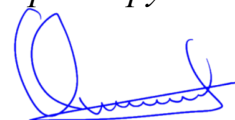


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Осминин Сергей Викторович

Инновации в хирургии рака желудка

3.1.9. Хирургия

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Комаров Роман Николаевич

доктор медицинских наук

Ветшев Федор Петрович

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	19
1.1. Эпидемиология рака желудка.....	19
1.2. Современная концепция патогенеза рака желудка.....	20
1.3. Молекулярно-генетические виды рака желудка.....	23
1.3.1. Рак желудка, ассоциированный с вирусом Эпштейна – Барр	23
1.3.2. Рак желудка, детерминированный микросателлитной нестабильностью.....	23
1.3.3. Геномно-стабильный рак желудка	24
1.3.4. Рак желудка, обусловленный хромосомной нестабильностью	24
1.4. Концепция комбинированного лечения больных раком желудка	25
1.4.1. Периоперационная химиотерапии при резектабельном раке желудка	26
1.4.2. Адъювантная химиотерапия при резектабельном раке желудка	28
1.4.3. Химиолучевая терапия при резектабельном раке желудка	30
1.4.4. Таргетная терапия при резектабельном раке желудка	31
1.4.5. Иммунотерапия при резектабельном раке желудка	34
1.5. Мини-инвазивные операции в хирургии рака желудка	36
1.5.1. Лапароскопические операций при раке желудка.....	37
1.5.2. Робот-ассистированные операции при раке желудка.....	41
1.6. Методы восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта при операциях по поводу рака желудка	45
1.6.1. Методы реконструкции после дистальной резекции желудка	45
1.6.2. Методы реконструкции после проксимальной резекции желудка	49
1.6.3. Методы реконструкции после гастрэктомии	53
1.7. Возможности интраоперационной флуоресцентной навигации индоцианином зелёным в хирургии рака желудка	59
1.7.1. Маркировка границ опухоли.....	60
1.7.2. Маркировка регионарных лимфатических узлов	62

1.7.3. Флуоресцентная ангиография как метод оценки адекватности кровоснабжения анастомозов	66
1.8. Хирургическое лечения больных раком желудка с конкурирующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы	67
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	73
2.1. Дизайн исследования	73
2.2. Методы диагностики и стадирования рака желудка	77
2.3. Общая характеристика больных, включенных в работу	81
2.4. Методология и техника хирургических вмешательств	83
2.4.1. Выбор объема операции и хирургического доступа	84
2.4.2. Объем лимфаденэктомии	85
2.4.3. Хирургическая техника формирования эзофаго-энтероанастомоза	86
2.4.4. Хирургическая техника формирования гастро-энтеро и энтеро-энтероанастомозов	88
2.4.5. Хирургическая техника дистальной резекции желудка	88
2.4.6. Хирургическая техника гастрэктомии	90
2.4.7. Хирургическая техника проксимальной резекции желудка	91
2.5. Технические особенности мини-инвазивных операций	93
2.5.1. Технические особенности робот-ассистированных операций	96
2.6. Методика проведения операций с использованием флуоресцентной навигации и ангиографии	97
2.7. Методика проведения неоадьювантной химиотерапии по схеме FLOT	99
2.8. Хирургическая тактика у больных раком желудка и конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями	101
2.8.1. Тактика хирургического лечения пациентов с ишемической болезнью сердца и раком желудка	102
2.8.2. Тактика хирургического лечения пациентов с заболеваниями клапанного аппарата сердца и раком желудка	104
2.8.3. Тактика хирургического лечения пациентов с заболеваниями магистральных и периферических сосудов и раком желудка	105

2.9. Методы статистической обработки.....	107
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	110
3.1. Результаты проведения предоперационной химиотерапии больным раком желудка.....	110
3.1.1. Клиническая характеристика больных группы предоперационной химиотерапии и группы сравнения	110
3.1.2. Непосредственные результаты хирургического лечения больных, прошедших неоадьювантную полихимиотерапию FLOT	112
3.1.3. Отдаленные результаты лечения больных раком желудка, получавших неоадьювантную полихимиотерапию.....	117
3.2. Результаты внедрения мини-инвазивных технологий в лечение больных раком желудка	119
3.2.1. Клиническая характеристика больных, оперированных с использованием мини-инвазивных технологий и группы сравнения	119
3.2.2. Характеристика хирургических вмешательств, выполненных эндовидеохирургическим и традиционным доступом	124
3.2.3. Непосредственные результаты хирургического лечения больных раком желудка с применением мини-инвазивного и лапаротомного доступов	126
3.2.4. Отдаленные результаты хирургического лечения больных раком желудка с применением мини-инвазивного и лапаротомного доступов	132
3.3. Результаты применения флуоресцентной навигации и ангиографии индоцианином зеленым	135
3.3.1. Клиническая характеристика больных, оперированных с применением технологий флуоресцентной визуализации.....	136
3.3.2. Характеристика хирургических вмешательств больных, оперированных с применением технологий флуоресцентной визуализации.....	138
3.3.3. Непосредственные результаты хирургического лечения больных раком желудка с применением технологий флуоресцентной визуализации	144

3.3.4. Отдаленные результаты хирургического лечения больных раком желудка с применением технологии флуоресцентной навигации и ангиографии индоцианином зелёным	147
3.4. Результаты выполнения хирургических операций с сохранением пассажа по двенадцатиперстной кишке больным раком желудка.....	148
3.4.1. Клиническая характеристика больных, оперированных с сохранением пассажа по двенадцатиперстной кишке.....	149
3.4.2. Характеристика хирургических вмешательств и их непосредственных результатов, выполненных с сохранением пассажа пищи по двенадцатиперстной кишке	152
3.4.3. Отдаленные результаты хирургического лечения больных раком желудка с сохранением пассажа по двенадцатиперстной кишке	156
3.5. Результаты лечения больных раком желудка с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.....	158
3.5.1. Клиническая характеристика больных раком желудка с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями	159
3.5.2. Характеристика хирургических вмешательств больных раком желудка с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и группы сравнения.....	163
3.5.3. Непосредственные результаты хирургического лечения больных раком желудка с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями	171
3.5.4. Отдаленные результаты хирургического лечения больных раком желудка с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями	173
3.6. Результаты хирургического лечения всех пациентов, вошедших в исследование.....	174
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	180
ВЫВОДЫ	206
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	208
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	209
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	211

ПРИЛОЖЕНИЕ А (обязательное). Группа 2	254
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (обязательное). Группа 3	264
ПРИЛОЖЕНИЕ В (обязательное). Группа 4.....	270
ПРИЛОЖЕНИЕ Г (обязательное). Группа 5	275

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рак желудка (РЖ) в настоящее время является важной, социально значимой проблемой как в Российской Федерации, так и в мире в целом, занимая 5-е место по заболеваемости и 4-е – по смертности в глобальной статистике онкологических заболеваний [8, 162]. При этом болезнь поражает преимущественно мужчин трудоспособного возраста от 50 до 75 лет [163, 188].

Аденокарцинома различной степени дифференцировки по-прежнему является основным гистологическим типом РЖ и составляет от 90 до 95% наблюдений [70, 312, 357].

За прошедшие два десятилетия изменилась сама парадигма лечения онкологических заболеваний в целом и РЖ в частности [70].

Так, в настоящее время обоснованно доминирует концепция комбинированного лечения РЖ, которая подразумевает первоначальное максимально точное стадирование опухолевого процесса в соответствии с классификацией TNM, а далее происходит персонализированный выбор в пользу проведения предоперационной лекарственной терапии или первичного хирургического лечения [11, 157, 158, 340].

Более того, по мере развития технологий и получения новых знаний о молекулярно-генетических типах опухолей, появилось более полное понимание канцерогенеза, что позволило внедрить новые виды лекарств – биологически-активные противоопухолевые препараты [147, 266].

Несмотря на обнадеживающие результаты комбинированной терапии РЖ, её применяют преимущественно при местно-распространенных формах заболевания [66, 260, 262], когда прогноз лечения исходно менее благоприятный, чем при ранних стадиях опухолевого процесса [148, 264].

В виду этого актуальными являются распространённые во всём мире и особенно в Азиатских странах стратегии скрининга населения с целью диагностики раннего рака желудка, подлежащего первичному хирургическому лечению [76].

В настоящее время хирургическая операция по-прежнему остается единственным радикальным методом лечения РЖ [11, 158, 340]. Бурное развитие и широкое внедрение в повседневную хирургическую практику мини-инвазивных видеоскопических технологий, сначала лапароскопических, а потом роботизированных позволило снизить послеоперационный болевой синдром, уменьшить время пребывания в стационаре и период реабилитации больных, оперированных по поводу РЖ [130, 209, 301]. Более того, результаты многочисленных крупных исследований наглядно продемонстрировали, что МИ вмешательства не уступают по своей безопасности и онкологической радикальности традиционным открытым операциям, войдя в стандарты лечения РЖ в ряде стран [130, 209, 301, 361].

Результатом технического совершенствования эндовидеохирургического оборудование стало появление приборов для дополнительной визуализации анатомических структур [236, 275]. Внутривенное, а также интра- и перитуморальное введение специального красителя, способного производить эффект флуоресценции – индоцианина зелёного (ИЗ), в течение последних 5 лет стало активно использоваться в хирургии доброкачественных и злокачественных заболеваний, в том числе РЖ [236, 275]. Интраоперационная флуоресцентная ангиография ИЗ позволяет оценить артериальный кровоток в анастомозируемых участках желудочно-кишечного тракта и за счёт этого уменьшить риск развития несостоятельности соустьев [136]. Флуоресцентная маркировка опухоли обеспечивают дополнительную визуализацию при определении её локализации [362]; флуоресцентная лимфография способствует более прецизионному и тщательному выполнению лимфаденэктомии, что позволяет минимизировать риски травматизации критически важных анатомических структур, за счёт чего потенциально уменьшается число интраоперационных осложнений, при этом увеличивается количество удаленных лимфатических узлов [228].

Ещё одной тенденцией в современной хирургии РЖ является улучшение качества жизни пациентов, за счёт внедрения функционально более физиологичных методов восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта после резекционного этапа операций [48]. Двенадцатиперстную кишку (ДПК), за счёт расположенных в ее стенке рецепторов, реагирующих на растяжение органа при прохождении через него пищевых масс и дающих команду на усиление перистальтики и активацию секреции пищеварительных желёз, смело можно считать одним из главных пейсмейкеров, участвующих в процессе пищеварения [60, 326].

Идея улучшения качества жизни пациентов после операций по поводу РЖ, за счёт сохранения физиологического пассажа пищи по ДПК стала поводом для разработки и внедрения в рутинную хирургическую практику операций типа «двойной путь» («double tract») после проксимальных резекций желудка и гастрэктомий, а также вариантов интерпозиции участка тощей кишки между пищеводом и ДПК или желудком и ДПК [35, 202, 276].

Среди причин смертности населения в мире лишь болезни сердечно-сосудистой системы, занимая первое место, опережают онкологические заболевания [161]. В этой связи с каждым годом неуклонно растет количество онкобольных с конкурирующими сердечно-сосудистыми нозологиями [109]. К сожалению, данная категория коморбидных пациентов может получить специализированную медицинскую, в том числе хирургическую помощь, лишь в многопрофильных центрах, где специалисты хирургического и терапевтического обладают достаточной квалификацией и опытом в лечении как онкологических, так и кардио-васкулярных болезней [39]. Более того, даже у специалистов, работающих в специализированных медицинских центрах, не всегда есть единое мнение относительно хирургической и терапевтической тактики ведения столь сложной категории пациентов, требующих мультидисциплинарного подхода [39].

Материально-техническое обеспечение Университетской клинической больницы № 1 Сеченовского Университета позволило использовать современные лапароскопические и роботизированные технологии, флуоресцентную навигацию,

а также мультидисциплинарный персонализированный подход в лечении больных РЖ. В связи с чем у нас появилась возможность изучить результаты внедрения инновационных методик хирургического лечения в отечественной популяции пациентов с злокачественными опухолями желудка.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на более чем 150-летнюю историю, на сегодняшний день в хирургии рака желудка остается ряд нерешенных тактических и технических вопросов. Во многом это обусловлено постоянным совершенствованием существующих и появлением новых хирургических технологий и оборудования.

Так, в течение последних трех десятилетий мы наблюдаем бурное развитие и совершенствование мини-инвазивных технологий – широкое внедрение в повседневную хирургическую практику лапароскопических и роботизированных оперативных вмешательств. Параллельно, можно наблюдать развитие технологий дополнительной интраоперационной визуализации и навигации в режиме реального времени, среди которых, наибольшую распространенность получила методика флуоресцентной лимфо- и ангиографии индоцианином зелёным.

Современные возможности анестезиологического пособия и технического обеспечения операционных позволяют, в условиях крупных хирургических центров, выполнять одномоментные вмешательства при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и злокачественных опухолях желудка, пациентам, которых несколько десятилетий назад сочли бы не операбельными.

Изменились тактические подходы к лечению больных раком желудка. Так успешное применение предоперационной химиотерапии у пациентов с местно-распространенными формами заболевания позволило кратно увеличить общую и безрецидивную выживаемость. На фоне улучшения онкологических результатов комбинированного лечения пациентов, страдающих РЖ, хирурги начали изучать и разрабатывать варианты более физиологичных способов восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта, в частности с сохранением пассажа

пищи по двенадцатиперстной кишке, стараясь тем самым обеспечить больным лучшее качество жизни.

В отечественной литературе можно встретить лишь ограниченное количество научно-исследовательских работ, в которых авторы анализируют результаты внедрения инновационных технологий в хирургию рака желудка. В связи с этим, мы решили изучить эффективность и безопасность внедрения актуальных методик в рутинную клиническую практику, с целью улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения больных раком желудка.

Цель и задачи исследования

Цель исследования:

Улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения больных раком желудка, за счёт внедрения инновационных хирургических методик и технологий.

Задачи исследования:

1. Изучить результаты применения предоперационной химиотерапии по схеме FLOT на безопасность и эффективность хирургического лечения больных раком желудка отечественной популяции.
2. Провести сравнительный анализ робот-ассистированных, лапароскопических и традиционных операций у больных РЖ с изучением непосредственных и отдалённых результатов хирургического лечения.
3. Определить роль и значимость применения интраоперационной флуоресцентной навигации и ангиографии с индационином зелёным в хирургии рака желудка; оценить их влияние на непосредственные и отдаленные результаты лечения.
4. Сравнить непосредственные результаты и функциональный статус больных, оперированных по поводу РЖ с и без сохранения пассажа пищи по двенадцатиперстной кишке.

5. Обосновать выбор тактики одномоментного или этапного хирургического лечения у больных РЖ с конкурирующими заболеваниями коронарных, магистральных и периферических артерий, клапанными пороками сердца.

Научная новизна

Впервые проведен многофакторный сравнительный анализ влияния проведения предоперационной химиотерапии FLOT на непосредственные и отдаленные результаты лечения больных РЖ, включая показатели выживаемости, и функциональный статус пациентов.

Впервые проведен сравнительный анализ непосредственных и отдалённых результатов рутинного применения робот-ассистированных и лапароскопических операций в лечении больных раком желудка.

Впервые разработана и описана оригинальная методология маркировки опухоли и регионарных лимфатических узлов раствором ИЗ для проведения флуоресцентной лимфографии и навигации при мини-инвазивных и традиционных операциях по поводу рака желудка.

Впервые исследована эффективность и безопасность применения интраоперационной флуоресцентной ангиографии и флуоресцентной лимфографии при операциях по поводу РЖ.

Впервые комплексно изучена безопасность, отдаленные функциональный и онкологический результаты восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта по типу «double tract» после проксимальной резекции желудка и гастрэктомии.

Впервые предложена и обоснована хирургическая тактика комбинированного лечения больных РЖ с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Теоретическая и практическая значимость работы

Доказана безопасность проведения предоперационной противоопухолевой лекарственной терапии по схеме FL0T больным РЖ, с точки зрения влияния на общее течение послеоперационного периода и развитие хирургических осложнений.

Анализ результатов внедрения мини-инвазивных технологий в оперативное лечение больных РЖ, доказал безопасность и онкологическую эффективность робот-ассистированных хирургических вмешательств, а также их преимущества в виде уменьшения болевого синдрома и диспептических расстройств у больных в отдаленном послеоперационном периоде.

Разработанная в ходе исследования методология проведения интраоперационной флуоресцентной лимфографии и ангиографии при традиционных и мини-инвазивных операциях по поводу РЖ, позволит внедрить эту технологию в рутинную клиническую практику и улучшить результаты лечения больных в профильных стационарах.

Результаты изучения вариантов восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта с сохранением пассажа пищи по двенадцатиперстные кишки, как после резекций желудка, так и после гастрэктомии продемонстрировали их безопасность и преимущества в функциональных результатах.

Предложенная тактика хирургического лечения больных РЖ с конкурирующими ССЗ позволяет максимально безопасно оказывать высокотехнологичную помощь данной тяжелой категории пациентов.

Методология и методы исследования

Сбор, обработка и анализ исходных данных проводились с использованием современных статистических методов и соответствующих компьютерных программ. Результаты, полученные в ходе работы, оценивались с помощью методов статистического анализа.

Личный вклад автора

Участие автора является ключевым на всех этапах работы и заключается в выборе направления научного исследования, постановке цели и задач, сборе и анализе данных, их статистической обработке. Исходя из критериев включения, автором самостоятельно проведены отбор пациентов, сбор анамнестических и клинико-диагностических данных, наблюдение, консультирование и анкетирование пациентов в отдаленном периоде. На основании полученных данных автором была проведена статистическая обработка показателей, являющихся первичными и вторичными конечными точками исследования, сравнение их с имеющимися данными в литературе. Автор принимал непосредственное участие в качестве оперирующего хирурга и ассистента в значительной доле операций, включенных в исследование. Вклад автора является определяющим на всех этапах исследования: от формулирования цели и задач работы до анализа результатов, и формирования аргументированных выводов.

Положения, выносимые на защиту

1. Использование предоперационной химиотерапии по схеме FLOT в комбинированном лечении больных местно-распространенным РЖ отечественной популяции позволяет улучшить показатели общей и безрецидивной выживаемости, при этом не увеличивает число интра- и послеоперационных осложнений.

2. Робот-ассистированные и лапароскопические операции по поводу РЖ являются безопасными и онкологически-радикальными, при этом обеспечивают больному все преимущества мини-инвазивных вмешательств: меньшую хирургическую травму, ускоренную реабилитацию и лучший функциональный статус.

3. Интраоперационная флуоресцентная ангиография и лимфография индоцианином зелёным, при операциях по поводу РЖ, позволяют безопасно и

надежно оценить кровоснабжение стенки пищевода, желудка и тонкой кишки, визуализировать регионарные лимфатические коллекторы, повышая безопасность и качество лимфаденэктомии.

4. Восстановление непрерывности желудочно-кишечного тракта с сохранением пассажа пищи по двенадцатиперстной кишке в ходе хирургического лечения больных РЖ не приводит к увеличению количества интра- и послеоперационных осложнений, при этом улучшает непосредственные и отдаленные функциональные результаты.

5. При наличии у пациента РЖ и конкурирующих заболеваний сердца и/или сосудов возможно безопасное и радикальное с онкологической точки зрения проведение как этапных, так и одномоментных оперативных вмешательств.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспортам научных специальностей 3.1.9. Хирургия, а именно пункту 2 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний», пункту 4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику» и пункту 6 «Экспериментальная и клиническая разработка современных высоко технологичных методов хирургического лечения, в том числе эндоскопических и роботических», и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, а именно пункту 4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов обусловлена достаточным объёмом первичного материала, рассчитанным по общепринятой формуле для выборочной совокупности, применением современных статистических методов при обработке и анализе базы данных. Полнота и объём материала в достаточной мере обосновывают выводы и предложения, вытекающие из полученных результатов и отвечающие на поставленные в диссертации задачи. Научные положения, выводы и рекомендации чётко обоснованы и логично вытекают из данных, полученных автором. Все результаты соответствуют имеющемуся и полученному первичному материалу, достоверны и не вызывают сомнений. В работе использован достаточный набор литературных источников.

Основные положения и результаты данной работы были представлены и обсуждены на научных симпозиумах и конференциях:

1) XXV Российский онкологический конгресс, 9–11 ноября 2021 г., г. Москва, Россия;

2) V Международный Форум онкологии и радиотерапии «Ради жизни», 19–23 сентября 2022 г., г. Москва, Россия;

3) XIV Съезд Хирургов России, 25–27 ноября 2022 г., г. Москва, Россия;

4) Семинар-совещание хирургов Красноярского края, 9 июня 2023 г., г. Красноярск, Россия;

5) IX Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2023», 3–7 июля 2023 г., г. Санкт-Петербург, Россия;

6) Медицинский технологический форум «Технологии в клинике: техника, лекарства, обучение, безопасность», 6–7 апреля 2023 г., г. Москва, Россия;

7) 15-й Съезд РОХ, IX Конгресс Московских хирургов, 24–26 октября 2023 г., г. Москва, Россия;

8) Всероссийский конгресс «Управление рисками и качеством медицинской помощи», 14 декабря 2023 г., г. Санкт-Петербург, Россия;

- 9) Конференция «120-летие первой онкологической клиники России», 1–2 декабря 2023 г., г. Москва, Россия;
- 10) Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы хирургии и онкологии основных локализаций», 29–30 апреля 2024 г., г. Бухара, Узбекистан;
- 11) Международный молодежный научный форум «Медицинская весна», 16–17 мая 2024 г., г. Москва, Россия;
- 12) I Всероссийский мультидисциплинарный конгресс с международным участием «Неотложная онкология», 6–7 июня 2024 г., г. Казань, Россия;
- 13) VII Ежегодная научно-практическая конференция «Современные аспекты диагностики и лечения опухолей основных локализаций», посвященная памяти академика Г.В. Бондаря, 18–19 апреля 2024 года, г. Донецк, Россия;
- 14) XVIII Международный конгресс хирургов и гастроэнтерологов Евразии, 11–14 сентября 2024 г., г. Баку, Азербайджан;
- 15) I Научно-практическая конференция ИКМ им. Склифосовского «Инновационные тренды в клинической практике», 12 ноября 2024 г., г. Москва, Россия;
- 16) Научно-практическая конференция «Университетская онкологическая клиника», 5–8 декабря 2024 г., г. Москва, Россия;
- 17) XI Московский международный фестиваль эндоскопии и хирургии, 24–26 декабря 2024 г., г. Москва, Россия.

Внедрение результатов исследования

Основные научные положения, выводы и практические рекомендации используются в лечебной и учебной работе кафедры факультетской хирургии № 1 Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 26 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 8 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus, PubMed, 7 иных публикаций, 7 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций. Получено 1 свидетельство о регистрации базы данных.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 279 страницах и состоит из введения, обзора литературы, трех глав, содержащих результаты собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, в который включены 364 источника (57 отечественных, 307 зарубежных авторов), приложения. Работа иллюстрирована 63 таблицами и 44 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология рака желудка

В Российской Федерации рак желудка (РЖ) занимает 6-е место (5,5%) в структуре онкологической заболеваемости среди обоих полов и 4-е место (7,0%) среди мужского населения, уступая раку легкого, трахеи и бронхов (16,4%), предстательной железы (15,1%) и кожи (кроме меланомы) (9,8%) [8]. В 2021 году у 32031 человека был впервые установлен диагноз рак желудка (C16 МКБ10), таким образом «грубый показатель» заболеваемости составил 21,96 человек на 100 000 населения, а стандартизированный – 11,49 человек на 100 000 населения. В общей структуре смертности от онкологических заболеваний рак желудка занимает 2-е место (9,0%). Так, в 2021 году от РЖ погибли 25238 человек; «грубый показатель» смертности составил 17,3 человек на 100 000 населения, а стандартизированный – 8,74 человек на 100 000 населения.

РЖ занимает 5-е место по заболеваемости в мировой структуре онкологических заболеваний. Так, по результатам исследования GLOBOCAN в 2020 году в 185 странах мира был зарегистрирован 1 089 103 новых случаев заболевания РЖ [162]. В соответствии с анатомической локализацией опухоли выделяют кардиозофагеальный рак (КЭР) и некардиальный РЖ, при этом наиболее распространенным является некардиальный РЖ [162, 284]. Заболеваемость РЖ среди мужчин примерно в 2 раза выше, чем среди женщин; так, стандартизированный по возрасту коэффициент заболеваемости РЖ составляет 15,8 на 100000 для мужчин и 7,0 на 100000 для женщин [162]. Среди мужского населения планеты РЖ занимает четвертое место в структуре заболеваемости злокачественными опухолями, среди женщин – седьмое. В топ 5 стран с самыми высоким стандартизированным по возрасту коэффициентом заболеваемости РЖ в Азии входят Монголия (32,5/100000), Япония (31,6/100000), Республика Корея (27,9/100000), Таджикистан (23,4/100000) и Китай (20,6/100000); исходя из этих данных более 69% от общего числа случаев выявления РЖ в мире в 2020 году пришлось на страны Восточной и Южно-Центральной Азии.

В мировой статистике смертности от онкологических заболеваний РЖ занимает четвертое место, уступая лишь раку легких, колоректальному раку и раку печени [162]. Так, в 2020 в мире в общей сложности 768 793 случая летального исхода были обусловлены РЖ, при этом общая смертность во всем мире составила 7,7 на 100000. Стандартизированный по возрасту коэффициент смертности от РЖ был самым высоким в Азии 10,0 на 100000 населения.

Как и при большинстве других видов рака, РЖ, как правило, редко встречается у взрослых в возрасте < 50 лет, а частота заболеваемости увеличивается по мере старения человека [163, 188].

Результаты исследования общей 5-летней выживаемости больных РЖ говорят об увеличении этого показателя благодаря достижениям в диагностических и терапевтических стратегиях, в особенности за счет раннего выявления РЖ в рамках национальных программ скрининга с использованием эндоскопических и/или лучевых методов диагностики [125, 188]. Например, в одном из актуальных исследований авторы наглядно продемонстрировали увеличение 5-летней выживаемости пациентов, страдающих РЖ, в Корее с 55,7% в 1999–2005 годах до 77% в 2013–2019 годах, на фоне развития программ ранней диагностики заболевания [76].

1.2. Современная концепция патогенеза рака желудка

В современной концепции патогенеза заболевания РЖ является гетерогенной болезнью и сочетает в себе различные морфо-гистологические и молекулярно-генетические подтипы [232, 312, 357]. Понимание природы РЖ складывается из интеграции данных экспрессии генов в процесс межклеточных взаимодействий на молекулярном уровне, так как они определяют фенотип опухолевого процесса. Современные подходы в лекарственной, в частности таргетной терапии РЖ, направлены на влияние именно на молекулярно-генетические звенья патогенеза [19].

Аденокарцинома, составляя от 90 до 95% всех опухолей желудка, является основным гистологическим типом РЖ [312, 357].

Предложенное Luagen [213] деление РЖ на кишечный (интестинальный) и диффузный типы РЖ получило подтверждение на основании различий их молекулярно-генетических путей канцерогенеза.

Патогенез развития РЖ кишечного типа укладываются в общеизвестный цикл Correa, который подразумевает развитие хронического атрофического гастрита, кишечной метаплазии, затем прогрессию до дисплазии эпителия и в результате аденокарциномы желудка [9]. Спорадический РЖ кишечного типа по праву считается полиэтиологическим процессом, факторы риска которого хорошо известны [18, 99]. Некоторые факторы риска, такие как возраст, пол, расовая и/или этническая принадлежность, а также индивидуальный генетический код изначально определены природой и не поддаются изменению [104, 194, 240]. Однако есть и другие многочисленные факторы риска, на которые человек может оказывать влияние, к ним относятся: инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), микробиота желудочно-кишечного тракта, ожирение, нездоровые пищевые привычки и образ жизни, курение, злоупотребление алкоголем, а также воздействие химических веществ, радиации или вирусов [152, 284, 289, 323]. Есть еще несколько относительно редких факторов риска, которые также могут участвовать в патогенезе РЖ: гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка или перенесенные пациентом ранее операции на желудке [194].

Макроскопически РЖ кишечного типа обычно представлен атипичным эпителием, который в разной степени обладает способностью формировать железистые структуры; эта способность и определяет развитие высоко- или низкодифференцированной аденокарциномы желудка. Топографически РЖ кишечного типа преобладает в области кардии и чаще встречается среди мужчин пожилого возраста. Семейный анамнез у больных с кишечным типом РЖ обычно не прослеживается [32, 99, 339].

Патогенез диффузного типа РЖ, в первую очередь, обусловлен нарушениями строения эпителиальных и стромальных компонентов слизистой оболочки

желудка. Происходит патологическое изменение функции клеток соединительной ткани, и меняется состав экстрацеллюлярного матрикса, прежде всего белков базальной мембраны (коллаген IV типа, фибронектин, ламинин), а также протеинов *zonula adherens* – е-кадгерина и различных катенинов [339].

РЖ диффузного типа обычно представлен клетками, зачастую не связанными межклеточными контактами; при микроскопическом исследовании раковые клетки можно обнаружить в толще слизистой оболочки желудка, часто на большом протяжении, при этом они не образуют железистых структур. Диффузный РЖ ассоциируется с экспрессией белков внеклеточного матрикса, которые играют важную роль в процессах клеточного развития и адгезии. Макроскопически зоне опухолевого роста нередко соответствует утолщение и ригидность стенки желудка, которое за счет инфильтративного компонента лучше визуализируется при лучевых методах диагностики. Микроскопически клетки опухоли содержат вакуоли, оттесняющее ядро к периферии, и по виду напоминают «перстень», отсюда происходит еще одно название диффузного РЖ – перстневидноклеточный рак [166, 312]. Среди больных РЖ диффузного типа преобладают женщины [232, 339]. Кроме перстневидно-клеточного РЖ, к диффузному типу РЖ относят низкодифференцированный и скirroзный (пластический линит) раки желудка; для последнего характерно чрезмерное образование фиброзной ткани, высокая частота метастазирования в лимфатические узлы и брюшину [40, 184, 339].

И кишечный, и диффузный типы РЖ нередко ассоциированы с семейным полипозом (FAT, герминогенная мутация гена *aPC* – *adenomaous polyposis coli*, локализованного на хромосоме 5q21) и синдромом Пейтца – Егерса (мутация гена *STK11*). Так, у 33–100% пациентов с семейным полипозом находят полипы в двенадцатиперстной кишке, у 27–73% – в проксимальных отделах желудка, при этом аденокарцинома чаще развивается из аденоматозных полипов [19].

1.3. Молекулярно-генетические виды рака желудка

В настоящее время в международном атласе ракового генома описаны 4 молекулярных подтипа РЖ [117].

1.3.1. Рак желудка, ассоциированный с вирусом Эпштейна – Барр

EBV является человеческим γ -герпесвирусом, поражающим преимущественно лимфатическую систему; способен персистировать в человеческом организме на протяжении всей его жизни.

Вирус обладает выраженной тропностью к слизистой оболочке желудка ввиду того, что в ней располагается развитая лимфатическая сеть. После проникновения в В-лимфоциты EBV вызывает их неконтролируемую пролиферацию [124, 338, 363].

Рак желудка, ассоциированный с вирусом Эпштейна – Барр (EBV-ассоциированный) был впервые описан А.Р. Burke в 1990 г.; так, примерно у 90 тыс. человек ежегодно развивается EBV-ассоциированная карцинома, что составляет примерно 10% от всех случаев РЖ [352].

1.3.2. Рак желудка, детерминированный микросателлитной нестабильностью

Микросателлитная нестабильность (microsatellite instability, MSI) – это фенотип, для которого характерна повышенная вероятность возникновения мутаций в результате нарушения системы репарации ошибочно спаренных оснований ДНК. В результате нарушения репарации в клетках возникают накопления ошибок при репликации ДНК, что приводит к появлению новых микросателлитных повторов, на долю данного подтипа РЖ приходится до 22% наблюдений [28].

В литературе описывают три уровня MSI [60]: высокий уровень (MSI-H), низкий уровень (MSI-L) и микросателлитная стабильность (MSS). MSI-H ассоциированная карцинома желудка в зависимости от этнической принадлежности пациентов встречается в 5–50% случаев; MSI-L- и MSS-ассоциированные карциномы чаще локализируются в антральном отделе желудка и относятся к кишечинальному типу РЖ по Lauren [28].

Также MSI-L- и MSS-ассоциированные карциномы обладают более благоприятным прогнозом с точки зрения выживаемости, за счет меньшей, по сравнению с MSI-H, метастатической активности [120].

1.3.3. Геномно-стабильный рак желудка

РЖ со стабильным геномом (*Genomically Stable Gastric Cancer, GS*) отличается более низкой мутационной активностью по сравнению с другими молекулярными подтипами и характерен для людей относительно молодого возраста (младше 50 лет). Для этой молекулярной подгруппы характерен диффузный гистологический тип по Lauren; GS РЖ диагностируют примерно у 20% пациентов [28].

1.3.4. Рак желудка, обусловленный хромосомной нестабильностью

Хромосомная нестабильность (*Chromosomal Instability Gastric Cancer CIN*) – один из видов геномной нестабильности, при которой в дочерних поколениях делящихся клеток наблюдаются неклональные изменения кариотипа, а именно потери или приобретения хромосом и их участков. Для РЖ с хромосомной нестабильностью характерна крайне высокая частота хромосомных аномалий и высокое их разнообразие [123]. Данный подтип РЖ является наиболее распространенным и выявляется примерно у 50% больных; высокий уровень CIN всегда ассоциирован с плохим прогнозом лечения и выживаемости [28].

Bass и соавт. в своей работе проанализировали соотношение молекулярных подтипов РЖ с их анатомической локализацией [117]. Исследователи выяснили, что каждый из них можно обнаружить в любом отделе желудка. Однако CIN-ассоциированные опухоли чаще встречаются в кардии (65%); EBV-ассоциированный рак обнаруживали преимущественно в дне или теле желудка (62%); MSI-ассоциированные опухоли реже выявляли в области кардии, однако в других отделах органа частота их выявления была примерно одинаковой; GS-опухоли с одинаковой частотой встречались во всех отделах желудка, и в основном этот подтип морфологически соответствовал ДТРЖ по Lauren. Интересно отметить, что GS-опухоли встречались у более молодого контингента больных (средний возраст 59 лет), тогда как MSI-ассоциированные – у более возрастных (средний возраст 72 года). Среди больных с MSI-ассоциированными опухолями, чаще встречались женщины – 56% пациентов, а среди больных EBV-ассоциированными опухолями мужчины (81% наблюдений).

1.4. Концепция комбинированного лечения больных раком желудка

Радикальная хирургическая операция по-прежнему является основным методом лечения резектабельного рака желудка. Было разработано несколько терапевтических подходов для снижения риска рецидива и улучшения долгосрочной выживаемости, включая периоперационную химиотерапию, адъювантную химиотерапию и адъювантную химиолучевую терапию. Они перечислены в качестве рекомендуемых методов лечения резектабельного локализованного РЖ в действующих отечественных и зарубежных клинических рекомендациях [11, 158, 340]. Кроме того, в настоящее время изучается возможность добавления таргетной терапии и/или ингибиторов иммунных контрольных точек (ICIS) в качестве неоадъювантного/вспомогательного средства.

1.4.1. Периоперационная химиотерапии при резектабельном раке желудка

В настоящее время периоперационная химиотерапия стала стандартом в лечении резектабельного РЖ [11].

Одной из первых работ, которая ознаменовала значительный прогресс в области периоперационной химиотерапии резектабельного РЖ, было исследование MAGIC [262].

В трёхфазное исследование включили 503 пациента с резектабельной аденокарциномой желудка и/или кардио-эзофагеальным раком (КЭР). Пациенты основной группы получали три предоперационных и три послеоперационных курса химиотерапии (ХТ) по схеме ECF (эпирубицин, цисплатин и фторурацил). Результаты показали, что периоперационный режим проведения ХТ ECF позволял уменьшить стадию опухоли и значительно улучшить прогноз безрецидивной выживаемости ($p < 0,001$), увеличить общую пятилетнюю выживаемость до 36% против 23% в контрольной группе ($p = 0,009$). Ychou M. и соавт. [260] в мультицентровом исследовании сравнили результаты хирургического лечения с периоперационной ХТ по схеме CF (цисплатин и фторурацил) без неё. Полученные данные, показали, что периоперационная химиотерапия приводит к более высокой общей 5-летней выживаемости по сравнению только с хирургическим вмешательством (38% больных против 24% соответственно; $p = 0,002$) [260]. Актуализированы данные II и III фаз рандомизированного исследования FLOT4-AIO, в ходе которого сравнивали периоперационный режим ХТ FLOT (фторурацил, лейковорин, оксалиплатин и доцетаксел) и использовавшиеся ранее режимы ECF/ECX (эпирубицин, цисплатин и фторурацил/капецитабин) у больных РЖ и КЭР, категорий cT2 и выше и cN+ [148].

Результаты показали, что применение периоперационной ХТ FLOT позволяет улучшить общую 5-летнюю выживаемость пациентов до 50 месяцев против 35 месяцев в группе ECF/ECX; полученные данные позволили утвердить режим ХТ FLOT в качестве нового стандарта периоперационного лекарственного лечения резектабельного РЖ [157, 158].

Схемы химиотерапии, используемые в азиатских странах, отличаются от западных. В исследование из Южной Кореи PRODIGY включили 530 больных РЖ и КЭР сT2-3N+ и сT4N0 и рандомизировано «вслепую» распределили их на две группы. Пациентам первой группы проводили предоперационную химиотерапию по схеме DOS (доцетаксел, оксалиплатин и S-1) с последующей операцией и адъювантной химиотерапией препаратом S-1 в монорежиме; пациентам второй группы первым этапом выполняли хирургический этап лечения, а затем химиотерапию S-1 [280]. В группе больных, получивших периоперационную химиотерапии, были значительно более высокие показатели R0 резекции и полного патоморфологического ответа в опухоли: 95% и 10,4% соответственно. Более того, в первой группе, по сравнению со второй, была достоверно выше безрецидивная выживаемость пациентов ($p = 0,023$). Однако это исследование подверглось критике, ввиду того, что адъювантная терапия препаратом S-1 в монорежиме является недостаточной для пациентов с III стадией РЖ, так как в другом исследовании была доказана более высокая эффективность комбинации S-1 и доцетаксела по сравнению с S-1 с точки зрения 3-летней безрецидивной выживаемости при III стадии РЖ [66].

В исследовании RESOLVE, проведенном в Китае, изучили эффективность предоперационной лекарственной терапии комбинацией препаратов S-1 и оксалиплатина (SOX); группу сравнения составили пациенты, которым сначала выполняли оперативное лечение с последующей адъювантной ХТ [264].

В исследование включили более 1000 больных РЖ и КЭР сT4aN+ и сT4bN0-3, из которых более чем у 60% по результатам морфологического исследования опухоли была аденокарцинома различной степени дифференцировки. Пациенты основной группы получали НПХТ SOX (три предоперационных и пять послеоперационных циклов, далее три цикла S-1 в монорежиме). Пациентам контрольной группы первым этапом выполняли операцию, далее они получили адъювантную лекарственную терапию по схемам SOX или CAPOX (капецитабин и оксалиплатин). Результаты работы показали, что периоперационная химиотерапия SOX позволяет улучшить 3-

летнюю безрецидивную выживаемость по сравнению с адъювантной терапией в режиме CAPOX (59,4% против 51,1% соответственно, $p = 0,028$).

Основываясь на результатах, приведенных выше исследований, периоперационная химиотерапия РЖ стала стандартом во многих странах мира. Режим FLOT чаще всего используют онкологи-химиотерапевты в западных странах, в то время как режим SOX более распространен в Китае и других азиатских странах [21, 148, 263, 264]. Справедливо будет сказать, что Японские коллеги менее активно проводят предоперационную химиотерапию больным РЖ, так как в ходе проведенных ими исследований не были получены достоверные данные о улучшении результатов как безрецидивной, так и общей выживаемости пациентов на фоне НПХТ [192].

1.4.2. Адъювантная химиотерапия при резектабельном раке желудка

Основываясь на результатах ряда исследований, в настоящее время адъювантная химиотерапия рекомендована больным РЖ II и III стадии TNM 8, после первичного хирургического лечения. Так, в многоцентровом исследовании CLASSIC, проведенном в клиниках Южной Кореи, Китая и Тайваня, сравнили результаты хирургического лечения больных РЖ II-IIIВ стадии TNM 8 в объеме операции с D2 лимфодиссекцией, дополненной послеоперационной химиотерапией по схеме CAPOX и только хирургическим лечением в том же объеме [67, 68]. Адъювантная химиотерапия CAPOX, в сравнении только с хирургическим вмешательством, позволила значительно улучшить, как показатели 5-летней безрецидивной выживаемости (68% против 53%; $p < 0,0001$), так и общей выживаемости (78% против 69%; $p = 0,0015$). В аналогичном рандомизированном исследовании ACTS-GC, проведенном в Японии, включившем 1059 больных РЖ II и/или III стадии TNM 8 сравнили результаты оперативного вмешательства с димфаденэктомией в объёме D2 с последующей монотерапией S-1 и только оперативное лечение. Результаты работы продемонстрировали, что адъювантная монотерапия препаратом S-1 в течение одного года после хирургического лечения

позволила улучшить трехлетнюю общую выживаемость 80,1% против 70,1% у больных, перенесших только хирургическое лечение, $p = 0,003$; преимущество в выживаемости сохранялось и после пяти лет наблюдения [146].

В исследовании JACCRO GC-07 сравнили эффективность адъювантной ХТ препаратом S-1 в монорежиме и терапию S-1 в сочетании с доцетаксолом у больных РЖ III стадии [66]. Добавление доцетаксела к S-1 после операции показало лучшую 3-летнюю безрецидивную выживаемость во втором промежуточном анализе (66% против 50%; $p < 0,001$), после чего исследование было прекращено в соответствии с рекомендациями независимого комитета по мониторингу данных и безопасности.

В исследовании RESOLVE также сравнили эффективность схем адъювантной SOX и CAPOX: показатель 3-летней безрецидивной выживаемости был статистически сопоставим для обеих групп пациентов (56,5% против 51,1%, $p = 0,17$) [264].

Выбор схемы адъювантной ХТ зависит от многих факторов, таких как стадия онкологического процесса, соматический статус пациента, степень токсичности и индивидуальной переносимости препаратов, входящих в схему лечения. Если обратиться к исследованиям, проведенным азиатскими коллегами, можно сделать выводы, что терапия S-1 в монорежиме более предпочтительная для больных РЖ II стадии, а также и пациентам с отягощённым соматическим статусом. Комбинированные схемы химиотерапии, такие как CAPOX, SOX или DS, чаще назначают и пациентам с III стадией РЖ ввиду их большей эффективности у данной категории больных [163, 192].

Как уже было обозначено выше, РЖ с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) или по-другому с дефицитом репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (MMR) является отдельным специфическим генетическим подтипом [91].

В мета-анализе данных пациентов, которые были включены в четыре крупнейшие исследований III фазы (CLASSIC, ARTIST, MAGIC и исследование ITACA-S), Pietrantonio F. и соавт. изучили роль адъювантной химиотерапии при MSI-H подтипе РЖ [183]. Результаты работы показали, что среди больных

резектабельным РЖ MSI-H/dMMR, перенесших только хирургическое вмешательство, показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости были выше (57% против 41% и 62% против 53% соответственно), чем у пациентов, перенесших хирургическое лечение и адъювантную химиотерапию; даже несмотря на то, что объем выборки MSI-H/dMMR в этом метаанализе был относительно скромным (121 пациент). Основываясь на этом результате, адъювантная химиотерапия не рекомендуется пациентам с резектабельным MSI-H/dMMR GC в последней редакции клинических рекомендаций ESMO по РЖ [157].

1.4.3. Химиолучевая терапия при резектабельном раке желудка

В отличие от химиотерапии, роль лучевой терапии при резектабельном РЖ является спорной. Адъювантная химиолучевая терапия (ХПТ) при РЖ, в течение некоторого времени, была распространена в Северной Америке. Это было связано с результатами, полученными в ходе исследования INT-0116, в которое вошли 556 пациентов с резектабельной АК желудка и/или КЭР [100].

Больные были случайным образом распределены на две группы: пациентам первой группы после хирургического этапа лечения проводили адъювантную химиотерапию фторурацилом в сочетании с облучением суммарной дозой 45 Гр; второй – только хирургическое лечение. Адъювантная ХЛТ действительно позволила увеличить общую выживаемость больных, по сравнению с контрольной группой (36 против 27 месяцев, $p = 0,005$). Однако большинству пациентов в этом исследовании была выполнена лимфаденэктомия в объеме D1 и только лишь 10% – D2. С учетом принципиального влияния объема лимфодиссекции на результаты лечения РЖ, полученные данные являются не совсем корректными.

В южнокорейском исследовании ARTIST сравнили результаты адъювантной химио- и химиолучевой терапии в лечении РЖ [271]. В исследование вошли 458 пациентов, которым была выполнена R0 операция с лимфодиссекцией в объеме D2. Они случайным образом были распределены на группу, в которой пациенты получали адъювантную ХТ (капецитабин и цисплатин), и группу адъювантной

ХЛТ. Исходя из полученных результатов, добавление лучевой терапии в послеоперационную схему лечения, к сожалению, не улучшило безрецидивную выживаемость больных ($p = 0,0862$). Однако интересно отметить, что при подгрупповой анализ показал статистически значимое улучшение безрецидивной выживаемости на фоне ХЛТ у пациентов с поражением лимфатических узлов (N+) (3-летняя безрецидивная выживаемость составила 77,5% против 72,3%, $p = 0,0365$). Основываясь на этих результатах, в последующем исследовании ARTIST II наши корейские коллеги изучили роль адъювантной ХЛТ среди больных РЖ статуса «N+» [141].

Случайным образом на 3 группы в соотношении 1:1:1 были распределены 546 больных РЖ после оперативного лечения с лимфодиссекцией в объеме D2: пациенты первой группы получали ХТ препаратом S-1 в монорежиме, второй группы – ХТ по схеме SOX и третьей группы – ХТ SOX в сочетании с лучевой терапией. По результатам работы не было выявлено существенной разницы в 3-летней безрецидивной выживаемости между группами больных получавших адъювантную ХТ SOX и ХЛТ SOXRT (72,8% против 74,3%, $p = 0,879$). Таким образом, в настоящее время нет оснований рекомендовать ХЛТ больным РЖ после R0 резекции и лимфаденэктомии в объеме D2 [141].

1.4.4. Таргетная терапия при резектабельном раке желудка

Терапия анти-HER2 и анти-VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста) в настоящее время рекомендована в качестве стандартной терапии первой и второй линии у пациентов с прогрессией РЖ. Однако применение таргетных препаратов в неоадъювантном или адъювантном режиме в настоящее время находится в стадии изучения.

Так, например, по результатам исследования TOGA добавление анти-HER2-терапии трастузумабом к стандартным схемам ХТ позволило улучшить общую выживаемость среди пациентов с метастатическим HER2-положительным РЖ [347].

Однако роль анти-HER2-терапии при резектабельном РЖ была неясна. В многоцентровом исследовании II фазы HER-FLOT пациенты с HER2-позитивной аденокарциномой желудка и/или пищевода получали периоперационную химиотерапию FLOT в течение четырех циклов до операции и четырех циклов после операции, за которыми следовали 9 циклов монотерапии трастузумабом [57, 349]. Частота патоморфологического полного ответа опухоли на лечение составила 21,4%, а медиана безрецидивной выживаемости – 42,5 месяца.

В рандомизированном исследовании II фазы PETRARCA изучали эффективность добавления трастузумаба и пертузумаба к периоперационной ХТ FLOT у больных резектабельным РЖ стадии $c \geq cT2$ или $cN+$ [299]. Частота патоморфологического полного ответа опухоли была значительно улучшена за счет добавления трастузумаба и пертузумаба (35% против 12%, $p = 0,02$), частота R0 резекций и хирургических осложнений были сопоставимы в только ХТ FLOT и ХТ FLOT в сочетании с анти-HER2 терапией. Однако добавление таргетной терапии ХТ FLOT не улучшило ни общую, ни безрецидивную выживаемость, а также вызвало более серьезные побочные эффекты (≥ 3 -й степени) лекарственного лечения, в особенности диарею (41% против 5% больных) и лейкопению (23% против 13% больных). Основываясь на полученных результатах, исследование было завершено без перехода к его третьей фазе.

В исследовании NEONX II фазы приняли участие 36 HER2-позитивных больных РЖ, которые получали периоперационную ХТ по схеме CAPOX в сочетании с трастузумабом, а после хирургического этапа лечения – 12 циклов поддерживающей терапии трастузумабом в монорежиме [267]. Частота патоморфологического полного ответа, 18-месячная безрецидивная выживаемость и общая 5-летняя выживаемость составили 9,6%, 71% и 58% соответственно.

В рандомизированном исследовании II фазы INNOVATION пациенты были разделены на 3 группы: периоперационная химиотерапия, периоперационная химиотерапия в сочетании с трастузумабом и периоперационная химиотерапия с добавлением трастузумаба и пертузумаба [140].

По выбору исследователей, химиотерапия могла проводиться по схемам FLOT, CAPOX или FOLFOX. Первичной конечной точкой был показатель основного патологического ответа, однако с учетом того, что исследование находится во II фазе, результат ещё не известен. Однако есть данные, что в целом добавление анти-HER2-терапии к химиотерапии показало определенную эффективность в периоперационном периоде, но обусловленное этим преимущество в выживаемости должно быть дополнительно изучено в более крупном рандомизированном исследовании.

В рандомизированном исследовании II/III фазы ST03 изучили эффективность анти-VEGF-терапии; в работу были включены 1063 пациента с резектабельным РЖ, которые были случайным образом распределены на две группы: группу больных, которым проводили периоперационную ХТ по схеме ECX, и группу, в которой периоперационная ХТ была дополнена бевацизумабом [258].

Результаты работы показали, что добавление бевацизумаба не улучшает 3-летнюю общую выживаемость (48,1% против 50,3% только при химиотерапии, $p = 0,36$). Кроме того, добавление бевацизумаба было связано с более высокой частотой несостоятельности анастомозов в раннем послеоперационном периоде (24% против 10%).

Рамуцирумаб, ингибитор рецептора VEGF 2, стал одним из стандартных вариантов лечения РЖ второй линии [157, 158, 340]. Так, в исследовании RAMSES/FLOT7 оценивали эффективность добавления рамуцирумаба к периоперационной ХТ FLOT при резектабельном РЖ [258]. Добавление к ХТ рамуцирумаба позволило повысить частоту R0 резекций по сравнению с группой больных, которым проводили только ХТ химиотерапии (96% против 82%, $p = 0,0093$). Медиана безрецидивной выживаемости также была выше в группе FLOT в сочетании с рамуцирумабом (32 месяца против 21 месяца), в то время как общая выживаемость была одинаковой в обеих группах (46 месяцев против 45 месяцев).

1.4.5. Иммуноterapia при резектабельном раке желудка

На основании ряда клинических исследований III фазы, ингибиторы программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) были одобрены в разных странах как препараты первой и третьей линии для лечения больных неоперабельного и/или метастатического РЖ [157, 158, 340]. Несмотря на это, роль ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТИИ) при резектабельном РЖ остается в настоящее время неясной, в связи с чем изучается в различных клинических испытаниях. Так, в рандомизированном исследовании II фазы DANTE пациенты с резектабельным РЖ были распределены в экспериментальную группу, получавшую ингибитор PD-L1 атезолизумаб в сочетании с ХТ FLOT, и в контрольную группу, получавшую стандартную ХТ FLOT [259]. Частота R0 резекций, хирургических осложнений и летальности были сопоставимы в обеих группах. Атезолизумаб в сочетании с химиотерапией ассоциировался с уменьшением стадии опухоли и патоморфологической регрессией опухоли, которые были более выражены у пациентов с более высоким комбинированным положительным показателем PD-L.

В нескольких клинических исследованиях II фазы изучили эффективность периоперационной терапии ИКТИИ в сочетании с различными видами лечения (химиотерапией, таргетной терапией или лучевой терапией) при резектабельном РЖ [63, 89, 134, 269, 270].

Частота полного патоморфологического ответа опухоли варьировала от 10 до 41%. В исследовании III фазы ATTRACTION-5 (NCT03006705) оценивали добавление ниволумаба к стандартным схемам адъювантной ХТ. Пациенты, после хирургического этапа лечения с лимфаденэктомией D2, получали либо S-1 в течение одного года в монорежиме, либо ХТ CAPOX в течение шести месяцев с добавлением ниволумаба к адъювантной терапии в группе вмешательства. Основной конечной точкой исследования является безрецидивная выживаемость. Недавно был опубликован результат: к сожалению, добавление ниволумаба не увеличило безрецидивную выживаемость по сравнению только с адъювантной химиотерапией. До сих пор продолжается клиническое исследование III фазы

KEYNOTE-585 по изучению эффективности применения пембролизумаба в комбинации с периоперационной химиотерапией при резектабельном РЖ [197].

Исследуются схемы химиотерапии XP, FP и FLOT, а основными конечными точками исследования являются общая выживаемость, выживаемость без осложнений и частота полного патоморфологического ответа опухоли. Потенциальная польза с точки зрения улучшения выживаемости и эффективность ИКТИИ также оцениваются в двойном слепом рандомизированном исследовании III фазы MATTERHORN, которое основано на исследовании FLOT backbone [229].

Пациенты с резектабельным РЖ получают либо периоперационную ХТ FLOT, либо ХТ FLOT с добавлением дурвалумаб (антитела к PD-L1). Первичной конечной точкой исследования является выживаемость без осложнений, вторичными конечными точками являются общая выживаемость и частота полного патоморфологического ответа опухоли.

Для подгруппы dMMR/MSI-H, как обсуждалось выше, ценность химиотерапии была спорной. Учитывая, что dMMR/MSI-H является прогностическим биомаркером для иммунотерапии при нерезектабельном и метастатическом РЖ, лечение ИКТИИ в периоперационном периоде потенциально может улучшить частоту ответа и выживаемость. В исследовании II фазы GERCOR NEONIPIGA оценивались частота ответа и безопасность комбинации неоадьювантной терапии ниволумабом и низких доз ипилимумаба с последующим курсом адьювантной терапии ниволумабом у пациентов с местнораспространенным РЖ и/или КЭР с положительным dMMR/MSI-H статусом. Среди 29 пациентов, перенесших операцию, у 17 (58,6%) был достигнут полный патоморфологический ответ опухоли [242].

