Иванова Е.В. и др. Сравнительная оценка непосредственных результатов эндоскопической резекции слизистой оболочки и эндоскопической диссекции в подслизистого слоя при удалении эпителиальных новообразований желудка и двенадцатиперстной кишки // *Тихоокеанский мед. журн.* 2011. № 4. С. 37–40 [Fedorov E.D., Plahov R.V., Ivanova E.V. i dr. Sravnitel'naja ocenka neposredstvennyh rezul'tatov jendoskopicheskoj rezekcii slizistoj obolochki i jendoskopicheskoj dissekcii v podslizistogo sloja pri udalenii jepitelial'nyh novoobrazovanij zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki // *Tihookeanskij med. zhurn.* 2011. № 4. P. 37–40].
 6. Черноусов Ф.А., Селиванова М.И. Радикальное хирургическое лечение раннего рака желудка // *Хирургия.* 2004. № 7. С. 4–8 [Chernousov F.A., Selivanova M.I. Radikal'noe hirurgicheskoe lechenie rannego raka zheludka // *Hirurgija.* 2004. № 7. P. 4–8].
 7. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А.Герцена» Минздравоохранения России, 2013. С. 289 [Chissov V.I., Starinskij V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovanija v Rossii v 2010 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: FGBU «MNIIOI im. P.A.Gercena» Minzdravsocrazvitija Rossii, 2013. P. 289].
 8. An J.Y., Baik Y.H., Choi M.G. et al. Predictive factors for lymph node metastasis in early gastric cancer with submucosal invasion: analysis of a single institutional experience // *Ann Surg.* 2007. № 246. P. 749–753.
 9. Gotoda T., Sasako M., Ono H. et al. Evaluation of the necessity for gastrectomy with lymph node dissection for patients with submucosal invasive gastric cancer // *Brit. J. Surg.* 2001. № 8. P. 444–449.
 10. Gotoda T., Yanagisawa A., Sasako M. et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers // *Gastr. Cancer.* 2000. № 3. P. 219–225.
 11. Sasako M. Gastric cancer treatment guideline // *The Diversity of Gastric Carcinoma.* 2005. P. 235–241.
 12. Ueno H., Mochezuki H., Hashiguchi U. et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma // *Gastroenterology.* 2004. Vol. 127. P. 385–394.

Поступила в редакцию 21.10.2016 г.

Сведения об авторах:

Армашева Марина Валерьевна (e-mail: aarmasheva@mail.ru), Клименко Василий Николаевич (e-mail: klimenko.vasily@yandex.ru), Щербаков Александр Михайлович (e-mail: oncl@rion.spb.ru), Ткаченко Олег Борисович (e-mail: tkachenkoob@gmail.com), зав. отделением, Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н.Петрова, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68