Аналогичным образом, частота полного патоморфологического ответа составила 60% в условиях неоадьювантной терапии сочетанием тремелиумаба и дурвалумаба в исследовании II фазы INFINITY [177].

Основываясь на этих обнадеживающих результатах, пациенты, достигшие полного патоморфологического ответа после неоадьювантной иммунотерапии,

возможно в будущем смогут оставаться под динамическим наблюдением, без выполнения хирургического этапа лечения.

1.5. Мини-инвазивные операции в хирургии рака желудка

Хирургическое вмешательство по-прежнему играет ведущую роль в стратегии комбинированного лечения РЖ [335].

Разработка и широкое внедрение в рутинную клиническую практику двух новых хирургических методик – эндоскопической резекции слизистой и эндоскопической резекции слизистой с диссекцией в подслизистом слое при раннем РЖ и мини-инвазивных (лапароскопического и робот-ассистированного) доступов, в течение последних 2–3 десятилетий произвели революцию в хирургии РЖ [235].

К сожалению, эндоскопические методики обладают рядом ограничений к их использованию, так как не всегда позволяют достигнуть «чистых» вертикального и горизонтального краёв резекции, а также не позволяют удалять регионарные лимфатические узлы потенциально возможно содержащие опухолевые клетки [138].

Однако справедливо заметить, что при строгом соблюдении показаний применение такой технологии, как эндоскопическая резекция слизистой оболочки желудка позволяет достигнуть хороших отдаленных результатов лечения больных РЖ [138].

Лапароскопические операции первоначально выполняли пациентам, страдающим ранним РЖ, локализованным в дистальной трети органа, когда не было необходимости в проведении гастрэктомии и/или расширенной лимфаденэктомии [209].

В настоящее время концепция применения мини-инвазивных технологий значительно трансформировалась, расширив свои возможности, доказав, что и лапароскопические, и робот-ассистированные операции при РЖ обеспечивают положительные клинические результаты, эквивалентные таковым при открытых

операциях. Кроме того, по сравнению с открытыми операциями, мини-инвазивные хирургические методики обеспечивают более низкую частоту послеоперационных осложнений, менее продолжительное время пребывания пациентов в стационаре и скорейшую реабилитацию с восстановлением трудоспособности [159, 294, 355].

В последние несколько лет, преимущественно в Японии, стали популярны экономные резекции желудка при раннем раке, такие как пилоросохраняющая и проксимальная резекция желудка, а также локальная резекция, которые по мнению авторов подобных методик обладают лучшим функциональным результатом, при этом не ухудшая онкологический прогноз лечения [273].

Вне зависимости от новых хирургических трендов резекция желудка или гастрэктомия с лимфаденэктомией в объеме D2 продолжает оставаться стандартом радикального лечения РЖ [159, 294, 235, 335].

1.5.1. Лапароскопические операций при раке желудка

Началом эры лапароскопической хирургии РЖ послужила первая эндовидеохирургическая дистальная резекция желудка в модификации Бильрот I, выполненная японским хирургом Seigo Kitano в 1991 году [211].

С тех пор этот доступ в хирургии РЖ получил широкое распространение во всем мире, а особенно в странах Восточной Азии. Вместе с этим, в актуальных отечественных и зарубежных рекомендациях эндовидеохирургический доступ рассматривается для лечения, преимущественно, раннего РЖ [11, 157, 192]. Безопасность и онкологическая эффективность лапароскопических операций были доказаны в ходе крупных многоцентровых исследований, проводившихся на азиатской, а затем и на европейской популяциях [207, 316].

Не уступая традиционному доступу по ключевым показателям хирургической и онкологической эффективности, эндовидеохирургический доступ у больных ранним РЖ характеризуется более низким уровнем послеоперационных осложнений [201]. Данные статистики свидетельствуют о превалировании в РФ пациентов с местно-распространенными формами (МРРЖ), хирургический этап

лечения у которых, как правило, является более трудоемким, но есть актуальные работы, в том числе отечественных авторов, посвященные применению МИ технологий в лечении МРРЖ [8, 15, 16].

Одно из первых крупных исследований JCOG 0912, посвященных непосредственным результатам лапароскопических операций, было проведено японскими хирургами в период с марта 2010 г. по ноябрь 2013 г. и включало 921 пациента с ранними формами РЖ [316].

Лапароскопическая дистальная резекция желудка (ЛДРЖ) была выполнена 462 больным, традиционным доступом дистальная резекция желудка (ДРЖ) – 459 больным. Эндовидеохирургический доступ характеризовался большей длительностью операции (медиана – 278 мин. против 194 мин., $p\text{-value} < 0,001$) и меньшей кровопотерей (медиана – 38 против 115 мл, $p\text{-value} < 0,001$). Уровень значимых послеоперационных осложнений (Clavien–Dindo 3-4) в изучаемых группах не различался (3,3% в группе ЛДРЖ против 3,7% в группе ОДРЖ, $p\text{-value} > 0,05$). Авторы исследования пришли к выводу, что ЛДРЖ обладает одинаковой безопасностью с ОДРЖ и может применяться у пациентов с ранними формами РЖ.

В другом исследовании KLASS-01, проведенном в Южной Корее, также изучали влияние доступа при дистальной резекции желудка по поводу рака на непосредственные результаты лечения [130]. Критериями включения стали пациенты в возрасте от 20 до 80 лет с АК желудка дистальной локализации, которые соответствовали клиническим стадиям cT1N0M0, cT1N1M0, cT2N0M0. В исследование было включено 1416 пациентов, 705 из которых дистальная резекция желудка была выполнена лапароскопическим доступом (ЛДРЖ), а 711 – традиционным открытым (ОДРЖ). Всем пациентам была выполнена лимфаденэктомия в объеме D1+ (43,7% в группе ЛДРЖ, 35,7% в группе ОДРЖ) или D2 (56,3% в группе ЛДРЖ, 64,3% в группе ОДРЖ). В обеих группах основным способом реконструкции был выбран способ Бильрот-I (ЛДРЖ – 63,2% наблюдений и ОДРЖ – 71,9% наблюдений). Авторы исследования сообщают о значимом снижении общего уровня осложнений за счет применения эндовидеохирургического доступа (ЛДРЖ против ОДРЖ: 13% против 19,9%, p -

value < 0,001). В наибольшей степени на это повлияло уменьшение уровня осложнений, связанных с раневой инфекцией (3,1% против 7,7%, p-value < 0,001). Уровень серьезных интраабдоминальных осложнений и 30-дневной летальности значимо не различался между группами. Таким образом, исследователи пришли к выводу, что лапароскопический доступ может улучшить непосредственные результаты лечения пациентов с ранним РЖ. Позднее были изучены и отдаленные результаты этой выборки пациентов [130].

Общая медиана наблюдения составила 99,8 месяцев. Общая 5-летняя выживаемость значимо не различалась в обеих группах и составила 94,2% и 93,3% для ЛДРЖ и ОДРЖ соответственно (p-value = 0,64). Рецидив заболевания был диагностирован у 38 пациентов (5,6%) основной и 33 пациентов (4,8%) контрольной групп (p-value = 0,64). Непосредственные и отдаленные результаты исследования KLASS-01 позволяют говорить о предпочтительном выборе лапароскопического доступа у пациентов с дистальным РЖ I стадии в связи с уменьшением риска послеоперационных осложнений в раннем послеоперационном периоде и отсутствии влияния доступа на онкологические отдаленные результаты.

Подобное по дизайну исследование было проведено авторами из Китая (CLASS-01), однако фокус внимания был сосредоточен уже на больных с местно-распространенными формами РЖ, и поэтому включало в себя пациентов с клинической стадией cT2-T4a, а также N+ [210].

В исследование было включено 1056 пациентов с местно-распространенным РЖ – по 528 пациентов в группе лапароскопического и открытого доступа. В отдаленном периоде удалось проанализировать данные 1039 пациентов, что составило 98,4% от всей выборки. Общая 5-летняя выживаемость в группе ЛДРЖ составила 72,6%, в группе ОДРЖ – 76,3% (p-value = 0,19). Авторы исследования уделили пристальное внимание причинам смертности в обеих группах и сообщают об отсутствии разницы в уровне рак-ассоциированной смертности в обеих группах. Таким образом, отдаленные результаты этого исследования несколько расширили

границы применения эндовидеохирургического доступа при РЖ в сторону местно-распространенных форм.

Сравнительный анализ отдаленных результатов ЛДРЖ и ОДРЖ при местно-распространенном РЖ проведен в другом исследовании ученых из Кореи, которое получило название KCLASS-2 [209].

В этом исследовании приняли участие в общей сложности 1050 пациентов, у 974 (92,8%) из которых был достигнут «чистый» хирургический край резекции (R0 резекция): 492 больным была выполнена ЛДРЖ и 482 больным – ОДРЖ. У пациентов, перенесших лапароскопическую и открытую дистальную резекцию желудка, 5-летняя общая выживаемость (88,9% против 88,7%) и безрецидивная выживаемость (79,5% против 81,1%) статистически значимо не различались. Наиболее частыми типами прогрессии были перитонеальный канцероматоз (73 из 173; 42,1%), гематогенные метастазы (36 из 173; 20,8%) и локорегионарные рецидивы (23 из 173; 13,2%), без межгрупповых различий типов рецидивов на каждой стадии рака. Частота поздних осложнений, наиболее частым из которых была кишечная непроходимость, была ниже в группе ЛДРЖ, чем в группе ОДРЖ (32 из 492; 6,5% против 53 из 482; 11,0%). Авторы исследования приходят к выводу об одинаковой эффективности обоих доступов с точки зрения отдаленных онкологических результатов и преимуществе ЛДРЖ при местно-распространенных формах РЖ за счет снижения уровня поздних осложнений.

Еще одно исследование, посвященное этому вопросу, было опубликовано японскими хирургами и получило название JLSSG0901. Анализу подверглись непосредственные и отдаленные результаты лечения больных местно-распространенным РЖ (T2-T4, N0-3) [147].

В группу эндовидеохирургического доступа вошли 248 пациентов, в группу открытого доступа – 254. Изучаемые когорты статистически значимо не отличались друг от друга по клиническим характеристикам, стадии онкологического заболевания и соотношению способов реконструкции. Авторы исследования сообщают о статистически значимой разнице в длительности операции и уровне кровопотери. ЛДРЖ ассоциировалось с большим временем

операции (медиана – 291 минута, ИКР: 236–345 минут против 205 минут, ИКР: 175–240 минут; $p\text{-value} < 0,001$) и меньшим уровнем кровопотери (медиана 30 мл, ИКР: 10–90 мл против 141 мл, ИКР: 80–270 мл; $p\text{-value} < 0,001$). Ни одному пациенту группы ЛДРЖ не потребовалась конверсия доступа из-за интраоперационных осложнений. Авторы исследования не отмечают статистически значимых различий в показателях повторных операций (в течение 30 дней после первичной операции), повторной госпитализации (в течение 30 дней после первоначальной выписки) или 30-дневной и внутрибольничной летальности между двумя группами. Общий уровень послеоперационных осложнений в группе ЛДРЖ составил 11,5% против 10,7% в группе ОДРЖ ($p\text{-value} = 0,64$). В отдаленном периоде в группе традиционного доступа чаще всего диагностировали острый холецистит (11 из 233 (4,7%) против 2 из 227 (0,9%); $p\text{-value} = 0,02$). В отдаленном периоде медиана наблюдения пациентов обеих групп составила 67,9 месяцев (ИКР: 60,3–92,0 месяца). Общая 5-летняя выживаемость составила 81,7% и 79,8% в группах ЛДРЖ и ОДРЖ соответственно, что при подсчете отношения рисков (ОР) для этого показателя ($ОР = 0,83$; 95%-й ДИ: 0,57–1,21; $p\text{-value} = 0,34$) позволило авторам сделать вывод об отсутствии влияния хирургического доступа на отдаленные онкологические результаты.

1.5.2. Робот-ассистированные операции при раке желудка

В 2003 году Hashizume и соавт. сообщили о первом опыте робот-ассистированных операций при раннем раке желудка [165].

По мере накопления опыта, ряд авторов пришли к выводам, что использование роботизированных хирургических комплексов (РХК) при операциях по поводу РЖ, позволяет облегчить выполнение этапов реконструкции и лимфаденэктомии, а также обеспечивает безопасность и онкологическую радикальность вмешательств [272, 299, 325].

Более того, результаты первых мета-анализов, которые были опубликованы в начале 2010-х годов, продемонстрировали более низкую частоту осложнений и

кровотечений в группе роботизированного доступа по сравнению с лапароскопическим [167].

На сегодняшний день, не смотря на большое количество проведенных исследований, достоверно судить о безопасности и эффективности роботизированных операций при РЖ не совсем корректно, так как в актуальных РКИ и особенно мета-анализах обращает на себя чрезвычайно большая разнородность групп пациентов и критериев их оценки [301].

Если рассматривать по отдельности традиционные показатели оценки хирургической и онкологической эффективности хирургических вмешательств, то можно обнаружить ряд интересных особенностей. Так, например, в подавляющем большинстве мета-анализов и РКИ продолжительность РА операций была ожидаемо больше по сравнению с лапароскопическими, что обусловлено дополнительным временем на подключение и отключение роботической консоли пациента, которое в среднем занимает около 30 дополнительных минут [95, 294, 301].

Кроме того, на время выполнения операции существенно влияет опыт хирурга: Eom B. W. и соавт. выявили, что время выполнения РА операций по поводу РЖ значительно сокращается после прохождения кривой обучения в 15 операций [115].

Hyung W. J. и соавт. в своей работе отметили, сокращение среднего времени продолжительности вмешательства с 233 до 219 минут после выполнения хирургом 100 операций [223].

Собственный опыт и субъективные ощущения подтверждают результаты наших зарубежных коллег.

По результатам мета-анализа, в который суммарно вошли 3503 пациента, проведенного Duan и соавт., больные после робот-ассистированных операций по поводу РЖ значительно раньше, по сравнению с перенесшими лапароскопические операции, начинали пероральный прием пищи ($p < 0,001$) [296].

Следует отметить, что данные о меньшей частоте развития интраоперационных кровотечений и более длительном времени продолжительности операции при роботизированном подходе зачастую не являются статистически значимыми.

РА операции являются технически более прецизионными, за счёт десятикратно увеличенной 3D-визуализации операционного поля, что позволяет хирургу четко видеть и работать с мельчайшими анатомическими структурами, такими, например, как кровеносные и лимфатические сосуды, лимфатические узлы и желчевыводящие протоки. Кроме того, манипуляторы РХК неоспоримо более стабильны, чем руки хирурга, и не подвержены усталости опорно-двигательного аппарата с развитием физиологического тремора [95].

Указанные выше преимущества РХК позволяют снизить интраоперационную кровопотерю за счет более точной работы с тканями [69].

При сравнении результатов послеоперационных осложнений, смертности и «чистоты» краёв резекции в крупных мета-анализов не было выявлено статистически-достоверной разницы между лапароскопическими и РА операциями, выполненными по поводу РЖ [59, 101, 356].

Однако справедливо будет отметить, что были исследования, где в абсолютных значениях число послеоперационных осложнений было выше в группах больных, где использовали РХК, однако вероятно это было связано с прохождением кривой обучения консольными хирургами и в дальнейшем эта разница нивелировалась [113, 294, 300].

Также стоит отметить, что в некоторых исследованиях наблюдали более высокую частоту несостоятельности анастомозов при выполнении РА вмешательств, однако эти результаты были статистически не значимы, и в более поздних работах, подобных тенденций не отмечается [135, 178, 231].

В противоположность вышесказанному практически во всех исследованиях в группах с применением РХК, время пребывания в стационаре и начало перорального приема пищи было статистически значимо меньше, по сравнению с лапароскопическими операциями [101, 299, 356].

Важным прогностическим фактором с точки зрения оценки онкологических результатов хирургического вмешательства является количество удаленных лимфатических узлов: в большинстве исследований число удалённых лимфоузлов, в ходе РА операций, было статистически-значимо больше, чем при лапароскопических вмешательствах [294, 296, 299].

В нескольких работах, даже обозначены, конкретные группы регионарных лимфатических коллекторов: так количество удаленных ЛУ при использовании РХК было статистически значимо больше в группах вдоль селезеночных сосудов, воротах селезёнки и супрапанкреатических ЛУ [95, 294, 299].

Однако, очевидно, что объём лимфаденэктомии является стандартным вне зависимости от хирургического доступа. Можно сделать предположение, что традиционные прямые лапароскопические инструменты не всегда позволяют хирургам добраться до анатомически-сложно расположенных сосудов и групп ЛУ. Кроме того, такие общеизвестные преимущества РХК, как устранение тремора рук хирурга, стабильная экспозиция и трёхмерное изображение с высоким разрешением способствуют более прецизионной и тщательной работе хирурга [303].

Также следует отметить, что увеличение продолжительности операции при использовании РХК не привело к увеличению числа послеоперационных осложнений, количеству конверсий доступа и летальных исходов. Ряд авторов делает выводы о том, что РА операции являются более безопасными по сравнению с лапароскопическими, именно за счёт обозначенных выше технических преимуществ РХК [143, 301].

В мировой литературе можно встретить данные об экономической эффективности РА-операций при РЖ. Нуип МН и соавт. сообщают о том, что средняя стоимость РА резекции желудка составляет 3189 евро, а Chen К и соавт. обозначают сумму 3900 долларов США. Стоимость РА вмешательства получается значительно больше, чем лапароскопической; а Нуип МН и соавт. уточняют, что большая часть средств – порядка 2831 евро, расходуется на оплату расходных

компонентов с ограниченным числом использования и амортизацию использования самого РХК [336].

Исходя из этих данных, напрашивается вывод, что преимущества использования РХК приводят к неоправданным экономическим тратам. Однако если рассматривать, совокупность материальных затрат, связанных с госпитализацией, мы приходим к выводу, что более высокие операционные расходы в конечном итоге компенсируются сокращением дорогостоящего лечения возможных послеоперационных осложнений и времени пребывания больного в стационаре.

1.6. Методы восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта при операциях по поводу рака желудка

На сегодняшний день описано более 70 разных способов восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта после операций по поводу РЖ, которые применяются в хирургической практике с разной частотой [108, 214].

Однако и по сей день способ реконструкции в каждом конкретном случае остается выбором хирурга и в большей степени зависит от традиций или установок хирургической школы и/или клиники. Не существует единого «золотого стандарта» способа реконструкции ЖКТ при разных объемах операций по поводу РЖ, а попытки его найти и регламентировать вызывают жаркие споры в профильных хирургических сообществах.

1.6.1. Методы реконструкции после дистальной резекции желудка

Реконструкция пищеварительного тракта после дистальной резекции желудка (как и при других объемах резекции) представляет собой самый значимый для качества жизни пациента этап хирургической операции. Перед хирургом стоит задача

не просто механического восстановления непрерывности, но и создания новой, физиологически адекватной и полноценно функционирующей конструкции ЖКТ.

Все известные на сегодняшний день способы реконструкции после дистальной резекции желудка можно разделить на 2 принципиально разные группы [7].

Первую группу составляют операции, в основе реконструктивного этапа которых лежат принципы восстановления гастродуоденального пассажа. Наиболее известная из них – модификация Бильрот I, предложенная автором в 1881 году в ходе выполнения первой в мире успешной резекции желудка [17].

Вторую группу операций составляют операции с формированием обходного анастомоза и односторонним исключением из пассажа двенадцатиперстной кишки. Наиболее известные и активно применяющиеся в настоящее время из них – это модификация Бильрот II и ее варианты, а также способ по Ру [304].

Способ реконструкции по Бильрот I предполагает собой формирование прямого гастродуоденального анастомоза, что позволяет восстановить естественный пассаж пищи по двенадцатиперстной кишке. Ряд авторов считают, что это позволяет улучшить функциональные результаты и обеспечивают высокое качество жизни пациентов в отдаленном периоде [13]. Так, коллектив авторов под руководством А. Ф. Черноусова на основании проведенного исследования отмечает преимущества способа Бильрот I над Бильрот II в виде улучшения непосредственных результатов лечения, уменьшения болевого синдрома, более раннего восстановления перистальтики ЖКТ [53].

Кроме того, было убедительно продемонстрировано, что исключение двенадцатиперстной кишки из процесса непосредственного пищеварения грубо нарушает нейрогуморальные рефлексy, обеспечивающие синхронную работу поджелудочной железы и желчевыводящих путей [41].

Таким образом, большая физиологичность данного способа реконструкции признается многими авторами [13, 53].

Вместе с тем многие авторы сомневаются в онкологической адекватности операции с таким способом реконструкции и безопасности прямого гастродуоденоанастомоза при дистальном РЖ [10, 55, 56].

Еще в 1979 году А. А. Русанов считал, что, выполняя данную модификацию реконструкции, хирург невольно ограничивает себя в объеме резекции, что может отрицательно отразиться на отдаленных результатах [34]. В настоящее время рядом исследований было продемонстрировано, что реконструкция по способу Бильрот-I при соблюдении онкологических принципов обеспечивает такие же отдаленные онкологические результаты, как и другие модификации [45, 65].

Другая модификация, также выполненная Т. Бильротом в 1885 году и получившая его имя, предполагает формирование обходного (без пассажа по двенадцатиперстной кишке) гастроеюеноанастомоза в сочетании с ушиванием культи ДПК. Появившись, как способ обеспечить обходной путь для пассажа химуса при опухолевом стенозе (операция была предложена Вельфлером в 1881 году), данная модификация была затем применена в сочетании с успешной резекцией желудка с опухолью и прочно вошла в арсенал хирургов [7].

Многие авторы отдают предпочтение данной модификации реконструкции в связи с большей уверенностью в радикальности операции, и технической простотой в сравнении с методикой Бильрот I [10, 20].

Однако существуют исследования, свидетельствующие о большем риске пострезекционных осложнений у больных, которым была выполнена модификация Бильрот II [54].

На основании имеющихся в научной литературе данных, наиболее целесообразным выглядит дифференцированный подход к выбору способа реконструкции. Противопоказаниями к модификации Бильрот I являются опухолевая инфильтрация привратника и луковицы ДПК, их рубцовая деформация и выраженный дуоденостаз, диагностированный на дооперационном этапе [53, 54].

Функциональные недостатки способа Бильрот 2 привели к поиску альтернативных способов и появлению большого количества его модификаций. Наиболее успешным и зарекомендовавшим себя во времени стал способ по Ру,

который предполагает формирование при помощи рассечения и энтеро-энтеростомии Y-образной петли тонкой кишки, использующейся в качестве отводящей при гастроэнтеростомии. Наличие при данном способе двух функционально разных петель тонкой кишки – «билиарной» и «алиментарной» приводят, по мнению многих авторов, к профилактике рефлюкс-гастрита и снижает риск рака культи желудка [52].

Вместе с этим, удовлетворительные функциональные результаты и возможность не ограничивать уровень резекции и лимфаденэктомии при местно-распространенном РЖ сделали модификацию Ру основной во многих клиниках Европы и Восточной Азии [84].

Takiguchi S. и соавторы провели сравнительное исследование, направленное на изучение качества жизни 327 пациентов, перенесших дистальную резекцию желудка по поводу рака с реконструкцией по типу Бильрот I или по типу Ру [58].

Данные анкеты-опросника EORTIC QLQ-C30 были следующими: показатели общего состояния здоровья и 5 функциональных шкал были одинаковыми для обеих изучаемых групп (p -value $> 0,05$ для каждой из шкал). Шкала симптомов одышки показала лучшие результаты для реконструкции по Ру ($8,6 \pm 16,3$ против $13,6 \pm 17,9$; p -value = 0,02). Симптомы рефлюкса были значимо хуже для модификации Бильрот-I, чем для способа Ру ($0,7 \pm 0,6$ против $0,5 \pm 0,6$, $p = 0,01$) [58].

Таким образом, авторы исследования пришли к выводу об одинаковой эффективности обеих методик и некоторых преимуществах способа Ру.

В одном из самых крупных систематических обзоров, посвященных вопросу реконструктивного этапа после дистальной резекции желудка было включено 8 РКИ с общим числом больных равным 942 [304].

В одно исследование были включены как больные РЖ, так и пациенты с доброкачественными заболеваниями (язвенная болезнь желудка). На основании полученных данных было продемонстрировано отсутствие статистически значимой разницы в непосредственных результатах между реконструкцией Бильрот I и Ру (стандартизованная средняя разница 0,04; 95%-й ДИ [-0,11; 0,18]; $I^2 = 0\%$; 6 исследований; 695 участников). Реконструкция по Бильрот I может сократить длительность госпитализации (отношение рисков [OR] 0,96; 95%-й ДИ

[0,16; 1,76]; $I^2 = 56\%$; 7 исследований; 894 участника) за счет снижения уровня послеоперационных осложнений (ОР 1,47; 95%-й ДИ [1,02; 2,11]; $I^2 = 0\%$; 7 исследований; 891 участник). Корреляции между способом реконструкции и частотой несостоятельности анастомоза выявлено не было (ОР 0,63; 95%-й ДИ [0,16; 2,53]; $I^2 = 0\%$; 5 исследований; 711 участников). Полученные данные в отдаленном периоде свидетельствуют о том, что реконструкции Бильрот I и Ру значительно не различаются между собой в показателях динамики потери массы тела (средняя разница составила 0,41\$ 95%-й ДИ [-0,77; 1,59]; $I^2 = 0\%$; 4 исследования; 541 участник), однако реконструкция по Ру характеризуется снижением частоты желчного рефлюкса по сравнению с реконструкцией Бильрот-I (ОР 0,40; 95%-й ДИ [0,25; 0,63]; $I^2 = 22\%$; 4 исследования; 399 участников). Авторы систематического обзора приходят к выводу об отсутствии значимой разницы в исследованных показателях и возможности использования обеих методик.

1.6.2. Методы реконструкции после проксимальной резекции желудка

Проксимальная резекция желудка (ПРЖ) является методом выбора в хирургическом лечении начальных форма рака кардии, субкардии, дна желудка, а также – ряда доброкачественных заболеваний [43].

Реконструктивный этап проксимальной резекции желудка предполагает восстановление непрерывности ЖКТ с восстановлением пассажа по двенадцатиперстной кишке. По данным мировой литературы известно несколько основных типов реконструкций при ПРЖ: прямой эзофагогастроанастомоз (с клапанными вариантами его формирования), реконструкция типа «двойного пути», интерпозиция тонкой кишки (с возможным формированием резервуара) [42].

Формирование прямого эзофагогастроанастомоза выглядит привлекательным вариантом с точки зрения технической простоты и надежности данного вида реконструкции. Однако в ряде научных работ последних лет было

убедительно продемонстрировано, что до 18,6% пациентов в отдаленном периоде страдают рефлюкс-эзофагитом (РЭ), а 10,6% пациентов развивается стриктура анастомоза [112, 288]. Авторы исследований отмечают, что причиной развития этих осложнений является агрессивное воздействие желудочного содержимого на слизистую пищевода в отсутствии естественных клапанных и защитных механизмов [287].

Как способ восстановить утраченную функцию нижнего пищеводного сфинктера появились многочисленные «клапанные» варианты формирования ЭГА. Один из вариантов представили Г. К. Жерлов и соавторы, предложив формировать инвагинационный клапан из подслизисто-слизистого слоя пищевода и желудка [31].

Г. Ц. Дамбаев и соавторы предложили свой вариант клапанного ЭГА, который применили у 76 больных местно-распространенным РЖ [5]. По данным авторов применение данной методики позволило снизить уровень серьезных послеоперационных осложнений и послеоперационную летальность. В отдаленном периоде функциональные результаты были значительно лучше показателей группы «традиционного» ЭГА.

Одним из современных вариантов клапанного ЭГА, применяемого в зарубежных клиниках, является методика «двойного лоскута» («double flap») [42].

Так, авторы из Японии провели ретроспективное исследование, в которое были включены 44 пациента, которым выполнили ПРЖ и формирование ЭГА с применением новой методики «двойного лоскута» [309].

Среднее время операции составило 275 минут, средняя кровопотеря – 12,5 мл. Результаты рентгенографии в послеоперационном периоде свидетельствуют, что во всех наблюдениях отсутствовал рефлюкс контрастного препарата в пищевод в положении Тренделенбурга (30 градусов). Кроме того, ни у одного из пациентов не наблюдалось послеоперационных симптомов гастроэзофагеального рефлюкса в течение 6-месячного периода наблюдения. В исследуемой группе не было диагностировано несостоятельности анастомоза, а также других значимых послеоперационных осложнений. По мнению авторов, этот

метод реконструкции позволил создать идеальную форму пищеводно-желудочного перехода, которая функционально напоминало исходную кардию.

В серии работ, посвященных анализу результатов лечения пациентов с применением этого метода реконструкции, были получены обнадеживающие данные: частота РЭ у пациентов в отдаленном периоде составил 8,9%, частота развития стриктур анастомоза – 5,5% [203, 204].

Другим способом улучшить функциональные результаты пациентов, перенесших ПРЖ стало применение различных вариантов кишечной пластики, когда выполняется интерпозиция сегмента тонкой кишки между пищеводом и дистальной частью желудка. Внедрению в клиническую практику в отечественной хирургии способствовали работы П. А. Куприянова и Е. И. Захарова [6, 14].

В 1955 году американские хирурги К. А. Merendino и D. Н. Dillard продемонстрировали первые результаты реконструкций после ПРЖ с интерпозицией тонкой кишки, выполненных в эксперименте на животных. В дальнейшем эта операция заняла место в арсенале многих хирургических клиник при операциях на кардиальном отделе желудка, в том числе и с применением эндовидеохирургических технологий [278].

Вместе с этим анализ современных результатов применения этого способа реконструкции может вызвать неоднозначное отношение к его применению. По данным авторов, проанализировавших серию работ, посвященных этому вопросу, уровень послеоперационных осложнений был следующим: парез культи желудка был диагностирован у 51,9% больных, РЭ – у 15,5% пациентов, стриктура и несостоятельность анастомоза – у 9,5% и 4,1% пациентов соответственно [42].

Одним из наиболее перспективных вариантов реконструкции после ПРЖ в настоящее время считается методика «двойного тракта», при которой формируются 3 анастомоза: эзофагоеюноанастомоз, еюногастроанастомоз и еюноеюноанастомоз (Рисунок 1) [282].

Таким образом, сформированная петля тощей кишки по Ру используется в качестве интерпозированного сегмента, что приводит к появлению двух вариантов

прохождения пассажа пищи: через двенадцатиперстную кишку и по «алиментарной» петле.

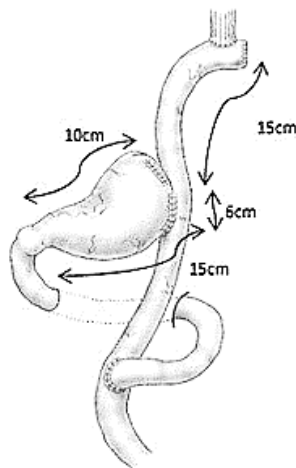


Рисунок 1 – Схема реконструкции «двойного тракта» после проксимальной резекции желудка

Авторами из Китая был опубликован крупнейший мета-анализ, включивший 11 современных исследований и суммарно 1154 пациента, которым была выполнена ПРЖ с реконструкцией «двойного тракта» (основная группа) или ГЭ с реконструкцией по Ру (контрольная группа) [90].

Результаты статистической обработки суммарных результатов показали, что длительность операции при ГЭ значимо меньше, чем при ПРЖ с реконструкцией «двойного тракта» ($p\text{-value} = 0,04$). Вместе с этим было продемонстрировано, что уровень гемоглобина в отдаленном периоде был значимо выше в основной группе ($p\text{-value} = 0,04$), а необходимость приема витамина В12 – в контрольной группе ($p\text{-value} < 0,00001$). В анализируемых группах не было выявлено статистически значимой разницы в уровне ранних и поздних осложнений ($p\text{-value} = 0,50$; $p\text{-value} = 0,27$, соответственно). На основании полученных данных, авторы делают вывод о предпочтительности ПРЖ с реконструкцией «двойного тракта» перед ГЭ при отсутствии противопоказаний со стороны местного статуса опухолевого процесса.

Наиболее частым осложнением этого способа реконструкции, как и при применении методики Merendino–Dilard, является парез культи желудка, который может быть диагностирован у 39,6% больных [153].

Однако в отличие от способа с изолированной интерпозицией тощей кишки, в данном случае для пассажа пищи существует еще один («запасной») путь по Ру-петле, что функционально более выгодно для пациента.

1.6.3. Методы реконструкции после гастрэктомии

В настоящее время известно около 70 различных вариантов выполнения реконструктивного этапа в ходе гастрэктомии [26, 27].

Такое разнообразие свидетельствует об отсутствии единого «золотого стандарта» и наличия как недостатков, так и преимуществ у каждой из существующих методик. Принципиально, как и при дистальной резекции желудка, можно выделить 2 группы: с сохранением пассажа по двенадцатиперстной кишке и с ее односторонним исключением. В каждой из этих групп существуют так называемые «резервуарные» методики, которые появились с целью замещения этой функции после гастрэктомии [44].

Наибольшую распространённость в мире получили методики, в ходе которых формируется эзофагоюноанастомоз, двенадцатиперстная кишка «выключается» из пассажа пищи и служит лишь «проводником» панкреатического сока и желчи. Одним из таких вариантов без формирования резервуара является способ по Ру, предложенный автором в 1893 г. [52].

По аналогии с применением при дистальной резекции желудка этот способ позволяет предотвратить рефлюкс желчи в пищевод, а также обеспечивает техническую возможность трансабдоминального формирования анастомоза в средостении [189].

В некоторых клиниках Европы частота использования этой реконструктивной методики достигает до 90% [185].

Удобство применения Ру-петли заключается еще и в возможности дополнять ее формированием резервуара из тонкой кишки. Один из наиболее известных резервуарных способов реконструкции на Ру-петле – это операция Hunt–Rodino, результаты которой впервые были опубликованы в 1952 г. Резервуаром при данной

методике являются сдвоенные и анастомозированные между собой («бок-в-бок») два колена отводящей кишки [302].

Другим способом этой группы является формирование эзофагоеюноанастомоза с длинной петлей тощей кишки («бублик» или «омега») в сочетании с Брауновским межкишечным соустьем. Сторонники этого метода заявляют о его технической простоте и воспроизводимости. Однако анализ отдаленных результатов свидетельствует о возможности развития рефлюкс-эзофагита у 85% пациентов [354].

Кроме того, при данном способе реконструкции из пищеварения выключается около 40–50 см проксимальных отделов тощей кишки, что негативно сказывается на всасывании многих макро- и микронутриентов. Как способ борьбы с билиарным рефлюкс-эзофагитом были предложены различные модификации эзофагоеюноанастомоза, сопряженные с формированием антирефлюксных клапанов и механизмов. Несмотря на удовлетворительные функциональные результаты в когортах пациентов, анализируемых авторами, данные методики не получили широкого распространения в виду их низкой эффективной воспроизводимости.

Комбинированный способ, объединяющий реконструкцию по Ру и петлевую эзофагоеюностомию, получил название в зарубежной литературе «uncut-Roux», что дословно можно перевести как «нерассеченый Ру». Данная операция – это петлевой метод реконструкции с перевязкой (или прошиванием без пересечения) приводящей петли выше межкишечного анастомоза [227].

По данным группы авторов из Китая этот способ реконструкции имеет ряд преимуществ над традиционной методикой по Ру [343].

Авторы изучили непосредственные и отдаленные результаты лечения больных РЖ, у которых в качестве реконструктивного этапа после ГЭ были использованы: традиционная методика Ру (основная, $n = 41$) и так называемый способ «uncut-Roux» (контрольная, $n = 45$). Время формирования анастомоза, объем кровопотери, длительность ИВЛ, время до начала приема жидкой пищи и сроки госпитализации в контрольной группе были ниже, чем основной (p -value

$< 0,05$). При этом частота ранних и поздних послеоперационных осложнений в основной группе была статистически значимо выше, чем в контрольной ($p\text{-value} < 0,05$). Снижение уровней общего белка, альбумина и гемоглобина через 6 месяцев после операции в группе «uncut-Roux» было менее выражено, чем в группе традиционного способа Ру ($p\text{-value} < 0,05$). При этом статистически значимой разницы в уровнях этих показателей через год не наблюдалось ($p\text{-value} > 0,05$). Показатели качества жизни через 6 и 12 месяцев после операции были значимо лучше в контрольной группе ($p\text{-value} < 0,05$). Столь показательные результаты авторы объясняют тем, что при данном способе реконструкции не пересекается брыжейка тонкой кишки и не нарушаются целостность нервных волокон, отвечающих за моторику кишечника. На основании полученных данных метод «uncut-Roux» рекомендуется в качестве основного при выполнении реконструктивного этапа ГЭ.

Особое место среди реконструктивных методик после ГЭ занимают способы, сопряженные с восстановлением пассажа по ДПК. Наиболее изученным среди них является интерпозиция тощей кишки (ИТК). В зарубежной литературе одним из первых этот метод описал японский хирург Сео (Seo) в 1942 году, однако широкую известность эта операция получила в 1951 году благодаря Лонгмайеру (Longmire) [311].

В нашей стране в 1924 году П. А. Куприянов первым опубликовал данные о разработанном им в эксперименте методе пластики удаленного желудка с применением тонкой кишки [12, 26].

В 1938 году профессор Е. И. Захаров на заседании хирургического общества имени Н. И. Пирогова в Ленинграде впервые в России доложил о разработанном на животных и успешно примененном у двух пациентов методе еюногастропластики (ЕГП). Несмотря на критическое отношение ряда ведущих хирургов, Е. И. Захаров развивал и совершенствовал методику ЕГП, что позволило к 1960-м годам проанализировать результаты уже более 200 подобных операций (Рисунок 2). В настоящее время методика ЕГП переживает в определенной степени

«возрождение» и повышенное внимание ряда исследователей как в России, так и за рубежом.



Рисунок 2 – Схема реконструкции по Захарову-Лонгмайеру (еюногастропластика) после гастрэктомии

Так, в 2015 году, обладая опытом более 75 операций с применением ЕГП после ГЭ, Д. В. Ручкин и соавт. опубликовали данные своего исследования. Авторы провели сравнительный анализ ЕГП и реконструкции по Ру, включив в каждую из групп 30 больных РЖ [35].

В группе применения ЕГП диагностировали 6,7% осложнений против 20% в группе реконструкции по Ру, и 0% несостоятельности пищевода против 3,3% соответственно. Кровопотеря и время операции при ЕГП и операции Ру были $528 \pm 61,0$; $507 \pm 71,2$ мл и $272 \pm 14,3$ мин; $286 \pm 11,4$ мин соответственно. В отдаленном периоде в контрольной группе по сравнению с основной число больных со стабильным индексом массы тела или его положительной динамикой составило 52,9 и 81,8%, с демпинг-синдромом – 47,1 и 9,1%, с диареей – 35,3 и 4,5%. Показатель хорошего самочувствия больных основной группы составил 68,2%, контрольной группы – 17,6% ($p < 0,05$). На основании полученных данных, авторы стали выполнять ЕГП в качестве рутинного способа реконструкции.

Yu. S. Yang и соавт. в 2013 году опубликовали мета-анализ, включавший 9 РКИ и 642 пациента, в котором проводился сравнительный анализ методов реконструкций после ГЭ с сохранением и без сохранения пассажа по ДПК [277].

Полученные результаты продемонстрировали, что интра- и постоперационная смертность, и число осложнений существенно не различались. Длительность операции была значимо больше в группе с сохранением пассажа по ДПК. Однако в группе с сохранением проходимости по ДПК у больных отмечали более высокие показатели массы тела, уровень сывороточного железа и гемоглобина в течение первых 6 месяцев после операции. В течение последующих 2 лет наблюдения не было выявлено статистически значимой разницы в развитии постгастрэктомического синдрома и показателей качества жизни в обеих группах.

В другом мета-анализе, проведенном в 2015 году Kai-Xi Fan и соавт., который был основан на результатах лечения 762 пациентов, перенесших ГЭ с двумя вариантами реконструкции (ЕГП и реконструкция по Ру) были сделаны выводы, что ЕГП сопровождалась меньшим количеством послеоперационных осложнений, кроме того, ее выполнение существенно улучшает качество жизни пациентов [253].

По данным авторов применение ЕГП позволяет снизить частоту возникновения демпинг-синдрома ($OR = 0,18$; 95%-й ДИ $[0,10; 0,31]$; $P < 0,001$) и степень послеоперационной потери веса [95%-й ДИ $[-3,19; -1,75]$; $P < 0,001$], а также повысить прогностический нутритивный индекс [средневзвешенная разница в весе = $6,02$; 95%-й ДИ $[1,82; 10,22]$; $P < 0,001$]. Вместе с этим авторами исследования не было отмечено статистически значимой разницы во времени операции, периоде пребывания в стационаре и развитии рефлюкс-эзофагита.

X. Ding и соавт. проанализировали результаты применения ЕГП у 71 пациента после ГЭ, сравнив их с данными 79 больных, перенесших традиционную реконструкцию по Ру [154].

Среди пациентов после ЕГП исследователи отмечали значительно меньшее снижение массы тела в период от 3 до 12 месяцев после операции ($p = 0,01-0,041$),

а также наблюдали более высокие уровни гемоглобина ($p = 0,004$) и белка крови ($p = 0,002$). В группе ЕГП отмечали достоверно более низкую частоту развития рефлюкс-эзофагита и демпинг синдрома.

Еще одним способом реконструкции с сохранением пассажа по ДПК после ГЭ является методика «двойного тракта», которая впервые была выполнена японскими хирургами Каджитани (Kajitani) и Сато (Sato) в 1965 году [195].

По аналогии с этим видом реконструкции при ПРЖ последовательно выполняются 3 анастомоза: эзофагоеюноанастомоз, еюнодуоденоанастомоз, еюноеюноанастомоз.

Длительное время эта операция носила спорадический характер, что не позволяло сформировать когорту пациентов для адекватного анализа ее результатов. Наибольшее количество наблюдений опубликовали авторы из Бразилии, которые в свой систематический обзор включили суммарно 209 пациентов [75]. По данным коллег данная реконструкция в сравнении с методикой Ру позволила увеличить объем принимаемой пищи в отдаленном периоде, а также уменьшить темп потери массы тела.

Авторы из Китая опубликовали результаты своего исследования, в которое было включено 77 пациентов, перенесших ГЭ [107]. В группу традиционной реконструкции по Ру вошли 42 пациента (основная), в группу реконструкции по типу «двойного тракта» вошли 35 пациентов (контрольная). Время операции в контрольной группе было статистически значимо больше, чем в основной – $307,58 \pm 65,14$ минут против $272,45 \pm 62,09$ минут ($p\text{-value} = 0,016$). Первый прием жидкой пищи пациенты контрольной группы начинали раньше, чем в основной ($p\text{-value} = 0,033$), а частота изжоги у данных пациентов была значимо ниже ($p\text{-value} = 0,038$). В отдаленном периоде статистически значимой разницы в степени потери массы тела, уровне гемоглобина и альбумина выявлено не было, однако качество жизни пациентов группы «двойного тракта» было лучше ($p\text{-value} = 0,031$).

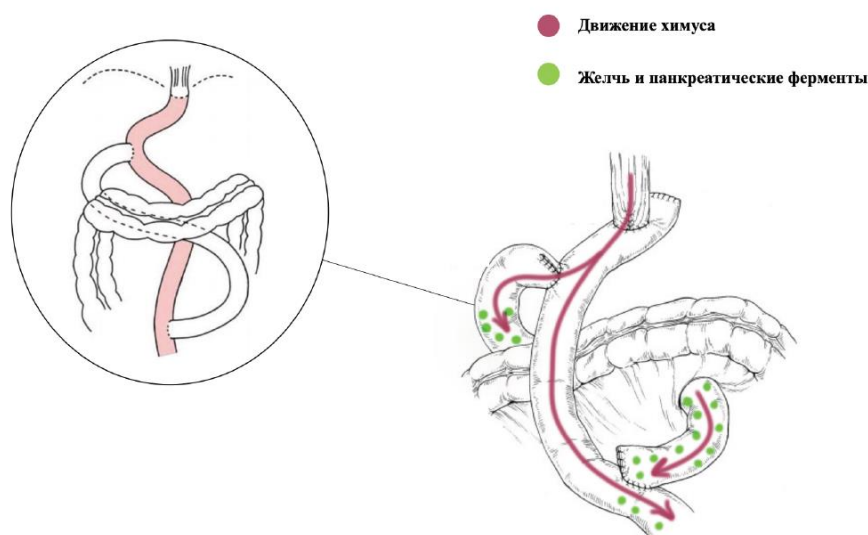


Рисунок 3 – Схема реконструкции типа «двойной тракт» после гастрэктомии

Таким образом, анализируя вышеупомянутые исследования, стоит отметить, что реконструктивный этап с восстановлением пассажа пищи по двенадцатиперстной кишке выглядит функционально более выгодным при любом объеме резекционного вмешательства.

Результаты большинства работ, в которых авторы анализировали непосредственные и отдаленные результаты различных способов реконструкции свидетельствует о более высоких функциональных результатах и лучшем качестве жизни пациентов с применением данных методик [35, 90, 154, 253, 277].

1.7. Возможности интраоперационной флуоресцентной навигации индоцианином зелёным в хирургии рака желудка

Индоцианин зеленый (ИЗ) – это нетоксичное контрастное вещество, молекулы которого при возбуждении ближним инфракрасным светом (750–810 нм) вызывают усиленную инфракрасную флуоресценцию, проще говоря – свечение, которое можно регистрировать в режиме реального времени и отображать на мониторе с наложением на привычное изображение операционного поля [286].

Длины волн инфракрасного излучения (700–900 нм) обладают высокой проникающей способностью в ткани (на глубину до нескольких сантиметров), а

автофлуоресценция биологических тканей, возбуждаемая инфракрасным излучением, довольно низкая и, таким образом, обеспечивает достаточный контраст для визуализации [243].

По сравнению с другими биологическими красителями или видимой флуоресценцией, ИЗ обладает лучшим проникновением в ткани, более широким динамическим диапазоном, а также минимальной фоновой флуоресценцией из-за меньшего рассеяния, что гарантирует отсутствие помех в поле зрения хирурга [341].

Развитие технологий, используемых в эндовидеохирургическом оборудовании и роботизированных хирургических комплексах, позволило интегрировать в них приборы, обеспечивающие режим флуоресценции [228].

Таким образом, в настоящее время у хирургов появилась возможность интраоперационной навигации, которая даёт дополнительную информацию о локализации и границах опухоли, позволяет создавать карту регионарных лимфатических узлов и выявлять сигнальный лимфатический узел, а также оценивать адекватность кровоснабжения анастомозируемых тканей [228].

За счет перечисленных выше преимуществ операции становятся более безопасными и надежными для пациента [228].

1.7.1. Маркировка границ опухоли

За время эволюции и становления хирургии рака желудка было предложено много различных способов маркировки опухоли, которые стали особенно актуальными в эру миниинвазивной хирургии: эндоскопический таутаж различными красителями и аутологичной кровью, интраоперационное лапароскопическое ультразвуковое исследование, предоперационная трёхмерная реконструкция на основе данных МСКТ, разметка опухоли магнитными клипсами и даже радиочастотная детекция [62, 139, 187, 246, 248, 285].

В первую очередь метод актуален при раннем раке с целью интраоперационного определения границ опухоли для определения краёв резекции и выбора оптимального объёма резекции органа [105].

Некоторые из этих способов ушли в историю, а другие успешно применяются по сей день [193].

Первым предложенным методом маркировки опухоли был татуаж, или, другими словами, инъекция различных красителей, таких, как метиленовый синий, индигокармин, изосульфат синий и др. в ходе эндоскопического исследования перед операцией [193].

Маркировку опухоли лучше производить накануне операции для того, чтобы газ, оставшийся после эндоскопии, успел полностью уйти из кишечника, и его избыточная пневматизация не мешала в ходе лапароскопической операций. Однако из всех красителей только индоцианин зелёный и индийские чернила (Indian ink) сохраняются в организме в течение 24 часов [193].

В настоящее время маркировка опухоли ИЗ с интраоперационной флуоресцентной навигацией в миниинвазивной хирургии РЖ стала фактически рутинной процедурой в азиатском регионе [275].

Nakanishi K. и соавт. использовали этот метод для определения линии резекции у шести пациентов, в ходе робот-ассистированной дистальной резекции желудка при раннем раке (cT1) [275].

За один день до операции раствор ИЗ при эндоскопическом исследовании вводили в подслизистый слой желудка в одной точке на расстоянии 1 см проксимальнее края опухоли. Операцию выполняли с применением РХК «daVinci Xi», оснащенной системой флуоресцентной визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне (Firefly®). Диаметр флуоресцентного сигнала во время резекции желудка составил приблизительно 2 см. Линия резекции была определена по внешнему краю флуоресцентного сигнала, что обеспечило свободный от опухоли край в ≥ 2 см. Во всех случаях были успешно зафиксированы флуоресцентные сигналы. Более того, во всех случаях был достигнут необходимый R0 хирургический край в 2 см.

Nagano S. и соавт. доложили о применении аналогичной методики визуализации опухоли и определения краев резекции у пациента с опухолью желудка, локализовавшейся на 4 см ниже кардии по малой кривизне cT1bN0M0. Использование технологии позволило хирургам четко визуализировать опухоль и провести дистальную субтотальную R0-резекцию желудка [236].

Otogi T. и соавт. провели исследование, в которое вошли 130 больных проксимальным РЖ и КЭР. Авторы также накануне операции маркировали края опухоли введением ИЗ в 4 крайних точках в ходе эндоскопического исследования [283]. Во всех наблюдениях авторам удалось интраоперационно визуализировать границы опухоли и получить «чистые» края резекции. Нежелательных явлений, связанных с эндоскопическим введением ИЗ, не было.

Ещё в одной работе Yoon B. W. и коллеги, изучив результаты выполнения дистальной резекции желудка 93 пациентам, пришли к выводу, что маркировка опухоли ИЗ не только помогает в определении проксимальной линии резекции, но и статистически значимо уменьшает время самой операции [362].

С нашей точки зрения, немаловажным преимуществом описанного выше метода, является то, что помимо оценки границ самой опухоли препарат распространяется по регионарным лимфатическим узлам, обеспечивая дополнительную навигацию на этапе лимфаденэктомии.

1.7.2. Маркировка регионарных лимфатических узлов

В настоящее время существует два основных направления использования флуоресцентной лимфографии индоцианином зелёным (ФЛ ИЗ): выявление и маркировка сигнального лимфатического узла (СЛУ) и обеспечение прецизионной лимфаденэктомии [139].

Концепция сигнального лимфатического узла при онкологических заболеваниях была предложена Cabanas R. M. в 1977 г., который первым выдвинул гипотезу о том, что метастазирование опухолевых клеток осуществляется

последовательно от первичного очага опухоли к ближайшему коллектору лимфодренажной системы [88].

В 1990-х годах Японские коллеги решили адаптировать эту концепцию применительно к РЖ. Miwa K. и соавт., проанализировав собственные результаты маркировки и биопсии СНЛ у 163 пациентов больных ранним РЖ в период с 1994 по 2000 гг., выяснили, что чувствительность и специфичность метода составили 91% и 100%. Авторы сделали выводы, что в случае отсутствия метастатического поражения СЛУ можно выполнять меньший объем резекции желудка и не выполнять регионарную лимфодиссекцию [237].

Ishizaki M. и соавт. выдвинули довольно смелое предположение о том, что при РЖ категории T1 и T2, объем лимфодиссекции D2 и D1 может являться избыточным и приводить не только к чрезмерной операционной травме и осложнениям, но и функциональным расстройствами культи желудка, в результате денервации оставшейся части органа [144].

В соответствии с концепцией СЛУ удаление определённой с помощью окрашенного или флуоресцирующего средства группы регионарных лимфатических узлов рассматривается, как метод более точной биопсии [216].

СЛУ определяются, как один или более ЛУ, в который осуществляется лимфоотток от первичной опухоли [360].

Ввиду того, что методика флуоресцентной лимфографии ИЗ хорошо себя зарекомендовала, именно она и стала новым методом выявления СЛУ при РЖ [245].

Обнаружение СЛУ с помощью ФЛ ИЗ позволило получить диагностическую точность 97,3% в T1 и 95,0% в T2 [39]. Сообщалось о высоких показателях выявления (более 90%) с хорошей чувствительностью, особенно у пациентов с РЖ сT1 [310].

В случае отсутствия опухолевых клеток в СЛУ в настоящее время есть рекомендации по выполнению так называемых «функциональных резекций» желудка с удалением лишь регионарных парагастральных ЛУ, таких как клиновидная резекция [222], сегментарная резекция [102], минимальная дистальная [216] или проксимальная резекция желудка [225].

В исследовании SENORITA (Sentinel Node ORiented Tailored Approach), проведенном в Южной Корее, были изучены патоморфологические и непосредственные хирургические результаты лапароскопических операций у больных ранним РЖ с выявлением СЛУ по сравнению со стандартной лапароскопической резекцией желудка с лимфаденэктомией – статистически значимой разницы в частоте и тяжести осложнений между двумя группами выявлено не было [205].

Отдаленные результаты ограниченной лимфаденэктомии у пациентов с негативными СЛУ были изучены в ходе II фазы исследования, где оценивали безопасность и целесообразность лапароскопической ограниченной резекции желудка без дальнейшей лимфодиссекции: 3-летняя безрецидивная и общая выживаемость в группе методики выявления СЛУ составили 96% и 98% соответственно; метод был признан эффективным [220].

Другое недавнее ретроспективное когортное исследование предоставило дополнительные доказательства, свидетельствующие о более высокой общей выживаемости – 96,8% и более низкой кумулятивной частоте рецидивов (0,43%) через 5 лет в группе с навигационной хирургией СЛУ, чем 91,3% и 1,30% в контрольной группе [216].

Также метод флуоресцентной лимфографии ИЗ позволяет увеличить количество удаляемых лимфатических узлов при радикальных операциях по поводу РЖ. Растущее число исследований продемонстрировало увеличение числа удаленных ЛУ с помощью методов ФЛ ИЗ по сравнению с традиционными методами [47, 74, 78, 133, 297, 342].

В работах не было зарегистрировано статистических различий между группами больных, у которых применяли и не применяли ФЛ ИЗ, с точки зрения ранних послеоперационных и отдаленных осложнений, связанных с введением ИЗ и/или инфракрасной визуализацией [297, 306].

Благодаря эффективной маркировке ЛУ ИЗ хирурги получали четкое представление о регионарной лимфатической системе и получали возможность

удалять дополнительные ЛУ без сопутствующих осложнений и даже с меньшей кровопотерей [344].

Так, было продемонстрировано, что у пациентов с использованием ФЛ ИЗ удалили значимо большее число ЛУ препилорической зоны [80].

Лимфаденэктомия в инфрапилорической зоне считалась сложной процедурой, ввиду сложного топографо-анатомического взаиморасположения кровеносных и лимфатических сосудов, а лимфаденэктомия в этой зоне является критически важной, ввиду частого метастазирования в супра- и инфрапилорические ЛУ при дистальном РЖ [92, 241].

Таким образом более тщательная лимфаденэктомия в этой области может улучшить прогноз выживаемости пациентов.

Также ФЛ ИЗ рассматривается как эффективный инструмент для визуализации ЛУ по ходу селезеночных сосудов и ворот селезенки с высокой прогностической ценностью, что помогает при принятии решения о необходимости их удаления [150].

Таким образом, результаты приведенных выше исследований указывают на то, что ФЛ ИЗ является ценным инструментом, облегчающим проведение лимфаденэктомии и позволяющим минимизировать повреждение окружающих анатомических структур.

Однако следует помнить, что ИЗ – это краситель, не обладающий тропностью к опухолевым клеткам, и нужно осторожно относиться к стремлению удалить все окрашенные ИЗ лимфатические узлы, поскольку избыточное расширение объёма лимфаденэктомии может стать результатом развития тяжелых интра- и послеоперационных осложнений [350].

Поэтому перспективными представляются методы, комбинирующие флуоресцентную визуализацию с веществами, обладающими тропностью к опухолевым клеткам и/или их рецепторам [188, 305].

1.7.3. Флуоресцентная ангиография как метод оценки адекватности кровоснабжения анастомозов

В отличие от хирургии колоректального рака и рака пищевода, где активно применяется флуоресцентная ангиография индоцианином зелёным (ФА ИЗ) для оценки кровоснабжения участков толстой кишки и желудочного трансплантата, лишь несколько исследований посвящены эффективности этого метода в оценке перфузии анастомоза в хирургии РЖ [46, 181, 257].

Так, в проспективном исследовании Nuh и соавт. исследовали роль ФА ИЗ в прогнозировании рисков несостоятельности анастомозов (НА) во время лапароскопических операций у больных РЖ [136].

В исследование вошли 30 пациентов: 26 выполнили дистальную резекцию желудка (20 реконструкций по Бильрот I и 6 по Бильрот II), 3 – гастрэктомию и одному – пилорус сохраняющую гастрэктомию. У всех исследованных пациентов интраоперационно было хорошее кровоснабжение тканей (розовый цвет ткани и адекватная пульсация сосудов), поэтому даже при неадекватной перфузии по данным ФА ИЗ операционная тактика не менялась. В послеоперационном периоде у одного пациента развилась НА; при анализе видео операции был выявлен очаговый дефект перфузии в режиме флуоресценции. И хотя исследование включало относительно небольшое число пациентов, авторы приходят к заключению об эффективности ФА ИЗ в оценке кровоснабжения анастомозов при операциях по поводу РЖ.

Mori и соавт. с помощью ФА ИЗ изучили перфузию анастомозов у больных РЖ и обнаружили, что разница во времени между появлением флуоресценции с обеих сторон анастомоза является независимым предиктором НА [244].

В проведенном исследовании несмотря на то, что, по субъективным оценкам хирургов, интраоперационно предпосылок для НА не было, в послеоперационном периоде она развилась у четырех пациентов (III или IV Clavien–Dindo). Многофакторный анализ показал, что разница во времени возникновения флуоресценции после инъекции ИЗ в проксимальной и дистальной частях

анастомоза является независимым предиктором несостоятельности (отношение шансов 35,361; 95%-й доверительный интервал 1,489–839,923; $p = 0,027$).

Для сравнения, по результатам мета-анализа, в котором оценивали эффективность ФА ИЗ в профилактике НА после операций по поводу рака пищевода, применение метода позволило снизить риски развития несостоятельности анастомоза на шее при операции типа McKeown на 69% [180].

Однако в мета-анализе, проведенном Casas и соавторами, использование ФА ИЗ не привело к снижению частоты несостоятельности внутриплевральных анастомозов при операциях типа Lewis [181].

Исходя из собственного опыта, хотим отметить, что ФА ИЗ безопасна и проста в применении и обладает большим потенциалом в профилактике НА в хирургии рака желудка и пищевода [46, 47].

1.8. Хирургическое лечения больных раком желудка с конкурирующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы

По данным мировой литературы, конкурирующие сердечно-сосудистые заболеваний встречаются у пациентов с онкологическим процессом примерно в 3,4–7% наблюдений. При этом от 1,9 до 4,2% пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении по поводу заболеваний сосудов сердца и/или сосудов, в анамнезе страдали злокачественными опухолями различной локализации [93].

Интересные данные представили коллеги, изучившие Новозеландский регистр онкологических пациентов: у 9,9% больных раком желудка встречаются болезни сердца, у 3,7% – заболевания клапанного аппарата, у 6,2% – цереброваскулярные, ХСН – 8,2%, инфаркт миокарда – 8,7%, заболевания периферических сосудов – 4,1% [170].

В США был проведен анализ 42813 пациентов, включенных в базу данных эпидемиологического надзора, эпидемиологии и конечным результатам, по данным которого было выявлено, что 5,7% пациентов страдающих РЖ умирают от сердечно-сосудистых заболеваний [98].

Более того, среди больных РЖ с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, значительно повышен уровень 5-летней смертности по сравнению с больными, у которых таковых нет: 31,9% против 20,9% [164].

С учетом того, что основными причинами смертности населения в мире являются как раз болезни сердечно-сосудистой системы, а также мировой тенденции выявления онкологических заболеваний на ранней стадии, когда прогноз выживаемости значительно более благоприятны, можно сделать предположение, что будет только увеличиваться количество коморбидных пациентов, у которых риски гибели от ССЗ будут выше, чем от онкологического процесса [291].

Поэтому проблема выработки чёткой стратегии оказания медицинской помощи пациентам, страдающим РЖ и конкурирующими ССЗ, требующим хирургического лечения, становится год от года всё более актуальной.

Стоит отметить, что дополнительным фактором риска смертности от ССЗ, является широкая распространенность схем химиотерапии РЖ с платиносодержащими препаратами, для которых была неоднократно доказана высокая кардиотоксичность [96].

Так, например, в исследовании Jin X и соавт. было выявлено 29,5% нежелательных явлений со стороны сердца при использовании 5-фторурацил химиотерапии: согласно версии СТСАЕ 5.0, у 26 (20,2%) пациентов была выявлена токсичность 1–2-й степени, а у 12 (9,3%) пациентов – токсичность 3–5-й степени, что повлияло на тактику дальнейшего ведения пациентов [176].

При этом единственным независимым фактором риска развития серьезных осложнений со стороны ССС было наличие заболеваний сердца в анамнезе (ОШ 4,108; 95%-й ДИ 2,778–6,074; $p < 0,001$). Таким образом, раннее выявление сердечно-сосудистых заболеваний и их своевременное оперативное вмешательство позволяют повысить переносимость комбинированного лечения РЖ, и за счёт этого повысить его эффективность.

На сегодня не существует клинических рекомендаций, определяющих тактику лечения больных РЖ и тяжёлыми ССЗ, а такие вопросы, как этапность

очередность операций остаются открытыми. Публикаций, в которых можно встретить обобщённые результаты лечения таких пациентов крайне мало. Большинство авторов ограничиваются лишь описаниями клинических наблюдений. Данный факт не позволяет делать однозначные выводы о необходимости выбора той или иной тактики лечения. Существуют единичные работы, демонстрирующие опыт отдельных групп исследователей.

Так, например, Жарков и соавт. описали опыт 16 одномоментных вмешательств по поводу сердечно-сосудистых заболеваний и рака желудка и пищевода [38]. Авторы заключают, что проведение одномоментных операций, в определённых клинических ситуациях, расширяет возможности выполнения радикальных вмешательств по поводу РЖ, и снизить частоту послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений.

Коллеги из Японии в 2014 году опубликовали опыт 15 симультанных вмешательств у больных злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта (11 наблюдений при раке желудка, 4 наблюдения при раке толстой кишки), сочетавшихся с ишемической болезнью ($n = 8$) и/или клапанного аппарата сердца ($n = 7$) сердца [319].

Интраоперационных осложнений во время симультанных операций не было. У 5 (33,3%) пациентов, возникли послеоперационные осложнения, 2 потребовались повторные оперативные вмешательства с целью остановки кровотечения, у 1 больного, страдавшего ХОБЛ был летальный исход в результате развития пневмонии, осложнившейся развитием дыхательной недостаточности. Отдельное внимание авторы уделили анализу послеоперационных инфекционных осложнений: так они не наблюдали раневой инфекции, медиастинита, механической инфекции клапанов ни в одном из наблюдений. Общая пятилетняя выживаемость составила 69,2%. Авторы приходят к выводам, что одномоментные операции можно безопасно выполнять определенной категории пациентов, в условиях многопрофильного стационара.

Среди отечественных исследователей Комаров Р. Н. и соавт. представили опыт одномоментных хирургических вмешательств по поводу злокачественного

новообразования желудка ($n = 8$) и пищевода ($n = 1$) и конкурирующих ССЗ [33, 39, 49, 51].

По поводу ССЗ пациентам выполняли АКШ/МКШ, коррекцию клапанных пороков, операции по поводу аневризмы брюшного отдела аорты и атеросклероза брахиоцефальных артерий. В послеоперационном периоде было зарегистрировано 2 летальных исхода, обусловленных развитием дыхательной недостаточности на фоне COVID-19-ассоциированной двусторонней полисегментарной пневмонии ($n = 1$) и развитием острого деструктивного панкреатита с последующей полиорганной недостаточностью ($n = 1$). Также 1 пациентке в связи с развитием дыхательной и почечной недостаточности потребовалось проведение продлённой ИВЛ и заместительной почечной терапии. При анализе отдаленных результатов (максимальный период наблюдения – 18 месяцев) сердечно-сосудистых осложнений выявлено не было, 1 пациент погиб через 14 месяцев после оперативного вмешательства в связи с прогрессией онкологического заболевания, ещё 1 больной через 6 месяцев после операции в связи с развитием COVID-19-ассоциированной двусторонней полисегментарной пневмонии.

С целью оценки безопасности симультанных оперативных вмешательств некоторые исследователи проводили сравнение больных, оперированных одновременно с пациентами без конкурирующих ССЗ.

Так, Zhang и соавт. представили опыт выполнения симультанных вмешательств у пациентов с ИБС и раком пищевода и/или КЭР [263].

В исследовании сравнивали непосредственные и отдаленные результаты лечения больных, прооперированных одновременно по поводу онкологического заболевания и ИБС, с пациентами, прооперированными только по поводу злокачественного процесса. Всем пациентам с ИБС было выполнено маммарокоронарное шунтирование на работающем сердце и субтотальную резекцию пищевода ($n = 22$), в группе сравнения пациентам выполняли только эзофагэктомию ($n = 44$). Авторы отметили увеличение времени оперативного вмешательства, кровопотери, необходимость продлённой ИВЛ, а также более длительный периода пребывания пациентов в стационаре в группе симультанных

вмешательств, что по их мнению было обусловлено большей операционной травмой. В обеих группах в послеоперационном периоде были зафиксированы только незначительные респираторные осложнения, поддающиеся консервативной терапии. В отдалённом периоде не было зафиксировано летальных исходов, связанных с ССЗ. Показатели 5-летней выживаемости в обеих группах были одинаковыми ($p > 0,05$).

Есть ряд отечественных работ из НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, в которых авторы проводят сравнительный анализ больных, оперированных этапно и одномоментно по поводу РЖ и ССЗ.

Давыдов М. И. и соавт. в 2013 году опубликовали опыт лечения 51 больного раком желудка с конкурирующим сердечно-сосудистым заболеванием. В исследовании провели сравнение результатов одномоментной ($n = 9$) и поэтапной тактики ведения больных ($n = 42$) [50].

При выполнении симультанных вмешательств не было зарегистрировано летальных исходов, интраоперационных и тяжелых послеоперационных осложнений. При выборе в пользу этапного оперативного лечения у 15% больных наблюдали тяжелые сердечно-сосудистые осложнения, которые в 5% наблюдений привели к летальному исходу. Однако исследователи не приводят степень статистической значимости, полученных ими результатов. Авторы заключают, что одномоментные вмешательства у больных РЖ и ССЗ позволяют избегать проблем, обусловленных кардиотоксичностью, при проведении адъювантной ХТ, а также повысить уровень 3–5-летней выживаемости.

В 2018 году тот же коллектив авторов опубликовал обобщённый опыт лечения 170 онкологических больных с конкурирующими ССЗ. В исследовании был проведен анализ непосредственных и отдаленных результатов одномоментного и этапного лечения больных злокачественным опухолью желудка, лёгких, толстой кишки и различными болезнями сердечно-сосудистой системы [4].

Группа больных была крайне неоднородной, что видимо не позволило авторам провести подгруппой анализ результатов. Также в исследование были

включены пациенты, которым выполняли эндоваскулярные оперативные вмешательства по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. Статистически значимых различий в количестве осложнений и уровне летальности в послеоперационном периоде выявлено не было. Авторы заключают, что хирургическое лечение сердечно-сосудистых заболеваний обладает высоким уровнем эффективности профилактики сердечно-сосудистых осложнений (92,4%) в послеоперационном периоде. Стоит отметить полученное статистически достоверное снижение летальности и развития острого коронарного синдрома при выполнении коронарного шунтирования, а не коронарной ангиопластики по поводу ИБС во время этапной тактики ведения пациентов ($p = 0,05$). Также была отмечена большая частота развития осложнений при необходимости использования аппарата искусственного кровообращения во время сердечно-сосудистого вмешательства как при выборе этапной ($p = 0,01$), так и одномоментной ($p = 0,03$) тактике. При анализе отдалённых результатов лечения не был учтен факт получения пациентом комбинированной терапии. Установлено, что отдаленные результаты лечения чаще определялись радикализмом оперативного лечения и стадией онкологического процесса.

Таким образом в отечественной и зарубежной литературе можно встретить довольно-таки ограниченное количество работ, посвященных вопросам лечения больных РЖ с конкурирующими ССЗ, причем данные авторов противоречивы. Исходя из этого, крайне важно на основании собственного опыта и опыта наших коллег, определить подходы к тактике лечения данной категории больных.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

В период с январь 2018 по декабрь 2022 гг. в клинике факультетской хирургии им. Н. Н. Бурденко Сеченовского Университета прошли лечение 275 пациентов с диагнозом С16 «злокачественное новообразование желудка» (МКБ 10). Структура проведенного этим больным лечения представлена на Рисунке 4.

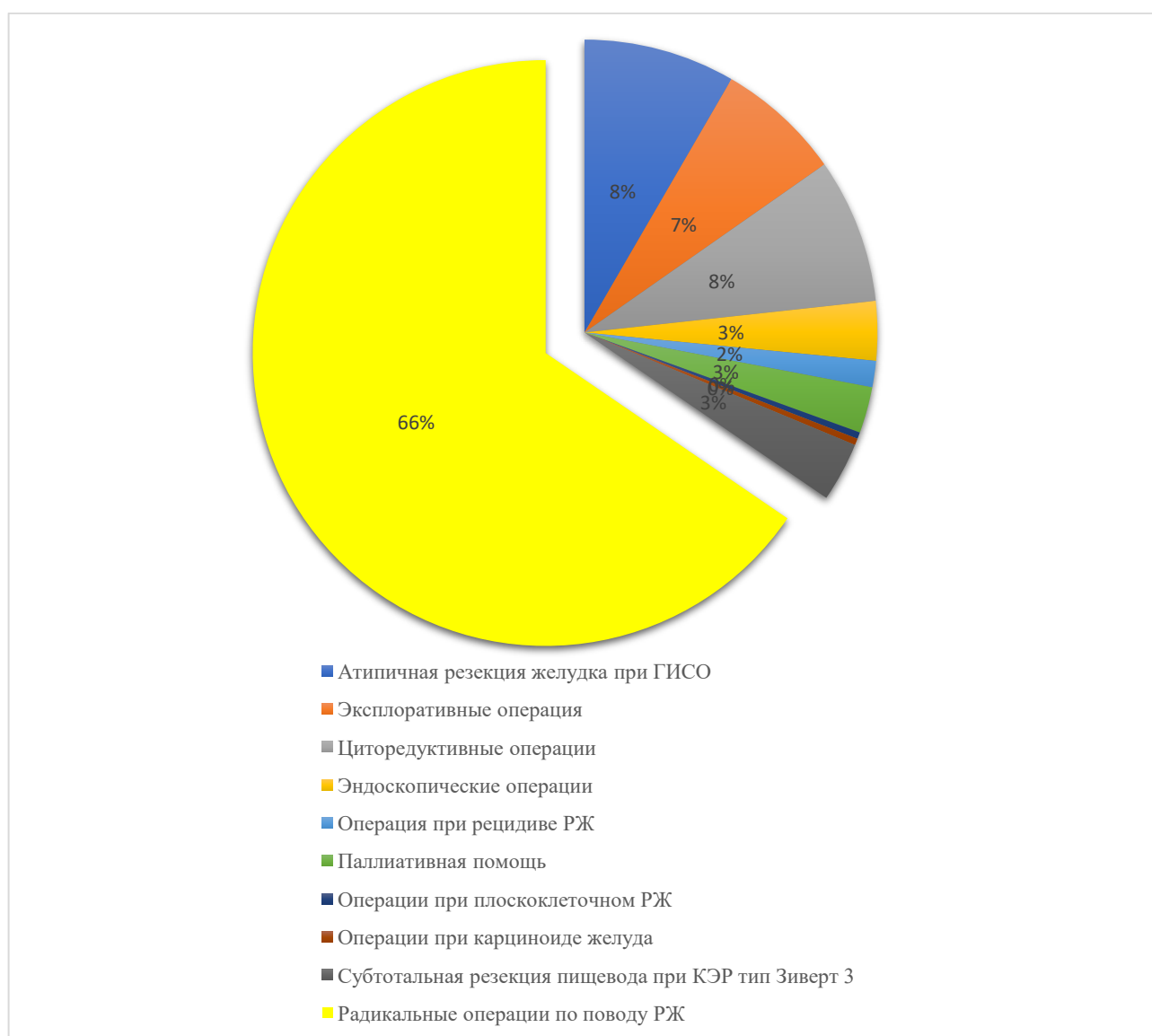


Рисунок 4 – Диаграмма. Структура хирургических вмешательств, выполненных больным, находившихся на лечении в клинике факультетской хирургии Сеченовского Университета, в период с января 2018 по декабрь 2022 гг. с диагнозом С16 (МКБ 10)

Критерии включения:

- добровольное согласие пациента на обработку персональных данных и их использование в научно-исследовательской работе;
- морфологически-верифицированный рака желудка (аденокарцинома и/или перстневидно-клеточный рак);
- возраст пациентов от 18 до 85 лет;
- состояние пациента не более 3 баллов в соответствии со шкалой ECOG.

Критерии исключения:

- больные кардио-эзофагеальным раком I и II типы по Зиверту, когда онкологический процесс классифицируют и лечат как рак пищевода;
- пациенты категории M1 TNM8;
- больные категории ASA IV (American Society of Anesthesiologists);
- пациенты, которым выполнили атипичную и/или эндоскопическую операцию по поводу злокачественной опухоли желудка;
- пациенты, оперированные по поводу рецидива злокачественной опухоли желудка;
- пациенты, которым выполнили циторедуктивные и/или паллиативные операции.

В соответствии с определенными для данного исследования критериями включения и исключения, для ретроспективного анализа были отобраны 177 пациентов, оперированных по поводу аденокарциномы и/или перстневидно-клеточного РЖ.

В течение указанного временного периода, при лечении больных РЖ, в клинике начали успешно применять следующие современные методики: проводить предоперационную химиотерапию по схеме FLOT; расширять показания к лапароскопическим и робот-ассистированным операциям; использовать интраоперационную флуоресцентную лимфографию и ангиографию; использовать варианты реконструкции желудочно-кишечного тракта с сохранением пассажа химуса по двенадцатиперстной кишке; выполнять одномоментные и этапные операции у больных раком желудка и конкурирующими ССЗ.

В соответствии с обозначенными выше хирургическими технологиями и/или методами лечения, мы выделили 5 групп пациентов для последующего сравнительного анализа.

Группа 1. Пациенты, которым в рамках комбинированного лечения рака желудка, проводили предоперационную химиотерапию по схеме FLOT ($n = 28$).

Группа 2. Пациенты, которым выполнили мини-инвазивные ($n = 46$) хирургические операции: лапароскопические ($n = 34$) и робот-ассистированные ($n = 12$).

Группа 3. Пациенты, оперированные с использованием флуоресцентной лимфоангиографии и ангиографии с оценкой тканевой перфузии индоцианином зеленым ($n = 26$).

Группа 4. Больные, которым выполняли реконструктивный этап хирургического вмешательства с сохранением пассажа пищи по двенадцатиперстной кишке ($n = 20$).

Группа 5. Больные раком желудка, страдавшие тяжелыми конкурирующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, нуждающиеся в одномоментном или этапном хирургическом лечении ($n = 16$).

С целью оценки влияния каждой из внедренных методик на непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения РЖ, мы провели сравнительный анализ обозначенных групп больных и пациентов при лечении которых эти методики не применялись (Рисунок 5).

Для проведения статистического анализа мы обозначили первичные и вторичные точки исследования (Таблица 1).

Пациенты, которым выполнили одномоментные операции по поводу рака желудка и конкурирующих сердечно-сосудистых заболеваний не учитывались при изучении общей статистики, ввиду выраженной неоднородности статистических показателей.

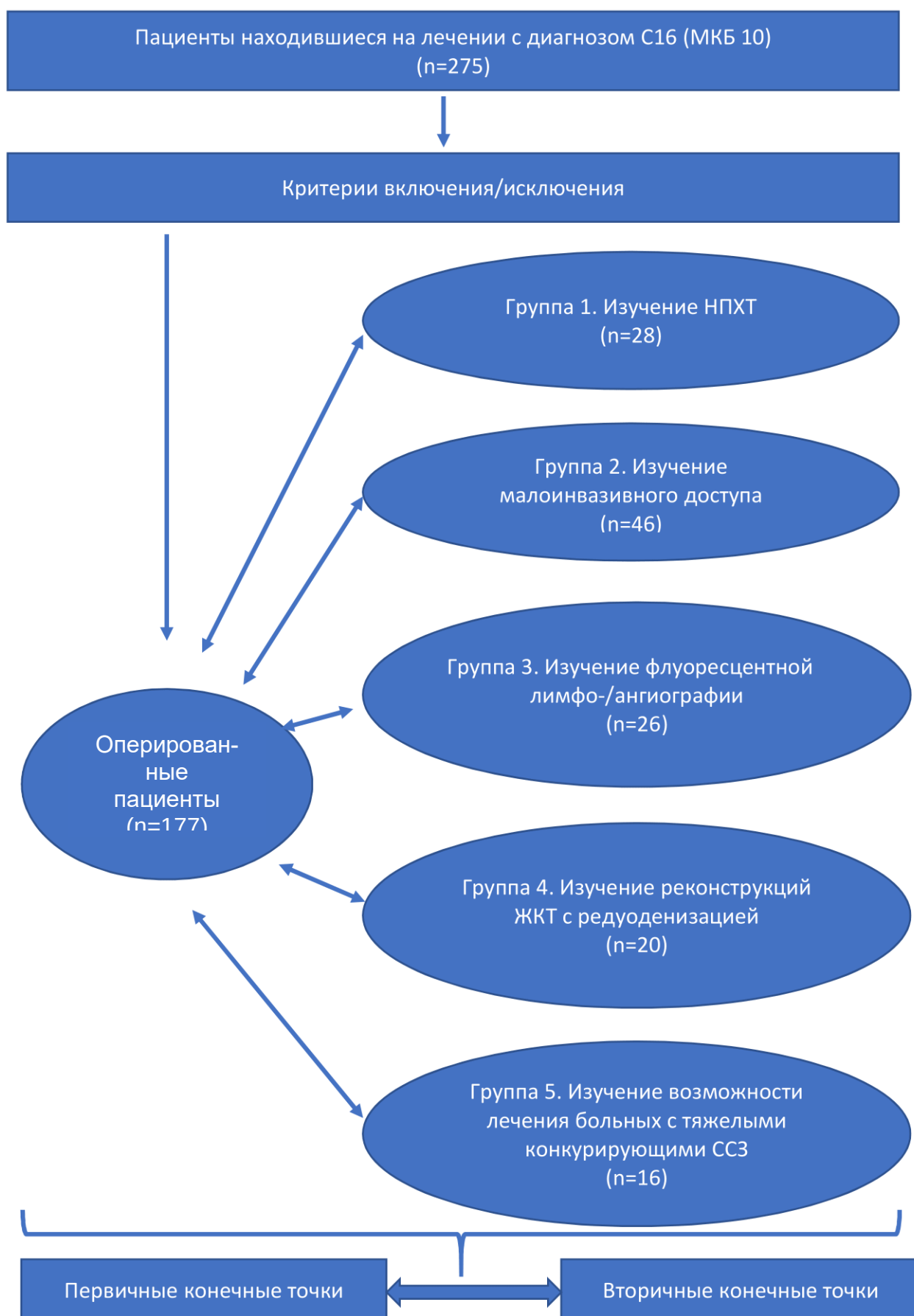


Рисунок 5 – Дизайн исследования

Таблица 1 – Первичные и вторичные контрольные точки исследования

<i>Первичные контрольные точки</i>	<i>Вторичные контрольные точки</i>
Летальность в течение госпитализации	Время операции
Медиана выживаемости пациентов	Количество повторных операций
Количество осложнений в раннем послеоперационном периоде (≤ 30 дней с момента операции)	Количество операций с морфологически подтвержденным положительным краем резекции (R1 TNM8)
	Среднее число удаленных лимфатических узлов
	Регрессия опухоли на фоне проведения неоадьювантной полихимиотерапии (RECIST 1.1)
	Морфологическая регрессия опухоли по шкале Мандарда на фоне проведения неоадьювантной полихимиотерапии (Mandard Tumor Regression Grade)
	Разница в клиническом и патоморфологическом стадировании онкологического процесса
	Функциональный статус
	Безрецидивная выживаемость

2.2. Методы диагностики и стадирования рака желудка

При диагностике, стадировании и предоперационной подготовке больных РЖ руководствовались клиническими рекомендациями «Рак желудка» Министерства здравоохранения Российской Федерации 2018 и 2020 гг. [11].

- сбор жалоб и анамнеза;
- оценка функционального статуса по шкале ECOG (Таблица 2);
- лабораторные исследования включали: общий (клинический) анализ крови развернутый; биохимический анализ крови; коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза); общий (клинический) анализ мочи;
- эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) с мультифокальной биопсией;
- для решения вопроса о возможности проведения таргетной терапии, больным местно-распространенными, неоперабельными или диссеминированными формами РЖ в операционном и/или биопсийном материале

определяли белки к рецепторам HER2/неу, микросателлитные повторы ДНК, экспрессию белка PD-L1;

- эндосонографию желудка проводили в случаях, когда, как один из вариантов лечения рассматривали эндоскопическую резекцию слизистой оболочки желудка (EMR) или *эндоскопическую резекцию слизистой оболочки желудка с диссекцией подслизистого слоя (ESD)*;

- компьютерную томографию (КТ) грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным и пероральным контрастированием для оценки распространенности опухолевого процесса и планирования лечения;

- рентгеноскопию пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки применяли при распространении опухоли на пищевод и/или двенадцатиперстную кишку для планирования доступа и объема операции или при наличии симптомов опухолевого стеноза;

- перед плановым хирургическим лечением по показаниям проводили дополнительное обследование: эхокардиографию, холтеровское мониторирование сердечной деятельности, исследование функции внешнего дыхания, УЗДГ сосудов нижних конечностей, консультации врача-кардиолога, врача-эндокринолога, врача-невролога и иные диагностические исследования.

Таблица 2 – Оценка физического состояния онкологических больных по шкале ECOG

Категория	Характеристика физического состояния
0	Нормальная физическая активность пациента
1	Наличие у пациента клинических симптомов, требующих амбулаторного наблюдения
2	Пациент соблюдает постельный режим менее 50% времени
3	Пациент соблюдает постельный режим свыше 50% времени
4	Пациент прикован к постели

Для оценки физического статуса больных на предоперационном этапе использовали шкалу ASA (American Society of Anesthesiologists Classification, 2020) [77].

При оценке эффекта от проведенной предоперационной полихимиотерапии использовали шкалу RECIST 1.1 (Таблица 3), таргетные и нетаргетные очаги определяли исходя из результатов первичной, до начала проведения противоопухолевого лечения, компьютерной томографии с внутривенным контрастированием, при которой была впервые выявлена опухоль [279].

Для оценки лечебного патоморфоза в операционном материале пользовались шкалой Мандарда (Таблица 4) [256].

Таблица 3 – Критерии ответа на противоопухолевую терапию RECIST 1.1 (2009 г.)

<i>Степень ответа</i>	<i>Характеристика</i>
Частичный ответ (Partial Response – PR)	Уменьшение суммы диаметров очагов не менее чем на 30%
Полный ответ (Complete Response – CR)	Исчезновение всех очагов. Любой из прежде увеличенных лимфатических узлов должен иметь короткую ось менее 10 мм
Прогрессирование заболевания (Progressive Disease – PD)	Увеличение на 20% и более суммы диаметров основных очагов (> 5 мм); появление одного или нескольких новых очагов; безусловная прогрессия нецелевых очагов
Стабилизация заболевания (Stable Disease – SD)	Все остальное

Таблица 4 – Оценка степени лечебного патоморфоза при раке желудка по Mandard (1994 г.)

<i>Степень регрессии опухоли (Tumor regression Grade – TRG)</i>	<i>Морфологическая характеристика степени регрессии опухоли</i>
TRG1	Отсутствие жизнеспособных клеток опухоли
TRG2	Наличие рассеянных среди участков фиброза и «озер» слизи единичных комплексов клеток рака
TRG3	Наличие жизнеспособной опухоли с преобладанием фиброза над опухолью
TRG4	Наличие жизнеспособной опухоли с преобладанием опухоли над фиброзом
TRG5	Опухоль без признаков регрессии

При определении клинической и патоморфологической стадии рака желудка пользовались международной классификацией онкологических заболеваний TNM 8, 2017.

Все пациенты после получения морфологической верификации опухоли обсуждались на внутреннем мультидисциплинарном онкологическом консилиуме,

с целью определения дальнейшей тактики лечения. В дальнейшем онкологический консилиум проводился после окончания предоперационной химиотерапии, после получения результатов планового морфологического исследования операционного материала и далее каждые 3 месяца в течение 1 года после окончания хирургического этапа лечения.

Непосредственные результаты хирургического лечения оценивали путем анализа электронной базы данных пациентов, в частности первичного осмотра пациента в отделении стационара, протокола операции, заключения планового патоморфологического исследования операционного материала.

Отдаленные результаты изучали путем телефонного опроса пациентов и/или их родственников и данных электронных амбулаторных медицинских карт пациентов, находящихся под наблюдением в Сеченовском университете.

Отдельным пунктом при статистической обработке регистрировали пациентов с опухолевой стенозом, дисфагией, инструментально и лабораторно подтвержденным опухолевым кровотечением.

При учёте и анализе послеоперационных осложнений пользовались классификацией Clavien–Dindo (2004 г.) [126].

Таблица 5 – Классификация послеоперационных осложнений Clavien–Dindo

<i>Степень</i>	<i>Определение</i>
I	Любые отклонения от нормального послеоперационного течения, не требующие медикаментозного лечения или хирургического, эндоскопического, радиологического вмешательства. Разрешается терапевтическое лечение: антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты, физиотерапия. Сюда же относится лечение раневой инфекции
II	Требуется лечение в виде гемотрансфузии, энтерального или парентерального питания
III	Требуется хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательство: IIIa Вмешательство без общего обезболивания. IIIb Вмешательство под общим обезболиванием
IV	Жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС)*, требующие интенсивной терапии, наблюдения в отделении реанимации, резекции органа: IVa Недостаточность одного органа. IVb Полиорганная недостаточность
V	Смерть больного

2.3. Общая характеристика больных, включенных в работу

Среди больных, вошедших в исследование, преобладали мужчины (102 против 76, $p = 0,060$). Средний возраст пациентов составил 64,1 года (от 28 до 84 лет), при этом в соответствии с классификацией ВОЗ 2023 года, преобладали пациенты пожилого возраста – от 60 до 74 лет (103 пациента, 58,2% выборки, $p = 0,000$) (Таблица 6).

Таблица 6 – Клиническая характеристика больных, включенных в исследование ($n = 177$)

<i>Показатель</i>	<i>Количество пациентов абс. (%)</i>
Пол	
Мужчины	101 (57,1%)
Женщины	76 (42,9%)
Возраст	
– младше 60 лет	50 (28,3%)
– от 60 до 74 лет	103 (58,1%)
– старше 75 лет	24 (13,6%)
Физический статуса (ASA)	
ASA I / ASA II / ASA III	53 (29,9%) / 72 (40,7%) / 52 (29,4%)
Физическое состояние ECOG	
ECOG 0 / 1 / 2 / 3	54 (30,5%) / 82 (46,3%) / 37 (20,9%) / 4 (2,3%)
Локализация опухоли желудка	
– КЭР (Зиверт тип III)	19 (10,7%)
– верхняя / средняя / нижняя треть	7 (3,9%) / 66 (37,3%) / 75 (42,4%)
– тотальное поражение	10 (5,6%)
Осложнения	
– опухолевый стеноз	28 (15,8%)
– дисфагия	17 (9,4%)
– кровотечение	30 (17,0%)
Операции на брюшной полости в анамнезе	44 (24,8%)
Клиническая стадия опухоли	
– cT1 / cT2 / cT3 / cT4	37 (20,9%) / 67 (37,9%) / 48 (27,1%) / 25 (14,1%)
– cN0 / cN+	145 (81,9%) / 32 (18,1%)
Клиническая морфологическая принадлежность опухоли	
– аденокарцинома G1 / G2 / G3 / G4	20 (11,3%) / 41 (23,2%) / 60 (33,9%) / 5 (2,8%)
– перстневидно-клеточный рак	51 (28,8%)

По физическому статусу (ASA), не было преобладания какого-либо из классов функционального состояния ($p = 0,306$). Среди сопутствующих

заболеваний, наиболее часто встречались: гипертоническая болезнь, преимущественно 2-й стадии 2–3-й степени риска; ишемическая болезнь сердца; атеросклероз сосудов нижних конечностей; хронический бронхит и хронический гастрит.

В соответствии со шкалой физического статуса онкологических больных ECOG (Eastern cooperative oncology group, 1955) преобладали пациенты категории 0 и 1 (76,8% выборки, $p = 0,0001$), то есть больные с нормальной физической активностью или с клиническими проявлениями болезни, допустимыми при амбулаторном наблюдении.

У 53 (29,9%) больных течение основного заболевания осложнилось опухолевым стенозом ($n = 28$) и кровотечением ($n = 31$). При этом у 17 (9,4%) больных с опухолью кардии и тела желудка опухолевый стеноз клинически проявлялся дисфагией различной степени (от II до IV). Пациентам с дисфагией IV степени ($n = 9$) устанавливали частично-покрытые стенты ($n = 6$) или назо-гастральный зонд для питания с последующим хирургическим лечением течение одной госпитализации ($n = 3$).

Ожидаемо, чаще всего встречались опухоли нижней (42,4%) и средней трети желудка (37,3%) ($p = 0,0001$).

По данным гистологического исследования биопсийного материала, взятого при эзофагогастродуоденоскопии в ходе первичной верификации опухоли, преобладали пациенты ($p = 0,003$) опухолями высокой степени злокачественности (high grade) типами опухоли: аденокарцинома G3 (33,9%) и перстневидно-клеточный рак (28,8%).

При клиническом стадировании заболевания преобладали ($p = 0,0001$) опухоли категории T2 (37,9%) и T3 (27,1%). При клинической оценке признаков поражения регионарных лимфоузлов пациентов категории N0 (81,9%), было значительно больше ($p = 0,0001$), чем N+ (18,9%). Однако, забегая вперед, следует отметить, что при патоморфологическом изучении удаленных макропрепаратов данные по категориям T, и особенно N, изменились в сторону преобладания местно-распространенных форм опухолей.

У 44 (24,8%) больных в анамнезе были операции на органах брюшной полости, как лапароскопические, так и выполненные открытых доступов. При технической возможности и наличии показаний к мини-инвазивной хирургии рака желудка, предшествующие вмешательства на органах живота, не являлись противопоказаниям к лапароскопическим и/или робот-ассистированным операциям у пациентов, включенных в исследование.

2.4. Методология и техника хирургических вмешательств

Хирургические вмешательства проводили в условиях комбинированного эндотрахеального наркоза. Перед интубацией пациенту устанавливали эпидуральный катетер для проведения продленной анальгезии в раннем послеоперационном периоде, способствующей ранней активизации больного. Через рот в желудок заводили силиконовый зонд диаметром 20 мм, для аспирации желудочного содержимого, и лучшей визуализации границ пищевода и кардии. Во время операции пациент находился в положении лежа на спине. Под спину больного, с целью создания оптимальной экспозиции верхнего этажа брюшной полости, на уровне мечевидного отростка устанавливали валик, или использовали механический аналог, встроенный в операционный стол.

При операциях из традиционного доступа после осуществления срединной лапаротомии проводили последовательную визуальную и мануальную ревизию органов брюшной полости.

Для тракции передней брюшной стенки использовали набор ретрактов Сигала.

Диссекцию тканей осуществляли монополярным коагулятором, ультразвуковыми ножницами и/или использовали систему биполярной коагуляции с обратной связью. Сосуды диаметром более 5 мм перед пересечением клипировали титановыми клипсами или лигировали шовным материалом.

2.4.1. Выбор объема операции и хирургического доступа

Объём хирургического вмешательства определяли исходя из локализации опухоли и её распространения, руководствуясь клиническими рекомендациями «Рак желудка» Министерства здравоохранения Российской Федерации 2018 и 2020 гг. [11].

При раке кардии Зиверт тип II-III и дна желудка, в случае небольших размеров опухоли, а также экзофитной или смешанной формах роста, пациентам выполняли проксимальную резекцию желудка.

В случае локализации опухоли в антральном отдела желудка и отсутствии патологических изменений в других отделах желудка, выполняли дистальную субтотальную резекцию органа; также дистальную субтотальную резекцию желудка проводили при распространении на нижнюю треть тела желудка, больным с тяжелым общим соматическим статусом, с целью минимизации рисков интра- и послеоперационных осложнений, сопутствующих гастрэктомии.

Если локализация, распространение и форма роста опухоли не соответствовала вышеперечисленным критериям, пациентам выполняли гастрэктомию. Помимо этого, гастрэктомия была операцией выбора в случае резектабельного рака желудка *linitis plastica*, недифференцированных формах рака желудка, а также при наследственном диффузном раке желудка.

В соответствии с критериями радикальности операций по поводу рака желудка: удаляли пораженный орган или его часть единым блоком с малым и большим (при операциях из лапаротомного доступа) сальниками, регионарными лимфатическими узлами и жировой клетчаткой. Линия резекции проходила на расстоянии не менее 5 см от визуально определяемой границы опухоли при отграниченном типе её роста и не менее 6–7 см при диффузном и инфильтративно-язвенном росте. При возникновении сомнений в «чистоте» краёв резекции операционный материал отправляли на срочное морфологическое исследование.

2.4.2. Объем лимфаденэктомии

В соответствии с отечественными и мировыми рекомендациями, объём лимфодиссекции определяли исходя из глубины инвазии опухоли в стенку желудка и её расположения в органе (категория T). При опухолях категории cT1N0 выполняли лимфодиссекцию D1+: удаляли перигастральные лимфатические узлы, также группы лимфатических коллекторов №7, 8a и 9 (Рисунок 6).

При опухолях категории cT2 и выше, а также cN+ выполняли лимфодиссекцию D2, подразумевающую удаление лимфатических коллекторов 1-го и 2-го порядков.

В зависимости от локализации опухолевого процесса в органе и, соответственно, объема хирургического вмешательства, отличались и группы, удаляемых лимфатических узлов.

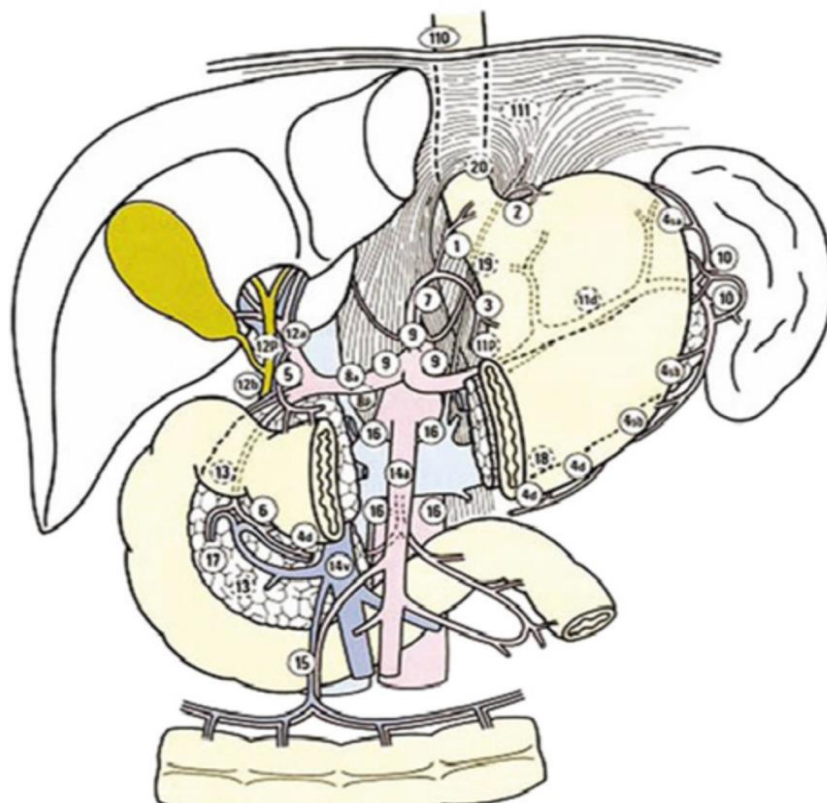


Рисунок 6 – Японская схема классификации регионарных лимфатических узлов желудка [190]

При гастрэктомии, при лимфаденэктомии D1 удаляли лимфатические коллекторы групп 1–7; при D1+ убирали группы 1–7, 8a, 9, 11p и лимфатические узлы групп 19, 20, 110 и 111 при распространении опухоли на дистальный отдел пищевода. В ходе лимфодиссекции в объеме D2 удаляли группы лимфатических коллекторов 1–7, 8a, 9, 11p, 11d, 12a и лимфатические узлы групп 19, 20, 110 и 111 при распространении опухоли на дистальный отдел пищевода.

В ходе дистальной субтотальной резекции желудка, лимфодиссекция в объеме D1 включала удаление лимфатических узлов групп 1, 3, 4sb, 5–7; D1+ включала группы 1, 3, 4sb, 5–7, 8a и 9; при лимфодиссекции D2 удаляли группы лимфатических узлов 1, 3, 4sb, 5–7, 8a и 9, 11p и 12a.

В случае проведения пациенту проксимальной резекции желудка, при лимфодиссекции в объеме D1 удаляли группы лимфатических коллекторов 1, 2, 3a, 4sb, 4sa и 7; при D1+ группы 1, 2, 3a, 4sb, 4sa, 7, 8a, 9 и 11p, а также 110, при распространении опухоли на пищевод. Лимфодиссекция в объеме D2 не предусмотрена при проксимальной резекции желудка.

2.4.3. Хирургическая техника формирования эзофаго-энтероанастомоза

При формировании эзофаго-энтероанастомоза использовали три варианта соустья: ручной анастомоз, анастомоз линейным или циркулярным сшивающими аппаратами.

Ручной эзофаго-энтероанастомоз формировали по типу «конец в бок» или «конец в конец». При формировании двухрядного анастомоза, наружный ряд шили отдельными узловыми серо-серозными швами рассасывающейся полифиламентной нитью (4-0) на атравматичной игле; внутренний ряд непрерывным швом через всех слои стенки пищевода и тонкой кишки рассасывающейся монофиламентной нитью аналогичного диаметра на атравматичной игле.

В случае создания однорядного соустья использовали рассасывающийся монофиламентный шовный материал на атравматичной игле (4-0). Сначала, одной

нитью формировали заднюю губу непрерывным серозно-подслизистым швом; затем второй нитью, аналогичным швом – переднюю губу.

При формировании механического циркулярного эзофаго-энтероанастомоза использовали сшивающие аппараты диаметром 21 или 25 мм. После пересечения пищевода формировали кисетный шов нерассасывающейся монофиламентной нитью (3-0) на атравматичной игле, захватывая все слои стенки, далее заводили в пищевод головку сшивающего аппарата. После этого в месте последующего формирования межкишечного соустья по противобрыжеечному краю выполняли продольную энтеротомию; через образовавшееся отверстие заводили циркулярный сшивающий аппарат и формировали эзофаго-энтероанастомоз по типу «конец в бок». Линию механического шва дополнительно укрывали П-образными швами.

Для создания эзофаго-еюнального соустья линейным сшивающим аппаратом использовали кассеты длиной 60 мм и высотой скобок 3,8 мм или степлер с тремя рядами скобок высотой (3,0 мм, 3,5 мм и 4,0 мм). Пищевод пересекали линейным сшивающим аппаратом и с его правой стороны на желудочном зонде формировали отверстие для заведения бранши сшивающего аппарата. Далее брали петлю тонкой кишки и подводили её к пищеводу чаще впереди ободочной кишки или, при наличии анатомических особенностей пациента, позадиободно. На расстоянии 30–40 см от связки Трейца по противобрыжеечному краю делали энтеротомию 4–5 мм. Браншу сшивающего аппарата с кассетой, заводили через сформированное отверстие в просвет тощей кишки; ответную браншу, используя в качестве проводника желудочный зонд проводили в просвет пищевода и осуществляли прошивание. Образовавшееся технологическое отверстие ушивали в поперечном направлении непрерывным швом рассасывающейся монофиламентной или анкерной нитью (4-0) на атравматичной игле. После этого, также сшивающим аппаратом пересекали тонкую кишку, на 2 см дистальнее сформированного эзофаго-еюноанастомоза. Пересечение тонкой кишки после формирования пищеводно-тонкокишечного соустья за счёт равномерного распределения нагрузки по брыжейке кишки позволяло выбрать оптимальный, с точки зрения минимального натяжения тканей, участок для формирования анастомоза.

2.4.4. Хирургическая техника формирования гастро-энтеро и энтеро-энтероанастомозов

При выполнении дистальной резекции желудка с восстановлением непрерывности желудочно-кишечного тракта по Ру или по типу «Гофмейстера – Финстерера» на ультракороткой петле формировали ручной двухрядный или механический (линейным сшивающим аппаратом) гастро-энтероанастомоз.

В обоих случаях анастомоз выполняли по типу «бок в бок» по задней стенке желудка. В ручном варианте исполнения формировали наружный ряд анастомоза отдельными узловыми или непрерывным серо-серозным швом рассасывающейся полифиламентной нитью (4-0) на атравматичной игле; внутренний ряд - непрерывным швом через все слои стенки желудка и тонкой кишки рассасывающейся монофиламентной нитью аналогичного диаметра на атравматичной игле.

При создании степлерного соустья на задней стенке желудка и выбранном, в зависимости от методики реконструкции, участке тонкой кишки делали отверстия диаметром 3–4 мм. Далее проводили в просвет желудка и тонкой кишки бранши сшивающего аппарата с длиной кассеты 60 мм и высотой скобок 3,8 мм или кассету степлера с тремя рядами скобок высотой (3,0 мм, 3,5 мм и 4,0 мм). Образовавшееся технологическое отверстие ушивали в поперечном направлении непрерывным швом рассасывающейся монофиламентной или анкерной нитью (4-0) на атравматичной игле.

Техника формирования соустьев между отводящей и приводящей петлями тонкой кишки была аналогична формированию гастро-энтероанастомозов.

2.4.5. Хирургическая техника дистальной резекции желудка

После срединной лапаротомии выполняли ревизию органов брюшной полости. Далее, через желудочно-ободочную связку осуществляли вход в сальниковую сумку, при этом полностью мобилизовали большой сальник. Далее,

циркулярно мобилизовали луковицу двенадцатиперстной кишки, при этом скелетизировали, лигировали и пересекали у основания правые желудочно-сальниковые сосуды, со смещением жировой клетчатки с лимфатическими узлами группы № 6 к желудку. Дистальная линия резекции проходила на 1–2 см ниже привратника. Двенадцатиперстную кишку пересекали линейным сшивающим аппаратом. Линию механического шва перитонизировали. Далее от печеночно-двенадцатиперстной связки, вдоль малой кривизны, в сторону кардии мобилизовали желудок до уровня абдоминального отдела пищевода единым блоком с окружающей жировой клетчаткой и лимфатическими узлами. Правые желудочные и левые желудочные сосуды лигировали и пересекали у основания. По большой кривизне мобилизацию производили до уровня левых желудочно-сальниковых сосудов с их скелетизацией, лигированием и пересечением у основания. Проксимальная линия резекции определялась соединением двух точек: по малой кривизне на 2 см ниже кардии; по большой кривизне на уровне левых желудочно-сальниковых сосудов. Пересечение желудка производили линейными сшивающими аппаратами, линию механического шва перитонизировали.

При реконструкции по Бильрот I формировали двухрядный гастро-энтероанастомоз по типу «конец в бок». Наружный ряд анастомоза шили отдельными узловыми или непрерывным швом рассасывающейся полифиламентной нитью (4-0) на атравматичной игле; внутренний ряд – непрерывным швом рассасывающейся монофиламентной нитью аналогичного диаметра на атравматичной игле.

При реконструкции по Ру пересекали тонкую кишку на 30 см от связки Трейца линейным сшивающим аппаратом. Далее, на задней стенке желудка, гастро-энтероанастомоз по типу «бок в бок», технологическое отверстия ушивали непрерывным швом на атравматичной игле. Межкишечный анастомоз по типу «бок в бок» формировали примерно на 40 см от гастро-энтероанастомоза.

При реконструкции по Гофмейстеру – Фенстереру формировали ручной двухрядный или степлерный передиободочный анастомоз по типу «бок в бок» на ультракороткой петле (отступив 10–15 см от связки Трейца).

2.4.6. Хирургическая техника гастрэктомии

Поле срединной лапаротомии, выполняли ревизию органов брюшной полости. Через желудочно-ободочную связку осуществляли вход в сальниковую сумку. Мобилизовали желудок в дистальном и проксимальном направлениях, при этом скелетизировали и пересекали у основания левые желудочно-сальниковые и короткие желудочные сосуды. Луковицу двенадцатиперстной кишки мобилизовали циркулярно, выделяли и пересекали у основания правые желудочно-сальниковые сосуды. Двенадцатиперстную кишку пересекали линейным сшивающим аппаратом на 1–2 см дистальнее привратника, линию механического шва перитонизировали. Операцию продолжали мобилизацией желудка единым блоком с окружающей жировой клетчатки от печеночно-двенадцатиперстной связки и сосудов чревного ствола вдоль малой кривизны, в сторону кардии. Правые и левые желудочные сосуды лигировали и пересекали у основания. Циркулярно мобилизовали кардию и абдоминальный отдел пищевода.

По умолчанию проксимальная граница резекции проходила на 1 см выше кардии. Однако при кардио-эзофагеальном раке Зиверт тип II-III выполняли саггитальную диафрагмотомию, которая обеспечивала доступ к нижнегрудному отделу пищевода. Линия пересечения проходила не менее чем на 2 см выше визуальной и пальпаторной границы опухоли. Фрагмент пищевода, определенный как проксимальная граница резекции, отправляли на срочное морфологическое исследование, с целью исключения положительного края резекции.

При реконструкции по Ру пересекали тонкую кишку в 40 см от связки Трейца линейным сшивающим аппаратом. Отводящую петлю анастомозировали с пищеводом, межкишечный анастомоз по типу «бок в бок» формировали в 40–50 см от эзофаго-энетроанастомоза.

При реконструкции с интерпозицией участка тонкой кишки между пищеводом и двенадцатиперстной кишкой, первым этапом, выбирали участок тонкой кишки на расстоянии 20–30 см от связки Трейца, кровоснабжение которого осуществлялся 2-й или 3-й тонкокишечной артерией. Далее, выкраивали выбранный для интерпозиции участок тонкой кишки длиной 20 – 25 см, путем пересечения тощей кишки линейными сшивающими аппаратами. Линию механического шва перитонизировали.

Сформированный тонкокишечный трансплантат проводили через окно брыжейки ободочной кишки и располагали изоперистальтически. В первую очередь формировали ручной двухрядный эзофаго-энтероанастомоз по типу «конец в бок», затем ручной двухрядный анастомоз по типу «конец в конец» между дистальным концом тонкокишечного трансплантата и двенадцатиперстной кишкой. Наружный ряд анастомоза шили отдельными узловыми или непрерывным швом рассасывающейся полифиламентной нитью (4–0) на атравматичной игле; внутренний ряд – непрерывным швом рассасывающейся монофиламентной нитью аналогичного диаметра на атравматичной игле. Непрерывность тонкой кишки восстанавливали за счет формирования ручного двухрядного или механического степлерного межкишечного анастомоза по типу «бок в бок».

При реконструкции типа «double tract» этапы были аналогичны реконструктивному этапу по Ру.

Отличия заключались в выкраивании более длинной отводящей петли (50–60 см), формировании ручного двухрядного анастомоза по типу «бок в конец» между отводящей петлёй тонкой кишки и двенадцатиперстной кишкой, а также формировании межтонкокишечного анастомоза по типу «бок в бок» в 50–60 см от соустья пищевода с тонкой кишкой.

2.4.7. Хирургическая техника проксимальной резекции желудка

После срединной лапаротомии, выполняли ревизию органов брюшной полости. Циркулярно мобилизовали абдоминальный отдел пищевода и кардию,

последнюю брали на тесьму. Через желудочно-ободочную связку осуществляли вход в сальниковую сумку. Мобилизовали большой сальник единым блоком с желудком в дистальном и проксимальном направлениях, при этом сохраняли правые желудочно-сальниковые сосуды. Выделяли, лигировали у основания и пересекали левые желудочно-сальниковые сосуды. Далее пересекали желудочно-селезеночную связку с короткими желудочными сосудами. Мобилизовали малый сальник с сохранением правых желудочных сосудов для адекватного кровоснабжения культи желудка. Левые желудочные сосуды выделяли, лигировали у основания и пересекали. Проксимальная граница резекции проходила на 2 см, выше видимой и пальпируемой границы опухоли. Фрагмент ткани, определенный как «проксимальная линия пересечения пищевода», отправляли на срочное морфологическое исследование, с целью исключения положительного края резекции. Дистальная граница резекции проходила на 5 см ниже визуальной и пальпируемой границы опухоли, желудок пересекали при помощи линейных сшивающих аппаратов.

При классическом варианте восстановления непрерывности ЖКТ формировали ручной погружной двухрядный эзофаго-гастроанастомоз по типу «конец в бок»: наружный ряд формировали отдельными узловыми швами плетеной рассасывающейся нитью (4-0) на атравматичной игле; внутренний – рассасывающейся монофиламентной нитью аналогичного диаметра.

При реконструкции типа «double tract» участок тонкой кишки на 40 см от связки Трейца пересекали линейным сшивающим аппаратом. Затем, используя на усмотрение оперирующего хирурга, одну из описанных выше методик формирования анастомоза, последовательно выполняли анастомозы с отводящей петлей тонкой кишки: эзофаго-энтероанастомоз по типу «конец в бок»; на 15 см дистальнее – энтеро-гастроанастомоз по типу «бок в бок», шириной не менее 5–6 см; ещё на 15–20 см дистальнее межкишечный анастомоз по типу «бок в бок».

В зависимости от конституциональных особенностей конкретного пациента, выполняли рассечение связки Трейца (операция Стронга), с целью повышения

мобильности начальных отделов тощей кишки и уменьшения натяжения соединяемых тканей при формировании соустьев.

2.5. Технические особенности мини-инвазивных операций

При выполнении видео-эндоскопических вмешательств пациент располагался на операционном столе на спине, ноги были разведены в стороны, правая рука приведена к туловищу. Туловище, ноги и руки пациента закрепляли специальными ремнями-фиксаторами, входящими в комплектацию операционного стола. Левая рука была отведена от операционного стола под углом 90^0 для обеспечения доступа врачей-анестезиологов к периферическим сосудам.

Операции выполняли, используя, преимущественно, видео-эндоскопические стойки Karl Storz, Германия и Arthrex, США.

Первым устанавливали оптический троакар (10–12 мм). Доступ для установки порта осуществляли открытым методом под контролем зрения: полулунным разрезом 2–3 см по верхней полуокружности пупка, при помощи электрокоагулятора, послойно рассекали кожу, подкожно-жировую клетчатку, апоневроз прямых мышц живота и брюшину. Мануально, убедившись в том, что осуществлен доступ в брюшную полость, под контролем зрения устанавливали троакар диаметром 10 мм без стилета. Подобная методика обеспечивает надежное и безопасное введение порта, даже при условии спаечного процесса в брюшной полости, в следствие ранее перенесенных операций.

После нагнетания карбоксиперитонеума до 12 мм рт. ст. осуществляли лапароскопию и ревизию органов брюшной полости. Для работы использовали эндоскоп с оптикой 30^0 . Далее, чтобы осуществить адекватную расстановку основных и ассистентских портов, с учетом индивидуальных антропометрических параметров пациента, переводили операционный стол в положение Фовлера.

В ходе операции оперирующий хирург располагался между ног пациент, ассистенты справа и слева от него. В зависимости от этапа операции хирург мог меняться местами с первым и вторым ассистентами, а ассистенты передавать друг

другу управление камерой для обеспечения оптимального обзора операционного поля.

В подавляющем большинстве наблюдений осуществляли классическую, для работы на органах верхних отделов брюшной полости, веерообразную расстановку троакаров (Рисунок 7). С нашей точки зрения, данная схема постановки портов является оптимальной, так как позволяет менять расположение камеры и рабочих инструментов, для обеспечения оптимальной визуализации и эргономики, в зависимости от этапа хирургического вмешательства.

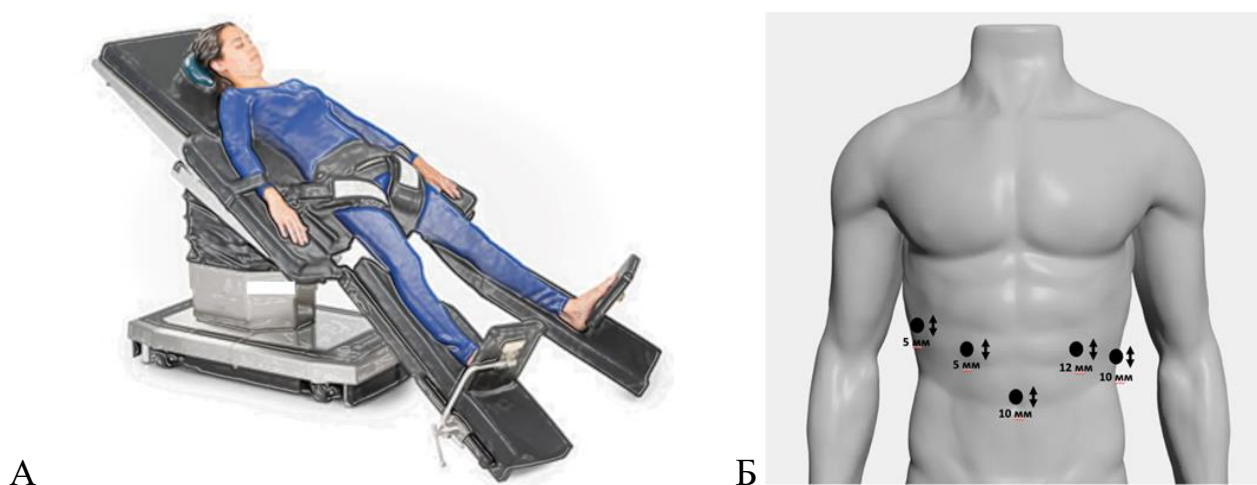


Рисунок 7 – Положение пациента на операционном столе (А); схема расстановки троакаров при операциях на верхнем этаже брюшной полости (Б)

Таким образом после первого троакара, расположенного параумбиликально, под контролем видео–лапароскопии устанавливали: троакар 12 мм по средне-ключичной линии на 3-4 мм выше уровня пупка, аналогично справа порт троакар 5 мм, в левом подреберье по передней подмышечной линии 10 мм, аналогично справа – 5 мм. В зависимости от конституциональных особенностей конкретного больного точки расположения портов могли менять расположение в горизонтальной и вертикальной плоскостях.

При наличии у пациента в анамнезе операций на брюшной полости, после установки оптического порта и осуществления ревизии брюшной полости, с целью разделения сращений, устанавливали троакар в безопасной области, где была

свободная брюшная полость и после осуществления адгезиолизиса выполняли стандартную расстановку портов.

Основные этапы лапароскопических операций и последовательность их выполнения не отличались от таковых, при вмешательствах из традиционного доступа. Отличия заключались в основном в используемых лапароскопических инструментах и приемах. Так, для тракции печени использовали либо петлевой ретрактор, который устанавливали через 5 мм троакар в правом подреберье, или 5 мм жесткий зажим с лапароскопической салфеткой, свернутой в форме тупфера в его рабочей части; либо фиксировали лигатурой (толщина шовного материал 0-0) последовательно прошивая снаружи внутрь переднюю брюшную стенку, затем правую медиальную ножку диафрагмы и вновь брюшную стенку, изнутри наружу, латеральнее круглой связки печени.

Для диссекции тканей и гемостаза использовали лапароскопические ультразвуковые ножницы. Трубчатые структуры (кровеносные и лимфатические сосуды, желчевыводящие протоки) по умолчанию лигировали титановыми клипсами или полимерными клипсами с замком, размер которых зависел от диаметра клипируемых трубчатых структуры.

В ходе мини-инвазивных операций рутинно большой сальник не удаляли [155, 235, 249, 250].

Вход в сальниковую сумку начинали по большой кривизне, на уровне нижней трети тела желудка, отступя не менее 4 см от правой желудочно-сальниковой артерии.

Удаленный макропрепарат извлекали из параумбиликального разреза, продлив его в каудальном и краниальном направлениях на 2 см, что позволяло, при необходимости, из этого же доступа экстракорпорально сформировать межкишечный анастомоз при восстановлении ЖКТ по Ру.

В случае выполнения всех этапов операции лапароскопически, макропрепарат извлекали параумбиликально или через минилапаротомию по Пфаненштилю. Надлобковый доступ обеспечивал наилучший косметический эффект, снижение болевого синдрома и минимизировал риски возникновения

послеоперационных грыж, ввиду особенностей анатомического строения нижних отделов передней брюшной стенки.

2.5.1. Технические особенности робот-ассистированных операций

При выполнении робот-ассистированных вмешательств использовали роботический хирургический комплекс «daVinci Si», Intuitive Surgical.

Положение пациента на операционном столе, методика и схема расстановки троакаров не отличались от таковой при лапароскопических операциях. Однако необходимо было соблюдение ряда технических особенностей, обусловленных функциональным потенциалом РХК поколения Si (Рисунок 8).

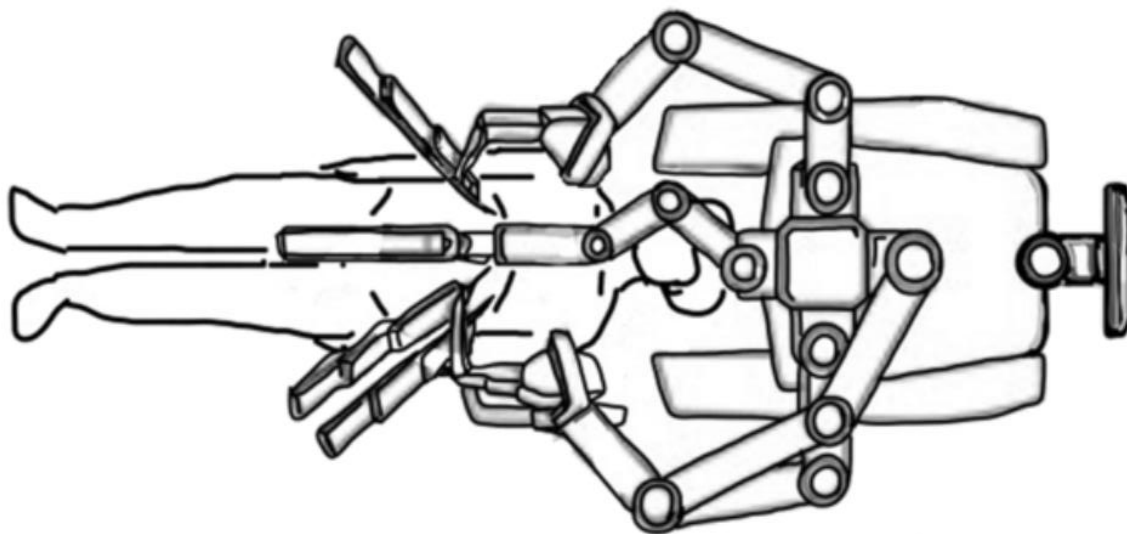


Рисунок 8 – Схема взаимного расположение консоли пациента РХК относительно операционного стола и больного

Так, с учетом диаметра лапароскопа РХК, параумбиликально устанавливали троакар диаметром 12 мм. Исходя из использования трёх роботических манипуляторов и их диаметра, по среднеключичной линии на 3–4 выше уровня пупка слева и справа устанавливали специализированные для инструментов РХК троакары диаметром 8 мм, аналогичный троакар ставили в по передней подмышечной линии в правом подреберье. В правом подреберье устанавливали

ассистентский троакар диаметром 12 мм, через который осуществляли введение шовного материала, хирургических марлевых салфеток и линейных сшивающих аппаратов.

В ходе операций использовали следующие инструменты PXX daVinci Si: щипцы хирургические окончатые с удлиненным выступом бранш (ProGrasp Forceps), иглодержатель с устройством для обрезания нити (Mega SutureCut Needle Driver), ультразвуковые хирургические ножницы (Harmonic Curved Shears), щипцы хирургические окончатые биполярные (Fenestrated Bipolar Forceps).

2.6. Методика проведения операций с использованием флуоресцентной навигации и ангиографии

С целью предоперационной маркировки опухоли и регионарных лимфатических узлов, а также интраоперационной флуоресцентной ангиографии использовали индоцианин зеленый (ИЗ), производства Мирфарм, Россия. ИЗ – это гидрофильный трикарбонилцианиновый краситель, который практически не вызывает побочных эффектов у человека, так коэффициент смертности, связанной с применением ИЗ, составляет 1: 333 333; частота возникновения лёгких побочных эффектов составляет 0,15%, умеренных – 0,2%, тяжелых – 0,05% [172].

При внутривенном введении в организм человека ИЗ быстро связывается с белками плазмы крови. При интратуморозном введении ИЗ, помимо дополнительной визуализации границ опухоли, он распространяется по регионарным лимфатическим узлам, однако тропностью к злокачественным клеткам препарат не обладает. ИЗ выводится из организма через печень вместе с желчью, а период его полувыведения составляет от 120 до 240 секунд.

Флуоресценция – способность молекул-флуорохромов, испускать излучение при возбуждении лазерным лучом или под воздействием света в ближнем инфракрасном диапазоне с определенной длиной волны. При переходе молекул флуорохрома из более высокоэнергетического состояния и обратно, происходит выброс энергии в форме фотонов, который может быть визуализирован при

помощи специального оборудования. ИЗ возбуждается источником света с длиной волны от 750 до 810 нм и производит флуоресцентное излучение в ближнем инфракрасном свете, что дает возможность видеокамере регистрировать сигнал на глубине до 10 мм в ткани человека (Рисунок 9).

Для регистрации флуоресцентного излучения во время оперативных вмешательств использовали следующие хирургическое оборудование: Karl Storz, Image 1 и Rubina; PХK daVinci Si, Intuitive Surgical; SynergyID, Artrex.

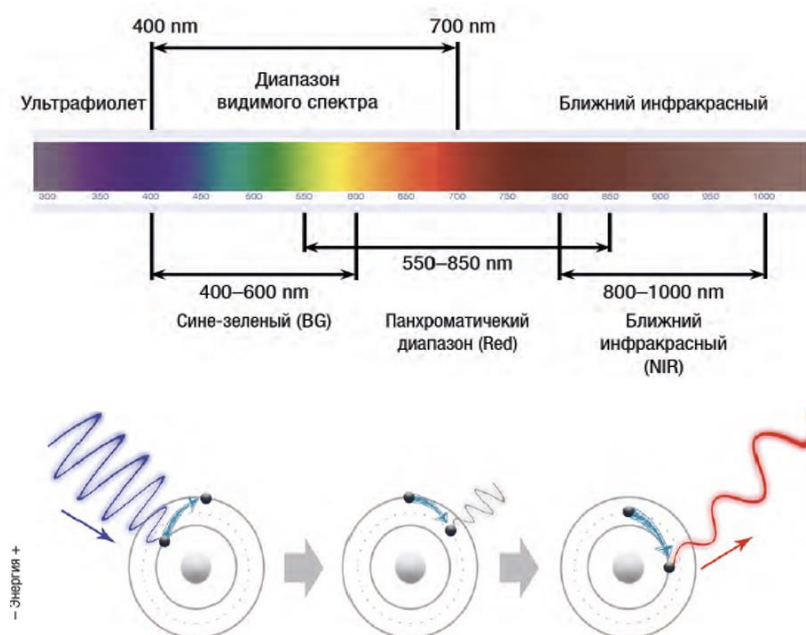


Рисунок 9 – Схематическое изображение возникновения эффекта флуоресценции как физического явления

Первым направлением использования ИЗ являлась маркировка опухоли и регионарных лимфатических узлов. Окрашивание опухоли ИЗ позволяло дополнительно оценить распространенность опухоли и более надежно определить линию резекции. После введения в опухолевую ткань ИЗ по лимфатическому руслу попадал в регионарные лимфатические коллекторы, обеспечивая их дополнительную визуализацию в ходе лимфодиссекции. Применение технологии позволяло более прецизионно выполнять лимфодиссекцию, минимизируя риски повреждения окружающих анатомических структур, с последующим развитием интра- и послеоперационных осложнений. Изучив данные мировой литературы и проанализировав собственный опыт, маркировку опухоли осуществляли за 12–18

часов до операции. Выполняли видеоэзофагогастроскопию в ходе которой вводили 2 мл 0,25%-го раствора ИЗ непосредственно в видимые границы опухоли в 4 крайних точках – проксимальной, дистальной и латеральных краях. От подслизистого введения раствора в опухоль мы отказались. Собственный опыт показал, что при субмукозных инъекциях ИЗ, препарат демонстрировал тенденцию к распространению по подслизистому слою органа на всём его протяжении, ввиду чего стенка желудка окрашивалась полностью, делая невозможным определение границ опухоли. При нарушении технологии субмукозного введения, в частности чрезмерной гидропрепаровки слизистого слоя, препарат мог распространяться в более глубокие слои стенки желудка, а в некоторых наблюдениях даже выходить за её пределы, что приводило к беспорядочному окрашиванию окружающих тканей. Более того, в небольшом количестве наблюдений, препарат при субмукозном введении вовсе не распространялся по регионарным лимфатическим коллекторам.

Флуоресцентную ангиографию выполняли путем внутривенного введения 1 мл 0,5%-го раствора ИЗ для оценки кровоснабжения анастомозируемых участков кишечного тракта. При гастрэктомии с реконструкцией по Ру выполняли внутривенное введение ИЗ до начала и после окончания формирования эзофаго-энтероанастомоза; при дистальной резекции желудка – после формирования гастро-энтероанастомоза; при проксимальной резекции желудка с реконструкцией типа «двойной тракт» после формирования эзофаго-энтеро и энтеро-гастроанастомозов. При гастрэктомии с последующей эзофаго-еюно-дуоденоспластикой первое введение ИЗ выполняли после выкраивания тонкокишечной вставки; второе – после формирования эзофаго-энтеро и энтеро-дуодено анастомозов.

2.7. Методика проведения неоадьювантной химиотерапии по схеме FLOT

В случае выявления, по результатам лучевых методов диагностики, данных о наличии местно-распространенного опухолевого процесса (признаков

распространения опухоли на всю толщину стенки желудка; увеличения более чем на 8 мм в диаметре и накопления контрастного препарата регионарными лимфатическими узлами), выполняли диагностическую лапароскопию с взятием перитонеальных смывов.

Неoadъювантную полихимиотерапию (НПХТ) проводили больным морфологически-верифицированным РЖ категории $cT_{2-4}cN_{0-3}cM_0$ по TNM 8, общим статусом онкологического больного ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0-3, у которых отсутствовали жизнеугрожающие осложнения опухолевого процесса.

В соответствии с отечественными и международными клиническими рекомендациями по лечению РЖ [11, 30, 157], предпочтительным является режим FLOT. Данная комбинация препаратов включает: доцетаксел 50 мг/м² внутривенно однократно; оксалиплатин 85 мг/м² внутривенно однократно; кальция фолинат 200 мг/м² внутривенно однократно; 5-фторурацил 2600 мг/м² внутривенно в течение 24 часов.

До операции проводили 4 курса предоперационной лекарственной терапии, перерыв между курсами составлял 14 дней.

После комплексного обследования, оценки результатов проведенных курсов НПХТ и проведения повторного онкологического консилиума, в срок от 4 до 6 недель после крайнего курса химиотерапии проводили хирургический этап лечения. По завершению хирургического этапа и получению результатов планового морфологического исследования удаленного операционного материала, проводили послеоперационный онкологический консилиум, с целью определения дальнейшей лечебной тактики.

Далее, у пациента было время для восстановления нутритивного и функционального статуса. Спустя 4–8 недель, но не более 12 недель от момента хирургического вмешательства проводили еще 4 курса химиотерапии в режиме FLOT вне зависимости от результатов оценки лечебного патоморфоза в опухоли.

По завершению всех курсов химиотерапии пациент находился под динамическим наблюдением, которое включало регулярный сбор жалоб,

физикальный осмотр, исследование лабораторных показателей крови, МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием, эзофагогастродуоденоскопию, по следующему графику: в течение первого года – каждые 4 месяца; в последующие два года – каждые 6 месяцев; затем один раз в год.

Если в ходе проведения предоперационной химиотерапии у пациента развивались осложнения опухолевого процесса, например, опухолевое кровотечение не поддающиеся эндоскопическим методам гемостаза или эндоваскулярной эмболизации соответствующих сосудов желудка, больному проводили оперативное лечение по жизненным показаниям. Незавершенные до хирургического лечения курсы химиотерапии проводили после операции, таким образом, чтобы суммарно пациент прошел 8 курсов ХТ FLOT.

2.8. Хирургическая тактика у больных раком желудка и конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями

При выявлении у больного РЖ тяжелого сердечно-сосудистого заболевания, его госпитализировали в терапевтическое кардиологическое отделение для проведения дообследования, объем которого зависел от характера сердечно-сосудистого заболевания.

При заболевании коронарных сосудов и/или клапанного аппарата сердца дообследование включало ЭхоКГ, коронарографию, суточное мониторирование артериального давления и суточный кардиомониторинг, а также различные функциональные нагрузочные тесты.

В приоритете было проведение пациентам этапного лечения, так как подобный подход считаем более безопасным.

Одномоментные операции выполняли пациентам, у которых помимо конкурирующего сердечно-сосудистого заболевания, требующего хирургического лечения, было осложненное течение резектабельного РЖ.

В настоящее время широкое распространение получили эндоваскулярные методики лечения ИБС, аневризм и стенозов сосудов различной локализации, и даже эндоваскулярное протезирование клапанов сердца. Несмотря на ряд преимуществ, у данных методик есть существенный недостаток – необходимость получения больным двойной антиагрегантной терапии в течение 3 месяцев, после выполнения процедуры, с целью профилактики развития тромбозов.

Двойная антиагрегантная терапия, при наличии злокачественного новообразования, особенно инфильтративно-язвенного типа роста,кратно повышает риски развития неконтролируемого кровотечения из опухоли. Более того, в случае развития у больного декомпенсированного опухолевого стеноза ограничивает или практически сводит на нет возможности эндоскопической реканализации области стеноза и/или стентирования; также становятся максимально небезопасными любые другие хирургические вмешательства.

2.8.1. Тактика хирургического лечения пациентов с ишемической болезнью сердца и раком желудка

Больным с ИБС и осложненным РЖ выполняли одномоментные хирургические вмешательства. Операции выполняли в условиях комбинированного эндотрахеального наркоза; необходимость проведения искусственного кровообращения определяли индивидуально, в зависимости от характера поражения коронарного русла и соматического статуса пациента. Операцию начинали с вмешательства на сердце. Традиционным доступом для АКШ и/или МКШ была срединная стернотомия, параллельно которой осуществляли забор большой подкожной вены с левой нижней конечности. После вскрытия, перикард растягивали в стороны удерживающими лигатурами; накладывали кисетные швы на восходящую аорту для подключения канюль аппарата искусственного кровообращения (ИК). Проводили ревизию коронарных сосудов, после чего внутривенно вводили половину расчётной дозы гепарина, затем устанавливали стабилизатор сердечной мышцы. Далее осуществляли

шунтирование неизмененных участков сосудистого русла аутовеной. Начинали с дистальных анастомозов, которые формировали по типу «конец-в-бок» непрерывным обвивным швом монофиламентной не рассасывающейся нитью на атравматичной игле диаметром 8-0. Проводили тест на герметичность и гидродинамическую пробу, для оценки адекватности кровотока по сформированным шунтам. После бокового отжатия восходящей аорты формировали в ней отверстия и аналогичным шовным материалом диаметром 6-0, накладывали проксимальные анастомозы аутовен. После профилактики воздушной эмболии и снятия зажима с аорты, осуществляли пуск кровотока по шунтам и вводили протамин для нейтрализации гепарина.

В случае выполнения АКШ из стернотомного доступа, после выполнения основного этапа на сердце, рану отграничивали стерильным операционным бельем, грудину не ушивали, переходили к абдоминальному этапу; стернотомную рану ушивали только после окончания хирургического вмешательства на желудке. Такой подход обусловлен тем, что в случае нештатной ситуации с сердцем в ходе операции на желудке, у кардиохирургической бригады была возможность оперативного доступа к органу, например для проведения его прямого массажа.

В случае выполнения мини-инвазивного маммарокоронарного шунтирование на работающем сердце из левой миниторакотомии по методике MIDCAB пациент находился на операционном столе в «semiprone» позиции: лежа на правом боку под углом 30°, левую руку отводили вверх, сгибали в локте под углом 90° и фиксировали над головой.

Торакотомию выполняли слева по V межреберью. Перикард, после его вскрытия, растягивали в стороны удерживающими лигатурами. Осуществляли ревизию и мобилизацию левой верхней грудной артерии; после этого осуществляли системную гепаринизацию расчетной дозой препарата. Далее, после установки стабилизатор миокарда "Octopus" осуществляли шунтирование пораженной коронарной артерии; анастомоз формировали по типу «конец в бок» непрерывным обвивным швом нерассасывающейся монофиламентной нитью на

атравматичной игле диаметром 8-0. После пуска по шунту кровотока и удовлетворительной оценки герметичности анастомоза вводили протамин.

При сочетании рака желудка без признаков опухолевого кровотечения $cT_{1-2}N_0M_0$ и ИБС с одно- или двухсосудистым поражением коронарного русла первым этапом выполняли эндоваскулярное стентирование коронарных сосудов. После завершения приема двойной антиагрегантной терапии выполняли радикальное хирургическое лечение по поводу РЖ.

При аналогичной клинической стадии РЖ, но многососудистом поражении коронарного русла, первым этапом проводили АКШ. В этом случае после окончания лечения в кардиохирургическом отделении, пациента сразу же госпитализировали в профильное отделение больницы для оперативного лечения по поводу РЖ.

При сочетании рака желудка без признаков опухолевого кровотечения $cT_{>2}N_+M_0$ и ИБС с одно- или двухсосудистым поражением коронарного русла проводили стентирование коронарных артерий, далее пациент проходил предоперационную химиотерапию, после которой выполняли хирургический этап лечения рака желудка. При наличии многососудистого поражения коронарных сосудов – делали МКШ и/или АКШ, после чего больного также направляли на предоперационную химиотерапию с последующим оперативным лечением.

2.8.2. Тактика хирургического лечения пациентов с заболеваниями клапанного аппарата сердца и раком желудка

При наличии у больного порока одного или нескольких клапанов сердца и осложненного РЖ проводили одномоментное хирургическое вмешательство на сердце и желудке.

Операции на клапанах сердца выполняли из полной продольной срединной стернотомии. Вскрывали перикард, брали его на держалки. Проводили системную гепаринизацию, канюляцию аорты и подключали аппарат ИК, чаще всего по схеме по схеме «правое предсердие – восходящая аорта». После пережатия аорты,

проводили антеградную неселективную кардиоплегию по Калафиори. Далее, выполняли либо протезирование пораженного клапана биологическим протезом, либо клапаном, выкроенным из аутоперикарда.

При пороках клапанного аппарата сердца и раке желудка без признаков опухолевого кровотечения $cT_{1-2}N_0M_0$ первым этапом проводили операцию на клапанах сердца. После окончания лечения в кардиохирургическом отделении, пациента сразу же госпитализировали в профильное отделение больницы для оперативного лечения по поводу РЖ.

При пороках клапанного аппарата сердца и раке желудка без признаков опухолевого кровотечения $cT_{>2}N_+M_0$ первым этапом проводили коррекцию клапанных пороков сердца, далее больному проводили курс неоадьювантной полихимиотерапии, и затем наступал этап радикального хирургического лечения по поводу РЖ.

2.8.3. Тактика хирургического лечения пациентов с заболеваниями магистральных и периферических сосудов и раком желудка

При наличии у больного стеноза или патологической извитости брахиоцефальных сосудов и резектабельного РЖ выполняли одномоментные операции. При этом, хирургическое вмешательство начинала бригада сосудистых хирургов, с целью устранения гемодинамически-значимых изменений кровотока в сосудах головного мозга и профилактики возможных неврологических интра- и послеоперационных осложнений на фоне анестезиологического пособия.

Доступ к брахиоцефальным сосудам осуществляли стандартным разрезом от угла нижней челюсти до яремной вырезки по переднему краю грудинно-ключично-сосцевидной мышцы. После выделения общую, внутреннюю и наружную сонные артерии брали на хирургические турникеты. После ревизии и выявления области стеноза или патологической извитости сосуда в условиях системной гепаринизации (5000 ЕД гепарина) и пережатия сонных артерий, выполняли этап резекции измененного участка сосуда, с последующей его реимплантацией в новое устье

непрерывным обвивным швом нерассасывающейся монофиламентной нитью на атравматичной игле диаметром 6-0. После окончания сосудистого вмешательства, традиционным или мини-инвазивным способом, выполняли операцию на желудке, объем которой определялся локализацией и распространенностью опухолевого процесса.

При наличии аневризмы брюшной аорты или атеросклеротическом стенозе подвздошных артерий и РЖ, с учетом локализации патологического процесса в одной анатомической области, выбор делали в пользу одномоментных операций.

Первым этапом проводили операцию на желудке в соответствии с распространенностью и локализацией опухоли. Далее после проведения тестов на состоятельность дигестивных соустьев с внутрипросветным введением 0,05%-го водного раствора метиленового синего и промывания брюшной полости 5–6 литрами растворов антисептика переходили к манипуляциям на сосудах.

После оценки протяженности изменений стенки аорты, вовлеченности в патологический процесс её ветвей и подвздошных сосудов, бригадой сосудистых хирургов принималось решение об объеме хирургического вмешательства. Если нижняя брыжеечная артерия была скомпрометирована и непригодна для реимплантации, ее перевязывали и отсекали.

Если буфуркация аорты и/или подвздошные сосуды были интактны, выполняли линейное протезирование аорты синтетическим протезом Polythese соответствующего диаметра в условиях системного введения 5000 ЕД гепарина. Перед установкой сосудистого графта производили продольную аортотомию, из просвета аневризмы удаляли тромботические массы и прошивали устья поясничных артерий. Проксимальный и дистальный анастомозы по типу «конец в конец» формировали непрерывным обвивным швом нерассасывающейся монофиламентной нитью на атравматичной игле диаметром 5-0.

При вовлечении в патологический процесс буфуркации аорты и/или подвздошных сосудов осуществляли аорто-бифуркационное протезирование. При этом, проксимальный анастомоз между протезом и аортой формировали по типу «конец в конец», а дистальные между браншами протеза и соответствующими

бедренными артериями по типу «конец в бок», также непрерывным обвивным швом нерассасывающейся монофиламентной нитью на атравматичной игле диаметром 5-0.

2.9. Методы статистической обработки

При проведении статистического анализа была собрана база данных, включающая 177 наблюдений и более 100 переменных, являющихся бинарными (например, пол, наличие осложнений и пр.), категориальными (например, физический статус ASA, шкала ECOG, локализация опухоли и пр.) и непрерывными (например, возраст, продолжительность операции, количество дней в стационаре и пр.) Сравнение групп при наличии различных переменных приводит к необходимости использования соответствующих методов [128, 129, 199, 233, 234, 254, 358, 259]:

- для бинарных переменных использованы методы сравнения долей – одновыборочный тест пропорций (z-test), логистическая регрессия;
- для категориальных переменных – тесты на сравнение распределений (критерий Пирсона хи-квадрат), парный дисперсионный анализ (критерий Стьюдента, t-test), множественный дисперсионный анализ (ANOVA), мультиномиальная логистическая регрессия (multinomial logistic regression);
- для непрерывных переменных – парный дисперсионный анализ (критерий Стьюдента на равенство средних, t-test), множественный дисперсионный анализ (критерий Фишера проверки равенства средних для трех и более групп, ANOVA), множественный регрессионный анализ (МНК оценки среднего).

Схематично все этапы статистического анализа представлены на рисунке 10. Исходным этапом исследования являлось выделение исследуемой группы пациентов, остальные пациенты выборки становились выборкой для подбора контрольной группы. Выбор контрольной группы обосновывался предпосылками (условиями применимости) и включал в себя следующие действия:

- (1) рассчитывалась дескриптивная статистика (сравнение распределений, средних и долей с 95%-й доверительной вероятностью) для переменных,

отражающих наблюдаемые дооперационные характеристики, по контрольной и исследуемой группам;

(2) строилась множественная вероятностная модель попадания пациента в исследуемую группу (множественная логистическая регрессия с зависимой бинарной переменной принадлежности к исследуемой группе).

Сравнение групп по дооперационным характеристикам (этап А, Рисунок 10) позволило наилучшим из возможных способов подобрать контрольную группу для исследуемых групп 1–5. Все последующие этапы включали сравнение только исследуемой и контрольной групп. Сравнение характеристик хирургического вмешательства (этап Б, Рисунок 10) и непосредственных результатов лечения (этап В, Рисунок 10) проведено с использованием двух статистических принципов:

(1) одномерное сравнение средних по соответствующим характеристикам между исследуемой и контрольной группами;

(2) многомерное моделирование при сравнении средних с использованием эконометрических моделей и контролем на наблюдаемые дооперационные характеристики.

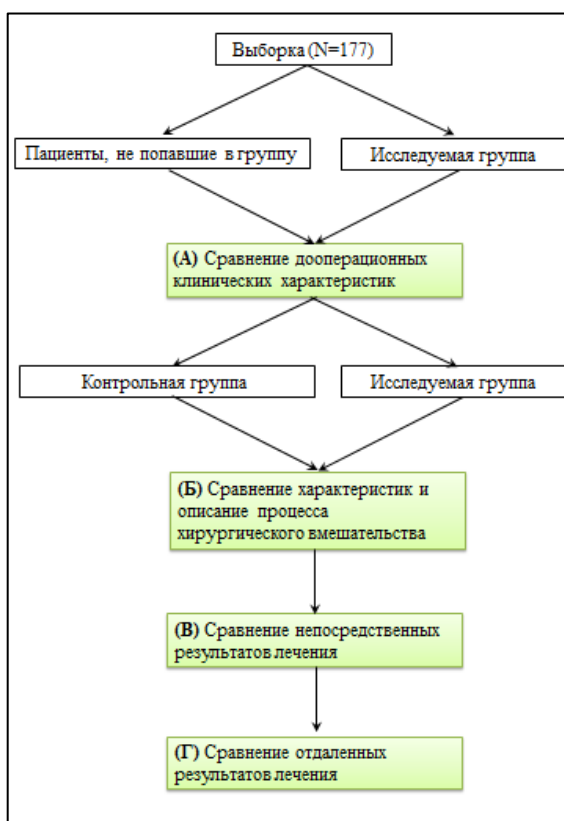


Рисунок 10 – Схематическое изображение дизайна статистического анализа

Сравнение отдаленных результатов лечения (этап Г, Рисунок 10) между пациентами исследуемой и контрольной группы включало (помимо перечисленных) использование моделей выживания (survival functions) для оценки выживаемости и безрецидивной выживаемости. Выбор весовой функции был традиционным и во всех случаях использован метод Каплана – Майера (Kaplan–Meier product-limit method). Сравнение функций производилось с использованием соответствующего теста (log-rank test). Все расчеты выполнены с использованием статистического пакета Stata 17.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Результаты проведения предоперационной химиотерапии больным раком желудка

В группу пациентов получавших предоперационную полихимиотерапию по схеме FLOT вошли 28 пациентов (15 мужчин и 13 женщин). До операции проводили 4 курса НПХТ, перерыв между курсами составлял 2 недели, с последующим контрольным обследованием для оценки клинического патоморфоза и исключения прогрессии заболевания. При подозрении на распространение опухоли за пределы стенки желудка, наличие в брюшной полости свободной жидкости, перитонеального канцероматоза – выполняли диагностическую лапароскопию с взятием смывов из брюшной полости для оценки распространенности опухолевого процесса. Контрольная группа составила 149 больных, которые не получали предоперационной лекарственной противоопухолевой терапии. Далее, по результатам статистического анализа, мы исключили больных старше 75 лет, поскольку таковых не было среди пациентов, получавших предоперационную химиотерапию, в результате чего группа сравнения составила 118 пациентов.

3.1.1. Клиническая характеристика больных группы предоперационной химиотерапии и группы сравнения

Пациенты в обеих группах статистически не различались по возрасту ($62 \pm 8,68$ в основной против $59 \pm 11,85$ в контрольной) ($p = 0,110$); физическому статусу в соответствии с классификацией ASA (Американского общества анестезиологов) ($p = 0,541$); физическому статусу онкологических больных ECOG ($p = 0,120$), локализации опухолевого процесса в желудке ($p = 0,063$); клинически диагностированной глубине инвазии опухоли в стенку желудка (cT) ($p = 0,099$) и

морфологическому строению опухоли в соответствии с результатами биопсии взятой при первичной верификации диагноза ($p = 0,787$) (Таблица 7).

Таблица 7 – Клинические характеристики пациентов основной и контрольной групп ($n = 146$)

<i>Показатель</i>	<i>Основная (n = 28)</i>	<i>Контрольная (n = 118)</i>	<i>Уровень значимости* (p- value)</i>
Пол			
– мужчины, n (%)	15 (53,6%)	86 (57,7%)	$p = 0,165$
– женщины, n (%)	13 (46,4%)	63 (42,3%)	
Средний возраст, лет	62±8,68	59±11,85	$p = 0,110$
Медианный возраст, лет	62	63	
Возраст, n (%)			
– < 60 лет	13 (29,7%)	35 (46,4%)	$p = 0,103$
– 60–75 лет	15 (70,3%)	83 (53,6%)	
Классификация ASA, n (%)			
– I	9 (32,2%)	38 (32,2%)	$p = 0,541$
– II	14 (50,0%)	48 (40,7%)	
– III	5 (17,9%)	32 (27,1%)	
Шкала ECOG, n (%)			
– 0	5 (17,9%)	45 (38,1%)	$p = 0,120$
– 1	14 (50,0%)	48 (40,7%)	
– 2	9 (32,1%)	22 (18,6%)	
– 3	0 (0%)	3 (2,5%)	
Локализация опухоли, n (%)			
– кардио-эзофагеальный рак	4 (14,3%)	14 (11,9%)	$p = 0,063$
– дистальная треть	8 (28,6%)	48 (40,7%)	
– средняя треть	9 (32,1%)	48 (40,7%)	
– проксимальная треть	2 (7,1%)	3 (2,5%)	
– тотальное поражение	5 (17,9%)	5 (4,2%)	
Глубина инвазии (cT), n (%)			
– cT _{1b}	1 (3,6%)	28 (23,7%)	$p = 0,099$
– cT ₂	12 (42,9%)	43 (36,4%)	
– cT ₃	9 (32,1%)	32 (27,1%)	
– cT ₄	6 (21,4%)	15 (12,7%)	
Регионарные лимфатические узлы (cN), n (%)			
– cN ₀	10 (35,7%)	107 (90,7%)	$p < 0,001$
– cN ₊	18 (64,3%)	11 (9,3%)	
Гистологическое строение опухоли, n (%)			
– G1	1 (3,6%)	10 (8,5%)	$p = 0,787$
– G2	8 (28,6%)	23 (19,5%)	
– G3	9 (32,1%)	43 (36,4%)	
– G4	1 (3,6%)	4 (3,4%)	
– перстневидные клетки	9 (32,1%)	38 (32,2%)	

Примечание: * – указано наблюдаемое значение вероятности отклонить гипотезу о равенстве распределений по рассмотренным показателям между респондентами основной и контрольной группы

В основной группе было статистически значимо больше пациентов с признаками поражения регионарных лимфатических узлов (cN+): 18 (64,3%) против 11 (9,3%) ($p < 0,001$). Поражение регионарных лимфатических узлов оценивали по результатам МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием и эндоУЗИ: пораженными считали лимфоузлы размерами 8 мм и более по короткой оси и/или с измененной архитектоникой. Так как наличие признаков поражения регионарных лимфатических узлов, в соответствии с отечественными и зарубежными клиническими рекомендациями по лечению рака желудка является показанием к проведению предоперационной химиотерапии, считаем вполне логичным распределение больных категории cN+ по клиническим группам.

3.1.2. Непосредственные результаты хирургического лечения больных, прошедших неоадьювантную полихимиотерапию FLOT

Хирургический этап лечения пациентам основной группы проводили спустя 4–6 недель после завершения предоперационной химиотерапии. Эффективность лекарственного противоопухолевого лечения оценивали в соответствии с критериями RECIST 1.1. При подозрении на прогрессию заболевания или в случае диагностики разнонаправленной динамики ответа на химиотерапию выполняли диагностическую лапароскопию. Решение об объеме проводимого хирургического вмешательства, способе реконструкции, а также хирургическом доступе определялся на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме, руководствуясь актуальными клиническими рекомендациями. Частоту и структуру послеоперационных осложнений оценивали по шкале Clavien–Dindo. Степень лечебного патоморфоза после НПХТ оценивали по шкале A. M. Mandard.

В соответствии с критериями RECIST 1.1 у 24 (85,8%) пациентов наблюдали частичный ответ (PR) на предоперационную химиотерапию, у 2 (7,1%) – стабилизацию состояния (SD) и ещё у 2 (7,1%) больных было прогрессирование

заболевания (PD), проявлявшееся увеличением размеров первичной опухоли (Таблица 7).

Доля мини-инвазивных операций (лапароскопических или робот-ассистированных) в основной группе составила 25,0%, в контрольной – 27,1% (p -value = 0,974). Контрольная и основная группы статистически значимо не отличались по резекционному объёму вмешательств (p = 0,154): гастрэктомия 16 (57,1%) против 47 (39,8%); дистальная резекция 10 (35,7%) против 66 (55,9%) и проксимальная резекция 2 (7,2%) против 5 (4,3%).

Среди пациентов, которым была проведена дистальная резекция желудка в обеих группах чаще выполнялась реконструкция по Ру. После гастрэктомии наиболее распространенной также была методика восстановления непрерывности ЖКТ по Ру, её применяли у 62,5% пациентов основной группы и у 85,1% контрольной.

В основной группе во всех наблюдениях выполняли лимфодиссекцию в объеме D2. В контрольной группе 22 (18,6%) пациентам выполнили лимфодиссекцию D1, в то время как, в группе сравнения её не выполняли (p = 0,013).

Таблица 8 – Ответ на предоперационную химиотерапию (RECIST 1.1) по данным лучевых методов диагностики и характеристика операций, выполненных больным основной и контрольной групп (n = 146)

Показатель	Основная (n = 28)	Контрольная (n = 118)	Уровень значимости* (p - value)
Ответ на НАПХТ (RECIST 1.1)			
– CR	0 (0%)		
– PR	21 (75,0%)		
– PD	5 (17,9%)		
– SD	2 (7,1%)		
Виды операций			
– гастрэктомия	16 (57,1%)	47 (39,8%)	p = 0,154
– дистальная резекция	10 (35,7%)	66 (55,9%)	
– проксимальная резекция	2 (7,2%)	5 (4,3%)	
Реконструкции после гастрэктомии			
– Ру	10 (62,5%)	40 (85,1%)	p = 0,054
– ДТР (double tract)	2 (12,5%)	3 (6,4%)	p = 0,434
– Г-Ш	3 (18,8%)	1 (2,1%)	p = 0,019
– ЕГП	1 (6,3%)	3 (6,4%)	p = 0,985

Продолжение Таблицы 8

Реконструкции после дистальной резекции желудка			
– Бильрот I	1 (10,0%)	27 (40,9%)	p = 0,059
– Ру	7 (70,0%)	27 (40,9%)	p = 0,085
– Г-Ф	2 (20,0%)	12 (18,2%)	p = 0,890
Лимфаденэктомия			
– D ₁	0 (0%)	22 (18,6%)	p = 0,013
– D ₂	28 (100%)	96 (81,4%)	
Примечание: Г-Ш – реконструкция после гастрэктомии по Гиляровичу – Шалимову, Г-Ф - реконструкция после дистальной резекции желудка по Гофмейстеру – Фенстереру			

В раннем послеоперационном периоде осложнения I–V степени по классификации Clavien–Dindo диагностировали у 9 (32,1%) пациентов основной группы и у 28 (17,8%) из группы сравнения (p = 0,091). При этом у 4 (14,3%) и 10 (8,5%) осложнения соответствовали малым (CD I–II), а у 5 (17,9%) и 10 (8,5%) – большим (CD III–V) (Таблица 9).

Таблица 9 – Непосредственные результаты хирургического лечения (n = 146)

<i>Показатель</i>	<i>Основная группа (n = 28)</i>	<i>Контрольная группа (n = 118)</i>	<i>Уровень значимости (p- value)</i>
Осложнения I–V степени по Clavien–Dindo, n (%)	9 (32,1%)	21 (17,8%)	p = 0,091
Осложнения I–II степени (малые) по Clavien–Dindo, n (%)	4 (14,3%)	10 (8,5%)	p = 0,348
Осложнения III–V степени (значимые) по Clavien–Dindo, n (%)	5 (17,9%)	10 (8,5%)	p = 0,142
Летальный исход, n (%)	1 (3,6%)	3 (2,5%)	p = 0,764
Повторные хирургические операции, n (%)	3 (10,7%)	9 (7,6%)	p = 0,593
Длительность операции, мин, среднее [95%-й ДИ]	319 [286; 352]	250 [237; 264]	p < 0,001
Кровопотеря, мл, среднее [95% ДИ]	252 [199; 305]	226 [207; 245]	p = 0,294
Длительность госпитализации, дни, среднее [95% й ДИ]	17 [13; 20]	17 [16; 18]	p = 0,992
Среднее количество удаленных лимфоузлов, n ± СО	26 ± 8,6	21 ± 8,4	p = 0,010
Медианное количество удаленных лимфоузлов, n (min – max)	24 (15–47)	20 (3–48)	
Положительный край резекции			
– R0	26 (92,9%)	112 (94,9%)	p = 0,667
– R1	2 (7,1%)	6 (5,1%)	
Степень патоморфоза по Mandard			
– TRG 1	0		
– TRG 2	6 (26,1%)		
– TRG 3	9 (39,1%)		
– TRG 4	7 (30,4%)		
– TRG 5	1 (4,4%)		

Послеоперационная летальность в первые 30 суток составила 3,6% и 2,5% в основной и контрольной группах соответственно ($p = 0,764$).

Также между двумя группами больных не было статистически достоверной разницы в интраоперационной кровопотере ($p = 0,294$) и времени пребывания в стационаре ($p = 0,992$). Однако, средняя продолжительность операции в основной группе составила 319 минут, что статистически значимо дольше, чем в контрольной группе – 250 минут ($p\text{-value} < 0,001$). С нашей точки зрения эта разница обусловлена дополнительным временем, которое требовалось для этапа мобилизации желудка и лимфаденэктомии в условиях местно-распространенного опухолевого процесса и измененных на фоне предоперационной химиотерапии тканей у пациентов основной группы наблюдения.

Количество удаленных ЛУ было статистически значимо больше в группе пациентов, получивших НПХТ (среднее составляет 26 в основной группе против 21 в контрольной, $p\text{-value} = 0.010$; медианные значения 24 против 20 лимфоузлов).

Края резекции R0 достигнуты у 92,9% пациентов основной группы и у 94,9% контрольной, по этому показателю группы статистически значимо не отличались ($p = 0,667$).

Степень лечебного патоморфоза в опухоли и лимфатических узлах при гистологическом исследовании оценили у 23 пациентов основной группы. У 22 больных диагностировали ответ на лечение: у 6 (26,1%) пациентов отмечена II степень регрессии по шкале Mandard, у 9 (39,1%) – III степень, у 7 (30,4%) – IV степень.

С целью получения более достоверных результатов сравнения по наиболее значимым с клинической и онкологической точек зрения показателям (послеоперационные осложнения, наличие «положительного» края резекции R1, рецидив и/или прогрессия РЖ мы провели квазирандомизацию процедурой мэтчинга с учетом подбора ближайших соседей, в ходе которой использовали следующие характеристики схожести наблюдений:

- возраст,
- глубина инвазии,

- клинические признаки поражения регионарных ЛУ,
- гистологическое строение опухоли.

Процедура подбора контрольной группы по «мере схожести» с пациентами основной группы (ближайшие два и три соседа) позволяет сконструировать выборку максимально близких по вышеперечисленным показателям пациентов.

Качество мэтчинга можно оценить визуально с помощью распределений до и после подбора пар соответствия (Рисунок 11 – параметрическая плотность распределения – левая панель, непараметрическое распределение (бокс-плот) – правая панель).

При оценке средних значений ковариантов (Таблица 9) между двумя группами не было отмечено различий по частоте возникновения рецидива или прогрессии заболевания ($p = 0,560$) и наличию положительного края резекции R1 ($p = 0,750$).

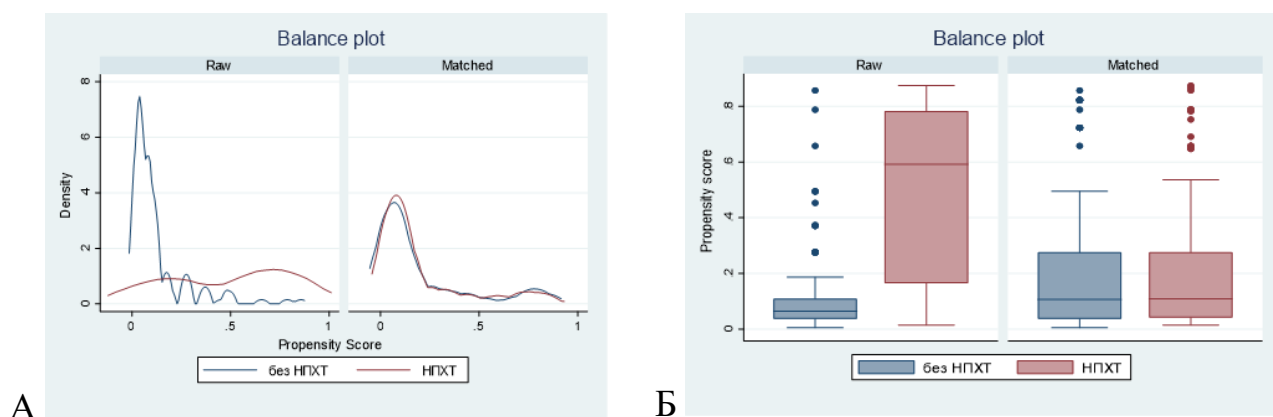


Рисунок 11 – Распределения характеристик для основной и контрольной групп до (Raw) и после (Matched) подбора пар соответствия

Общее количество послеоперационных осложнений (CD I-IV) было больше в основной группе больных ($p = 0,031$), однако если рассматривать отдельно малые (CD I–II) и значимые (CD III–V) осложнения, то статистически значимой разницы между их количеством мы не наблюдали (Таблица 10).

Таблица 10 – Оценки среднего по отдельным характеристикам для основной и контрольной группы с учетом подбора ближайших соседей процедурой мэтчинга

Показатель	Контрольная группа		Основная группа		p-value
	Среднее	95%-й ДИ	Среднее	95%-й ДИ	
Осложнения I–V степени по Clavien-Dindo	0,162	[0,101; 0,223]	0,500	[0,274; 0,726]	0,031
Малые осложнения по Clavien-Dindo (I–II степени)	0,107	[0,052; 0,162]	0,369	[0,124; 0,615]	0,094
Значимые осложнения по Clavien-Dindo (III–V степени)	0,079	[0,034; 0,124]	0,304	[0,064; 0,545]	0,142
Наличие рецидива или ухудшения (прогрессия)	0,267	[0,158; 0,376]	0,194	[0,013; 0,374]	0,560
Положительный край резекции R1	0,083	[0,017; 0,149]	0,116	[-0,074; 0,307]	0,750
Примечание: В последнем столбце таблицы указан уровень значимости тестируемой гипотезы о равенстве средних значений соответствующего показателя					

3.1.3. Отдаленные результаты лечения больных раком желудка, получавших неоадьювантную полихимиотерапию

Общая 6-месячная выживаемость в контрольной группе составляет 95,9% против 90,9% в основной группе, 12-месячная – 88,8% против 75,7% соответственно (Рисунок 12). Непараметрические модели выживаемости для основной и контрольной групп статистически значимо не отличаются (Таблица 11).

Таблица 11 – Оценки моделей выживаемости и безрецидивной выживаемости по месяцам и соответствующие им 95%-е доверительные интервалы для основной и контрольной группы пациентов

Месяцев с момента операции	Выживаемость		Безрецидивная выживаемость	
	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа
6	0,959 [0,88; 0,99]	0,909 [0,68; 0,98]	0,969 [0,88; 0,99]	1,000
12	0,888 [0,79; 0,94]	0,757 [0,51; 0,89]	0,921 [0,82; 0,97]	0,933 [0,61; 0,99]
24	0,812 [0,70; 0,89]	0,535 [0,26; 0,75]	0,842 [0,72; 0,92]	0,524 [0,19; 0,78]
36	0,737 [0,61; 0,83]	0,357 [0,08; 0,66]	0,774 [0,63; 0,87]	0,524 [0,19; 0,78]
48	0,630 [0,49; 0,74]	0,357 [0,08; 0,66]	0,746 [0,60; 0,85]	0,524 [0,19; 0,78]
60	0,630 [0,49; 0,74]	0,357 [0,08; 0,66]	0,707 [0,54; 0,82]	0,524 [0,19; 0,78]

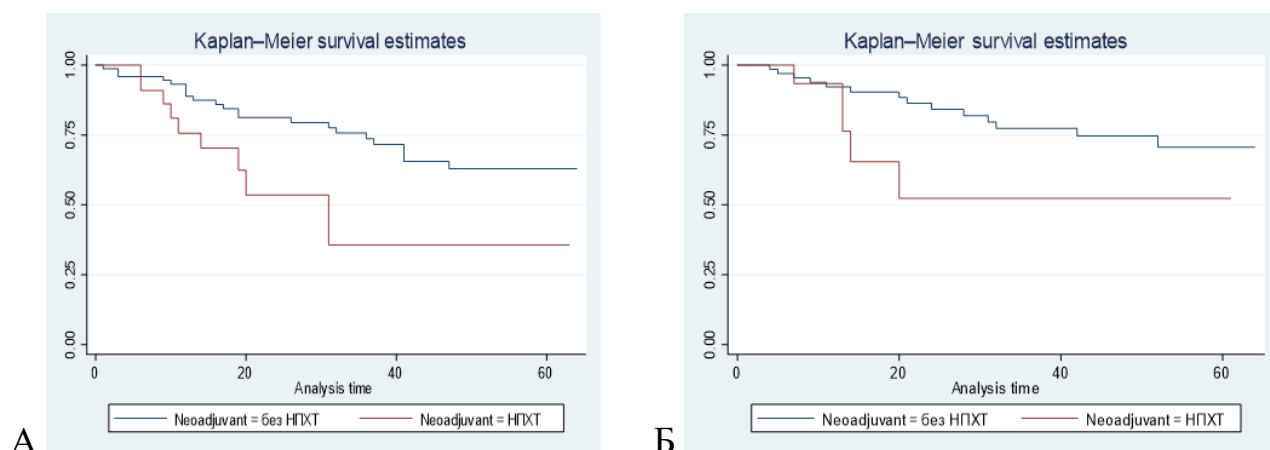


Рисунок 12 – График функции общей (А) и безрецидивной (Б) выживаемости для основной и контрольной групп пациентов.

Безрецидивная 6-месячная выживаемость в контрольной группе составила 96%, в основной группе – 100%; безрецидивная 12-месячная выживаемость в контрольной группе составила 92,1%, в группе с НПХТ – 93,3% (Рисунок 11). Непараметрические модели безрецидивной выживаемости для основной и контрольной групп статистически значимо отличаются на 10% уровне (с 90% доверительной вероятностью).

После преодоления порога 12-месячной выживаемости наблюдалось значительное снижение как общей, так и безрецидивной заболеваемости больных основной группы. Возможно, отсутствие статистически значимой разницы в 6- и 12-месячной как общей, так и безрецидивной выживаемости между двумя группами больных, обусловлено тем, что у пациентов, которых мы направляли на проведение НПХТ априори клиническая стадия опухолевого процесса, а соответственно и прогноз выживаемости были хуже, относительно больных из группы сравнения. И мы позволили себе сделать предположение, что без проведения НПХТ, показатели выживаемости больных, включенных в основную группу, могли бы быть еще более неблагоприятными.

3.2. Результаты внедрения мини-инвазивных технологий в лечение больных раком желудка

Группу пациентов, в хирургическом лечении которых применяли мини-инвазивные технологии составили 46 пациентов (26% от общего числа больных, включенных в исследование): 27 мужчин и 19 женщин. Из них 34 пациентов оперировали лапароскопически, а 12 – с использованием РХК «daVinci Si». Группу контроля составили пациенты, которые были оперированы из срединной или верхнесрединной лапаротомии.

После сопоставления исходных клинических параметров основной и контрольной групп, мы выяснили, что в основной группе не было пациентов с физическим статусом ECOG 3, расположением опухоли в проксимальной трети желудка, а также морфологическим строением «аденокарцинома Grade «4 (см. Приложение «Группа 2»). Ввиду того, что сравнение по перечисленным выше клиническим характеристикам не представлялось возможным, из группы сравнения были исключены 15 больных; таким образом, группа контроля составила 116 пациентов.

3.2.1. Клиническая характеристика больных, оперированных с использованием мини-инвазивных технологий и группы сравнения

По результатам статистического анализа клинических характеристик больных основной и контрольной групп, мы не выявили статистически достоверных различий по гендерной принадлежности ($p = 0,835$), возрасту ($p = 0,281$), функциональному статусу ASA ($p = 0,117$), локализации опухоли в желудке ($p = 0,217$), гистологическому строению опухоли ($p = 0,708$), глубине инвазии опухоли (cT) ($p = 0,843$) и признакам поражения регионарных лимфатических узлов (cN) ($p = 0,575$).

Так средний возраст пациентов основной группы составил 62,5 лет против 64,5 лет в группе сравнения ($p = 0,281$). В обеих группах преобладали пациенты с поражением дистальной (26 (56,5%) в основной и 48 (41,4%) в контрольной) и средней (16 (34,8%) в основной и 45 (38,8%) в контрольной) трети желудка. Также глубина инвазии опухоли (сТ) для больных обеих групп чаще соответствовала сТ2 (18 (39,1%) в основной и 43 (37,1%) в контрольной) и сТ3 (12 (26,1%) в основной и 32 (27,6%) в контрольной). У большинства больных обеих групп гистологическое строение опухоли на клиническом этапе соответствовало низкодифференцированной аденокарциноме (G3) (17 (37,0%) в основной и 41 (35,3%) в контрольной). Пациенты категории cN0 преобладали как в основной, так и в группе сравнения (39 (82,1%) и 94 (84,8% соответственно).

Если говорить об осложненном течении опухолевого процесса, то в обеих сравниваемых группах были пациенты с опухолевым стенозом (6 (13,0%) в основной и 17 (14,7%) в контрольной, $p = 0,791$); при этом клинически значимую дисфагию наблюдали у 3 (6,5%) и 9 (7,8%) больных основной и контрольной группы соответственно ($p = 0,786$). Наличие у больных в анамнезе операций на брюшной полости, как открытых, так и лапароскопических не являлось противопоказанием к использованию мини-инвазивных хирургических технологий: в основной группе ранее были оперированы 12 (26,1%), в контрольной 28 (24,1%) пациентов, $p = 0,795$.

Дополнительные статистические данные сравниваемых групп больных в развернутом виде представлены в Приложении А.

Что касается статистически значимых различий в клинических характеристиках больных исследуемых групп (Таблица 12), то пациентов с наличием опухолевого кровотечения чаще оперировали открытым доступом: 26 (22,4%) пациентов контрольной группы и 1 (2,2%) основной группы ($p = 0,002$). С нашей точки зрения это связано с более тяжелым функциональным статусом на фоне хронической или острой анемии, а также объемных опухолей с зоной некроза, требующих зачастую проведения операции по срочным или экстренным показаниям.

Таблица 12 – Описательная статистика клинических характеристик пациентов по группам с открытым и малоинвазивным доступом (n = 162)

Характеристика	Доступ, n (%)				Оценка вероятности МИ доступа
	Открытый	МИ	Итого	p-value	Коэффициент (p-value) [95%-й ДИ]
Классификация:				0,117	
ASA I	30 (41,3%)	19 (30,2%)	49 (30,2%)		Ref,
ASA II	52 (30,4%)	14 (40,7%)	66 (40,7%)		-0,174* (0,068) [-0,360;0,013]
ASA III	34 (28,3%)	13 (29,0%)	37 (29,0%)		-0,077 (0,492) [-0,296;0,143]
Шкала:				0,016	
ECOG 0	29 (47,8%)	22 (31,5%)	51 (31,5%)		Ref.
ECOG 1	60 (39,1%)	18 (48,1%)	78 (48,1%)		-0,148* (0,091) [-0,321;0,024]
ECOG 2	27 (13,0%)	6 (20,4%)	33 (20,4%)		-0,183 (0,104) [-0,403;0,038]
Осложнения:				0,002	
Кровотечение	26 (2,2%)	1 (16,7%)	27 (16,7%)		-0,479*** (0,008) [-0,831;-0,127]
n	116	46	162		n = 162. Pseudo R2 = 0,161 Chi2 = 31,18*. p-value = 0,093

Примечание: *** статистическая значимость на уровне 1%; ** – статистическая значимость на уровне 5%; * – статистическая значимость на уровне 10%; Ref. – референсная группа, относительно которой сравнивается вероятность

В обеих группах, ожидаемо, преобладали пациенты функционального статуса ASA I и ASA II (19 (30,2%) и 14 (39,4%) пациентов в основной и 30 (25,9%) и 52 (44,8%) в контрольной группах соответственно). Однако больных статуса ASA II было статистически значимо меньше в группе МИ вмешательств ($p = 0,068$), но статистическая значимость находится на уровне 10%, поэтому мы рассматриваем данный результат как неоднородность/малую численность выборки, и не рассматриваем его как клинически значимый для исследуемой когорты пациентов.

Аналогичное распределение наблюдается по показателю функционального статуса онкологических больных ECOG: в обеих группах было больше больных со статусом ECOG 0 и ECOG 1 (22 (47,8%) и 18 (39,1%) пациентов в основной и 29 (25,0%) и 60 (51,7%) в контрольных группах соответственно). Вероятность мини-инвазивной операции для пациентов со статусом ECOG 1 была статистически значимо ниже среди больных, которым выполнили мини-инвазивные операции ($p = 0,091$; статистическая значимость на уровне 10%). С нашей точки зрения,

трудно однозначно оценить клиническую значимость полученного результата. Обращает на себя внимание схожесть данных по шкалам ASA и ECOG, и мы считаем её закономерной, так как обе шкалы описывают функциональный статус пациентов, и имеют прогностическое значение.

Если рассматривать больных группы МИ операций разделив по подгруппам на лапароскопические и робот-ассистированные (РА) операции в сравнении с группой контроля, можно выявить еще некоторые статистически достоверные различия. Так, различия по шкале ECOG для МИ доступа объясняются тем, что лапароскопические и РА вмешательства, достоверно чаще выполняли пациентам статуса ECOG 0 ($p = 0,038$; статистическая значимость на уровне 5%) (Таблица 13). С нашей точки зрения это вполне обосновано, так у пациентов, ослабленных опухолевым процессом, может увеличиваться риск развития послеоперационных осложнений, ввиду дополнительной нагрузки на сердечно-сосудистую и респираторную систему, за счет необходимости наложения карбоксиперитонеума при МИ операциях.

Также мы еще раз убедились, что пациентам с опухолевыми кровотечениями в большинстве наблюдений, операции выполняли открытым доступом: лапароскопическим доступом этих больных оперировали на 20% реже ($p = 0,008$; статистическая значимость на уровне 1%).

Обнаружены статистически значимые различия в лапароскопическом и РА доступах для разных локализаций опухоли. Лапароскопические и РА операции чаще выполняли при локализации опухоли в дистальной трети желудка: 18 (52,9%) пациентов лапароскопической, 8 (66,7%) пациентов РА и лишь 48 (41,4%) контрольной группы ($p = 0,100$; статистическая значимость на уровне 10%). Вероятнее всего, это обусловлено тем, что статистически чаще РЖ локализуется в дистальных отделах органа, а также технически надежнее и относительно проще выполнять МИ при дистальных раках ввиду особенностей резекционного и реконструктивного этапов.

Таблица 13 – Описательная статистика клинических характеристик пациентов по группам с открытым, лапароскопическим и роботическим доступом (n = 162)

Характеристики	Доступ			Выборка	p-value
	Открытый	ЛС	РА		
Шкала ECOG:					
– ECOG 0	29 (25,0%)	15 (44,1%)	7 (58,3%)	51 (31,5%)	0,038
– ECOG 1	60 (51,7%)	13 (38,2%)	5 (41,7%)	78 (48,1%)	
– ECOG 2	27 (23,3%)	6 (17,6%)	0 (0,0%)	33 (20,4%)	
Локализация опухоли:					
– КЭР	15 (12,9%)	2 (5,9%)	0 (0,0%)	17 (10,5%)	0,100
– дистальная треть	48 (41,4%)	18 (52,9%)	8 (66,7%)	74 (45,7%)	
– средняя треть	45 (38,8%)	14 (41,2%)	2 (16,7%)	61 (37,7%)	
– тотальное поражение	8 (6,9%)	0 (0,0%)	2 (16,7%)	10 (6,2%)	
Осложнения:					
– кровотечение	6 (22,4%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	27 (16,7%)	0,008
n	116	34	12	162	
Примечание: ЛС – лапароскопический доступ, РА – робот-ассистированный доступ					

При локализации опухоли в средней трети желудка чаще применяли лапароскопический доступ, чем РА (14 (41,2%) пациентов против 2 (16,7%) соответственно) ($p = 0,045$; статистическая значимость на уровне 5%). Возможно, что в выбранный для исследования временной период, хирургам было привычнее и технически легче выполнять более расширенные резекционные вмешательства, включая предельно-субтотальную резекцию, на желудке лапароскопическим доступом, чем РА.

Все преимущества РХК наиболее ярко раскрываются при опухолях относительно небольших размеров, не выходящих за пределы серозной оболочки желудка, исходя из этого в группе РА операций по сравнению с лапароскопическими преобладали пациенты с опухолями категории cT2 и cT3 относительно ($p = 0,044$ и $p = 0,009$; статистическая значимость на уровне 5% и 1% соответственно).

3.2.2. Характеристика хирургических вмешательств, выполненных эндовидеохирургическим и традиционным доступом

Все основные типы вмешательств на желудке (гастрэктомию, дистальную и проксимальную резекции) выполняли как традиционным, так и мини-инвазивным доступом. Статистически значимой разницы в объеме лимфаденэктомии в зависимости от доступа выявлено не было ($p = 0,547$). Лимфаденэктомию в объеме D1 выполнили 8 (17,4%) пациентам основной группы и 18 (13,7%) из группы сравнения; D2 38 (82,6%) больным и 113 (86,3%) соответственно.

Гастрэктомию чаще проводили из лапаротомного доступа: 60 (45,8%) наблюдений против 9 (19,6%) из МИ. Статистически значимо чаще мини-инвазивным доступом выполняли дистальные резекции желудка 35 (76,1%) наблюдений в основной группе, против 63 (48,1%) в контрольной ($p = 0,004$). При этом дистальные резекции выполнили 11 (91,7%) больным, оперированным с применением РХК и 24 (70,6%) лапароскопически (Таблица 14).

В группе пациентов, оперированных МИ не делали реконструкции на петле тонкой кишке по типу Шалимова – Гиляровича и операции эзофаго-еюно-дуоденопластики (операция «Захарова – Лонгмайера - Генлея»). В то же время, ввиду того, что в группе МИ операций чаще выполняли дистальную резекцию желудка, в ней было больше больных с реконструкцией Бильрот I – 11 (23,9%) пациентов, Бильрот II в модификации Гофмейстера – Фенстерера – 12 (26,1%) и по Ру – 12 (26,1%) ($p = 0,007$).

Реконструкции типа «double tract» с сохранением пассажа по двенадцатиперстной кишке выполняли, как после проксимальной резекции желудка, так и после гастрэктомии, чаще открытым доступом, чем МИ: 14 (10,7%) против 2 (4,3%). При этом МИ выполняли данный вид реконструкции исключительно после проксимальной резекции желудка, в то время, как из традиционного доступа реконструкцию тип «double tract» выполняли и после гастрэктомии.

Характеристики	Доступ (n, %)		p-value	МИ доступ (n, %)		p-value
	МИ	Открытый		ЛС	РА	
Итого	46 (100%)	131 (100%)		34	12	
Тип операции:						
– гастрэктомия	9 (19,6%)	60 (45,8%)	0,004	8 (23,5%)	1 (8,3%)	0,012
– дистальная резекция	35 (76,1%)	63 (48,1%)		24 (70,6%)	11 (91,7%)	
– проксимальная резекция	2 (4,3%)	8 (6,1%)		2 (5,9%)	0 (0,0%)	
Тип реконструкции:						
– Бильрот I	11 (23,9%)	20 (15,3%)	0,007	7 (20,6%)	4 (33,3%)	0,068
– Ру	12 (26,1%)	33 (25,2%)		8 (23,5%)	4 (33,3%)	
– Г-Ф	12 (26,1%)	10 (7,6%)		9 (26,5%)	3 (25,0%)	
– ДТР	2 (4,3%)	14 (10,7%)		2 (5,9%)	0 (0,0%)	
– Ру	9 (19,6%)	46 (35,1%)		8 (23,5%)	1 (8,3%)	
– ЕГП	0 (0,0%)	4 (3,1%)		0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Анастомоз:						
– ручной	19 (41,3%)	94 (71,8%)	0,004	14 (41,2%)	5 (41,7%)	0,000
– механический	27 (58,7%)	37 (28,2%)		20 (58,8%)	7 (58,3%)	
– циркулярный	0 (0,0%)	30 (22,9%)		0 (0,0%)	0 (0,0%)	
– линейный	27 (58,7%)	7 (5,3%)		20 (58,8%)	7 (58,3%)	
Лимфаденэктомия:						
– D1	8 (17,4%)	18 (13,7%)	0,547	6 (17,6%)	2 (16,7%)	0,832
– D2	38 (82,6%)	113 (86,3%)		28 (82,4%)	10 (83,3%)	

Примечание: Г-Ф – реконструкция после дистальной резекции желудка по Гофмейстеру – Фенстереру, ЕГП – еюногастропластика

3.2.3. Непосредственные результаты хирургического лечения больных раком желудка с применением мини-инвазивного и лапаротомного доступов

При изучении непосредственных результатов хирургического лечения с применением МИТ для основной и контрольной групп пациентов оценивали следующие показатели: послеоперационные осложнения (Clavien–Dindo), количество удаленных лимфатических узлов (ЛУ), повторные операции, чистоту краев резекции (R0), количество летальных исходов, время операции (минуты), длительность госпитализации (сутки) и интраоперационную кровопотерю (мл).

Подробные данные для всех групп больных представлены в Приложении А.

Группа пациентов, оперированных МИ доступом и традиционным, статистически значимо не отличались по общему количеству послеоперационных осложнений (Clavien–Dindo I–V) (9 [19,6%] против 25 (21,6%) пациентов, $p = 0,780$), а также малых (Clavien–Dindo I–II) (4 [8,7%] против 13 (11,2%) пациентов, $p = 0,638$) и значимых (Clavien–Dindo III–IV) (5 [10,9%] против 11 (9,5%) пациентов, $p = 0,79$) осложнений. Также в двух группах, не отличалось количество пациентов, оперированных повторно, в результате развития послеоперационных осложнений: 2 (4,4%) пациента в основной группе против 11 (9,5%) в контрольной ($p = 0,278$). Не было различий по числу летальных исходов – 3 (6,5%) в основной против 2 (1,7%) в группе сравнения ($p = 0,111$); и длительности пребывания пациентов в стационаре ($p = 0,407$). С нашей точки зрения, полученные данные подтверждают безопасность применения МИ технологий в хирургии РЖ в сравнении с операциями, выполняемыми лапаротомным доступом.

Клинический пример № 1

Пациент Н., 72 лет обратился в клинику факультетской хирургии Сеченовского Университета в августе 2021 года с жалобами на общую слабость, ощущение тяжести в верхних отделах живота после приема пищи.

По данным эндоскопии от 02.08.2021 года: в препилорической области антрального отдела визуализируется циркулярное органическое экзофитное образование с переходом на луковицу 12-перстной кишки протяженностью 30 мм.

Гистологическое заключение биопсии: аденокарцинома. По данным МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием от 06.08.2021 года были выявлены увеличенные до 8–10 мм парагастральные лимфатические узлы. На онкологическом консилиуме, первым этапом рекомендовано было проведение предоперационной химиотерапии. Пациент прошел 4 курса НПХТ по схеме FLOT.

По данным МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием от 20.10.2021: кардиальный отдел желудка частично пролабирует в грудную полость; в просвете пищевода жидкость (ГПОД). Желудок расправлен жидкостью, увеличен в объеме. Просвет антрального отдела желудка сужен вследствие циркулярного утолщения стенки до 12 мм (ранее 10 мм) вплоть до привратника. Контур желудка достаточно четкий; рядом визуализируются единичные лимфатические узлы размером до 5 мм (Рисунок 13).

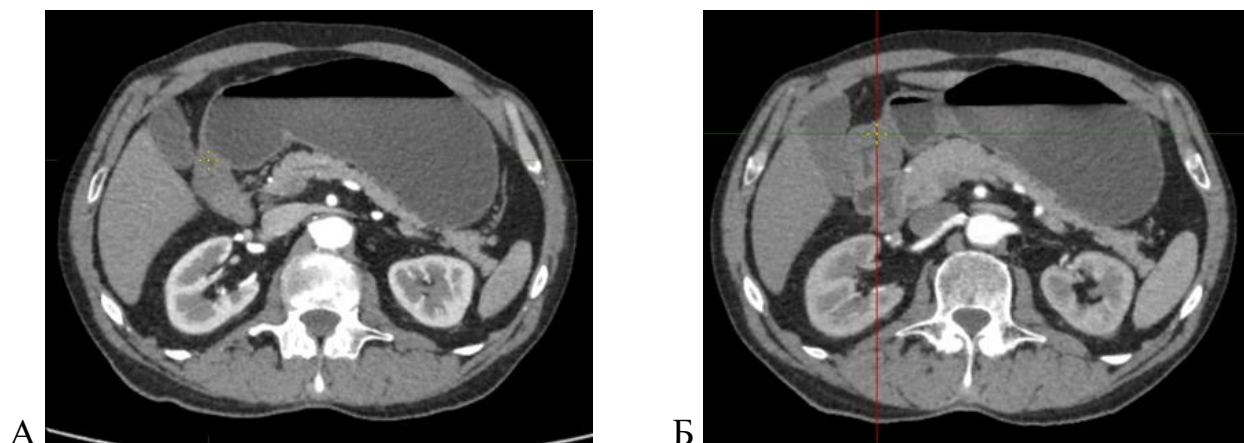


Рисунок 13 – Мультиспиральные компьютерные томограммы пациента Н. (аксиальная проекция): А – до проведения НПХТ FLOT; Б – после проведения НПХТ FLOT

В октябре 2021 года госпитализирован в хирургическое отделение для проведения планового оперативного вмешательства. Накануне операции в ходе эндоскопического исследования опухоль была маркирована 0,05% раствором индоцианина зелёного (Рисунок 14).

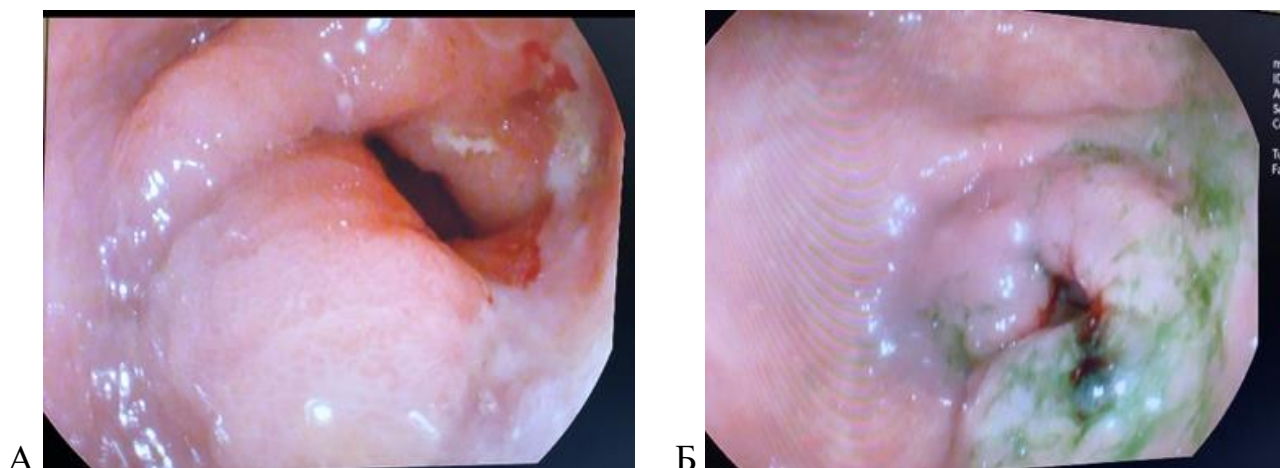


Рисунок 14 – Эндоскопические фотографии маркировки опухоли 0,05%-м раствором индоцианином зелёного.

Пациенту выполнили робот-ассистированную дистальную резекцию желудка с формированием аппаратного интракорпорального гастроэнтероанастомоза по Бильрот II в модификации Гофмейстера – Финстерера на ультракороткой петле тощей кишки, лимфаденэктомию Д-2 (Рисунки 15, 16).

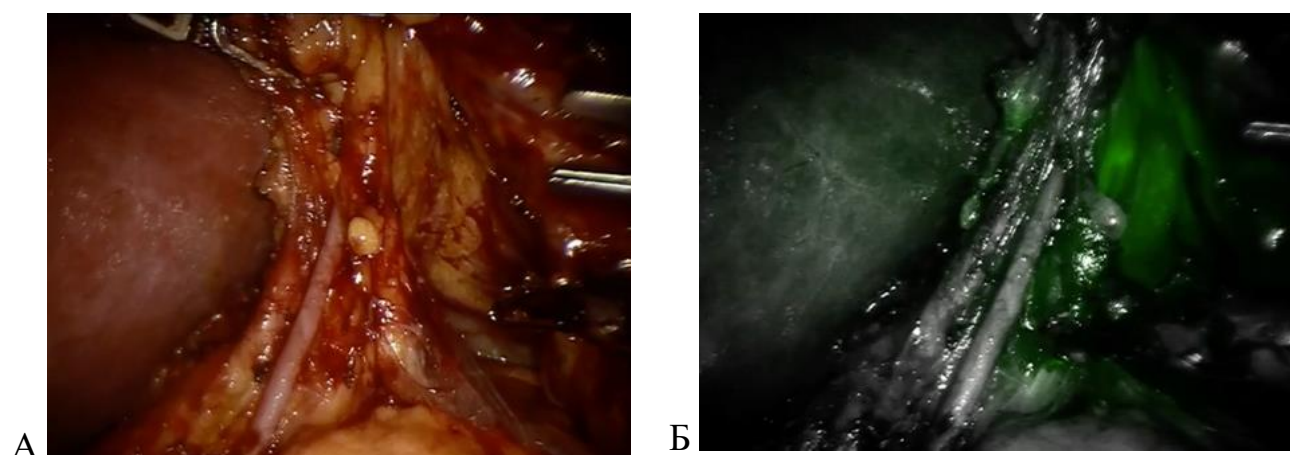


Рисунок 15 – Интраоперационное фото пациента Н: А – лимфатические узлы группы №9 в стандартном режиме изображения; Б – лимфоузлы группы №9 в режиме флуоресценции (fire fly)

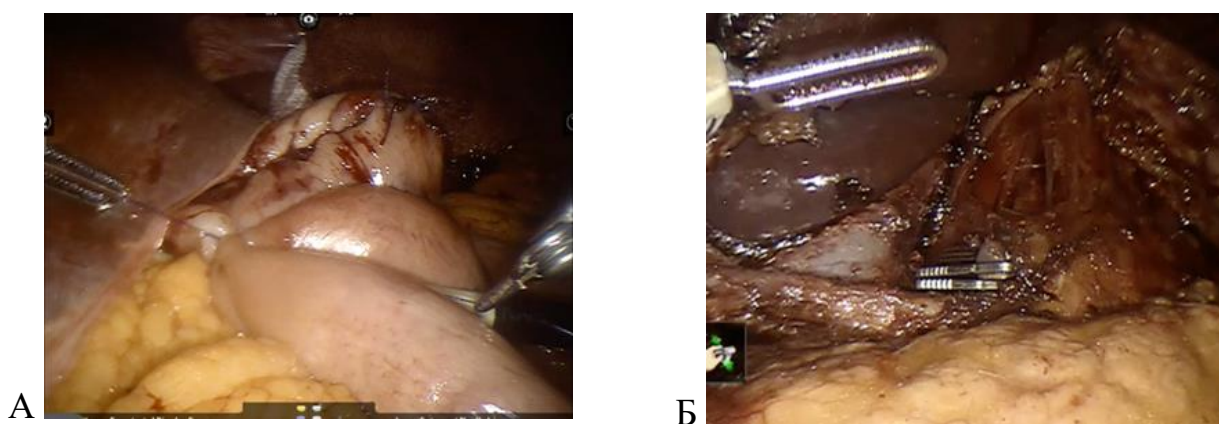


Рисунок 16 – Интраоперационное фото пациентки Ч.: А – вид гастро-энетроанастомоза; Б – вид операционного поля после завершения этапа лимфаденэктомии

Гистологическое заключение по результатам исследования удаленного макропрепарата (Рисунок 17): диффузная аденокарцинома желудка, представленная солидными полями клеток с выраженными признаками клеточной атипии и ядерного полиморфизма, а также множественными фигурами митозов. Определяются участки инвазии в окружающую жировую клетчатку, фокусы лимфо-сосудистой инвазии в пределах и за пределами стенки желудка. Морфология может укладываться в картину IV степени регрессии опухоли (TRG4) с преобладанием опухолевых элементов, по системе Mandard. В краях резекции роста опухоли не обнаружено. В 1 лимфатическом узле (из 18 исследованных) обнаружен метастаз опухоли, без признаков экстракапсулярного распространения с выраженными артифициальными изменениями урT3N1MxL1, V1, Pn0, R0.

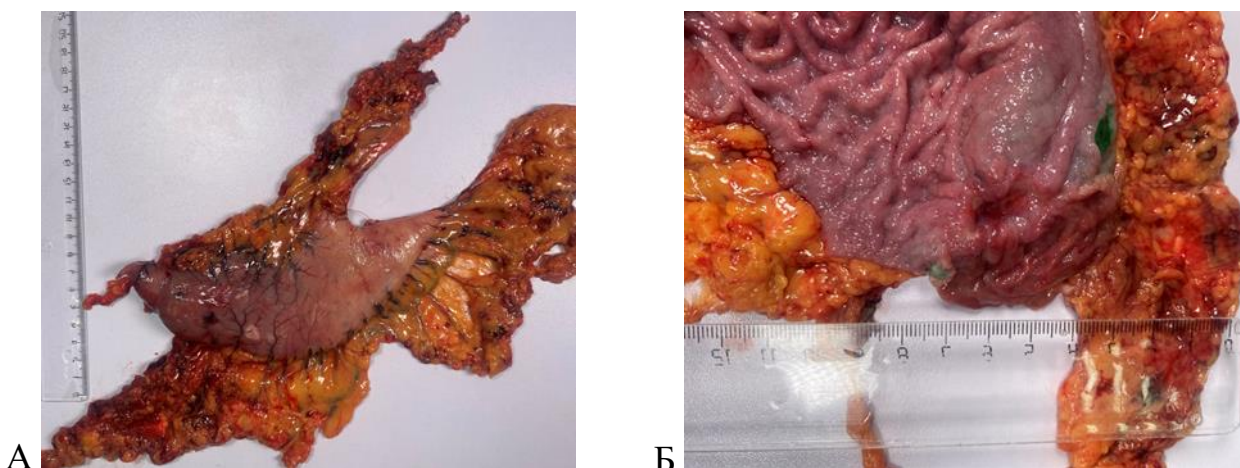


Рисунок 17 – Фото удалённого макропрепарата пациента Н.

Количество наблюдений, в которых по результатам планового морфологического исследования операционного материала, в хирургических краях резекции были выявлены опухолевые клетки составило 1 (2,2%) для основной группы и 9 (7,8%) для группы сравнения ($p = 0,183$). Таким образом статистически значимой разницы получено не было, а следовательно, с точки зрения онкологического радикализма, МИ операции также не уступают «открытым».

Статистически значимые различия в непосредственных результатах хирургического лечения, между двумя группами были получены по количеству удаленных лимфатических узлов, времени операции и интраоперационной кровопотере (Таблица 15).

Среднее количество удаленных лимфатических узлов в группе МИ операций было больше, чем в основной и составило 23,6 против 20,7 в ($p = 0,053$; статистическая значимость на уровне 10%). При рассмотрении МИ операций с разделением на ЛС и РА в сравнении с открытым доступом, оказывается, что наибольшее число лимфатических узлов удаляли в ходе именно ЛС вмешательств: 24,0 против 21,0 (РА) против 20,7 ЛУ соответственно ($p = 0,072$; статистическая значимость на уровне 10%) (Таблица 16). Вероятно, подобное распределение удаленных узлов, обусловлено, тем, что исходно ЛС операции чаще выполняли при локализации опухоли в средней трети тела желудка, соответственно количество удаляемых, в соответствии с клиническими рекомендациями, групп ЛУ увеличивалось, что и отразилось на полученных результатах исследования.

Таблица 15 – Описательная статистика значимых непосредственных результатов операции выборки пациентов ($n = 162$)

<i>Характеристика</i>	<i>Средние значения [95%-й ДИ]</i>				<i>Модели множественной регрессии</i>	
	Открытый доступ	МИ доступ	Вся выборка	p-value	Различия средних (p-value) ^{a)}	R2
Количество удаленных лимфатических узлов, шт,	20,7 [19,3; 22,2]	23,6 [20,8; 26,3]	21,5 [20,2; 22,8]	0,053	2,882 (0,052) n = 162	0,143
Длительность операции, мин,	252,1 [237; 266]	278,3 [253,7; 302]	259,5 [247; 272]	0,062	35,6 (0,011) n = 162	0,165
Потеря крови, мл	255,1 [234; 275]	182,8 [157; 207]	232,0 [214; 249]	0,000	-51,0 (0,005) n = 100	0,272
Наблюдений	116	46	162			

Таблица 16 – Описательная статистика непосредственных результатов операции выборки пациентов (из рассмотрения исключены ECOG3, проксимальная треть, G4), N (%) (n = 162)

Характеристики	Средние значения [95%-й ДИ]				p-value
	Открытый	ЛС	Робот	Вся выборка	
Количество удаленных лимфатических узлов, шт.	20,7 [19; 22]	24,0 [21; 28]	21,0 [16; 26]	21,5 [20; 23]	0,072
Длительность операции, мин.	252,1 [237; 266]	291,3 [259; 322]	241,3 [214; 268]	259,5 [247; 272]	0,031
Потеря крови, мл	255,1 [234; 275]	192,7 [159; 226]	161,0 [126; 196]	232,0 [215; 249]	0,000
Наблюдений	116	34	12	162	
Характеристики	Модели множественной регрессии ^{а)}				
	Различия средних ^{б)} (p-value)		Показатели общего качества моделей		
	ЛС	Робот	N	F-test (p-value)	Adj, R2
Количество удаленных лимфатических узлов, шт.	3,850 (0,020)	-0,038 (0,988)	162	2,21 (0,003)	0,148
Длительность операции, мин.	46,49 (0,003)	3,093 (0,900)	162	2,48 (0,001)	0,175
Потеря крови, мл	-46,17 (0,024)	-62,86 (0,032)	100	2,55 (0,001)	0,265

Время продолжительности операции было в среднем больше на 36 минут в основной группе и составило 278,3 минуты в основной группе против 252,1 минуты в контрольной ($p = 0,062$; статистическая значимость на уровне 10%). Это обусловлено продолжительностью ЛС операций, так как при сравнении ЛС, РА и традиционных вмешательств средняя продолжительность операций, составляла 291,3 против 241,3 против 252,2 минут соответственно ($p = 0,031$; статистическая значимость на уровне 5%). Таким образом в абсолютных значениях, наименее длительными по времени были РА операции, а самыми продолжительными ЛС. Мы связываем это с тем, что РА операции были технически более удобными за счет того, что у больных, вошедших в РА группу, были опухоли меньшей распространенности и локализации, преимущественно в дистальной трети желудка, о чём мы упоминали, говоря про клинические характеристики пациентов сравниваемых групп. Также мы уже отмечали, что ЛС операции были более трудоёмкими ввиду локализации опухоли и большего количества удаляемых групп ЛУ, что естественно приводило к увеличению времени операции.

Интраоперационная кровопотеря была ожидаемо меньше при МИ вмешательствах ($p < 0,001$), особенно при РА вмешательствах (среднее значение 161,0 мл). Эти результаты являются наглядной демонстрацией преимуществ МИ операций в хирургии РЖ, за счет прецизионной работы с анатомическими структурами.

Таким образом применение мини-инвазивных и, в особенности, РА технологий позволяет выполнять более качественную лимфаденэктомию, при этом снизив объём интраоперационной кровопотери и опосредованной хирургической травмы.

3.2.4. Отдаленные результаты хирургического лечения больных рака желудка с применением мини-инвазивного и лапаротомного доступов

Изучая результаты хирургического лечения больных РЖ, через 6 и более месяцев после операции, которые были оперированы МИ и традиционным доступом, мы оценивали такие онкологические параметры, как рецидив и/или прогрессия заболевания, общая и безрецидивная выживаемость, а также клиническое состояние пациентов: потеря веса, слабость, боль и диспепсия.

Для исследуемой нами в данном разделе работы подвыборки из 162 наблюдений рецидив и/или прогрессию заболевание нам удалось отследить у 107 (70,4%), выживаемость – у 112 (69,14), безрецидивную выживаемость – у 95 (58,6%) пациентов; клинические показатели получилось изучить у 74 (45,7%) человек (Таблица 17).

Таблица 17 – Описательная статистика распределения отдаленных результатов лечения по рассматриваемым группам доступа ($n = 162$)

	Количество положительных ответов (%)				
	Подвыборка пациентов	Доступ			
		Открытый	МИ	ЛС	РХК
Наличие рецидива или ухудшения	24 (22,4%)	16 (21%)	8(25%)	7 (29%)	1 (13%)
Слабость	25 (33,8%)	18 (34%)	7 (33%)	3 (21%)	4 (57%)
Потеря веса	7 (9,5%)	4 (8%)	3 (14%)	2 (14%)	1 (14%)
Диспепсия	21 (28,4%)	17 (32%)	4 (19%)	3 (21%)	1 (14%)

Продолжение Таблицы 17

Боль	24 (32,4%)	18 (34%)	6 (29%)	5 (36%)	1 (14%)
Выживаемость	78 (69,6%)	56 (71%)	22 (67%)	14 (58%)	8 (89%)
Безрецидивная выживаемость	73 (76,8%)	53 (76%)	20 (80%)	14 (78%)	6 (86%)

Оценки моделей множественной регрессии свидетельствуют об отсутствии различий по характеристикам отдаленных результатов лечения между МИ и традиционным доступом, также при подгрупповом сравнении открытого, лапароскопического и РА хирургических доступов.

Единственные различия на 10% уровне значимости были обнаружены при сравнении РА доступа с открытым по клиническим параметрам «боль» и «диспепсия». Пациенты, которых оперировали с применением РХК, которые на 27,3% реже испытывали болевые ощущения ($p = 0,023$) и на 26.9% диспепсию ($p = 0,031$), чем больные, оперированные традиционным доступом (Рисунок 18). Мы связываем это с тем, что в группе РА операций чаще выполняли резекционные, то есть органосохраняющие вмешательства, которые обеспечивают лучшее качество жизни. Помимо этого, использование РХК обеспечивает более прецизионную хирургическую технику, которая минимизирует денервацию желудка, и обеспечивает лучший функциональный результат в отдалённом периоде.

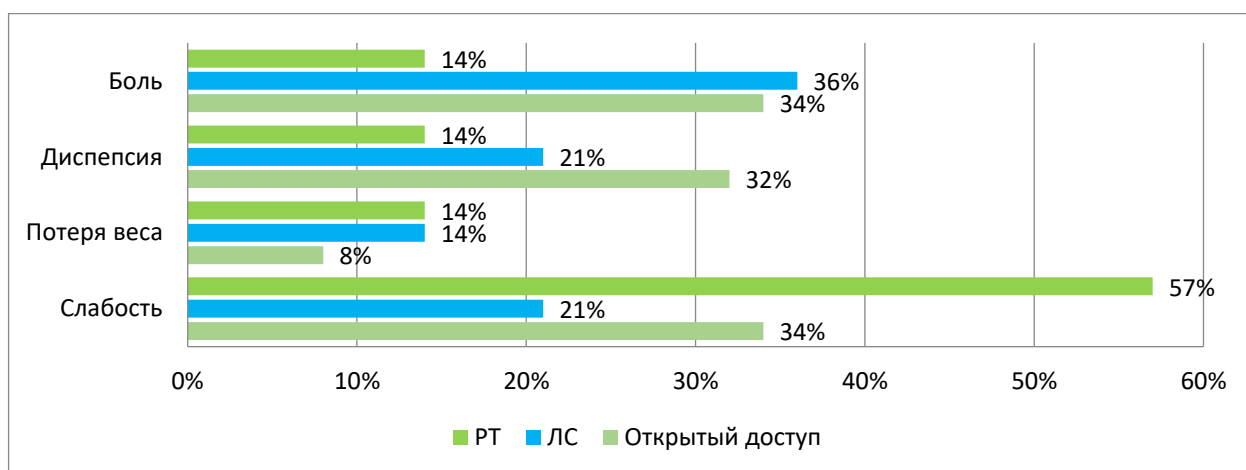


Рисунок 18 – Гистограмма клинических симптомов пациентов обеих групп в отдаленном периоде

Также были построены модели выживаемости для переменных «общая выживаемость» и «безрецидивная выживаемость».

Для оценки различий в общей выживаемости между двумя группами входными характеристиками являются: временной промежуток наблюдения от 0 месяцев с операции до 64 месяцев с момента операции, 109 наблюдений с наличием информации о выживаемости, 3552 – общее количество риск-эпизодов (total analysis time at risk and under observation).

Для оценки безрецидивной выживаемости входными характеристиками являются: временной промежуток наблюдения от 0 месяцев с операции до 64 месяцев с момента операции, 95 наблюдение с наличием информации о безрецидивной выживаемости, 3010 – общее количество риск-эпизодов (total analysis time at risk and under observation).

Статистически значимой разницы в общей выживаемости при сравнении основной группы пациентов с контрольной, а также при сравнении групп пациентов, которым выполнили МИ операции, как ЛС, так и РА, а также открытые операции по поводу РЖ получено не было (Рисунок 19). Так, среднее число месяцев с момента операции до наступления летального исхода для пациентов МИ группы составило 31,9, ЛС – 29,9, РА – 38,6, традиционного – 32,8. Следует отметить, что в абсолютных значениях, наибольшая выживаемость была в РА группе, что с нашей точки зрения обусловлено большим количеством пациентов с более ранними стадиями опухолевого процесса, по сравнению с группой сравнения.

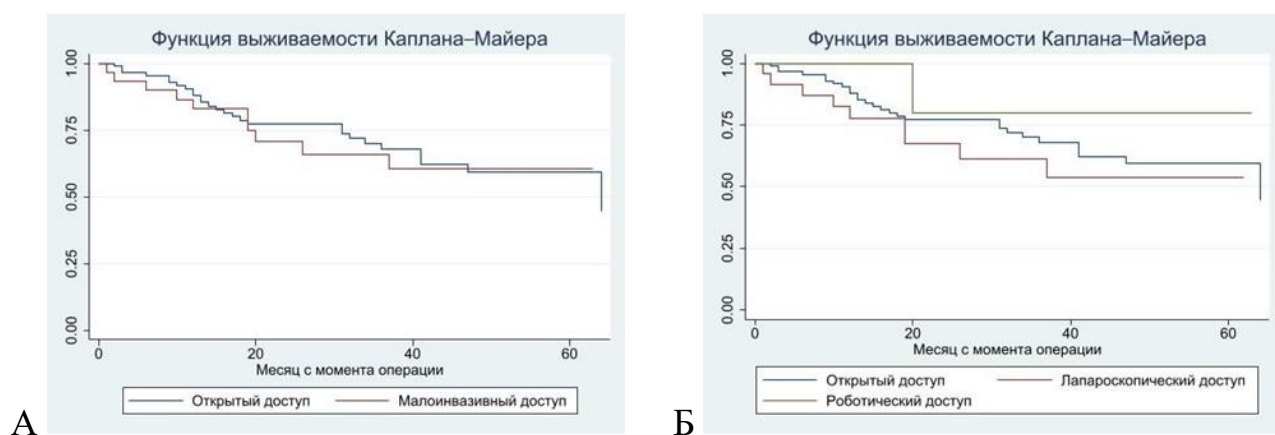
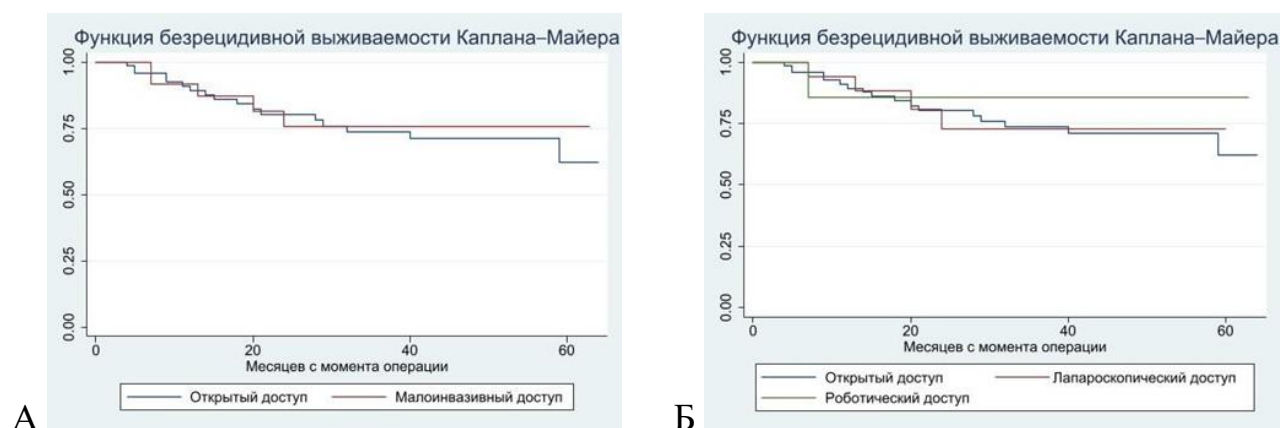


Рисунок 19 – Модель выживаемости: А – для пациентов с открытым и малоинвазивным доступом; Б – для пациентов с открытым, лапароскопическим и роботическим доступом

Трёхлетняя выживаемость составила 68,11% (95%-й ДИ [55,6%; 77,8%]) для группы с открытым доступом и 65,9% (95%-й ДИ [44,2%; 80,8%]) для группы с МИ доступом, статистически-значимой разницы не было.

При оценке безрецидивной выживаемости в исследуемых группах больных, мы получили схожие данные (Рисунок 20). Среднее количество месяцев с момента операции до прогрессии опухолевого процесса и/или появления новой опухоли и/или летального исхода для пациентов МИ группы составило 33,1, ЛС – 32,2, РА – 35,3, традиционного доступа – 31,2.

Таким образом применение МИ не ухудшает результаты хирургического лечения РЖ, а применение роботизированных технологий позволяет улучшить, как функциональные результаты, так и выживаемость.



3.3. Результаты применения флуоресцентной навигации и ангиографии индоцианином зеленым

Флуоресцентную навигацию и ангиографию индоцианином зелёным (ИЗ) использовали в хирургическом лечении 26 пациентов (16 мужчин и 10 женщин). Группу сравнения составили пациенты, которые были оперированы без применения технологии флуоресцентной визуализации.

После сопоставления исходных клинических данных основной и контрольной групп, мы выяснили, что в основной группе не было пациентов с физическим статусом ECOG 3, а также морфологическим строением аденокарцинома Grade 4 (Приложение «Группа 3»). Ввиду того, что сравнение по перечисленным выше клиническим характеристикам не представлялось возможным, из группы сравнения были исключены 8 наблюдений, и соответственно она составила 143 пациента.

3.3.1. Клиническая характеристика больных, оперированных с применением технологий флуоресцентной визуализации

Пациенты в основной и контрольной группах статистически значимо не отличались по среднему возрасту ($p = 0,775$), полу ($p = 0,552$), функциональному статусу ASA ($p = 0,474$), локализации опухоли в желудке ($p = 0,802$), морфологическому строению опухоли ($p = 0,534$), глубине инвазии опухоли (сТ) ($p = 0,668$) и признакам поражения регионарных лимфатических узлов (сN) ($p = 0,672$) (Таблица 18).

Таблица 18 – Клинические характеристики исследуемых групп пациентов ($n = 169$)

Характеристики	Группа без ФН ИЗ		Группа с ФН ИЗ		p-value	Оценка вероятности для группы ICG	
	N	%	N	%		Вероятность	p-value
Пол:							
– мужчины	79	55,2	16	61,5	0,552	0,16	0,658
– женщины	64	44,8	10	38,5		0,14	
Средний возраст, лет	64,1		64,7		0,775		
Возрастная группа:							
– до 60 лет	39	27,3	7	26,9	0,252	0,10	0,312
– от 60 до 74 лет	80	55,9	17	65,4		0,21	
– 75 лет и старше	24	16,8	2	7,7		0,06	
Классификация:							
– ASA I	41	28,7	10	38,5	0,474	0,18	0,413
– ASA II	61	42,7	8	30,8		0,11	
– ASA III	41	28,7	8	30,8		0,19	

Продолжение Таблицы 18

Шкала:							
– ECOG 0	41	28,7	12	46,2	0,159	0,23	0,134
– ECOG 1	69	48,3	11	42,3		0,13	
– ECOG 2	33	23,1	3	11,5		0,08	
– ECOG 3							
Локализация опухоли:							
– КЭР	16	11,2	1	3,8	0,802	0,06	0,297
– дистальная треть	61	42,7	13	50		0,21	
– средняя треть	52	36,4	9	34,6		0,12	
– проксимальная треть	6	4,2	1	3,8		0,21	
– тотальное поражение	8	5,6	2	7,7		0,15	
Гистологическое строение опухоли:							
– перстневидные клетки	40	28,0	10	38,5	0,534	0,22	0,096
– G1	16	11,2	4	15,4		0,22	
– G2	36	25,2	4	15,4		0,09*	
– G3	51	35,7	8	30,8		0,13	
– G4							
Глубина инвазии:							
– T1	29	20,3	7	26,9	0,668	0,15	0,568
– T2	56	39,2	9	34,6		0,12	
– T3	37	25,9	8	30,8		0,21	
– T4	21	14,7	2	7,7		0,17	
Осложнения:							
– стеноз	23	16,1	1	3,8	0,100	0,03	0,247
– дисфагия	12	8,4	1	3,8	0,424	0,36	0,420
– кровотечение	25	17,5	3	11,5	0,453	0,14	0,794
– операции на брюшной полости в анамнезе	33	23,1	8	30,8	0,4	0,17	0,791
Регионарные лимфатические узлы:							
– узлы = cN0	116	81,1	22	84,6	0,672 0,098	0,20	0,078
– узлы = cN+	27	18,9	4	15,4		0,05*	0,078
Неoadъювантная полихимиотерапия	20	14,0	7	26,9		0,46***	0,007
n	143		26				

У пациентов обеих групп опухоль преимущественно располагалась в дистальной и средней трети желудка: в основной группе 13 (50,0%) больных и 9 (34,6%) соответственно; в контрольной 61 (42,7%) и 52 (36,4%). В основной группе пациентов наблюдали примерно схожее количество наблюдений с опухолями категории cT1, cT2 и cT3 – 7 (26,9%), 9 (34,6%) и 8 (30,8%) соответственно.

Не было статистически значимой разницы между больными двух групп по наличию перенесенных операций на брюшной полости в анамнезе ($p = 0,400$): 8 (30,8%) пациентов в основной группе и 33 (23,1%) в контрольной.

Среди пациентов, в хирургическом лечении которых применяли флуоресцентные технологии, в абсолютных значениях было меньше наблюдений с осложнениями основного опухолевого процесса. Так количество больных с опухолевыми стенозами было 1 (3,8%) наблюдений в основной группе против 23 (16,1%) в контрольной; с дисфагией 1 (3,8%) против 12 (8,4%) соответственно; с кровотечением из опухоли 3 (11,5%) против 25 (17,5%) соответственно.

В основной группе на 15% больше было пациентов статуса ECOG 0 и ECOG 1, в то время как в группе сравнения преобладали больные статуса ECOG 2 ($p = 0,072$; уровень значимости 10%).

В группе пациентов с применением ФН ИЗ было меньше пациентов с клиническими признаками поражения регионарных лимфатических узлов (cN+) ($p = 0,078$).

Дополнительные статистические данные сравниваемых групп больных в развернутом виде представлена в Приложении «Группа 3».

3.3.2. Характеристика хирургических вмешательств больных, оперированных с применением технологий флуоресцентной визуализации

По объёму выполненных оперативных вмешательств не было статистически значимых различий между сравниваемыми группами: гастрэктомии выполнили 34,6% больных основной и 39,2% контрольной группы ($p = 0,623$); дистальную резекцию 61,5% и 54,6% соответственно ($p = 0,496$); проксимальную резекцию 3,9% и 6,3% ($p = 0,668$) (Таблица 19).

Таблица 19 – Характеристика хирургических вмешательств, выполненных больным основной группы и группы сравнения ($n = 144$)

	без ФН ИЗ	ФН ИЗ	Вся выборка	p-value ^{a)}	p-value ^{b)}
Итого	143 (100%)	26 (100%)	169 (100%)		
Доступ					
– открытый	116 (81,1%)	7 (26,9%)	123 (72,8%)	0,000	0,000
– МИ	27 (18,9%)	19 (73,1%)	46 (27,2%)		0,000
– ЛС	26 (18,2%)	8 (30,8%)	34 (20,1%)		0,143
– роботический	1 (0,7%)	11 (42,3%)	12 (7,1%)		0,000

Продолжение Таблицы 19

Тип операции:					
Гастрэктомия	56 (39,2%)	9 (34,6%)	65 (38,5%)		0,623
ДТР	6 (10,7%)	0 (0,0%)	6 (9,2%)	0,000	0,328
Ру	52 (85,7%)	3 (33,3%)	55 (78,5%)		0,000
Гилярович – Шалимов	2 (3,6%)	2 (22,2%)	4 (6,2%)		0,024
ЕГП	0 (0,0%)	4 (44,4%)	4 (6,1%)		0,000
Дистальная резекция	78 (54,6)	16 (61,5%)	94 (55,6%)		0,496
Бильрот I	24 (30,8%)	5 (31,1%)	29 (30,9%)	0,620	0,972
Ру	38 (48,7%)	6 (37,5%)	44 (46,8%)		0,465
Гофмейстер–Фенстерер	16 (20,5%)	5 (31,3%)	21 (22,3%)		0,362
Проксимальная резекция	9 (6,3%)	1 (3,9%)	10 (5,9%)		0,668
ДТР	9 (100%)	1 (100%)	10 (100%)	NA	NA
Анастомоз:				0,000	
– ручной	93 (65,0%)	13 (50,0%)	106 (62,7%)		0,072
– механический	50 (35,0%)	13 (50,0%)	63 (37,3%)		0,113
– циркулярный	28 (19,6%)	1 (3,8%)	29 (17,2%)		0,054
– линейный	22 (15,4%)	12 (46,2%)	34 (20,1%)		0,000
Лимфаденектомия:				0,488	
– D1	20 (14,0%)	5 (19,2%)	25 (14,8%)		0,482
– D2	123 (86,0%)	21 (80,8%)	144 (85,2%)		0,482
Примечание: ДТР – реконструкция типа «двойной тракт», ЕГП – еюно-гастропластика					

Что касается этапа восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта, то флуоресцентную ангиографию всегда использовали при еюногастропластике (операция типа Захарова – Лонгмайера) после гастрэктомии ($p < 0,001$), так как при этом типе реконструкции принципиальную роль играет надежность кровоснабжения анастомозируемых участков пищевода, двенадцатиперстной кишки и непосредственно участка тонкой кишки, используемого в качестве «вставки».

Статистически достоверно реже ($p = 0,020$) ФА ИЗ использовали при Ру-реконструкции после гастрэктомии – всего в 3 (11,5%) наблюдениях. Это связано с тем, что в нашей клинике данная методика реконструкции является методом

выбора и рутинного использования, ввиду чего она детально отработана и не требует, с нашей точки зрения, дополнительного изучения.

Статистически достоверной разницы между типами восстановления непрерывности ЖКТ после дистальных резекций желудка выявлено не было: реконструкция типа Бильрот I – 5 (19,2%) наблюдений в основной группе против 24 (16,8%) в контрольной ($p = 0,805$), Бильрот II в модификации Гофмейстера – Фенстерера – 5 (19,2%) наблюдений против 16 (11,2%) соответственно ($p = 0,258$) и по Ру 6 (23,1%) наблюдений против 38 (26,6%) соответственно ($p = 0,768$). Одному пациенту основной группы после проксимальной резекции желудка выполнили реконструкцию типа «двойной тракт».

В контрольной группе вне зависимости от типа резекционного этапа вмешательств, статистически значимо чаще формировали ручные анастомозы ($p = 0,072$); а также механические эзофаго-энтероанастомозы с использованием циркулярных сшивающих аппаратов при гастрэктомии ($p = 0,054$). Среди больных основной группы статистически значимо чаще анастомозы формировали, используя линейные сшивающие аппараты ($p < 0,001$). Данное распределение обусловлено тем, с применением флуоресцентных технологий чаще выполняли мини-инвазивные операции ($p < 0,001$), среди которых преобладала дистальная резекция желудка 16 (61,5%) наблюдений ($p < 0,001$).

Мини-инвазивным доступом были оперированы 19 (73,1%) пациентов, среди них 8 (30,8%) – лапароскопически и 11 (42,3%) – с применением РХК.

Между изучаемыми группами больных не было статистически достоверной разницы по сделанному объёму лимфодиссекции: в основной группе объём D1 выполнили 5 (19,2%) пациентам и 20 (14,0%) в контрольной ($p = 0,482$); D2 – 21 (80,8%) и 123 (86,0%) соответственно ($p = 0,054$). При этом внутри обеих групп чаще выполнили лимфаденэктомию D2 ($p < 0,001$).

Клинический пример № 2

Пациентка С., 76 лет, обратилась в клинику факультетской хирургии Сеченовского Университета в июле 2022 г. с жалобами на общую слабость, чувство быстрого насыщения, отрыжку с запахом тухлых яиц.

У пациентки был ряд сопутствующих заболеваний: ИБС: эквиваленты стенокардии 2 ФК. Атеросклероз коронарных артерий (МСКТ коронарных артерий от 22.06.2023 стеноз ПМЖВ от 40 до 65%, стеноз ОА до 50% в проксимальном сегменте). Гипертоническая болезнь 3-я ст. 3-я ст. риск ССО 4. НРСиП: Фибрилляция предсердий, постоянная форма, нормосистолия (риск ТЭО 8 баллов). Имплантация ЭКС от 2017 года по поводу СССУ. ЖЭС. ХСН с сохранной фракцией выброса 2 ФК по NYHA. Лёгочная гипертензия 1-й ст. Атеросклероз аорты с вовлечением аортального клапана и умеренным ускорением систолического потока в устье аорты. Стенозирующий атеросклероз БЦА (справа стеноз в области бифуркации ОСА 27%, слева в области бифуркации ОСА 52%). ОНМК от 2017 г. ХИМ. Дисциркуляторная, дисметаболическая энцефалопатия. Бронхиальная астма, смешанная форма, средней тяжести. ХОБЛ. Жировой гепатоз. Дивертикулёз толстой кишки. Кисты почек. Стенозирование правой почечной артерии 60%. ХБП ст. 3А. Стенозирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Варикозная болезнь вен нижних конечностей с тромбозом варикозных узлов большой подкожной вены слева. Смешанный астигматизм. Амблиопия ср. ст. Гипертоническая ангиопатия. Дислипидемия. Нарушение толерантности к глюкозе. Хронический гипотиреоз, компенсированный. Гиперурикемия. Ожирение II степени.

Из анамнеза известно, что больная длительное время страдает полипозом желудка, в связи с чем проходит ежегодную ЭГДС. При ЭГДС от 24.05.2022 в препилорическом отделе желудка по задней стенке определяется утолщение складки размерами 1,5×0,7 см, взята биопсия, по результатам которой получена умереннодифференцированная аденокарцинома. По данным МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием от 27.06.2022 (Рисунок 21): в препилорическом отделе желудка определяется образование с неровными четкими контурами размером 29×25 мм, активно накапливает контрастный препарат. Распространения образования за пределы стенки желудка не выявлено, окружающая клетчатка не изменена, лимфатические узлы не увеличены. Асцита нет.

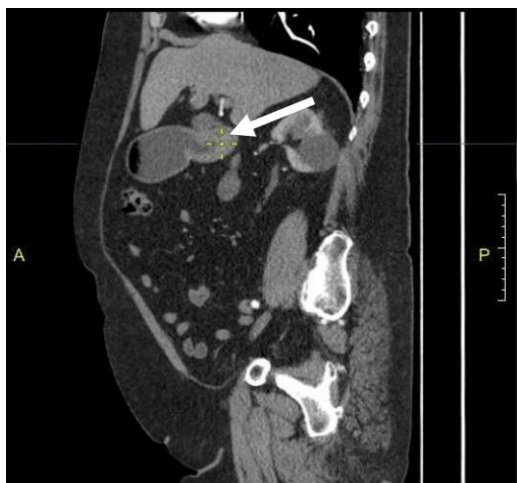


Рисунок 21 – Мультиспиральная компьютерная томограмма пациентки Ч., сагиттальная проекция (опухоль отмечена стрелкой)

Пациентка была дообследована в условиях кардиологического стационара Университетской клинической больницы №1 Сеченовского Университета, консультирована кардио-онкологом и обсуждена на онкологическом консилиуме: с учетом наличия у пациентки тяжелых сопутствующих заболеваний проведение предоперационной полихимиотерапии противопоказано ввиду высокой кардиотоксичности, сопряженной с высокими рисками развития осложнений. Абсолютных противопоказаний к оперативному лечению по жизненным показаниям не выявлено.

Накануне операции в ходе эндоскопического исследования опухоль была маркирована 0,05%-м раствором индоцианином зелёного (Рисунок 22): в препилорической области по задней стенке, начиная от привратника, определяется утолщенная складка, протяженностью до 30 мм, с 2 полиповидными компонентами на широком основании размерами 8 и 20 мм, с густыми наложениями фибрина, при осмотре в режиме NBI на доступных осмотру участках, непокрытых фибрином, ямочный рисунок полиморфный, с расширенными капиллярами, биопсия ранее выполнялась — аденокарцинома с очагами некрозов. В опухолевые ткани с помощью инъектора введен р-р ICG в объеме 2,0 мл.

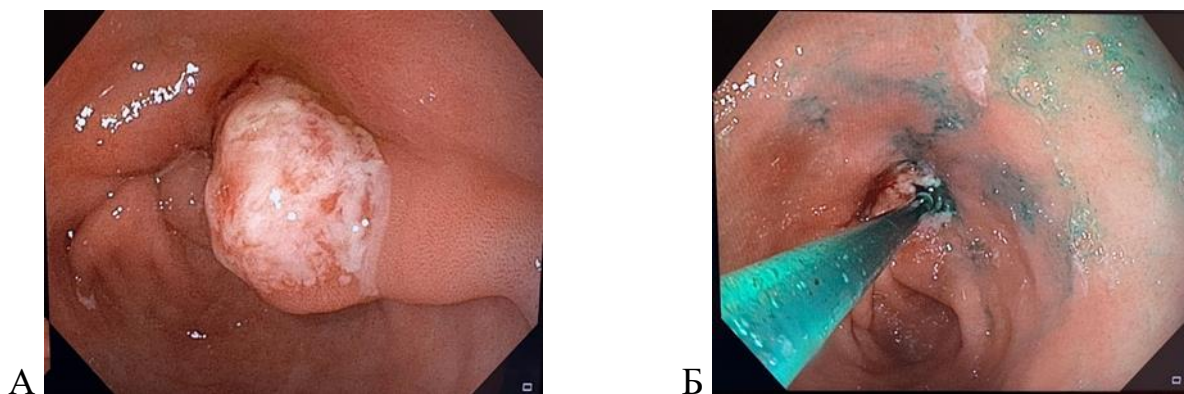


Рисунок 22 – Эндоскопические фотографии процесса маркировки опухоли индоцианином зелёным пациентки Ч.

Пациентке выполнили операцию: лапароскопическую дистальную резекцию желудка с формированием аппаратного интракорпорального гастроэнтероанастомоза по Бильрот II в модификации Гофмейстера – Финстерера на ультракороткой петле тощей кишки, лимфаденэктомию D2 (Рисунки 23, 24).

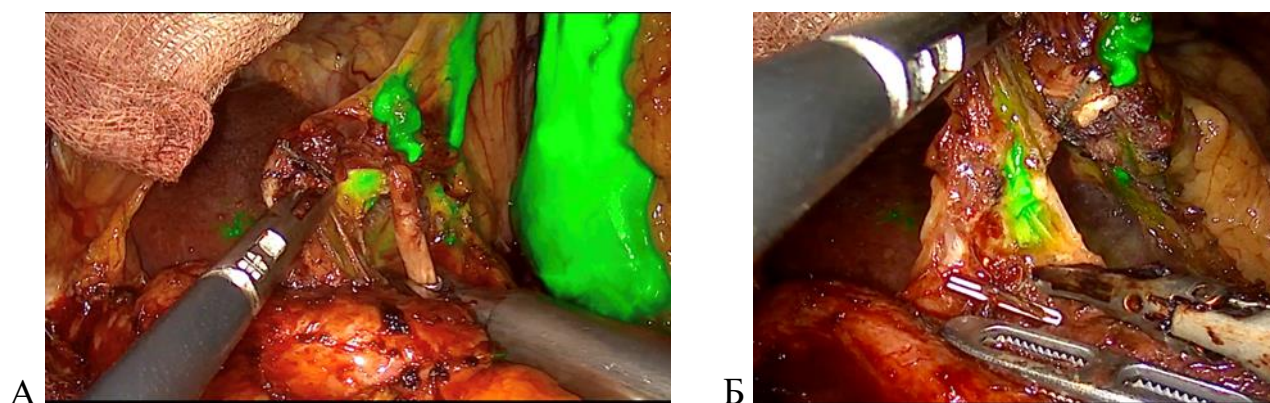


Рисунок 23 – Интраоперационное фото пациентки Ч.: А – лимфатические узлы группы № 9 в режиме флуоресценции; Б – лимфоузлы группы № 8 в режиме флуоресценции

Гистологическое заключение по результатам исследования удаленного макропрепарата (Рисунок 25): муцинозная аденокарцинома антрального отдела желудка с прорастанием в подслизистую основу, признаками лимфососудистой и периваскулярной инвазии. Края резекции и лимфоузлы (18) без опухолевого роста. pT1bN0Mx.

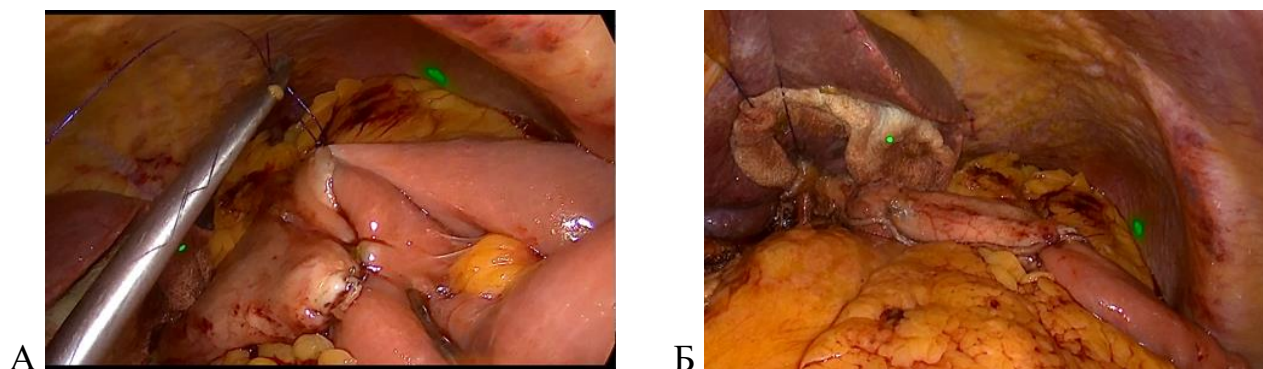


Рисунок 24 – Интраоперационное фото пациентки Ч.: А – вид гастро-энтероанастомоза, Б – общий вид операционное поле после завершения основных этапов операции

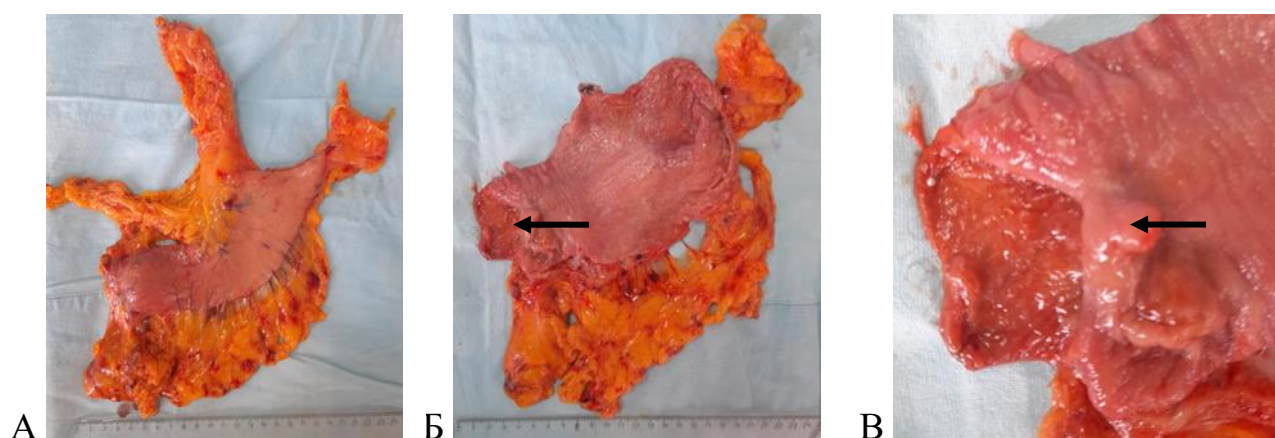


Рисунок 25 – Фото удалённого макропрепарата пациентки Ч. (опухоль отмечена стрелками)

3.3.3. Непосредственные результаты хирургического лечения больных раком желудка с применением технологий флуоресцентной визуализации

При оценке непосредственных результатов хирургического лечения пациентов двух групп методами множественной регрессии мы не выявили статистически значимых различий по общему количеству послеоперационных осложнений (Clavien–Dindo I–V) 6 (26,1%) наблюдений в основной группе против 29 (20,3%) в группе сравнения ($p = 0,422$); а также малых (Clavien–Dindo I-II) 2 (7,7%) против 15 (10,5%) ($p = 0,617$) и значимых (Clavien–Dindo III–V) 3 (11,5%) против 14 (9,8%) соответственно ($p = 0,219$) (Приложение «Группа 3»). Количество повторных оперативных вмешательств в исследуемых группах больных

достоверно не различалось ($p = 0,459$): 1 (3,8%) пациент основной группы и 12 (8,4%) – группы сравнения.

Таблица 20 – Непосредственные результаты хирургического лечения больных РЖ с применением технологии флуоресцентной навигации и ангиографии ($n = 144$)

Результаты операции	Оценки вероятностей для групп, [95% ДИ] ^{a)}		Характеристики качества моделей	
	без ICG	с ICG	R2	p-value
Доля осложнений по Clavien–Dindo:				
– I–V степени	0,197 [0,138; 0,256]	0,264 [0,104; 0,424]	0,175	0,143
– I–II степени	0,107 [0,061; 0,154]	0,149 [-0,017; 0,315]	0,241	0,221
– III–V степени	0,095 [0,051; 0,139]	0,131 [0,002; 0,261]	0,219	0,393
Положительный край резекции	0,074 [0,029; 0,118]	0,044 [-0,044; 0,132]	0,179	0,906
Повторная операция	0,087 [0,043; 0,132]	0,042 [-0,038; 0,122]	0,201	0,698
Удаленных ЛУ, шт	20,9 [19,6; 22,2]	25,7*** [22,6; 28,8]	0,159***	0,001
Госпитализация, дней	16,7 [15,6; 17,8]	15,2 [12,6; 17,7]	0,032	0,109
Длительность операции, мин,	255,7 [243,5; 267,9]	283,7* [254,1; 313,3]	0,142***	0,003
Потеря крови, мл	240,2 [224,1; 256,2]	181,1** [137,7; 224,6]	0,225***	0,003
Примечание: *** – статистическая значимость на уровне 1% ($p\text{-value} < 0,01$); ** – статистическая значимость на уровне 5% ($p\text{-value} < 0,05$); * – статистическая значимость на уровне 10% ($p\text{-value} < 0,10$)				

Длительность пребывания в стационаре составила в среднем 15,3 койко-дней для больных группы с применением флуоресцентных технологий и 16,7 койко-дней для группы сравнения. Таким образом в абсолютных значениях пациенты основной группы почти на 1,5 суток раньше покидали стационар, однако данные значения не являются статистически значимыми ($p = 0,274$).

Количество «положительных» краёв резекции (R1) статистически значимо не отличалось в обеих группах ($p = 0,631$): 1 (3,8%) наблюдение в группе применения флуоресцентных технологий и 9 (6,3%) – в группе сравнения.

При анализе количества удаленных лимфатических узлов мы получили данные о том, что использовании флуоресцентной навигации позволяло удалять в среднем на 4,8 лимфатических узла больше ($p = 0,006$). Так среднее количество удаленных лимфатических узлов в контрольной группе составило 20,9 (95%-й ДИ [19,6; 22,2]), в то время как в основной – 25,7 (95%-й ДИ [22,6; 28,8]). С нашей

точки зрения этот факт является клинически значимым, поскольку может способствовать более точному стадированию опухолевого процесса ввиду расширения данных о категории (pN) и, следовательно, менять дальнейшую тактику комбинированного лечения в пользу назначения и/или изменения схемы адъювантной ХТ. С другой стороны, более тщательная лимфаденэктомия повышает онкологическую радикальность операции, опосредованно улучшает прогноз лечения в целом.

Результатом более тщательной лимфаденэктомии стало увеличение средней продолжительности операции в основной группе пациентов – в среднем на 28 минут дольше ($p = 0,089$): средняя длительность операции в основной группе было 284 минуты (95%-й ДИ [254; 313]), а в контрольной 256 минут (95%-й ДИ [244; 268]). Помимо этого, большая продолжительность операции может быть связана с тем, что больным основной группы чаще проводили НПХТ, которая приводит к воспалительным и рубцовым изменениям тканей, за счет чего этапы выделения важных анатомических структур могут вызывать определенные технические трудности.

Интересно отметить, что в основной группе пациентов наблюдалось статистически значимо меньшую кровопотерю – на 59 мл меньше по сравнению с основной ($p = 0,015$). Так, средняя потеря крови в группе с использованием технологий флуоресцентной навигации и ангиографии составляла 181 мл (95%-й ДИ [138; 225]), в то время, как в группе сравнения – 240 мл (95%-й ДИ [224; 256]). Вероятнее всего, что это обусловлено более прецизионной техникой работы с тканями, а также минимизацией рисков повреждения кровеносных сосудов в ходе лимфаденэктомии за счет применения технологии маркировки регионарных лимфатических коллекторов, а также широкого использования мини-инвазивных технологий.

3.3.4. Отдаленные результаты хирургического лечения больных раком желудка с применением технологии флуоресцентной навигации и ангиографии индоцианином зелёным

При изучении результатов хирургического лечения больных РЖ с применением ФА и ФН ИЗ, ожидаемо, не получили статистически значимых различий между исследованными группами больных по наличию рецидива и/или прогрессии заболевания ($p = 0,283$), общей ($p = 0,424$) и безрецидивной ($p = 0,914$) выживаемости (Рисунок 26); а также таким клиническим проявлениям, как слабость ($p = 0,695$), потеря веса ($p = 0,517$) и диспепсия ($p = 0,709$).

Трёхлетняя выживаемость составила 67,5% (95%-й ДИ [56,2%; 76,5%]) для группы без ФН ИЗ и 88,2% (95%-й ДИ [60,6%; 96,9%]) для группы с ФН ИЗ.

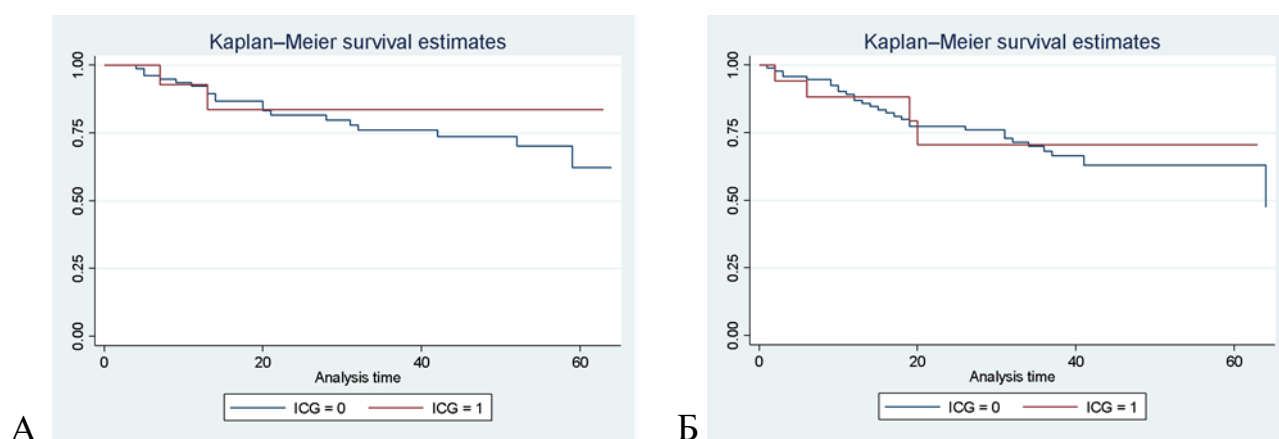


Рисунок 26 – Модели выживаемости для пациентов основной и контрольной групп:
 А – модель безрецидивной выживаемости; Б – модель общей выживаемости

Интересно отметить, что пациенты, в хирургическом лечении которых применяли флуоресцентные технологии статистически значимо ($p = 0,036$) реже испытывали боль в отдаленном периоде (Рисунок 27).

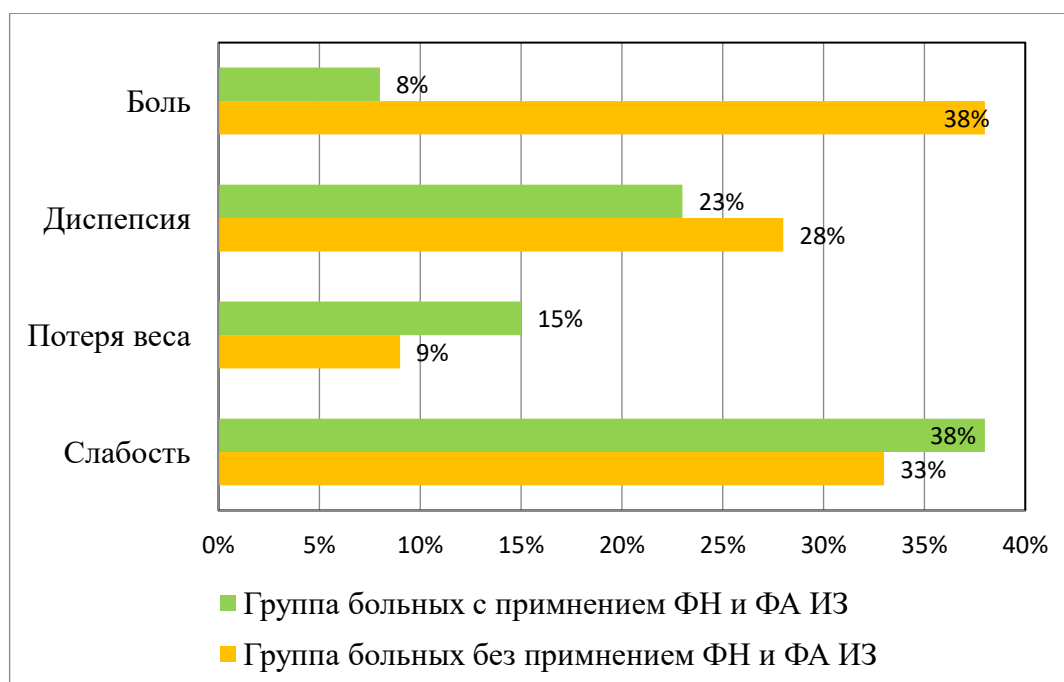


Рисунок 27 – Гистограмма клинических симптомов пациентов обеих групп в отдаленном периоде

Так, среди больных основной группы, по результатам опроса, болезненные ощущения в животе встречались у 24 (38%) респондентов группы сравнения и лишь у одного (8%) основной группы.

Возможно, это связано с тем, что в основной группе было больше наблюдений с применением мини-инвазивных технологий и у пациентов группы сравнения болевые ощущения связаны с пересечением нервных волокон передней брюшной стенки в ходе лапаротомии. Однако, возможно, что причина меньшего болевого синдрома в основной группе связана с более прецизионной работой в ходе лимфаденэктомии в области чревного ствола и сосудов его ветвей, и как следствие – меньшая травматизация волокон нервного чревного сплетения.

3.4. Результаты выполнения хирургических операций с сохранением пассажа по двенадцатиперстной кишке больным раком желудка

В нашем исследовании 20 пациентам после резекционного этапа операции и лимфаденэктомии выполнили восстановление непрерывности желудочно-

кишечного тракта с сохранением пассажа пищи по двенадцатиперстной кишке (ДПК). Реконструктивный хирургический этап включал операции типа «double tract», как после гастрэктомии, так и после проксимальной резекции желудка; и операции изоперистальтической эзофаго-еюно-гастродуоденопластики с замещением желудка сегментом тощей кишки.

Мы не выполняли реконструкции с редуоденизацией больным с тотальным опухолевым поражением желудка ($n = 10$). Также из группы сравнения были исключены пациенты, которым выполняли дистальную резекцию желудка ($n = 98$). Справедливо будет сказать, что при реконструкции по Бильрот I ($n = 31$) также сохраняется пассаж по ДПК, однако при этом виде реконструкции отсутствует эзофаго-энтероанастомоз, наиболее рискованный с точки зрения развития несостоятельности, количество которых может варьировать от 3 до 7% [169; 337].

Между тем при всех видах реконструкции с сохранением пассажа по ДПК, вошедших в нашу основную группу, был этап формирования эзофаго-еюноанастомоза, поэтому в группу сравнения вошли пациенты, которым выполняли гастрэктомию. В основной группе больных не было наблюдений со статусом ECOG 4 и морфологическим строением опухоли G4, ввиду чего пациенты, обладающие этими характеристиками ($n = 4$), были исключены из анализа, а итоговая группа сравнения составила 50 пациентов.

3.4.1. Клиническая характеристика больных, оперированных с сохранением пассажа по двенадцатиперстной кишке

Больные в исследуемых группах были однородны по большинству клинических характеристик (Таблица 21). Так, не было статистически значимых различий по гендерному составу ($p = 0,814$), при этом в обеих группах преобладали пациенты мужского пола. Средний возраст больных составил 67,9 лет в основной группе и 64,14 лет – в контрольной ($p = 0,139$), при этом в абсолютных значениях в обеих группах было больше наблюдений в возрасте от 60 до 74 лет.

Таблица 21 – Описательная статистика клинических характеристик подвыборки пациентов по группам (n = 70)

	Без сохранения		С сохранением		Вся выборка		p-value
	N	%	N	%	N	%	
Пол:							
– мужчины	31	62,0	13	65,0	44	62,9	0,814
– женщины	19	38,0	7	35,0	26	37,1	
Средний возраст, лет <u>a)</u>		64,14		67,9		65,2	0,139
Возрастная группа:							
– до 60 лет	12	24,0	2	10,0	14	20,0	0,307
– от 60 до 74 лет	33	66,0	14	70,0	47	67,1	
– 75 лет и старше	5	10,0	4	20,0	9	12,9	
Классификация:							
– ASA I	14	28,0	7	35,0	21	30,0	0,781
– ASA II	19	38,0	6	30,0	25	35,7	
– ASA III	17	34,0	7	35,0	24	34,3	
Шкала:							
– ECOG 0	12	24,0	8	40,0	20	28,6	0,212
– ECOG 1	29	58,0	7	35,0	36	51,4	
– ECOG 2	9	18,0	5	25,0	14	20,0	
Локализация опухоли:							
– КЭР	8	16,0	8	40,0	16	22,9	0,000
– дистальная треть	5	10,0	1	5,0	6	8,6	
– средняя треть	36	72,0	5	25,0	41	58,6	
– проксимальная треть	1	2,0	6	30,0	7	10,0	
Гистологическое строение опухоли:							
– перстневидные отростки	14	28,0	4	20,0	18	25,7	0,696
– G1	4	8,0	3	15,0	7	10,0	
– G2	14	28,0	7	35,0	21	30,0	
– G3	18	36,0	6	30,0	24	34,3	
Глубина инвазии:							
– T1	5	10,0	4	20,0	9	12,9	0,125
– T2	16	32,0	10	50,0	26	37,1	
– T3	16	32,0	5	25,0	21	30,0	
– T4	13	26,0	1	5,0	14	20,0	
Осложнения:							
– стеноз	4	8,0	3	15,0	7	10,0	0,378
– дисфагия	4	8,0	3	15,0	7	10,0	0,378
– кровотечение	14	28,0	3	15,0	17	24,3	0,252
– операции на брюшной полости в анамнезе	13	26,0	3	15,0	16	22,9	0,322
Регионарные лимфатические узлы:							
– узлы = cN0	33	66,0	15	75,0	48	68,6	0,464
– узлы = cN+	17	34,0	5	25,0	22	31,4	
Неoadъювантное полихимиотерапия	10	20,0	5	25,0	15	21,4	0,645
ИТОГО наблюдений	50		20		70		

Пациенты обеих групп также статистически значимо не отличались ни по функциональному статусу ASA ($p = 0,781$), ни по ECOG ($p = 0,212$). Однако в абсолютных значениях в основной группе доминировали пациенты статуса ECOG 0 ($n = 8$) и 1 ($n = 7$), а в группе сравнения ECOG 1 ($n = 29$).

Интересно отметить, что статистически значимо чаще операции с сохранением пассажа пищи по ДПК, выполняли пациентам с локализацией опухоли в зоне кардии ($p < 0,001$) и проксимальной трети желудка ($p < 0,001$) (Рисунок 28). Этот параметр обусловлен количеством наблюдений, в которых выполняли проксимальную резекцию желудка с реконструкцией типа «double tract». При этом значимо реже в основной группе встречались больные у которых первичный опухолевый очаг локализовался в средней трети органа ($p < 0,001$).

Не было статистически значимой разницы по количеству пациентов, перенесших ранее операции на брюшной полости ($p = 0,322$), а также по осложнениям основного опухолевого процесса, таким как стеноз ($p = 0,378$), дисфагия ($p = 0,378$), кровотечение ($p = 0,252$). Однако, в абсолютных значениях в основной группе было меньше больных с опухолевыми кровотечениями ($n = 3$), чем в группе сравнения ($n = 14$).

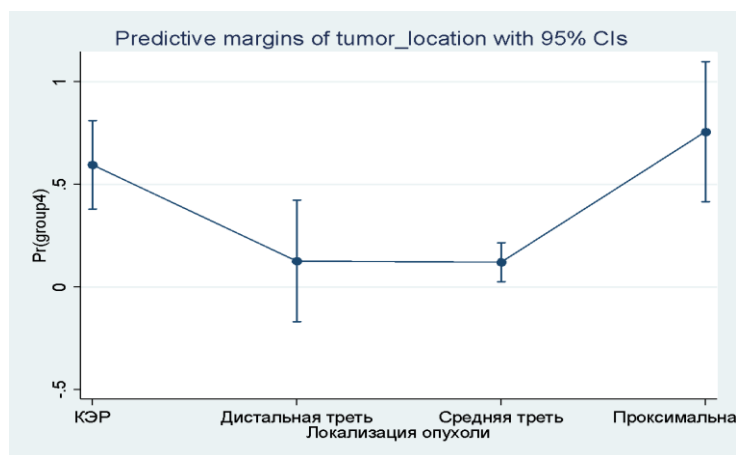


Рисунок 28 – Распределение вероятностей выполнения реконструктивного хирургического вмешательства с сохранением пассажа по двенадцатиперстной кишке по клинической характеристике локализации опухоли

Что касается онкологических характеристик больных и непосредственно самой опухоли, то не было статистически значимой разницы по гистологическому строению опухоли ($p = 0,696$), глубине инвазии опухоли ($p = 0,125$), клиническим признакам

поражения регионарных лимфатических узлов (cN+) ($p = 0,464$), а также количеству пациентов, которые прошли предоперационную химиотерапию между двумя исследуемыми группами больных ($p = 0,645$). Однако в абсолютных значениях в основной группе было больше пациентов с глубиной инвазии опухоли cT3 (16 наблюдений против 5) по сравнению с основной, и cT4 (13 наблюдений против 1).

Дополнительные статистические данные сравниваемых групп больных в развернутом виде представлена в Приложении «Группа 4».

3.4.2. Характеристика хирургических вмешательств и их непосредственных результатов, выполненных с сохранением пассажа пищи по двенадцатиперстной кишке

В исследуемой группе больных реконструкция типа «double tract» была выполнена 10 пациентам после проксимальной резекции желудка и 6 пациентам после гастрэктомии; ещё 4 пациентам после гастрэктомии выполнили эзофаго-еюногастродуоденопластику. При этом, лапароскопическим доступом, за исследуемый период времени, было оперировано только 2 (10%) пациента, которым выполнили проксимальная резекция желудка с реконструкцией типа «double tract» (Рисунок 29). Всем пациентам, вошедшим в группу сравнения, выполняли реконструктивный этап по Ру, лапароскопически были оперированы 14 (28%) пациентов.

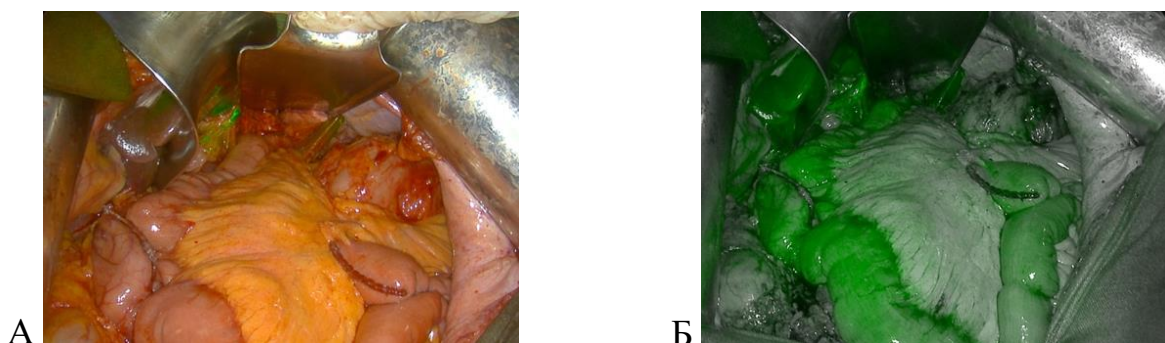


Рисунок 29 – Интраоперационные фотографии финального этапа операции проксимальной резекции желудка с «double tract» реконструкцией: А – нативное фото; Б – фотография в режиме флуоресценции после внутривенного введения раствора ИЗ

С технической точки зрения не было статистически значимой разницы по видам формирования эзофаго-еюноанастомоза (ЭЕА) (Таблица 22). Ручной двухрядный ЭЕА сформировали 11 (55,0%) пациентам основной группы и 18 (36%) – группы сравнения ($p = 0,149$) (Рисунок 30).

Следует отметить, что всем пациентам, которым выполнили ЕГП ($n = 4$), формировали ручные эзофаго-еюно и еюно-дуодено анастомозы. Межтонкокишечный анастомоз при ЕГП формировали либо ручным способом, либо при помощи линейного сшивающего аппарата 60 мм. Эзофаго-еюноанастомоз с использованием циркулярного сшивающего аппарата и дополнительным укрыванием линии механического шва салазочными П-образными швами выполнили 8 пациентам основной группы: 4 пациентам после проксимальной резекции желудка и 4 после ГЭ с последующей реконструкцией типа «double tract». Одному из пациентов, оперированных лапароскопическим доступом в объёме, проксимальной резекции желудка с «double tract» реконструкцией сформировали ручной двухрядный ЭЕА, наружный ряд – отдельными узловыми швами, внутренний – непрерывный анкерной нитью (3-0). Во втором наблюдении с аналогичным объёмом оперативного вмешательства и типом реконструкции сформировали функциональный ЭЕА линейным сшивающим аппаратом 60 мм, с ушиванием технологического отверстия непрерывным однорядным швом.

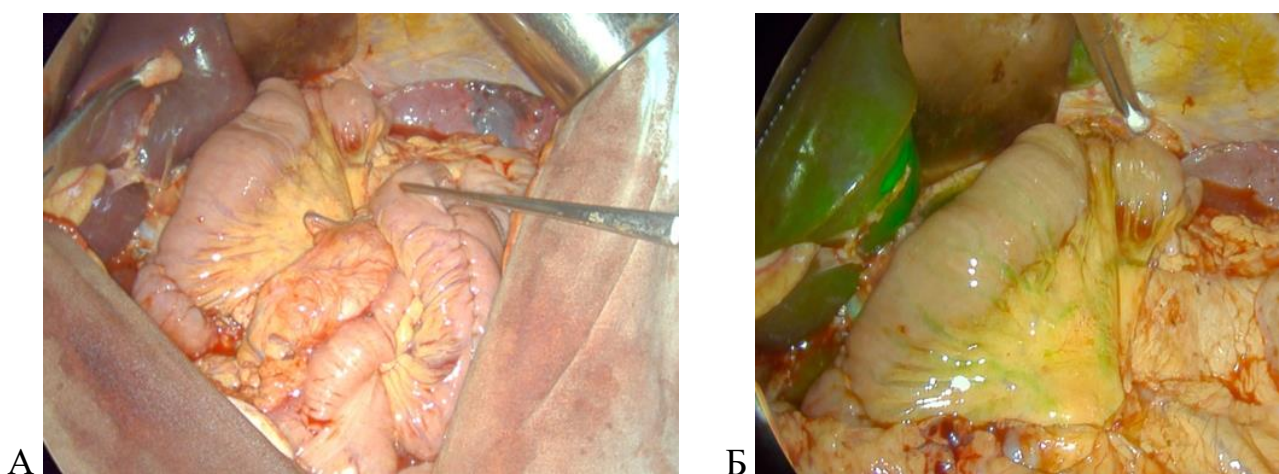


Рисунок 30 – Интраоперационные фотографии финального этапа операции гастрэктомии с ЕГП: А – нативное фото; Б – фотография в режиме флуоресценции после внутривенного введения раствора ИЗ

Таблица 22 – Сравнение групп по хирургическим характеристикам (n = 70)

<i>Характеристики</i>	<i>Реконструкции с исключением ДПК</i>	<i>Реконструкции с редуоденизацией</i>	<i>Вся выборка</i>	<i>p-value^{a)}</i>	<i>p-value^{b)}</i>
Итого пациентов	50 (100%)	20 (100%)	70 (100%)		
<i>Анастомоз:</i>					
– ручной	18 (36,0%)	11 (55,0%)	106 (62,7%)	0,160	0,149
– механический	32 (64,0%)	9 (45,0%)	63 (37,3%)		0,331
– циркулярный	21 (42,0%)	8 (40,0%)	29 (17,2%)		0,880
– линейный	11 (22,0%)	1 (5,0%)	34 (20,1%)		0,091
<i>Лимфаденэктомия:</i>					
– D1+	3 (6,0%)	7 (35,0%)	10 (14,3%)	0,002	0,001
– D2	47 (94,0%)	13 (65,0%)	60 (85,7%)		0,001

В основной группе наблюдений статистически значимо чаще выполняли лимфаденэктомию в объёме D1+, чем в контрольной (7 против 3 пациентов, $p = 0,001$). Это связано с тем, что в основной группе было больше больных категории cT2 ($n = 10$) и cN0 ($n = 15$), что делало возможным выполнение обозначенного объёма лимфаденэктомии.

При изучении непосредственных результатов операций с сохранением пассажа пищи по ДПК мы не выявили статистически значимых отличий между двумя группами по общему количеству послеоперационных осложнений (Clavien–Dindo I–V) ($p = 0,368$), а также малых (Clavien–Dindo I–II) ($p = 0,224$) и значимых (Clavien–Dindo III–V) ($p = 0,652$). Между исследуемыми когортами пациентов не было значимой разницы по количеству наблюдений с «положительными» краями резекции (R1) ($p = 0,577$), повторными операциями ($p = 0,871$) и летальными исходами ($p = 0,871$) (Таблица 23, Приложение «Группа 4»).

Таблица 23 – Описательная статистика непосредственных результатов операции выборки пациентов (n = 70)

<i>Характеристики</i>	<i>Реконструкции с выключением ДПК</i>		<i>Реконструкции с редуоденизацией</i>		<i>Вся выборка</i>		<i>Статистик и</i>
	N	%	N	%	N	%	p-value
Осложнения по Clavien–Dindo							
– I–V степени	10	20,0	6	30,0	16	22,9	0,368
– I–II степени	3	6,0	3	15,0	6	8,6	0,224
– I– II–V степени	7	14,0	2	10,0	9	12,9	0,652
Положительный край резекции	3	6,0	2	10,0	5	7,1	0,557

Продолжение Таблицы 23

Повторная операция	3	6,0	1	5,0	4	5,7	0,871
Летальный исход	3	6,0	1	5,0	4	5,7	0,871
Характеристики	Среднее		Среднее		Среднее		p-value
Количество удаленных лимфатических узлов	22,7		24,3		23,2		0,543
Длительность госпитализации, дней	16,7		17,3		17		0,722
Длительность операции, мин,	283,7		298,3		288		0,448
Потеря крови, мл	298,2		218,6		274		0,002
Наблюдений	50		20		70		

Единственный летальный исход в основной группе был у женщины 67 лет, которой по поводу кардио-эзофагеального рака, Зиверт тип III, гистологически – аденокарцинома G2, cT3N2M0, после 4 курсов НПХТ FLOT выполнили гастрэктомию, лимфаденэктомию D2, эзофаго-еюно-гастродуоденопластику. На 7-е сутки после операции при рентгеноскопии с прероральным приемом водорастворимого контрастного вещества была диагностирована несостоятельность ЭЕА. Несмотря на комплексное лечение, включавшее на первом этапе установку внутрипросветной губчатой-вакуумной системы, а на втором покрытого стента в зону дефекта анастомоза, на 19-е сутки после операции последовал летальный исход. С нашей точки зрения во многом он был обусловлен невозможностью полноценной активизации и вертикализации пациентки в послеоперационном периоде, ввиду хронического коксартроза обоих коленных суставов, что привело к декомпенсации больной по сердечно-сосудистым и легочным заболеваниям и не позволило справиться с развившимися осложнениями.

Среднее количество удаленных лимфатических узлов в основной группе составило 24,7 против 22,7 в контрольной ($p = 0,543$); средняя продолжительность пребывания в стационаре 17,3 против 16,7 койко-дней ($p = 0,722$); средняя длительность операции 298,3 против 283,7 минут ($p = 0,448$). Интраоперационная кровопотеря в основной группе была меньше, чем в группе сравнения 218,6 мл

против 298, 2 мл ($p = 0,002$). Мы связываем это с тем, что операции с редуоденизацией выполняли более опытные хирурги, с более прецизионной техникой работы с тканями.

Таким образом, по результатам анализа собственных данных, мы не подтвердили расхожее мнение, о том, что операции с редуоденизацией являются более опасными с точки зрения развития послеоперационных осложнений и более длительными по времени.

3.4.3. Отдаленные результаты хирургического лечения больных раком желудка с сохранением пассажа по двенадцатиперстной кишке

По результатам оценки функционального статуса в отдаленном периоде мы выяснили, что пациенты, которым выполняли операции с сохранением пассажа пищи по ДПК, реже наблюдали снижение массы тела ($p = 0,211$), испытывали болезненные ощущения ($p = 0,638$) и слабость ($p = 0,638$).

Справедливо будет отметить, что эти показатели были ниже в процентном соотношении, но статистической значимостью не отличались между двумя группами. Тем не менее, пациенты после реконструкций с редуоденизацией статистически значимо реже страдали от диспепсии ($p = 0,007$) (Рисунок 31).

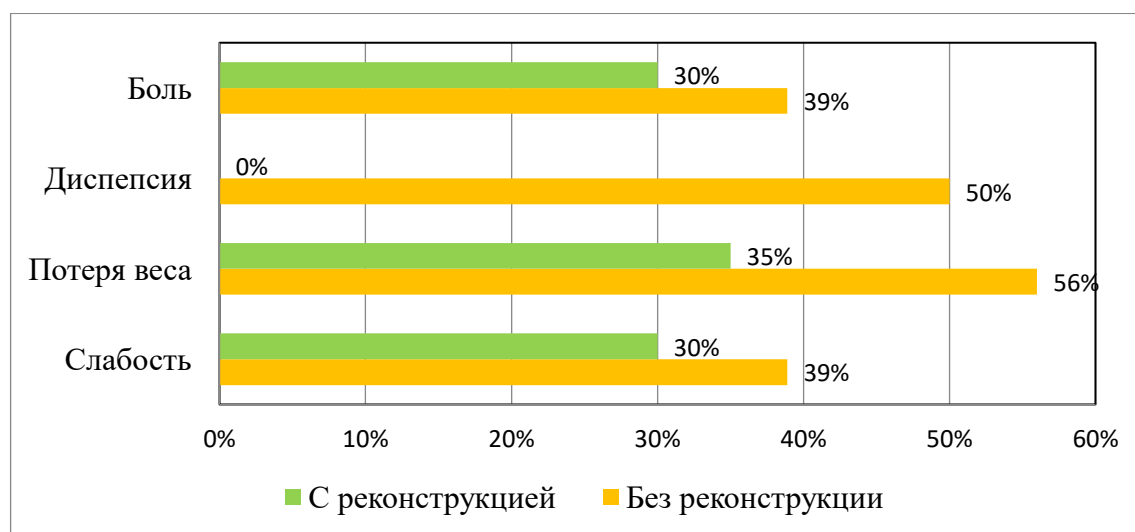


Рисунок 31 – Гистограмма оценки функционального статуса пациентов, которым выполняли операции с сохранением пассажа по ДПК и без него

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в отдаленные сроки, больные, у которых ДПК оставалась задействована в процессе пищеварения и сохраняла свои физиологические функции, чувствовали себя лучше с функциональной точки зрения.

Лучший функциональный статус может играть решающую роль в ускорении периода реабилитации и восстановлении работоспособности пациентов, а также обеспечить скорейшее начало следующего этапа лечения, например, лекарственной противоопухолевой терапии.

Ниже приводим рентгенограммы пациентов в отдаленном периоде, которым проводили восстановление непрерывности желудочно-кишечного тракта с сохранением пассажа пищи до ДПК (Рисунок 32).

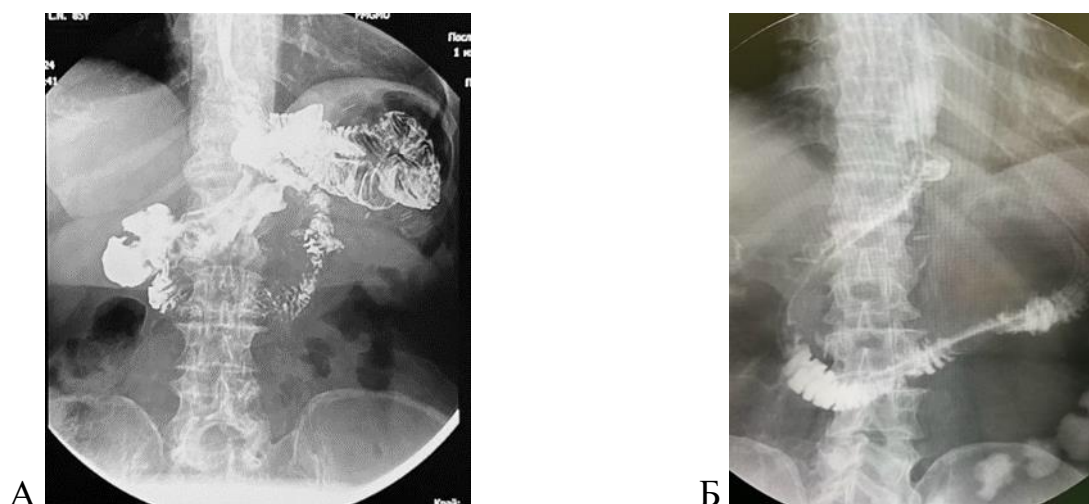


Рисунок 32 – Рентгенограммы: А – реконструкция типа «double tract» после проксимальной резекции желудка; Б – реконструкция с интерпозицией участка тонкой кишки после гастрэктомии

С точки зрения анализа данных общей и безрецидивной выживаемости сравниваемые группы не отличались между собой (Рисунок 33).

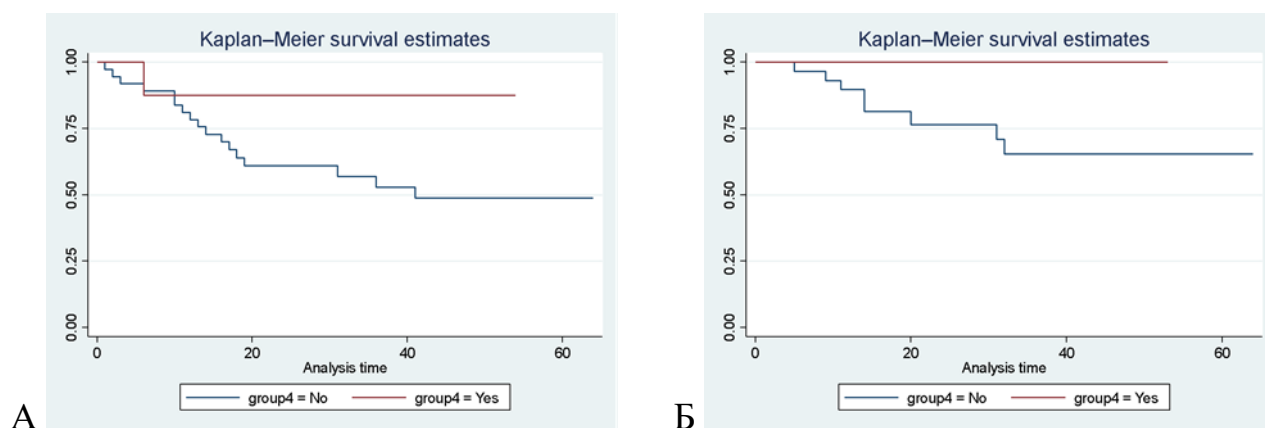


Рисунок 33 – Модели выживаемости для пациентов основной и контрольной групп:
А – модель общей выживаемости; Б – модель безрецидивной выживаемости

Годовая выживаемость не различалась и составила 86,73% (95%-й ДИ [78,6%; 91,9%]) для группы с исключением пассажа по ДПК и 87,5% (95%-й ДИ [38,7%; 98,1%]) для группы больных, которым выполняли реконструкции с редуоденизацией; 3 летняя выживаемость для двух групп составила 67,5% (95%-й ДИ [56,8%; 76,1%]) и 87,5% (95%-й ДИ [38,7%; 98,1%]) соответственно.

3.5. Результаты лечения больных раком желудка с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями

В основную группу наблюдения вошли 16 пациентов, с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ): 7 больным были выполнены одномоментные хирургические вмешательства по поводу РЖ и ССЗ, у 9 пациентов лечение было разделено на два этапа.

Среди больных основной группы не было наблюдений с функциональным статусом ASA I, ASA II и ECOG 3; локализацией опухоли в проксимальной трети тела желудка и морфологическим строением, соответствующим аденокарциноме G4; а также с такими осложнениями, как опухолевое кровотечение и дисфагия (Рисунок 34). Соответственно пациенты, обладавшие данными характеристиками, были исключены из группы сравнения, в которую по итогу включены 95 пациентов.

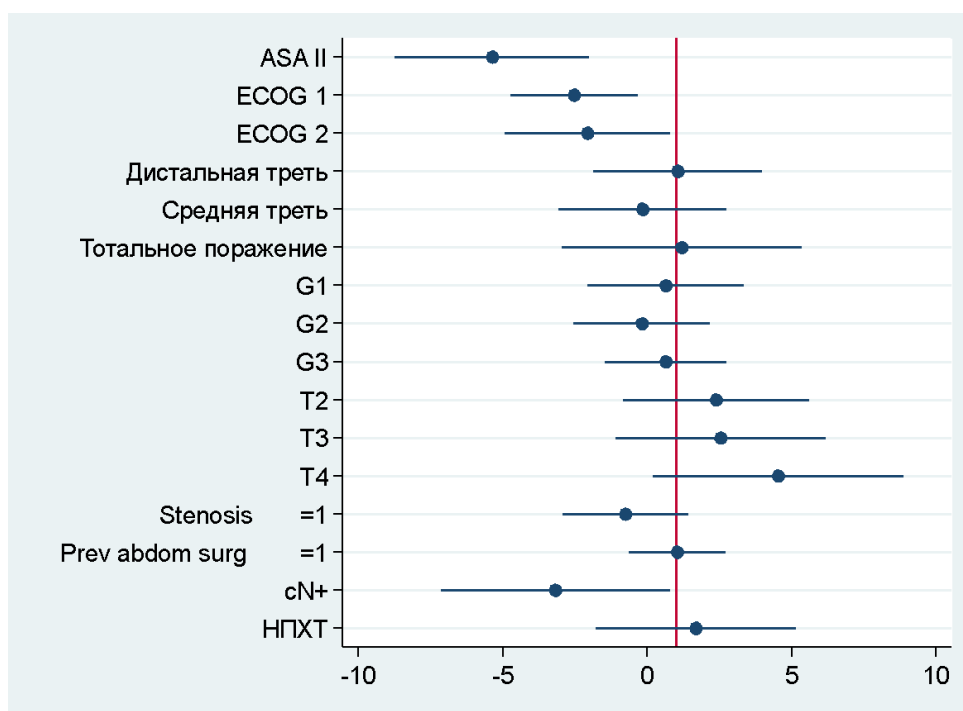


Рисунок 34 – Скорректированные коэффициенты отношения шансов (Adjusted Odds Ratio) группы этапных пациентов к общей выборке пациентов исследования

3.5.1. Клиническая характеристика больных раком желудка с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями

Среди пациентов основной группы ($n = 16$) ишемической болезнью сердца страдали 10 больных, атеросклерозом брахиоцефальных артерий 3; аневризма брюшной аорты была у 2 пациентов и ещё один больной страдал синдромом Лериша на фоне системного атеросклероза (Таблица 24). У подавляющего большинства пациентов основной группы функциональный статус соответствовал ASA II ($n = 14$), первичный опухолевый очаг располагался в нижней трети желудка ($n = 9$), глубина инвазии опухоли чаще соответствовала cT2 ($n = 8$), клинические признаки поражения лимфатических узлов cN+ были лишь у одного больного.

Таблица 24 – Ключевые клинические характеристики пациентов основной группы наблюдения (n = 16)

№ паци ента	Пол	Возраст		ССЗ	Локализация опухоли	cT	cN	ASA	ECOG
Пациенты, которым выполняли одномоментные операции									
1	м	66		СЛ	н/3	2	0	III	2
2	ж	67		АБЦА	с/3	2	0	III	0
3	м	81		АБА	н/3	2	0	II	0
4	м	63		АБЦА	н/3	2	0	III	1
5	м	62		ИБС	с/3	2	0	III	0
6	м	61		ИБС	в/3	2	0	III	0
7	м	65		АБА	н/3	3	0	II	2
Пациенты, которым выполняли этапные операции									
8	м	67		ИБС	в/3	4	1	III	0
9	ж	76		ИБС	н/3	3	0	III	1
10	ж	73		ИБС	с/3	3	0	III	1
11	м	67		ИБС	тотал	3	0	III	1
12	м	71		АБЦА	н/3	2	0	III	1
13	ж	64		ИБС	н/3	1	0	III	1
14	ж	75		ИБС	н/3	2	0	III	1
15	ж	81		ИБС	н/3	1	0	III	0
16	м	45		ИБС	н/3	1	0	III	1

Примечание: СЛ – синдром Лериша, АБЦА – атеросклероз брахиоцефальных артерий, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АБА – аневризма брюшной аорты

Интересно отметить, что одномоментные вмешательства выполняли чаще мужчинам (6 из 7), а этапные - женщинам (6 из 9) ($p = 0,050$), при этом у всех женщин начинали лечение с операции по поводу ССЗ ($p = 0,007$). Ни у одного пациента с этапным хирургическим вмешательством не было НПХТ. Лишь у одного пациента, который был оперирован одномоментно по поводу РЖ и ССЗ, удалось провести курс НПХТ. Кроме того, между пациентами, оперированными этапно и одномоментно, также не было значимых различий по возрасту ($p = 0,613$),

статусу ECOG (p -value = 0,672), локализации опухоли в желудке (p = 0,202), её гистологическому строению (p = 0,372) и глубине инвазии (сТ) (p = 0,406).

Между основной группой и группой сравнения не было статистически значимой разницы по гендерному составу (p = 0,672). Средний возраст больных в основной группе составил 67,8 лет, в группе сравнения – 66,7 лет (p = 0,664) (Таблица 25). Также сравниваемые группы больных статистически значимо не отличались по локализации опухоли (p = 0,933) и её морфологическому строению (p = 0,829), глубине инвазии (сТ) (p = 0,344) и клиническим данным о поражении регионарных лимфатических узлов (сN) (p = 0,212).

Лишь у 2 пациентов основной группы больных был субкомпенсированный опухолевый стеноз выходного отдела желудка. Дисфагии не было ни у одного больного основной группы, как не было и пациентов с опухолевыми кровотечениями. Отсутствие больных с кровоточащими опухолями в основной группе, связано с тщательным отбором пациентов для проведения этапных и одномоментных операций, так как при введение 5000 ЕД и более гепарина в ходе оперативного лечения ССЗ возникают крайне высокие риски развития опухолевых кровотечений, а наличие эпизодов кровотечения в анамнезе, кратно увеличивает риски его рецидива.

В основной группе был всего лишь 1 пациент, прошедший НПХТ, против 15 наблюдений в группе сравнения. Это связано с тем, что многим пациентам отказывали в проведении НПХТ ввиду её кардиотоксичности, а также с тем, что среди больных основной группы преобладали пациенты статуса сТ2N0M0, при котором возможно первичное оперативное лечение.

Таблица 25 – Клиническая характеристика пациентов основной группы и группы сравнения (n = 111)

Характеристика	Контрольная группа		Пациенты с ССЗ		Вся выборка		p -value
	п	%	п	%	п	%	
Пол:							
– мужчины	54	56,8	10	62,5	64	57,7	0,672
– женщины	41	43,2	6	37,5	47	42,3	
Средний возраст, лет ^{a)}	66,7		67,8		66,9		0,664 ^{a)}

Продолжение Таблицы 25

Возрастная группа							
– до 60 лет	16	16,8	1	6,3	17	15,3	0,540
– от 60 до 74 лет	63	66,3	11	68,8	74	66,7	
– 75 лет и старше	16	16,8	4	25,0	20	18,0	
Классификация:							
– ASA II	65	68,4	1	6,3	66	59,5	0,000
– ASA III	30	31,6	15	93,8	45	40,5	
Шкала:							
– ECOG 0	20	21,1	5	31,3	25	22,5	0,664
– ECOG 1	54	56,8	8	50,0	62	55,9	
– ECOG 2	21	22,1	3	18,8	24	21,6	
Локализация опухоли:							
– КЭР	8	8,4	2	12,5	10	9,0	0,933
– дистальная треть	45	47,4	8	50,0	53	47,7	
– средняя треть	36	37,9	5	31,3	41	36,9	
– тотальное поражение	6	6,3	1	6,3	7	6,3	
Гистологическое строение опухоли							
– перстневидные отростки	27	28,4	4	25,0	31	27,9	0,829
– G1	11	11,6	3	18,8	14	12,6	
– G2	24	25,3	3	18,8	27	24,3	
– G3	33	34,7	6	37,5	39	35,1	
Глубина инвазии:							
– cT1	19	20,0	1	6,3	20	18,0	0,344
– cT2	33	34,7	9	56,3	42	37,8	
– cT3	27	28,4	4	25,0	31	27,9	
– cT4	16	16,8	2	12,5	18	16,2	
Осложнения:							
– стеноз	15	15,8	2	12,5	17	15,3	0,735
– дисфагия	6	6,3	0	0,0	6	5,4	0,301
– кровотечение	20	21,1	0	0,0	20	18,0	0,043
– операции на брюшной полости в анамнезе	20	21,1	7	43,8	27	24,3	0,050
Регионарные лимфатические узлы:							0,212
– cN0	77	81,1	15	93,8	92	82,9	0,315
– cN+	18	18,9	1	6,3	19	17,1	0,315
– ПХТ	15	15,8	1	6,3	16	14,4	0,315
ИТОГО	95		16			111	

У большинства больных основной группы, в том числе ввиду наличия конкурирующего ССЗ, был функциональный статус ASA III, что было статистически значимо больше по сравнению с группой сравнения ($p < 0,0001$).

По функциональному статусу ECOG, в целом, сравниваемые группы статистически значимо не различались ($p = 0,664$), однако больных статуса ECOG 0 в основной группе было больше, что полностью соответствует данным, о том, что в абсолютных значениях в группе преобладали больные стадии cT2-3N0.

Дополнительные статистические данные сравниваемых групп больных в развернутом виде представлена в Приложении «Группа 5».

3.5.2. Характеристика хирургических вмешательств больных раком желудка с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и группы сравнения

В основной группе пациентов наиболее частой операцией по поводу РЖ была дистальная субтотальная резекция желудка ($n = 10$), а хирургическим вмешательством по поводу заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) – аорто-коронарное шунтирование (АКШ) ($n = 10$) (Таблица 26). Более того, в 2 наблюдениях АКШ выполнили из миниторакотомии, а ещё 1 пациенту помимо АКШ провели протезирование аортального клапана по поводу приобретённого порока. Однако АКШ из минидоступа и АКШ в сочетании с протезированием аортального клапана, выполнили больным, проходившим этапное лечение, поскольку эти операции в определенной мере технически более трудоемкие и несут в себе больше рисков развития нежелательных интра- и послеоперационных событий.

По поводу РЖ 4 пациентам были выполнены мини-инвазивные хирургические вмешательства. Среди больных, оперированных одномоментно 1 пациенту, выполнили лапароскопическую дистальную резекцию желудка, после чего из нижнесрединной минилапаротомии провели аорто-бедренное бифуркационное шунтирование.

При этапном подходе к выполнению оперативных вмешательств, расширялись возможности к использованию мини-инвазивных технологий. Пациентке, перенесшей АКШ из миниторакотомного доступа по поводу ИБС, выполнили лапароскопическую ДРЖ, а мужчине с аналогичным объёмом вмешательства на коронарных артериях провели робот-ассистированные ДРЖ.

Таблица 26 – Характеристика оперативных вмешательств, выполненных пациентам основной группы наблюдения (n = 16)

№ паци нта	СС операция	Операция на желудке	Тип реконструк ции	Осложнения (Clavien–Dindo)
Пациенты, которым выполняли одномоментные операции				
1	бифуркационное аорто-бедренное протезирование	ЛДРЖ	ГФ	CD 3-5
2	каротидная эндартерэктомия	ДРЖ	Ру	CD 3-5 exitus letalis
3	линейное протезирование брюшной аорты	ДРЖ	Ру	CD 1-2
4	каротидная эндартерэктомия	ДРЖ	Ру	CD 3-5
5	АКШ	ГЭ	ДТР	CD 1-2
6	АКШ	ГЭ	Ру	CD 0
7	линейное протезирование брюшной аорты	ГЭ	ШГ	CD 0
Пациенты, которым выполняли этапные операции				
8	АКШ	ЛГЭ	Ру	CD 0
9	АКШ + протезирование аортального клапана	ДРЖ	Ру	CD 0
10	АКШ	ДРЖ	Ру	CD 0
11	АКШ	ГЭ	ШГ	CD 0
12	каротидная эндартерэктомия	ДРЖ	Ру	CD 1-2
13	АКШ из минидоступа	ЛДРЖ	ГФ	CD 0
14	АКШ	ГЭ	Ру	CD 0
15	АКШ	ДСЖ	Ру	CD 1-2
16	АКШ из минидоступа	РА-ДРЖ	ГФ	CD 0
Примечание: АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ДРЖ – дистальная резекция желудка, ЛДРЖ – лапароскопическая дистальная резекция желудка, РА-ДРЖ – робот-ассистированная дистальная резекция желудка, ГЭ – гастрэктомия, ЛГЭ – лапароскопическая гастрэктомия, ГФ – реконструкция Бильрот II в модификации Гофмейстера – Фенстерера, ДТР – реконструкция типа «двойной тракт», ШГ – реконструкция по Шалимову – Гиляровичу				

Среди больных, оперированных этапно, был один пациент, которому операцию на желудке мы вынуждены были провести до операции по поводу ССЗ, из-за высоких рисков развития опухолевого кровотечения ввиду распространенности процесса. В этом наблюдении мы провели лапароскопическую гастрэктомию.

На основании собственного опыта была разработана концепция последовательности выполнения этапов одномоментных операций. Так, при наличии у пациента заболевания брюшной аорты, когда оба патологических процесса локализованы в брюшной полости, первым выполняли желудочно-кишечный этап, вторым – сосудистый. После окончания операции на желудке, в ходе которой неизбежно происходит вскрытие просвета желудка и тонкой кишки с контаминацией кишечной флорой условно-стерильной операционной раны, брюшную полость промывали растворами антисептиков. После этого переходили к операции на магистральных артериях с установкой сосудистых протезов, как линейных, так и бифуркационных. С нашей точки зрения, соблюдение этого алгоритма, позволило минимизировать риски послеоперационных гнойно-септических осложнений.

Клинический пример № 3

Пациент С., 56 лет, находился на лечении в клинике факультетской хирургии имени Н.Н. Бурденко Сеченовского Университета в январе 2020 г., с жалобами на боль и дискомфорт в эпигастральной области, общую слабость, затруднение прохождения пищи по пищеводу.

При эзофагогастродуоденоскопии: слизистая пищевода серого цвета, кардия смыкается. Слизистая желудка бледно-розовая, в области кардии определяется объемное новообразование, плотное, кровоточит при биопсии. Образование затрудняет проведение эндоскопа в желудок. При гистологическом исследовании диагностирована низкодифференцированная аденокарцинома желудка. При МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием: стенка желудка в области проксимального отдела, по малой кривизне на большом протяжении неравномерно утолщена до 27 мм, активно накапливает контрастный препарат (Рисунок 35). Наружный контур стенки в этой области четкий, определяются парагастральные лимфоузлы размером 14 мм (большим количеством и размером по малой кривизне). Образование распространяется на пищевод до 17–20 мм. Диаметр аорты на уровне почечных артерий 18 мм, в инфраренальном отделе, на 20 мм ниже основных почечных артерий визуализируется расширение до 60 мм, с пристеночным

тромбозом, более выраженным по передней стенке толщиной 20 мм, тромб с диффузно-неравномерным кальцинозом, протяженность аневризмы 105 мм, до бифуркации.

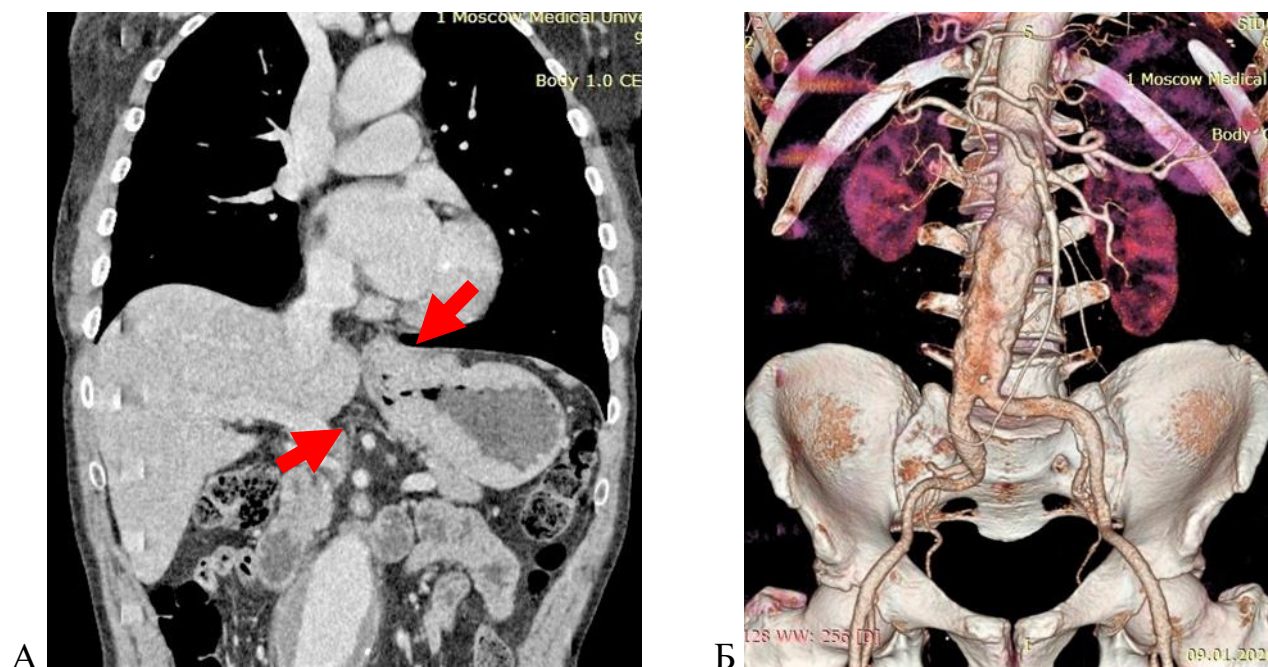


Рисунок 35 – Компьютерные томограммы пациента С.: А – опухоль желудка (отмечена стрелками); Б – 3D-реконструкция аорты и её ветвей

Был проведен расширенный мультидисциплинарный консилиум, в ходе которого от проведения предоперационной химиотерапии, ввиду высоких рисков разрыва аневризмы аорты, рекомендовано было воздержаться и начать с хирургического этапа лечения.

22.01.2020 пациент был оперирован. При ревизии в брюшной полости асцита, отдаленных метастазов не выявлено. Были взяты перитонеальные смывы; по результатам срочного цитологического исследования опухолевые клетки не обнаружены. Печень макроскопически не изменена. Определяются увеличенные до 12–16 мм региональные лимфатические узлы по ходу сосудов чревного ствола и паракардиально. В кардиальном отделе желудка с распространением на дно и до средней трети тела желудка преимущественно по малой кривизне с переходом на переднюю и заднюю стенки и распространением на абдоминальный отдел пищевода определяется опухоль размерами 10×5 см, прорастающая серозный

покров, врастающая в левую ножку диафрагмы. Изменений в толстой, тонкой кишке не выявлено. Желчный пузырь не увеличен, стенки его не изменены, конкрементов не содержит. В инфраренальном отделе аорты определяется аневризматическое расширение протяженностью до 10 см диаметр аорты до 65 мм, не распространяющаяся на подвздошные сосуды (Рисунок 36).

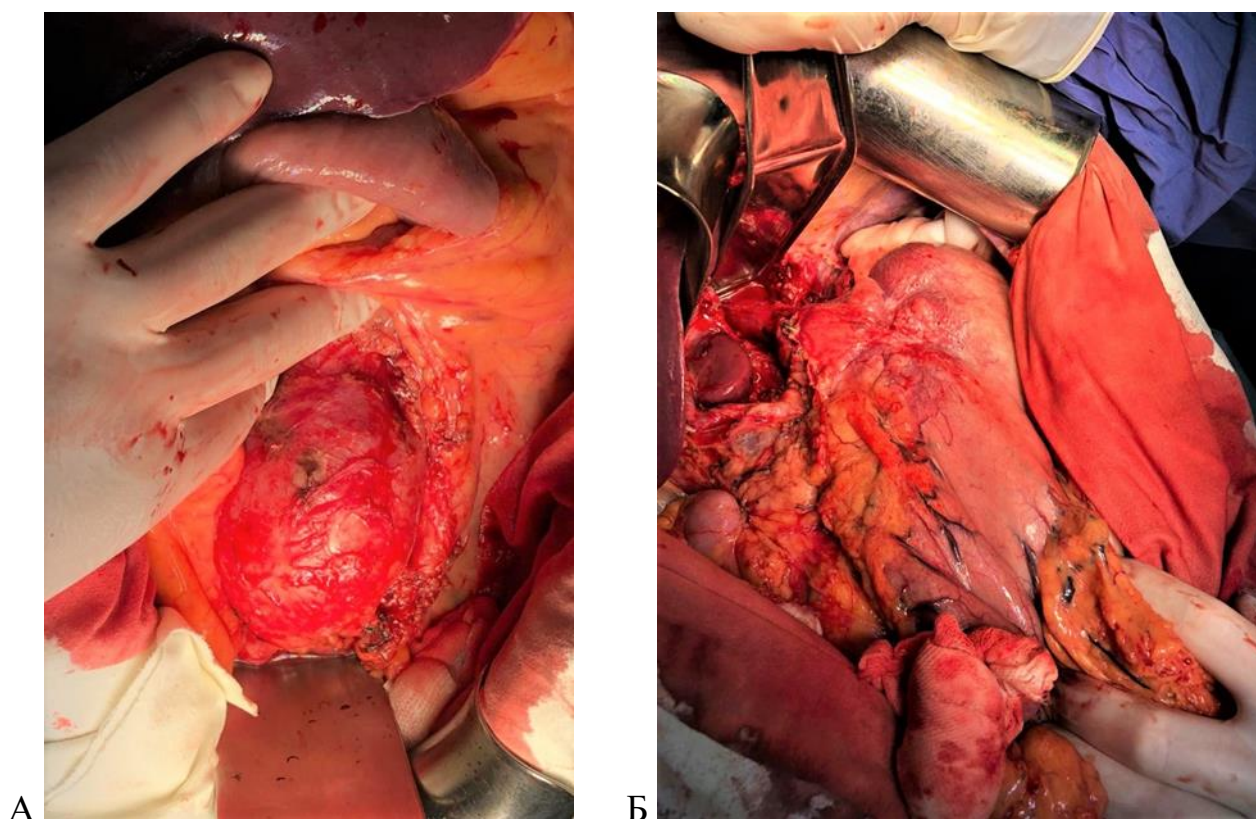


Рисунок 36 – Интраоперационные фотографии пациента С.: А – аневризма инфраренального отдела аорты; Б – желудок с опухолью

Была выполнена гастрэктомия с резекцией абдоминального и нижнегрудного отделов пищевода с наложением ручного двухрядного эзофагоjejunoанастомоза на выключенной петле по Ру петле тонкой кишки, холецистэктомия, лимфаденэктомия D2. Протезирование инфраренального отдела аорты (Рисунок 37).

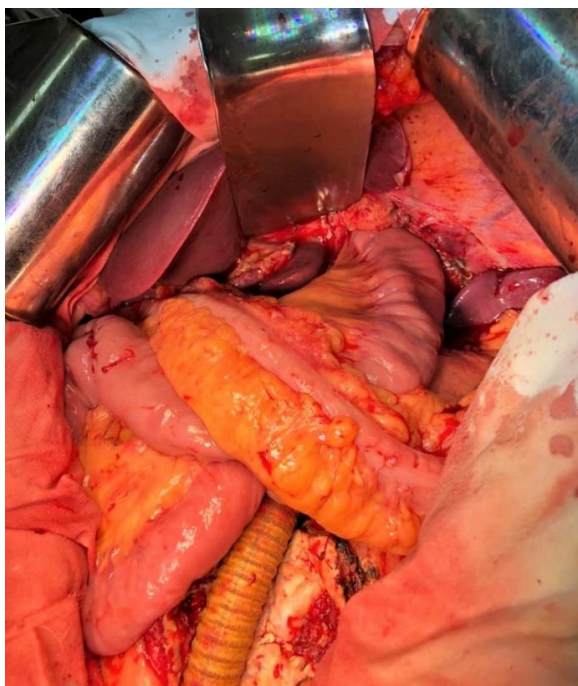


Рисунок 37 – Интраоперационные фотографии пациента С. Финальный вид операционного поля после протезирования аорты и восстановления непрерывности ЖКТ

Гистологическое заключение: обнаруженные морфологические признаки соответствуют низкодифференцированной аденокарциноме желудка (G3) смешанного типа по Лауен, с инвазией в субсерозную клетчатку. В 8 из 29 удаленных лимфатических узлах метастазы рака, pT3N3aM0 R0 стадия IIIB TNM 8 (Рисунок 38).

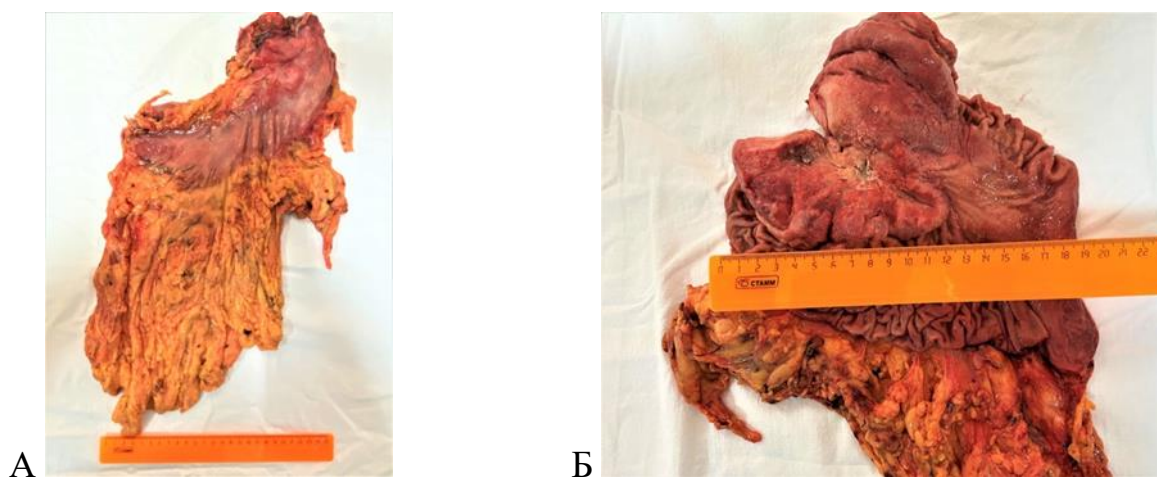


Рисунок 38 – Фотографии удаленного макропрепарата

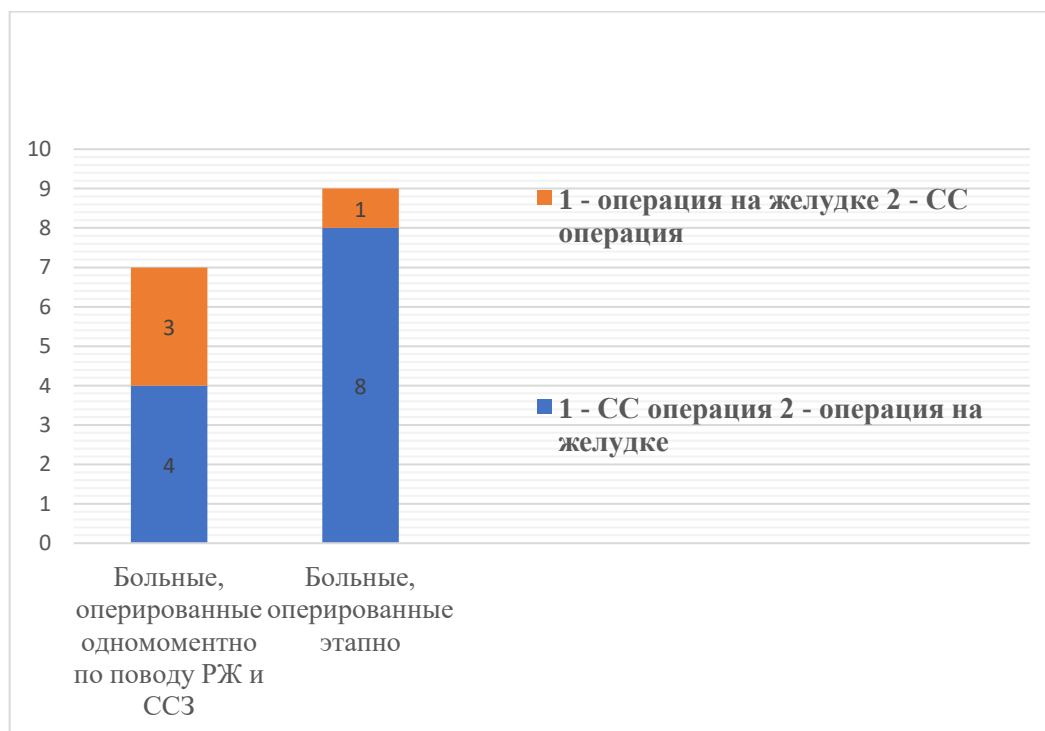
Пациентам, страдавшим ИБС и окклюзионным поражением брахиоцефальных сосудов, с целью предупреждения ишемии миокарда и/или головного мозга, сначала выполняли процедуру АКШ или КЭАЭ. Далее, после нейтрализации

гепарина и обеспечения возможности адекватного гемостаза, переходили к абдоминальному онкологическому этапу.

При этом полностью сводили и послойно ушивали стернотомную рану только после полного окончания вмешательства на желудке, чтобы при возникновении внештатных кардиохирургических ситуаций, таких, как кровотечение или тромбоз коронарных шунтов, оставалась возможность незамедлительного доступа к источнику проблемы.

При этапном лечении пациентов основной группы, считаем предпочтительным начинать лечение с операции по поводу ССЗ, так как это зачастую позволяет снять все анестезиологические противопоказания к лечению онкологического заболевания.

Практически во всех наблюдениях, за исключением одного, упомянутого выше, когда пациенту первым этапом выполнили лапароскопическую гастрэктомию ввиду высоких рисков опухолевого кровотечения, мы придерживались данной тактики ($n = 8$) (Рисунок 39).



Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, СС – сердечно-сосудистые

Рисунок 39 – Гистограмма распределения этапов операций (сердечно-сосудистого и операции на желудке) у больных основной группы

Основная группа пациентов и группа сравнения статистически значимо не отличались по типу выполненных операций (гастрэктомия и дистальная резекция желудка) ($p = 0,729$), по количеству наблюдений с механическими и ручными анастомозами ($p = 0,234$) и объёму лимфаденэктомии ($p = 0,708$) (Таблица 27).

Таблица 27 – Характеристики хирургических вмешательств пациентов с конкурирующими ССЗ и группы сравнения ($n = 111$)

Характеристика	Контрольная группа		Группа с ССЗ		Вся выборка		p-value
	n	%	n	%	n	%	
Вид операции:							
– гастрэктомия	40	42	6	38	46	41	0,729
– дистальная резекция	55	58	10	63	65	59	
Доступ:							
– малоинвазивный доступ	19	20	7	47	26	24	0,024
– открытый доступ	76	80	8	53	84	76	
Тип анастомоза:							
– ручной	63	66	13	81	76	68	0,234
– механический	32	34	3	19	35	32	
– циркулярный	17	19	0	0	18	16	0,057
– линейный	15	16	4	25	19	17	0,366
Лимфаденэктомия:							
– D1	9	9	2	13	11	10	0,708
– D2	86	91	14	87	100	90	
Реконструкция:							
– Бильрот I	14	15	0	0	14	13	0,100
– Ру (ДРЖ)	30	32	3	19	33	30	0,299
– Г-Ф	11	12	7	44	18	16	0,001
– ДТР	2	2	2	13	4	4	0,039
– Ру (ГЭ)	34	36	3	19	37	33	0,181
– Г-Ш	2	2	0	0	2	2	0,558
– ЕГП	2	2	1	6	3	3	0,344

Примечание: Г-Ш – реконструкция после гастрэктомии по Гиляровичу – Шалимову, Г-Ф – реконструкция после дистальной резекции желудка по Гофмейстеру – Финстереру, ЕГП – еюно-гастропластика, ГЭ – гастрэктомия, ДРЖ – дистальная резекция желудка

В группе сравнения было достоверно больше пациентов, в лечении которых применяли мини-инвазивные технологии ($p = 0,024$).

Варианты восстановления непрерывности ЖКТ после резекционного этапа были вариабельны, однако в основной группе после ДРЖ статистически значимо чаще выполняли реконструкцию по Гофмейстеру – Финстереру 7 (44%) наблюдений ($p = 0,708$).

3.5.3. Непосредственные результаты хирургического лечения больных раком желудка с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями

У пациентов основной группы статистически значимо выше было общее количество послеоперационных осложнений (Clavien–Dindo I–V) ($p = 0,028$), а также количество малых осложнений (Clavien–Dindo I–II) ($p = 0,015$). При этом разницы по числу значимых осложнений между основной группой и группой сравнения не было ($p = 0,708$) (Таблица 28). При этом осложнения, как общие (CD I–V) ($p = 0,049$) так и значимые (CD III–V) ($p = 0,086$) встречались чаще у пациентов, которым выполняли одномоментные операции (Таблица 29). И один летальный исход в основной группе наблюдений, произошёл у пациентки, оперированной одномоментно по поводу атеросклероза общей сонной артерии и дистального РЖ.

Таблица 28 – Распределение непосредственных результатов операции по группам пациентов с ССЗ и контрольной группе

<i>Характеристики</i>	<i>Контрольная группа</i>		<i>Группа с ССЗ</i>		<i>Выборка</i>		<i>Статистика</i>
	N	%	N	%	N	%	p-value
Осложнения по Clavien–Dindo:							
– I–V степени	18	19	7	44	25	23	0,028
– I–II степени	9	10	5	31	14	13	0,015
– III–V степени	9	10	2	13	11	10	0,708
Положительный край резекции	8	8	1	6	9	8	0,769
Повторная операция	8	8	2	13	10	9	0,598
<i>Характеристики</i>	<i>Среднее значение</i>		<i>Среднее значение</i>		<i>Среднее значение</i>		<i>p-value</i>
Количество удаленных лимфатических узлов	21,4		19,8		21,2		0,434
Длительность госпитализации, дней	16,9		16,7		16,8		0,919
Длительность операции, мин,	259,8		306,9		266,5		0,024
Потеря крови, мл	252,9		221,1		248,4		0,349
Наблюдений	95		16		111		

С точки зрения онкологических результатов, не было различий между исследуемыми группами по количеству наблюдений положительных краёв

резекции (R1) ($p = 0,769$) и число удаленных лимфатических узлов – в среднем 19,8 в основной группе и 21,4 – в контрольной ($p = 0,434$).

Таблица 29 – Распределение непосредственных результатов операции по подгруппам пациентов с разной этапностью операций

<i>Характеристики</i>	<i>Одномоментные операциями</i>		<i>Этапные операциями</i>		<i>Вся группа</i>		<i>Статистика</i>
	N	%	N	%	N	%	p-value
Осложнения по Clavien–Dindo							
– I–V степени	5	71	2	22	7	44	0,049
– I–II степени	3	43	2	22	5	31	0,377
– III–V степени	2	29	0	0	2	13	0,086
Положительный край резекции	1	14	0	0	1	6	0,242
Повторная операция	2	29	0	0	2	13	0,086
<i>Характеристики</i>	<i>Среднее значение</i>		<i>Среднее значение</i>		<i>Среднее значение</i>		<i>p-value</i>
Количество удаленных лимфатических узлов	23,4		16,9		19,8		0,062
Длительность госпитализации, дней	17,9		15,8		16,7		0,604
Длительность операции, мин,	327,8		290,6		306,9		0,279
Потеря крови, мл	300,0		181,7		221,1		0,011
Наблюдений	7		9		16		

Между основной и контрольной группами пациентов (16,7 против 16,9 койко-дней; $p = 0,919$), а также пациентами оперированными этапно и одномоментно (15,8 против 17,9 койко-дней; $p = 0,604$) не было статистически достоверной разницы по длительности пребывания в стационаре. Однако в абсолютных значениях, пациенты после одномоментных вмешательств в среднем проводили в стационаре на 2,1 койко-дня больше, чем оперированные этапно.

Длительность операции была выше в основной группе: в среднем 306,9 минут против 259,8 ($p = 0,434$). Причем, ожидаемо, за счёт одномоментных операций, средняя продолжительность которых составляла 327,8 минут.

Объём интраоперационной кровопотери в основной и контрольной группах статистически значимо не отличались ($p = 0,349$). Логично, что интраоперационная

кровопотеря была значимо выше во время выполнения симультанных хирургических вмешательств ($p = 0,011$).

Подводя промежуточный итог, следует признать, одномоментные операции, ожидаемо были более технически сложными, что отразилось на их продолжительности, объёме интраоперационной кровопотери и, что повлекло за собой увеличение общего количества послеоперационных осложнений и времени пребывания в стационаре. Однако по своему онкологическому радикализму, они не уступали стандартным хирургическим вмешательствам по поводу РЖ.

3.5.4. Отдаленные результаты хирургического лечения больных раком желудка с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями

Клинические отдаленные результаты для данной группы пациентов нам не удалось оценить ввиду малого числа наблюдений в самой группе; более того с учётом умерших пациентов, всего лишь у 4 больных удалось узнать их актуальный функциональный статус.

Безрецидивная 2-летняя выживаемость составила 66,7% для основной и 81,6% для группы сравнения; 3-летняя выживаемость – 66,7% для основной и 76,5% для группы сравнения, но статистически значимых различий вновь не обнаружено.

Общая 2-летняя выживаемость составила 50% для основной и 75,9% для группы сравнения; 3-летняя выживаемость – 50% для основной и 67,9% для группы сравнения (Рисунок 40), однако статистически значимых различий между показателями выживаемости не обнаружено.

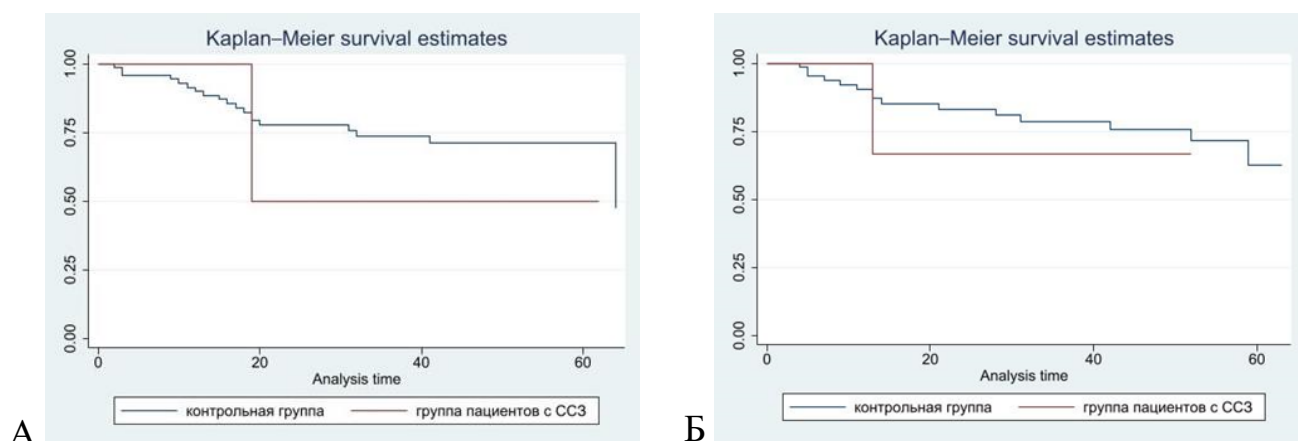


Рисунок 40 – Модели выживаемости для пациентов основной и контрольной групп:
 А – модель общей выживаемости; Б – модель безрецидивной выживаемости

3.6. Результаты хирургического лечения всех пациентов, вошедших в исследование

Наиболее частой операций была дистальная резекция желудка ($n = 98$), гастрэктомию выполнили 69 (39,0%) пациентам, а проксимальную резекцию – 10 (5,7%) (Таблица 30).

Таблица 30 – Характеристика оперативных вмешательств, выполненных всем пациентам, вошедших в исследование ($n = 177$)

Параметр	Вид операции						Вся		p-value
	ГЭ		ДРЖ		ПРЖ		выборка		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
	69	39,0	98	55,4	10	5,7	177	100	
Тип анастомоза I:									
– ручной	30	47,8	77	78,6	6	60,0	116	65,5	0,000
– механический	39	52,2	21	21,4	4	40,0	61	34,5	
– циркулярный	27	39,1	0	0,0	3	30,0	30	17,0	
– линейный	12	17,4	21	21,4	1	10,0	34	19,2	
Тип реконструкций:									
– Бильрот I	0	0,0	31	31,6	0	0,0	31	17,5	0,000
– Ру (ДРЖ)	0	0,0	45	45,9	0	0,0	45	25,4	0,000
– Г-Ф	0	0,0	22	22,5	0	0,0	22	12,4	0,000
– ДТР	6	8,7	0	0,0	10	100	16	9,0	0,000
– Ру (ГЭ)	55	79,7	0	0,0	0	0,0	55	31,1	–
– Г-Ш	4	5,8	0	0,0	0	0,0	4	2,3	0,041
– ЕГП	4	5,8	0	0,0	0	0,0	4	2,3	0,041

Продолжение Таблицы 30

Положительный край резекции:									
– R0	63	91,3	94	95,9	10	100	167	94,4	0,324
– R1	6	8,7	4	4,1	0	0,0	10	5,7	–
Длительность операции, мин:									
– средняя	290		234		300				
– медиана	285		230		283				0,000
– минимум	140		90		175				
– максимум	570		420		480				
Количество удаленных лимфоузлов, шт.:									
– средняя	23,5		20,1		21,5				
– медиана	23		17,5		22,5				0,037
– минимум	3		6		6				
– максимум	48		42		36				
Примечание: Г-Ш – реконструкция после гастрэктомии по Гиляровичу – Шалимову, Г-Ф – реконструкция после дистальной резекции желудка по Гофмейстеру – Финстереру, ЕГП – еюно-гастропластика, ГЭ – гастрэктомия, ДРЖ – дистальная резекция желудка									

Статистически значимо чаще, вне зависимости от объема вмешательства, анастомозы формировали вручную ($p < 0,0001$); при выборе механического анастомоза при гастрэктомии чаще использовали циркулярные сшивающие аппараты, нежели линейные – 27 (39,1%) наблюдений против 12 (17,4%) соответственно.

Восстановление непрерывности желудочно-кишечного тракта, как после гастрэктомии, так и при дистальной резекции желудка, преимущественно осуществляли по методу Ру: 55 (79,7%) и 45 (45,9%) наблюдений соответственно. При проксимальной резекции желудка делали реконструкцию типа «double tract» ($n = 10$).

Медиана продолжительности операции при гастрэктомии составила 285 минут, при дистальной резекции желудка – 230 минут и при проксимальной – 283 минуты.

Лимфаденэктомию в объеме D1 выполнили 26 (14,7%) больным, D2 – 151 (85,3%). Медиана числа удаленных лимфатических узлов при гастрэктомии была ровно 23, при дистальной резекции – 17,5, а при проксимальной – 22,5.

Положительные края резекции по результатам морфологического исследования были выявлены у 10 (5,7%) больных: у 6 (8,7%) после гастрэктомии и у 4 (4,1%) после дистальной резекции желудка.

Летальных исходов было 5 (2,8%). Два из них были вызваны COVID-19 ассоциированной пневмонией; ещё 2 – несостоятельностью эзофаго-энтероанастомоза после пневмонии; один летальный исход был обусловлен последствиями развившегося в раннем послеоперационном периоде ишемического инсульта головного мозга у пациентки, перенесшей симультанное вмешательство по поводу критического стеноза общей сонной артерии и дистального рака желудка.

Что касается послеоперационных осложнений, то общее их число составило 36 (20,9%) наблюдений, среди которых было 19 (10,7%) малых (Clavien–Dindo I–II) и 17 (9,6%) значимых (Clavien–Dindo III–V). Таким образом, практически отсутствовала разница в количестве малых и значимых послеоперационных осложнений.

Интересно отметить, что количество послеоперационных (Clavien–Dindo I–V) осложнений было значимо больше, среди больных, которым выполняли лимфаденэктомию D1 с D2 лимфаденэктомией (38% против 18%, $p = 0,017$); причем за счёт малых осложнений (Clavien–Dindo I–II) (27% против 8%, $p = 0,017$). Количество значимых (Clavien–Dindo I–V) осложнений было одинаковым при лимфаденэктомии D1 и D2 (8% против 10%, $p\text{-value} = 0,722$).

Среди послеоперационных осложнений у 5 (2,8%) больных была несостоятельность эзофаго-энтероанастомоза после гастрэктомии; из них в 4 наблюдениях соустье было сформировано вручную, в одном – циркулярным сшивающим аппаратом диаметром 21 мм.

Было 13 (7,3%) пациентов, которым потребовались повторные хирургические вмешательства, ввиду развившихся у них в послеоперационном периоде осложнений: 9 пациентам выполнили 1 повторную операцию, 2 пациентам – 2 операции; один больной был оперирован трижды; ещё был один пациент, с нарушениями системы гемостаза, перенёс 5 повторных операций, в связи с рецидивирующим кровотечением.

При сопоставлении клинических и патоморфологических данных о глубине инвазии опухоли (сТ и рТ) совпадение было в 63,8% наблюдений; уменьшение уровня глубины инвазии мы наблюдали у 9,1% пациентов, а увеличение у 27,1% (Рисунок 41).

Относительно поражения регионарных лимфатических узлов (категории N), совпадение дооперационных и послеоперационных значений обнаружено у 121 пациентов (68,4%) рассматриваемых пар (Рисунок 42); у 50 пациентов (28,2%) произошел переход из cN0 в pN+; у 6 пациентов (3,4%) обнаружены переходы из cN+ в pN0.

При оценке морфологического строения опухоли до и после операции аденокарцинома G1-G4 и перстневидно-клеточный рак (n = 171), точное совпадение дооперационных и послеоперационных значений обнаружено у 129 пациентов (75,4%), В 11 (6,4%) наблюдениях был переход из перстневидно-клеточного рака в категорию G2 (1 пациент, 0,6%) и G3 (10 пациентов, 5,9%), соответственно. Для 9 пациентов обнаружены переходы из G1, G2, G3 в перстневидно-клеточный рак (по три пары в каждом случае, что составляет суммарно 5,25% всех наблюдений).

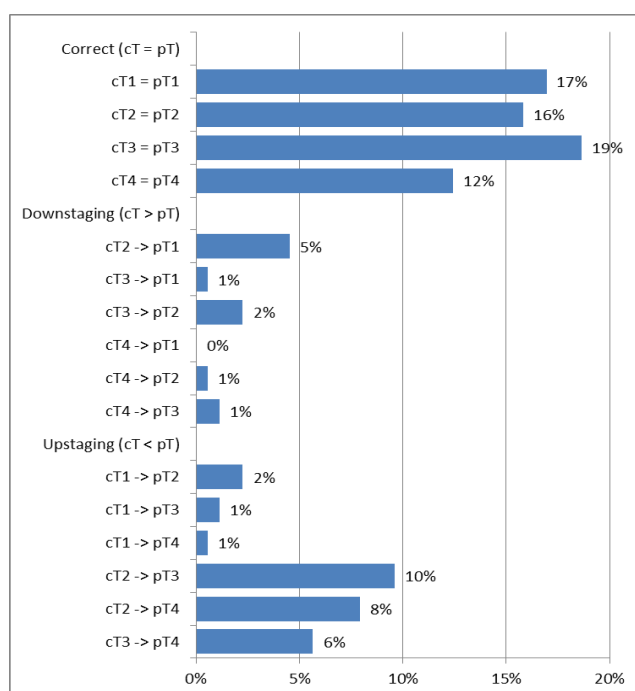


Рисунок 41 – Гистограмма предоперационные и послеоперационные данные о глубине инвазии опухоли (категория T)

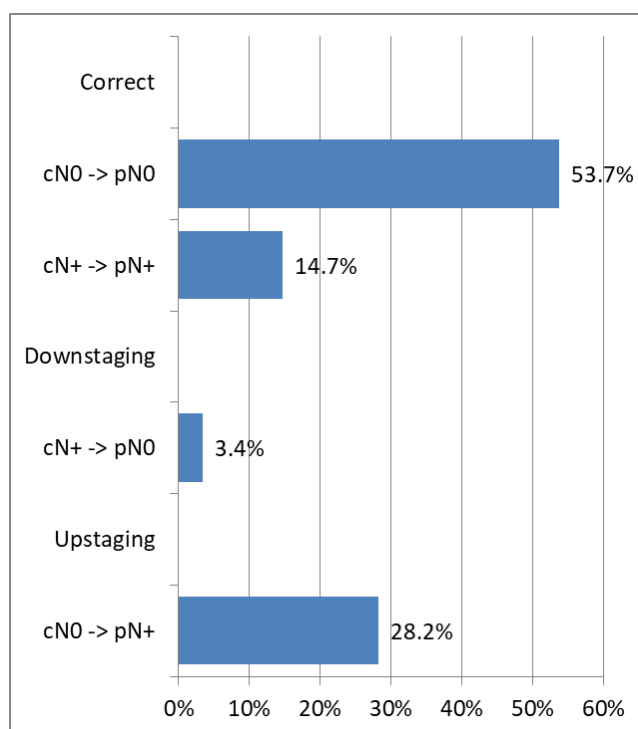


Рисунок 42 – Гистограмма предоперационные и послеоперационные данные о поражении регионарных лимфатических узлов (категория N)

Нам удалось отследить отдалённые результаты (от 6 до 60 месяцев) лечения у 120 больных; среди них было 39 (32,5%) умерших.

Общая трехмесячная выживаемость составила 95,7% (95%-й ДИ [90,0%; 98,2%]), 6-месячная – 94,0% (95%-й ДИ [87,8%; 97,1%]), годовая выживаемость – 86,6% (95%-й ДИ [78,8%; 91,7%]), двухлетняя – 75,6% (95%-й ДИ [66,2%; 82,7%]), трехлетняя – 67,7% (95%-й ДИ [57,2%; 76,2%]) (Рисунок 44-А)

Показатели безрецидивной выживаемости, оказались практически идентичными и составили: через 3 месяца 100%, через 6 - 96,9% (95%-й ДИ [90,8%; 99,0%]), через 12 – 92,7% (95%-й ДИ [85,2%; 96,4%]), через 24– 81,0% (95%-й ДИ [70,6%; 88,0%]) и через 36 месяцев – 76,1% (95%-й ДИ [64,7%; 84,2%]) (Рисунок 43 Б).

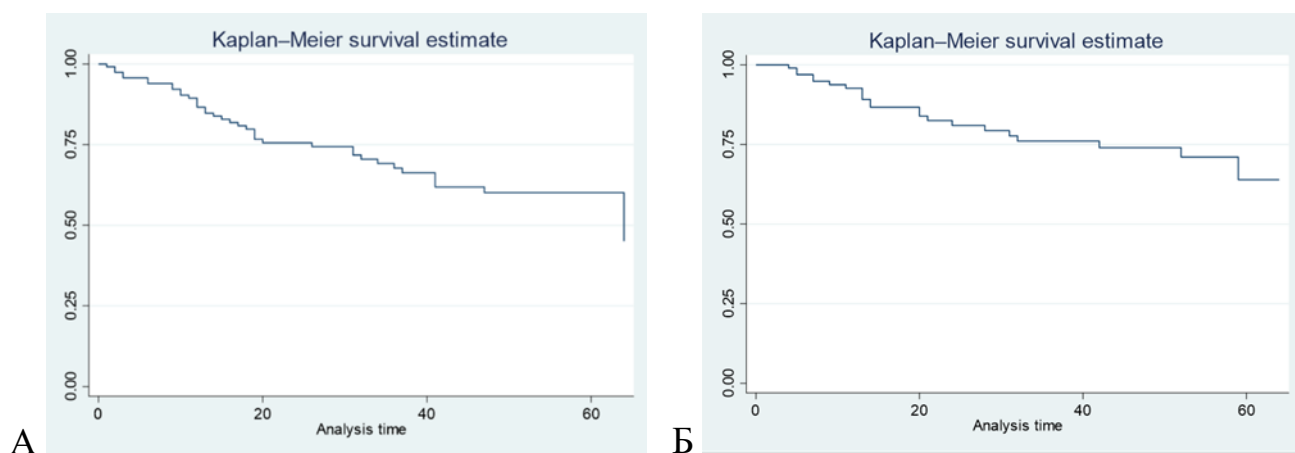


Рисунок 43 – Модели выживаемости всех пациентов, вошедших в исследование (n = 177): А – модель общей выживаемости; Б – модель безрецидивной выживаемости

Провести опрос относительно их функционального состояния нам удалось у 77 больных. В отдаленном периоде о потере веса нам сообщили 10,39% пациентов. Практически с одинаковой частотой больные жаловались на ощущение боли – 32,47% опрошенных, на общую слабость – 33,77% наблюдений и расстройство желудка – 27,27% (Рисунок 44).

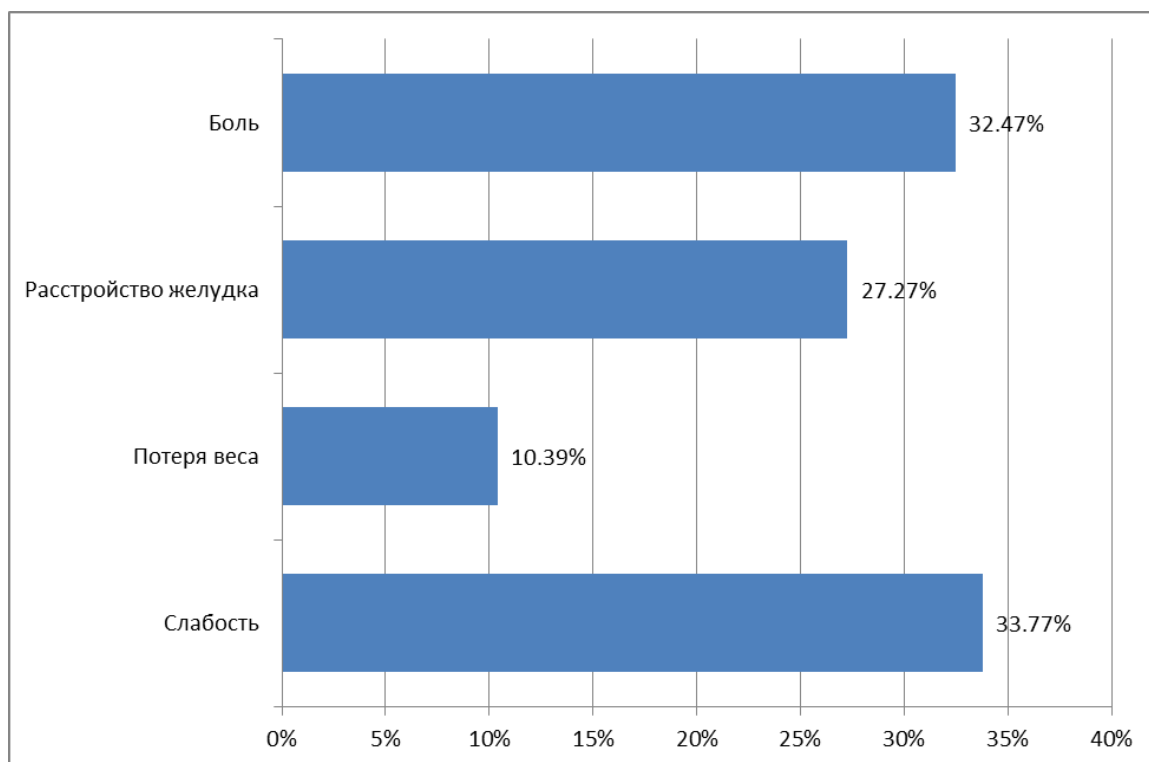


Рисунок 44 – Гистограмма. Результаты оценки функционального состояния пациентов (n = 77)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на глобальное снижение заболеваемости и смертности населения, обусловленных онкологическими заболеваниями, в течение последних 20–30 лет, РЖ стал причиной 1,089 миллиона новых случаев выявления злокачественных опухолей и 0,769 миллиона смертей во всем мире в 2020 году [162, 353].

Таким образом, РЖ занимает пятое место по распространенности и четвертое – по смертности во всемирной статистике онкологических заболеваний. Глобальные стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости и смертности РЖ в 2020 году составили 11,1 на 100000 и 7,7 на 100000 человек с большими различиями в зависимости от географического региона [162, 346, 353].

В Российской Федерации РЖ занимает 6-е место в структуре онкологической заболеваемости среди обоих полов, и 4-е место среди мужского населения, уступая лишь злокачественным опухолям органов дыхательной системы, предстательной железы и кожи, за исключением меланомы [8]. Эти данные свидетельствуют о том, что РЖ остается серьезной, в том числе социально-значимой, проблемой отечественного и мирового здравоохранения.

С точки зрения патогенеза, развитие РЖ представляет собой многоэтапный процесс и, как правило, это связано с различными факторами риска, такими, как наличие инфекции *H. Pylori*, отягощенная наследственность, алиментарно-конституциональное ожирение, табакокурение, злоупотребление алкоголем, причем некоторые из них опосредованно влияют на прогноз лечения и выживаемость [103, 156, 353].

Благодаря достижениям в области профилактики, скрининга и стратегии лечения, в мире наблюдается тенденция к постепенному снижению показателей заболеваемости и смертности, обусловленных РЖ. Однако в терапии больных РЖ по мере развития современных хирургических технологий и получения новых знаний об этиологии и патогенезе заболевания, появляются новые открытые к обсуждению вопросы относительно оперативного и лекарственного лечения.

Так, в течение последних нескольких десятилетий претерпевали трансформацию подходы к лечению онкологических заболеваний, в том числе и РЖ [70].

В настоящее время терапия местно-распространенного (МР) РЖ включает в себя проведение неоадьювантной химиотерапии (НПХТ), что закреплено в актуальных клинических рекомендациях, исходя из положительных результатов проведенных исследований [11, 158, 264, 280, 340].

В таких исследованиях, как PRODIGY, RESOLVE и FLOT-4 были продемонстрированы многообещающие результаты НПХТ, которая показала безопасность и эффективность для пациентов страдающих РЖ [148, 264, 280].

Более того, в целом ряде случаев НПХТ позволяет уменьшить стадию опухолевого процесса, а также улучшить результаты долгосрочной выживаемости и качества жизни больных [79].

Однако в хирургическом сообществе существует вполне оправданное мнение, что у пациентов после НПХТ интраоперационно нередко выявляют отек и/или фиброз тканей в области оперативного вмешательства, который может вызвать технические затруднения у хирургов, особенно в ходе лимфаденэктомии, и потенциально эти изменения могут увеличивать риски развития разного рода осложнений [73, 145, 313].

Несмотря на успехи современной лекарственной противоопухолевой терапии у больных РЖ, хирургическая операция по-прежнему остается единственным радикальным методом лечения этого заболевания [11, 158, 340].

В последние десятилетия мини-инвазивная хирургия желудка прочно вошла и закрепилась в повседневной хирургической и онкологической практике по всему миру. Лапароскопические резекции желудка и гастрэктомия ежедневно рутинно применяется в лечении как локализованных, так и местно-распространенных форм РЖ, а результатами многочисленных крупных научных работ было неоднократно продемонстрировано, что МИ вмешательства не уступают по своей безопасности и онкологической радикальности, традиционным открытым операциям [130, 209, 238, 301, 308, 361].

В то же время классические лапароскопические технологии обладают рядом ограничений, обусловленных конструктивными особенностями инструментов, которые особенно значимо проявляются в ходе выполнения гастрэктомии, а также лимфаденэктомии по ходу сосудов чревного ствола, печечно-двенадцатиперстной связки, а также в воротах селезёнки [200, 221]; как следствие, вышеуказанные факторы могут создавать технические ограничения и препятствовать безопасному выполнению адекватного объёма лимфаденэктомии.

С момента выполнения Nashizume в 2003 году первой резекции желудка с использованием РХК прошло уже более 20 лет [165].

Роботизированные технологии за этот период времени стали доступны широкому кругу хирургов и пациентов, а также постоянно совершенствовались. За счёт своих технических преимуществ, таких, как большее количество степеней свободы рабочих инструментов, трёхмерной увеличенной визуализации операционного поля, стабильному изображению высокого разрешения и нивелированию естественного человеческого тремора рук, стали объективно конкурировать с лапароскопической хирургией [272, 301].

В хирургии РЖ робот-ассистированные операции, по результатам ряда работ, в том числе РКИ, доказали свою безопасность и онкологическую эффективность, и более того продемонстрировали преимущества перед лапароскопическими в выполнении гастрэктомии и лимфаденэктомии, особенно в труднодоступных анатомических областях [110, 272, 301].

Помимо этого, многие авторы сообщают о более низкой частоте развития интра- и послеоперационных осложнений, в частности кровотечений при РА-операциях по сравнению с лапароскопическими, а также о большем количестве удаляемых лимфатических узлов [71, 299, 301, 345].

На сегодняшний день в хирургической онкологии, происходит перманентный поиск баланса между радикальностью оперативного вмешательства и функциональными результатами [179].

За последние десятилетия было внедрено множество технологических достижений для улучшения результатов хирургических вмешательств, в том числе

все более широкое внедрение флуоресцентной лимфо- и ангиографии в режиме реального времени. При этом наиболее широко используемым флуорофором остается индоцианиновый зеленый (ИЗ) [160].

ИЗ – нетоксичный краситель, который обладает эффектом флуоресценции при возбуждении лазером в ближнем инфракрасном свете, а его физические свойства делают его пригодным для интраоперационной визуализации различных органов и тканей [118, 236, 275].

В хирургии РЖ интраоперационная флуоресцентная ангиография ИЗ помогает оценить артериальный кровоток в соединяемых участках желудочно-кишечного тракта и снизить тем самым риски развития несостоятельности анастомозов [136].

Флуоресцентная навигация при разметке краев опухоли, за счет введения в них раствора ИЗ, позволяет хирургу более точно определить границы резекции органа [362].

Флуоресцентная лимфография обеспечивает более прецизионное выполнение лимфаденэктомии, за счёт чего снижаются риски повреждения критических анатомических структур с развитием интраоперационных осложнений, при этом увеличивается число удаляемых лимфатических узлов [78, 114, 228, 327].

Ещё одной тенденцией в хирургии РЖ, направленной на улучшение функциональных результатов и качества жизни больных, является внедрение более физиологичных методов восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта [26, 27, 48].

Одним из наиболее важных факторов, влияющих на восстановления адекватного пищеварения после операций по поводу РЖ является наличие возможности пассажа пищи по двенадцатиперстной кишке [26, 27, 86].

Известно, что при прохождении пищи по ДПК происходит её растяжение, при этом за счет стимуляции ганглионарных клеток Ауэрбахова и Мейсснеровского сплетений, обеспечивается стимуляция адекватной моторики и секреции кишечника: физический контакт пищевого комка со слизистой оболочкой

кишечника стимулирует большое количество клеток к выработке белков, обладающих гормональной, паракринной и нейроэндокринной активностью [83].

Уже в середине XX века были предложены различные варианты восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта после гастрэктомии, в том числе еюно-гастропластика и «double tract» реконструкция [12, 195, 218], а в 1988 году была предложена реконструкция типа «double tract» после проксимальной резекции желудка [65].

В настоящее время еюно-гастропластика применяется в качестве стандартного вида реконструкцией после ГЭ в ряде хирургических клиник в разных уголках мира, при этом врачи отмечают лучшие функциональные результаты от применения данной методики по сравнению с классической Ру-реконструкцией [35, 171, 243, 253].

Реконструкция типа «double tract» после проксимальной резекции, за счёт своих преимуществ, таких как нивелирования рефлюкс-эзофагита, сохранения резервуарной функции желудка и отсутствия перерастяжения его культи, нашла признание в хирургическом сообществе и, например, в Южной Корее входит в клинические рекомендации как альтернатива ГЭ при раке кардии и дна желудка [90, 198].

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания занимают первое и второе места по заболеваемости среди неинфекционных болезней во всём мире [109].

За прошедшие 3 десятилетия можно наблюдать почти двукратное увеличение смертности от ССЗ с 12,1 до 18,6 миллионов человек [85, 161].

В 2020 году злокачественные опухоли различной локализации диагностировали у 19,3 миллионов людей во всем мире, и они стали причиной гибели почти 10 миллионов человек [162].

При этом у 3,4–7% людей, страдающих ССЗ, диагностируют онкологические заболевания [93].

Онкологический процесс, не редко становится непреодолимым препятствием на пути к кардиохирургической операции, а тяжелый соматический статус, в свою

очередь, не позволяет выполнить радикальное хирургическое вмешательство по поводу рака [93, 320].

У больных РЖ, использование экстракорпорального кровообращения и введение больших доз гепарина, что в большинстве наблюдений является обязательным условием проведения операции на сердце или магистральных сосудах, в известной степени повышают риски кровотечения из опухоли, нарушают физиологическое состояние системы гемостаза и провоцируют развитие системного ответа на воспаление [94].

Более того, среди лиц, страдающих злокачественными заболеваниями повышен риск развития тромботических осложнений, ввиду того что онкологический процесс способствует активации свертывающей системы крови с развитием гиперкоагуляции и хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [215].

Исходя из вышесказанного, вопросы тактики лечения пациентов, страдающих РЖ и конкурирующими ССЗ являются открытыми и требуют изучения с последующей разработкой алгоритмов хирургического лечения данной категории больных.

Группа 1. Эффективность существующей в настоящее время концепции комбинированного лечения РЖ, включающей предоперационную лекарственную противоопухолевую терапию при местно-распространенных формах болезни с последующим хирургическим этапом лечения, была доказана в ряде крупных международных исследований [64, 148, 262].

Более того, схема химиотерапии FLOT прописана в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях [30, 157, 158]. Тем не менее в отечественном сообществе хирургов-онкологов, до сих пор можно встретить мнения о том, что предоперационная химиотерапия повышает риски развития интра- и послеоперационных осложнений за счет формирования воспалительных изменений тканей в зоне хирургического вмешательства и оказания токсического эффекта на организм человека в целом.

Полученные в нашем исследовании результаты указывают на то, что применение НПХТ FLOT статистически значимо не влияет на уровень интраоперационной кровопотери ($p = 0,294$) и время пребывания пациентов в стационаре ($p = 0,992$). Так результаты, полученные в работе R. Tu и соавт. [81], говорят о снижении риска развития интраоперационных кровотечений ($p < 0,001$) и более коротком времени проведения операции ($p < 0,001$), что подтверждает наши выводы о безопасности НПХТ, с точки зрения развития интраоперационных осложнений. Однако, в отличие от работы Tu и соавт., средняя продолжительность операции в нашем исследовании была значимо выше среди пациентов получавших НПХТ (319 против 250 мин.; $p < 0,001$). Мы пришли к выводам, что отчасти это может быть обусловлено развитием воспалительных и рубцовых изменений тканей в зоне оперативного вмешательства вследствие воздействия НПХТ, и технически усложняет процесс диссекции анатомических структур.

Справедливо будет отметить, что влияние НПХТ на уровень интерстициального фиброза является дискутабельным. Так, например, в своей работе Y. Gao и соавт. описывают развитие спаек и фиброза, а также отёка и микрокровоизлияний в грудной клетке после неoadьювантной химио-иммунотерапии у больных немелкоклеточным раком легкого [293].

H. Yang и соавт. описываются изменения в окружающих тканях, наблюдаемые интраоперационно у больных РЖ. Авторы выделяют несколько степеней фиброза, отека и выпота в области парагастральной клетчатки, метастатически пораженных ЛУ и первичной опухоли [73].

Опыт L. Marano и соавт. говорит о том, что фиброз, вызванный НПХТ, особенно выражен в перипанкреатической и забрюшинной областях [145].

Авторы также подчеркивают, что в условиях склероза и фиброза тканей, вызванных ХТ, выполнение лимфаденэктомии сопряжено с техническими трудностями. Мы солидарны с данными мета-анализа, проведенного J. Yu и соавт., которые выявили, что проведение НПХТ ассоциируется с более продолжительным временем операции ($p < 0,0001$) по сравнению с первичным хирургическим лечением [111].

Несмотря на это, в нашей работе количество удаленных ЛУ было статистически значимо больше в группе пациентов, получивших НПХТ: среднее число удаленных ЛУ в основной группе, составило 26, против 21 в контрольной ($p > 0,010$).

Мы получили данные, что послеоперационная летальность в течение первых 30 суток после операции составила 3,6% в основной и 2,5% в контрольной группе ($p = 0,764$). Немецкие коллеги S. Al-Batran и соавт. получили в своем исследовании схожие результаты, зарегистрировав 2% и 4% 30-дневную летальности соответственно [330]. Исследование И. Авдюхина и соавт. показало отсутствие 30-дневной летальности, что подтверждает безопасность и надежность НПХТ [29].

В нашей работе не было получено статистически значимой разницы между количеством малых (CD I–II) ($p = 0,348$) и значимых (CD III–V) ($p = 0,142$) осложнений в исследуемых группах больных. Полученные Н. Vozkurt и соавт. данные, где наличие осложнений выявлено в 53,8% случаев в основной группе и 39,4% в контрольной; $p = 0,186$ [132], согласуются с нашими результатами. Оценки, приводимые в статье В. Скоропада и соавт. [24], также подтверждают незначительную разницу в количестве осложнений, 38% ($n = 13$) в основной группе и 32% ($n = 11$) в контрольной группе. Кроме того, в исследовании, проведенном А. Августинovich и соавт., осложнений у пациентов не наблюдалось [22].

Несмотря на положительные результаты, полученные нами и подтвержденные другими исследованиями, все еще возникают разногласия в целесообразности применения схемы FLOT. Так, коллеги из Кореи под руководством Y. Kang указывают на высокий процент нейтропений 3-й и 4-й степени, что вызывает опасения по поводу значимой гематотоксичности [196].

Вместе с тем меньше половины пациентов, включенных в данное исследование (46%), полностью получили назначенные циклы ХТ. Для сравнения можно предоставить данные, полученные в исследовании И. Авдюхина и соавт., свидетельствующие о контролируемой токсичности, а также низкой степени и числе нежелательных явлений (56%) [29].

Результаты коллег дают основание полагать, что немаловажную роль играет медикаментозная и нутритивная поддержка пациентов, проходящих НПХТ. В нашем исследовании мы не получили статистически значимой разницы в показателях 6- и 12-месячной общей и безрецидивной выживаемости между двумя сравниваемыми группами больных. Учитывая, что большинство пациентов группы НПХТ относились к категории cN₊ ($p < 0,001$), а следовательно, к менее благоприятному прогнозу выживаемости, можно предположить, что сопоставимые показатели выживаемости удалось получить благодаря применению НПХТ. В то же время, согласно множеству рандомизированных исследований и метаанализов, посвященных вопросу применения НПХТ-FLOT при РЖ, данный метод достоверно увеличивает медиану безрецидивной выживаемости и общую продолжительность жизни [293, 330].

Группа 2. Хирургическая операция по-прежнему остается основным методом лечения больных РЖ [157, 158, 340].

С тех пор как S. Kitano и соавт. в 1994 году опубликовали данные о выполненной ими первой лапароскопической дистальной резекции желудка по поводу раннего рака [211], эти операции широко внедрили в рутинную клиническую практику [157, 158, 191, 340].

Более того, ввиду широкого распространения РХК, лапароскопические операции конкурируют с робот-ассистированными вмешательствами у больных РЖ [301].

В нашей работе в группу МИ операций были включены пациенты, которых оперировали как лапароскопически, так и с помощью РХК daVinci Si.

Нам не удалось выявить статистически значимых различий по общему количеству послеоперационных осложнений (Clavien–Dindo I–V) ($p = 0,780$), а также малых (Clavien–Dindo I–II) ($p = 0,638$) и значимых (Clavien–Dindo III–IV) ($p = 0,790$) осложнений между группами больных, оперированных МИ доступом и открытым. Наши китайские коллеги Hu Yanfeng и соавт. в своей работе, включавшей по 528 пациентов, оперированных открытым и лапароскопическим

доступом, также не получили статистически значимой разницы в общем количестве осложнений между двумя группами пациентов ($p = 0,845$) [239].

Более того, наши Южнокорейские коллеги во главе с Hyung W. J. в одном из самых крупных рандомизированных исследований KCLASS-02, наблюдали статистически значимое снижение количества, как ранних ($p = 0,0027$), так и поздних ($p = 0,038$) послеоперационных осложнений в группе ЛС операций, по сравнению с открытым доступом [223].

В европейской популяции пациентов по результатам исследования Tsekrekos A. и соавт. также не было получено различий при сравнении количества осложнений в зависимости от хирургического доступа ($p > 0,900$) [174]. В этой же работе, авторы сообщают об отсутствии статистически значимой разницы по количеству больных, которым потребовались повторные хирургические вмешательства в раннем послеоперационном периоде между исследуемыми группами пациентов ($p = 0,500$). В нашей работе, в двух группах, так же не отличалось количество пациентов, которым в связи развившимися осложнениями выполняли повторные операции: 2 (4,4%) пациента в основной группе против 11 (9,5%) в контрольной ($p = 0,278$). Таким образом наши выводы о безопасности выполнения МИ операций больным РЖ подкрепляются результатами крупнейших мировых исследований.

Время продолжительности операций в нашей работе было в среднем больше на 36 минут в группе МИ операций и составило 278,3 минуты против 252,1 минуты в контрольной ($p = 0,062$; *статистическая значимость на уровне 10%); при этом среднее время операции среди больных, оперированных ЛС доступом было 291,3 минуты. В подавляющем большинстве крупных исследований, в том числе мультицентровых РКИ, а также мета-анализах продолжительность операций, выполняемых ЛС, дольше, чем при традиционном доступе, при этом кривая обучения ЛС операциям дольше, чем РА [174, 223, 239, 314].

Вероятнее всего это обусловлено более прецизионной хирургической техникой и тщательной работой с тканями в условиях улучшенной визуализации высокого разрешения. Вполне возможно, что именно более точная работа с

анатомическими структурами при использовании МИ технологий позволила нашим южнокорейским коллегам уменьшить количество послеоперационных осложнений [223].

В абсолютных значениях наименее длительными по времени были РА операции – 241,3 минуты. Этот результат противоречит общемировым данным; так в одном из наиболее крупных мета-анализов, посвященных сравнению РА и ЛС операций по поводу рака желудка, при сравнении данных из 45 исследований, было выявлено, что продолжительность РА операций статистически значимо больше, по сравнению с ЛС (WMD = 35,72; 95%-й ДИ 28,59–42,86; $P < 0,05$; среднее время РА операции $258,69 \pm 32,98$ и ЛС $221,85 \pm 31,18$ минут) [347].

Вероятнее всего полученные нами результаты связаны с тем, что РА операции были технически более удобными за счет того, что у больных, вошедших в РА группу, были опухоли меньшей распространенности и локализации, преимущественно в дистальной трети желудка, и ограниченной выборкой пациентов. Также следует брать во внимание тот факт, что ЛС операции были более трудоёмкими ввиду локализации опухоли и большего количества наблюдений, при которых необходимо было выполнение лимфаденэктомии в объеме D2, а не D1 и/или D1+, что естественно приводило к увеличению времени операции.

В нашей работе интраоперационная кровопотеря была ожидаемо меньше при МИТ вмешательствах ($p < 0,001$), при этом так же ожидаемо наименьшее средняя кровопотеря составила 161,0 мл в ходе РА вмешательств. Логично, что большинство наших зарубежных коллег в оригинальных исследованиях и мета-анализах сообщают о статистически значимой меньшей кровопотере при сравнении лапароскопических и открытых операций, а также меньшей интраоперационной кровопотери при использовании РХК по сравнению с ЛС доступом [174, 223, 239, 298, 314].

По результатам собственного анализа между пациентами, оперированными МИ и традиционным доступами не было различий по количеству летальных исходов ($p = 0,111$), а также длительности пребывания пациентов в стационаре ($p = 0,407$). По результатам исследований Lee H. J. и соавт., Hu .Y и соавт., а также

мета-анализов Pang H. Y. и соавт., Lei X. и соавт., при сравнении когорт с большим числом пациентов не было выявлено разницы по числу летальных исходов в первые 90 дней после операции между пациентами, оперированными лапароскопическим и открытым доступом, однако длительность пребывания в стационаре всегда была меньше среди больных, которым выполняли ЛС операции [116, 131, 314, 315].

По полученным нами данным, в абсолютных значениях, больные из группы МИ доступа находились в больнице в среднем на 1 день меньше, оперированных из лапаротомного доступа, однако этот параметр не имел статистической значимости.

При оценке непосредственных результатов МИ операций с точки зрения онкологической радикальности количество наблюдений, в которых по результатам планового морфологического исследования операционного материала, в хирургических краях резекции были выявлены опухолевые клетки составило 1 (2,2%) для основной группы и 9 (7,8%) для группы сравнения ($p = 0,183$). Об отсутствии статистически достоверных различий по этому показателю между ЛС и традиционными хирургическими вмешательства говорят и результаты актуальных крупных мета-анализов [116, 314].

По полученным нами данным среднее количество удаленных лимфатических узлов в группе МИ операций было больше, чем в основной и составило 23,6 против 20,7 в ($p = 0,053$; статистическая значимость на уровне 10%). При рассмотрении группы больных, оперированных МИ, с разделением на ЛС и РА операции в сравнении с открытым доступом, оказывается, что наибольшее количество лимфатических узлов удаляли, в ходе именно ЛС вмешательств: 24,0 против 21,0 против 20,7 ЛУ соответственно ($p = 0,072$; * статистическая значимость на уровне 10%). В работе Yang Q. (2023 г.) и мета-анализе Pang H. Y. (2023 г.), в который вошли 8 наиболее крупных РКИ, посвященных сравнению открытого и ЛС доступов при лечении больных РЖ, исследователи не выявили статистически значимой разницы по количеству удаленных лимфатических узлов между больными, оперированными ЛС и открытым доступом [116, 313].

Однако, например, в Шведском исследовании Tsekrekos A. и соавт. (2023 г.), в группе пациентов, оперированных лапароскопическим доступом коллегам удалось удалить статистически значимо больше лимфатических узлов, чем традиционным (32 против 26 соответственно, $p < 0,001$) [174].

С нашей точки зрения, ввиду большей схожести по антропометрическим, в том числе по конституциональным особенностям, жителей России и Швеции, по сравнению с населением азиатских стран, представляется логичным, что полученные нами данные коррелируют с результатами шведских коллег. Что касается РА-операций, то по результатам мета-анализа Baral S. и соавт., после статистической обработки данных из 46 публикаций в которых сравнивали РА и ЛС доступы, при РА операциях удаляли статистически значимо большее количество ЛУ в среднем $35,88 \pm 4,14$ и $32,73 \pm 4,67$ лимфоузлов соответственно ($p < 0,05$) [298].

При анализе отдаленных онкологических результатов мы не получили статистически значимой разницы по показателям отдаленной общей и безрецидивной выживаемости между пациентами, которые были оперированы с использованием МИ в целом, так и РА и ЛС в частности по сравнению с больными, которым выполняли операции лапаротомным доступом. Аналогичные результаты получили наши азиатские коллеги в исследованиях CLASS-01 и KCLASS-02, а также в мета-анализе Pang H. Y. и соавт., которые оценивали как 3-летнюю, так и 5-летнюю ОВ и БРВ [116, 131, 223].

При оценке отдаленных функциональных результатов применения МИ хирургических технологий в лечении больных РЖ были статистически значимые отличия по исследуемым параметрам, для больных оперированных с применением РХК. Так, пациенты, которым выполнили РА операции, на 27,3% реже испытывали болевые ощущения ($p = 0,023$) и на 26,9% диспепсию ($p = 0,031$), чем больные, оперированные традиционным доступом. Мы связываем это с тем, что в группе РА операций чаще выполняли резекционные, то есть органосохраняющие вмешательства, которые обеспечивают лучшее качество жизни. Помимо этого, использование РХК обеспечивает более прецизионную хирургическую технику,

которая минимизирует денервацию желудка, и обеспечивает лучший функциональный результат в отдалённом периоде. К сожалению, нам не удалось найти литературные данные по отдаленным функциональным результатам РА операций при РЖ. Однако, если говорить о лапароскопических операциях, то по результатам исследования LOGICA были получены данные более ранней отмены опиоидных анальгетиков и более низком уровне болевого синдрома среди больных, оперированных МИ доступом, по сравнению с традиционным [255].

Подводя итоги применения МИ технологий в лечении больных РЖ, хочется сказать, что полученные нами данные подтверждают безопасность и онкологическую радикальность лапароскопических и РА операций, и более того, по ряду показателей превосходят результаты хирургических вмешательств, выполненных из традиционного лапаротомного доступа.

Группа 3. Актуальным и прогрессивным трендом в традиционной и миниинвазивной хирургии пищеварительного тракта, во многом за счет появления нового современного оборудования, стало использование флуоресцентной навигации и ангиографии с внутривенным и/или интратуморальным введением индоцианина зеленого (ИЗ) [3, 206].

ИЗ – гидрофильный трикарбонилцианиновый краситель, синтезированный компанией Kodak в 1946 г. [281].

Индоцианин зелёный, быстро связывается с белками плазмы крови, возбуждается источником света с длиной волны от 750 до 810 нм и дает флуоресцентное излучение в ближнем инфракрасном свете, что позволяет, при помощи специального оборудования, обнаруживать сигнал в ткани человека на глубине до 10 мм [224].

Применение ФН и ФА ИЗ является важной методикой, которая обладает низкой токсичностью, безопасностью, простотой применения и сравнительно не высокой стоимостью. Технология помогает обнаружить лимфатические коллекторы и определить границы резекции, снизить частоту операционных осложнений за счет адекватной оценки кровоснабжения в ходе реконструктивного

этапа, а также сократить время оперативного вмешательства благодаря улучшению качества визуализации анатомических структур [206, 274, 281].

Полученные нами результаты, а также принципы использования технологии, в частности методология эндоскопической маркировки опухоли ИЗ, оказались во многом схожи с данными, публикуемыми в мировом хирургическом сообществе.

Так, например, большинство авторов сходятся во мнении, что маркировку опухоли ИЗ лучше всего осуществлять накануне хирургического вмешательства, поскольку данный подход позволяет избежать траты времени интраоперационного необходимого для проведения эндоскопического исследования, а также даёт возможность препарату максимально распространиться и прокрасить регионарные лимфатические узлы [61, 114, 168, 182].

Мы полностью разделяем и поддерживаем данную позицию, поскольку попробовав различные варианты маркировки опухоли ИЗ, в итоге пришли к аналогичным выводам, и рутинно осуществляем эндоскопическое интратуморозное введение препарата накануне операции. Однако, есть и другие мнения: так, Chen Q и соавт. в РКИ FUGES-019 приводят данные, о том, что с экономической точки зрения проведение дополнительной диагностической процедуры не выгодно (335,5 долл. США против 184,2 долл. США, $p < 0,001$) и осуществляют интраоперационное субсерозное введение препарата [307].

Наш опыт показал, что такой метод не позволяет вводить препарат при раннем раке, так как невозможно установить локализацию опухоли.

В том же исследовании, авторы приводят доказательства того, что при введении ИЗ не было статистически значимых различий по количеству послеоперационных осложнений, относительно группы сравнения ($p = 0,762$) [307].

Мы также не получили статистически значимых различий по общему количеству послеоперационных осложнений между основной группой и группой сравнения ($p = 0,143$), а также малых (Clavien–Dindo I–II ($p = 0,617$)) и значимых (Clavien–Dindo III–V) ($p = 0,591$). Эти данные позволяют говорить о безопасности технологии ФН и ФА ИЗ для пациентов. Однако Chen Q. и соавт. не выявили

статистически значимой разницы в количестве удаляемых лимфатических узлов при использовании ФН ИЗ ($p = 0,591$), в то время, как в нашем исследовании при применении ФН в среднем удавалось удалить на 4,8 лимфатических узла больше ($p = 0,0006$); среднее число удаленных лимфатических узлов в основной группе составило 25,7 (95%-й ДИ [22,6; 28,8]) против 20,9 (95%-й ДИ [19,6; 22,2]) в контрольной. Huang и соавт. в своей работе также продемонстрировали преимущество ФН ИЗ с точки зрения большего количества удаляемых лимфоузлов ($p < 0,001$) при операциях по поводу РЖ, среди пациентов, перенесших неoadьювантную химиотерапию FLOT [78].

Более того, в одном из самых крупных систематических обзоров с мета-анализом, проведенном китайскими коллегами в 2022 году, в который вошли 12 работ и суммарно 1365 наблюдений больных РЖ, использование ФН ИЗ статистически значимо ($p < 0,001$) позволяло увеличить количество удаленных лимфатических узлов и уменьшить интраоперационную кровопотерю [306].

В нашей работе кровопотеря среди больных, вошедших в группу с интраоперационным применением ФН и ФА ИЗ также была статистически значимо меньше ($p = 0,003$), составив в среднем 181,1 против 240,2 мл, что может быть результатом более прецизионной работы с тканями в ходе лимфаденэктомии в условиях ФН ИЗ. С нашей точки зрения увеличение количества удаляемых ЛУ является клинически значимым моментом, поскольку позволяет более точно стадировать заболевание процесс за счет увеличения объёма данных о категории pN, а в ряде случаев и категории pM и, следовательно, более корректно определять дальнейшую тактику лечения в пользу назначения и/или изменения схемы послеоперационной лекарственной терапии. С другой стороны, более тщательная лимфаденэктомия повышает онкологическую радикальность операции, опосредованно улучшая прогноз общей и безрецидивной выживаемости пациентов; позволяет избежать таких осложнений, как механическая желтуха, обусловленная сдавлением внепеченочных желчных протоков на фоне увеличения лимфатических узлов печечно-двенадцатиперстной связки, ввиду их метастатического поражения и прогрессии.

В отдаленном периоде наблюдений, среди пациентов, которым выполняли операции с применением флуоресцентных технологий, статистически значимо меньше был выражен болевой синдром ($p = 0,036$). Мы предполагаем, что этот факт также обусловлен более прецизионной работой с тканями в ходе лимфаденэктомии с ФН, за счет чего меньше повреждаются нервные волокна.

Мы не изучали взаимосвязь между накоплением ИЗ в ЛУ и наличием в них метастазов РЖ. Однако, в недавнем исследовании из Швеции, проведен анализ результатов 70 РА вмешательств по поводу КЭР с использованием ФН ИЗ, гистологическое подтверждение наличия метастазов не было выявлено ни в одной из удаленных групп лимфоузлов [186].

Chen Q. и соавт. получили данные о том, что только 56,3% метастатических лимфатических узлов проявляли флуоресценцию, и пришли к заключению, что ФН ИЗ не позволяет точно выявить пораженные ЛУ [114].

Мы убеждены, что метод ФН ИЗ является полезным способом дополнительной визуализации лимфатических коллекторов, позволяющим улучшить результаты лимфаденэктомии, и может быть полезен как опытным хирургам, так и специалистам проходящим «кривую обучения» в миниинвазивной хирургии и онкологии.

Исследования по применению ФА ИЗ для оценки рисков несостоятельности гастро-энтеро и эзофаго-энтероанастомозов, в отличие от таковых при раке пищевода и толстой кишки, не оправдали ожидаемых результатов: на данном этапе не удалось достоверно подтвердить снижение частоты развития несостоятельств анастомозов при использовании ФА [149, 244, 324].

Собственный опыт подсказывает, что метод ФА ИЗ полезен при изучении кровоснабжения эзофаго-энтероанастомозов, поскольку риск их несостоятельности выше по сравнению с желудочно-тонкокишечными анастомозами [169, 337].

Также дополнительная визуализация питающих сосудов и интрамурального кровотока, может помочь хирургу в выборе зоны формирования соустья.

Группа 4. Подавляющее большинство хирургических вмешательств по поводу РЖ, неизбежно приводит к нарушению естественных путей прохождения

пищи по желудочно-кишечному тракту. Так называемые постгастрэктомические синдромы (ПГС) остаются серьезной проблемой, как для пациентов, так и для врачей, включая различные функциональные расстройства пищеварения, проблемы социального функционирования, снижение привычного качества жизни [86].

В литературе встречаются данные о том, что, например, развитие демпинг-синдрома связано не только с объемом операции и типом реконструкции, но также полом, возрастом, пищевыми привычками и энергетической ценностью диеты пациента [212, 326].

В определенный момент времени проблема ПГС стала настолько острой, что для определения тактики борьбы с ней, в 1998 году Г. Р. Аскерхановым была предложена классификация болезней оперированного желудка [2].

Наиболее важную, а может быть даже ключевую роль, определяющую дальнейшее качество жизни пациентов после ГЭ, играет способ восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При вариантах реконструкций, как после проксимальной резекции желудка, так и после ГЭ, при сохранении возможности прохождения пищи по двенадцатиперстной кишке, происходит растяжение ее стенки, за счет стимуляции ганглионарных клеток Ауэрбахова и Мейсснеровского сплетений, тем самым обеспечивается стимуляция адекватной моторики и секреции кишечника. Физический контакт пищевого комка со слизистой оболочкой кишечника стимулирует большое количество клеток к выработке белков, обладающих гормональной, паракринной и нейроэндокринной активностью [83].

В нашей работе мы объединили в одну группу ($n = 20$) пациентов, которым выполняли реконструкцию типа «double tract» после проксимальной резекции желудка и гастрэктомии, а также больных, которым после гастрэктомии выполняли ЕГП, так как при всех указанных выше типах операций сохраняется пассаж пищи по ДПК.

Мы не получили статистически значимых различий по общему количеству послеоперационных осложнений между пациентами, оперированными с

сохранением пассажа по ДПК и больными из группы сравнения ($p = 0,652$). Также не было статистически значимой разницы между изученными группами пациентов по количеству наблюдений с «положительными» краями резекции (R1) ($p = 0,577$), числу удаляемых ЛУ ($p = 0,543$), повторным операциям ($p = 0,871$) и летальным исходам ($p = 0,871$), времени пребывания в стационаре ($p = 0,722$). Проведенный нами анализ результатов позволил сделать вывод, что операции с сохранением пассажа пищи по ДПК являются безопасными и не отличаются с точки зрения онкологической радикальности от других, более распространённых типов восстановления непрерывности ЖКТ.

Наши азиатские коллеги также, не выявили статистически значимых отличий в непосредственных результатах хирургического лечения больных РЖ с выполнением проксимальной резекции и последующей реконструкцией типа «double tract» и формированием эзофаго-гастроанастомоза, по таким показателям, как время пребывания пациентов в стационаре, число удаленных лимфатических узлов и количество послеоперационных осложнений ($p > 0,05$) [90, 151, 217].

Аналогичные результаты были получены в работах посвященных изучению результатов реконструкции типа «double tract» и ЕГП после ГЭ [35, 108, 127, 142, 171, 173].

Те же авторы в своих работах отмечают, что все виды реконструктивных этапов с сохранением пассажа пищи по ДПК статистически-значимо более продолжительные по времени ($p > 0,05$), по сравнению с другими, наиболее распространенными типами реконструкций, например, по Ру [35, 90, 108, 127, 142, 151, 171, 173, 217].

В нашем исследовании мы не получили статистически значимой разницы между операциями с редуоденизацией и без неё: средняя длительность операции в основной группе составила 298,3 против 283,7 минут в группе сравнения ($p = 0,448$). Однако, этот результат может быть обусловлен неоднородностью основной группы и небольшим количеством наблюдений [36].

По результатам проведенного опроса больных в отдаленном периоде мы выяснили, что пациенты после реконструкции с сохранением пассажа по ДПК реже испытывали:

- болевые ощущения – 30% наблюдений против 39% ($p = 0,638$);
- диспепсию – 0% наблюдений против 39% ($p = 0,007$);
- потерю веса – 35% наблюдений против 56% ($p = 0,211$);
- слабость – 30% наблюдений против 39% ($p = 0,638$).

Данные о более высоком качестве жизни и функциональном статусе пациентов, которым сохраняли пассаж пищи по ДПК после ПРЖ и ГЭ были получены в ряде отечественных и зарубежных работ [35, 75, 90, 108, 118, 127, 142, 171, 173, 151].

Именно меньшая потеря веса, реже встречающиеся слабость и диспепсия у больных в отдаленном периоде являются ключевыми аргументами в дискуссиях о целесообразности выполнения реконструкций с редуоденизацией. Результатами работ ряда авторов было продемонстрировано, что такие симптомы, обусловленные аномальным транзитом химуса и возникающие при приеме пищи, как ранний и поздний демпинг, щелочной рефлюкс, пироз, потеря аппетита, чувство перенасыщения, боль в эпигастрии, метеоризм, дисфагия и диарея являются начальными проявлениями постгастрэктомического синдрома и могут быть успешно устранены выполнением реконструкций с сохранением пассажа пищи по ДПК [25, 351, 364].

Проанализировав собственные результаты, а также изучив данные отечественных и зарубежных коллег, мы пришли к выводу, что операции с сохранением пассажа пищи по ДПК у больных РЖ после проксимальной резекции и ГЭ являются безопасными и соответствуют принципам онкологической радикальности. При этом, за счёт сохранения физиологичного пути прохождения пациенты в отдаленном периоде функционально чувствуют себя лучше, что способствует ускорению периода реабилитации и перехода, при необходимости, к следующему – лекарственному этапу противоопухолевой терапии, а также восстановлению их трудоспособности и скорейшей социальной адаптации.

Группа 5. В настоящее время проблема хирургического лечения больных, у которых диагностировали одновременно сердечно-сосудистое заболевание и злокачественную опухоль становится все более актуальной. ССЗ, как и онкологические болезни, являются полиэтиологическими состояниями со схожими факторами риска, такими как: курение, метаболический синдром, радиационное излучение, возраст, загрязнение воздуха и токсичность окружающей среды [268].

С учетом мировой тенденции по увеличению продолжительности жизни населения, можно предположить, что количество онкологических пациентов с конкурирующими ССЗ будет лишь увеличиваться [64].

Обычно, небезосновательно, предпочтение отдается этапной тактике, так как значительное увеличение времени вмешательства и большая хирургическая агрессия, при симультанных операциях, повышают риски осложнений и летальных исходов [319].

В этом мы смогли убедиться на собственном опыте: среди больных, у которых были конкурирующие ССЗ, статистически значимо выше было общее число послеоперационных осложнений (Clavien–Dindo I–V) ($p = 0,028$), а также число малых осложнений (Clavien–Dindo I–II) ($p = 0,015$). При этом осложнения в целом ($p = 0,049$), и, что немаловажно значимые ($p = 0,086$), встречались чаще в случае выполнения именно одномоментных операций. Однако, при выборе этапного лечения, возникает ряд проблем: когда операцию на сердце выполняют, изолировано перед онкологическим вмешательством, возрастает риск массивного опухолевого кровотечения за счет, необходимости введения гепарина во время использования ИК [87].

Более того, в интервале до второй операции, который составляет от 3 до 6 недель, даже при штатном течении послеоперационного периода, может произойти прогрессия онкологического заболевания. Также во время онкологического этапа есть риск возникновения интра- и послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений, которые могут привести к летальному исходу [219].

Первые сообщения об успешно проведенных резекции желудка и гастрэктомии при раке в сочетании с протезированием аорты по поводу аневризмы появились еще в 60-х годах XX века [247].

В последующие 30 лет в мировой литературе, за редким исключением, публиковали преимущественно клинические наблюдения, описывающие случаи, успешных одномоментных вмешательств при раке желудка и пищевода, сочетавшиеся в основном с аневризмой абдоминальной аорты (ААА) и реже грудной, тяжелой ИБС и различными клапанными пороками [226, 334].

Интересно, что наибольшее число публикаций по теме, принадлежит японским коллегам [97, 119, 226, 318, 322, 328, 331, 332].

Так, Morimoto и соавт. в 2007 году поделились опытом реконструкции висцеральных ветвей аорты, в ходе одномоментного хирургического лечения больных местно-распространенным РЖ и аневризмой брюшной аорты [333].

С конца 1990-х годов и по настоящее время в литературе появились работы, содержащие серию наблюдений оперативного лечения больных ССЗ и РЖ [37, 50, 251, 319, 329].

Matsumoto K. и соавт. поделились опытом одномоментного лечения 9 пациентов, страдавших ранним РЖ (I стадия TNM 8), и АБА [251].

Коллеги подчеркивают безопасность вмешательств, а также экономическую эффективность, обусловленную меньшим временем пребывания в стационаре, за счет выполнения операции в течение одной госпитализации. Справедливо будет сказать, что в нашем исследовании разницы по числу значимых осложнений между основной группой и группой сравнения не было ($p = 0,708$). Однако наша группа была неоднородна по хирургическим вмешательствам, выполненным по поводу заболеваний ССС. В нашей работе хирургическое лечение по поводу РЖ и АБА было проведено 3 пациентам, и у них не было осложнений в послеоперационном периоде.

Tsujii Y. и соавт., проанализировав результаты 4 одномоментных и 10 этапных операций по поводу РЖ, сочетавшегося с ААА или ИБС, пришли к выводу, что одномоментные операции являются безопасными для пациентов, а

продолжительность жизни данной категории больных зависит в основном от стадии онкологического процесса [329].

Komokata T. и совт., проведя анализ 10 симультанных вмешательств при РЖ в сочетании с ИБС, митральным и аортальными пороками, сделали заключение, что сочетанные операции являются приемлемой альтернативой этапному лечению [319].

Авторы сообщают о развитии ранних послеоперационных осложнений у 4 (36,3%) больных, при этом двум потребовалась повторная операция, также был 1 летальный исход. В нашей работе одномоментно АКШ и ГЭ выполнили 2 пациентам, у одного из которых развились осложнения в раннем послеоперационном периоде, не потребовавшие повторных операций. У одного больного, оперированного одномоментно по поводу ИБС, после завершения АКШ, сведения грудины и ушивания кожной раны, на этапе ГЭ произошла остановка сердца, потребовавшая прямого массажа сердца. После этого прецедента мы взяли за правило не ушивать полностью стернотомную рану до окончания абдоминального этапа одномоментных вмешательств. Среди больных, оперированных этапно, было 8 наблюдений АКШ, послеоперационный период, как после хирургии коронарных сосудов, так и операций на желудке протекал с малыми осложнениями у 2 из 8 пациентов, что подтверждает наше мнение о большей безопасности этапного лечения. Коллеги, так же, как и мы придерживаются мнения о том, что при локализации патологических процессов в разных анатомических областях, операцию целесообразнее начинать с кардиохирургического вмешательства. Во всех публикациях обращают на себя внимание высокие показатели отдаленной выживаемости, низкая летальность и частота осложнений. Несмотря на относительно большое количество осложнений, в нашей серии наблюдений был 1 (6,25%) летальный исход, обусловленный развитием неконтролируемого кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии.

Коллектив хирургов-онкологов из РОНЦ им. Н. Н. Блохина сообщил об опыте одномоментного и этапного хирургического лечения 51 больного РЖ и тяжелыми ССЗ [50].

Авторы отметили высокую эффективность АКШ в профилактике инфаркта миокарда, как при симультанных операциях, так и при последовательной тактике. По их мнению, мультидисциплинарный хирургический подход в лечении этих больных, позволил в отдаленные сроки у 36,2% больных провести необходимую химиотерапию или повторные оперативные вмешательства без сердечно-сосудистых осложнений, а у радикально оперированных больных достичь 3- и 5-летней выживаемости 51,1 и 40,4% соответственно. Также в русскоязычной литературе Безденежных А. и соавт. сообщили об успешном одномоментном выполнении АКШ и гастрэктомии у больного ИБС и РЖ [37].

Жарков В. и соавт. описали 16 наблюдений одномоментных операций у пациентов с ИБС и раком желудка, пищевода и кардо-эзофагеальным раком; ранние послеоперационные осложнения наблюдали у 5 пациентов, а максимальный период наблюдения за пациентами в работе составил 109 месяцев [38].

Авторы пришли к выводам, что симультанные вмешательства, позволяют расширить круг больных, которым можно выполнить радикальное хирургическое лечение РЖ, а также помогают снизить частоту кардиогенных осложнений и летальности в онкохирургической практике.

При оценке онкологических результатов мы не получили статистически значимой разницы между нашей основной группой и группой сравнения по количеству положительных краёв резекции (R1) ($p = 0,769$) и среднему числу удаленных лимфатических узлов ($p = 0,434$). Время пребывания в стационаре также достоверно не отличалось у больных оперированных этапно и одномоментно ($p = 0,604$), а также при сравнении с контрольной группой ($p = 0,919$). Логично, что время операции в основной группе пациентов было выше, причем за счёт одномоментных вмешательств, средняя продолжительность которых составила 327,8 минут.

Безрецидивная 2-летняя выживаемость составила 66,7% для основной и 81,6% для группы сравнения; 3-летняя выживаемость – 66,7% для основной и 76,5% для группы сравнения, но статистически значимых различий вновь не обнаружено.

Ввиду тяжелого соматического статуса больных, большого количества пациентов с местно распространёнными стадиями онкологического процесса, а также работы в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, мы столкнулись с тяжелым течением послеоперационного периода в основной группе пациентов (общее количество осложнений 44%). Несмотря на это, летальный исход был лишь в 1 (6,25%) наблюдении.

С нашей точки зрения пациентам, страдающим РЖ и конкурирующими ССЗ безопаснее проводить этапное лечение, причем начинать с СС операции. Однако есть ряд больных, для которых единственной возможной тактикой является проведение одномоментной операции. Такие вмешательства, с минимальными рисками для жизни больного, целесообразнее выполнять только в условиях крупных многопрофильных клиник, бригадами хирургов, обладающих большим опытом, как в онкологической, так и СС хирургии.

Вся выборка больных ($n = 177$). Если говорить об основных результатах лечения всех пациентов, вошедших в работу и сравнивать их с данными мировой литературы, то по в исследовании из Дании 2020 г. общее количество осложнений (Clavien–Dindo I–V) после операций по поводу РЖ достигает 43%, а значимых (Clavien–Dindo III–V) 19% [290].

По данным обзорного исследования, основанного на европейском регистре GASTRODATA, общее число осложнений при операциях по поводу рака желудка составило 29% [175].

В нашей работе общее число осложнений составило 36 (20,9%) наблюдений, среди которых было 19 (10,7%) малых (Clavien–Dindo I-II) и 17 (9,6%) значимых (Clavien–Dindo III–V).

В нашем исследовании было 5 (2,8%) летальных исходов. По данным Европейских онкологических регистров, в которых популяция больных более схожа с отечественными пациентами, летальность в течение 90 дней после операции при раке желудка составляет от 3,2 до 4,4% [175].

Общая 3-летняя выживаемость после хирургического лечения РЖ, по данным наших азиатских коллег составляет от 76,5% до 80,3%, 3-летняя

безрецидивная выживаемость от 77,8% до 81,3% для больных статуса T2-4aN0-3M0 [131, 223].

В своей работе мы получили данные о 3-летней общей выживаемости 67,7% и 3-х летней безрецидивной выживаемости 76,1%.

По актуальным данным европейских авторов частота R0-резекции составляет 93,6–98%, а среднее количество удаленных лимфатических узлов – от 27 до 43,4 [208, 252].

В нашей общей выборке ($n = 177$) R0-резекции составили 94,4% наблюдений, а среднее количество удаленных лимфатических узлов 21,6.

ВЫВОДЫ

1. Применение неоадьювантной химиотерапии по схеме FLOT в лечении больных раком желудка не влияет на количество малых ($p = 0,348$) и значимых ($p = 0,142$) послеоперационных осложнений, послеоперационную летальность ($p = 0,764$), количество повторных операций ($p = 0,593$), интраоперационную кровопотерю ($p = 0,294$) и время пребывания больных в стационаре ($p = 0,992$).

2. Проведение НПХТ FLOT позволяет уравнивать показатели выживаемости у больных с исходно более высокой, за счет наличия пораженных лимфатических узлов, стадией опухолевого процесса. Общая и безрецидивная 6- и 12-месячная выживаемость пациентов (95,9% против 90,9% и 88,8% против 75,7% соответственно), получавших НПХТ FLOT, статистически значимо не отличалась от таковой у пациентов, не получавших НПХТ.

3. Применение МИ вмешательств (лапароскопических и робот-ассистированных) в хирургии РЖ не увеличивает количество послеоперационных осложнений ($p = 0,780$) и летальных исходов ($p = 0,111$); позволяет улучшить непосредственные результаты операции: увеличить количество удаляемых лимфатических узлов ($p = 0,053$) и уменьшить интраоперационную кровопотерю ($p < 0,001$).

4. МИ вмешательства при раке желудка обеспечивают адекватный онкологический радикализм, так как не влияют на частоту выявления положительных краёв резекции (R1; $p = 0,187$) и не ухудшают отдалённые результаты выживаемости пациентов (трёхлетняя выживаемость при открытом доступе 68,11% 95%ДИ [55,6%; 77,8%], при МИ доступе 65,9% 95%ДИ [44,2%;80,8%]), а также их функциональный статус.

5. Использование РХК в лечении больных РЖ является безопасным, так как не влияет на развитие послеоперационных осложнений (Clavien-Dindo I-V, $p = 0,148$). При этом выполнение РА операций позволяет уменьшить время продолжительности операции ($p = 0,031$) и минимизировать интраоперационную кровопотерю ($p < 0,0001$); в отдаленном периоде улучшить функциональный статус

больных и показатели общей (38,6 месяцев) и безрецидивной выживаемости (35,3 месяца).

6. Флюоресцентная навигация и ангиография является безопасным методом маркировки границ опухоли, картирования лимфатических узлов и оценки кровоснабжения анастомозируемых участков желудочно-кишечного тракта, так как не увеличивает число послеоперационных осложнений, летальных исходов; помогает удалить большее количество лимфатических узлов ($p = 0,001$), что опосредованно улучшает прогноз лечения.

7. Применение методов восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта с сохранением пассажа пищи по двенадцатиперстной кишке, является безопасным и позволяет улучшить отдаленные функциональные результаты лечения больных РЖ: уменьшить диспепсию, потерю веса и ощущение общей слабости.

8. При наличии у пациентов РЖ и тяжелых ССЗ, целесообразно проводить этапное лечение, причем начинать с операции по поводу заболевания сердечно-сосудистой системы.

9. Безопасное выполнение одномоментных вмешательств, при РЖ и ССЗ возможно только бригадами опытных хирургов и анестезиологов-реаниматологов, в крупных многопрофильных медицинских центрах, обладающих достаточным опытом в кардиохирургии и онкологических операциях.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам отечественной популяции, в том числе с отягощенным соматическим статусом, страдающим местно-распространенным раком желудка можно безопасно и эффективно проводить предоперационную химиотерапию FLOT.

2. Робот-ассистированные и лапароскопические операции в лечении больных РЖ являются безопасными и эффективными с точки зрения онкологической радикальности.

3. Флуоресцентная лимфография ИЗ позволяет улучшить качество и безопасность лимфаденэктомии при операциях по поводу РЖ. Флуоресцентная ангиография ИЗ позволяет надежно оценить артериальный кровоток в анастомозируемых участках кишечника.

4. За счет использования вариантов восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта с сохранением пассажа пищи по ДПК, как после гастрэктомии, так и после резекции желудка, можно обеспечить пациентам максимально физиологичный эффективный процесс пищеварения в раннем и отдаленном послеоперационных периодах.

5. Пациенты, страдающие РЖ и тяжелыми ССЗ подлежат хирургическому лечению в условиях многопрофильных медицинских центров, при этом предпочтительной является этапная стратегия лечения с приоритетом первостепенного выполнения сердечно-сосудистого оперативного вмешательства.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБА – аневризма брюшной аорты

АК – аденокарцинома

АКШ – аорто-коронарное шунтирование

ГЭ – гастрэктомия

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ДРЖ – дистальная резекция желудка

ДТР – реконструкция типа «двойной тракт»

ЕГП – еюно-гастропластика

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЗ – индоцианин зелёный

КЭАЭ – каротидная эндартерэктомия

ЛДРЖ – лапароскопическая дистальная резекция желудка

ЛПРЖ – лапароскопическая проксимальная резекция желудка

ЛС – лапароскопический доступ

ЛУ – лимфатические узлы

МИТ – мини-инвазивные технологии

МИ – мини-инвазивный доступ

НПХТ – неоадьювантная полихимиотерапия

ПГС – постгастроэктомический синдром

ПКР – перстневидно-клеточный рак

ПРЖ – проксимальная резекция желудка

РА – робот-ассистированный доступ

РЖ – рак желудка

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

РХК – роботизированный хирургический комплекс

ССС – сердечно-сосудистая система

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ФА – флуоресцентная ангиография

ФЛ – флуоресцентная лимфография

ФН – флуоресцентная навигация

ХТ – химиотерапия

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аруин, Л. И. Рак желудка / Л. И. Аруин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1999. – № 1. – С. 72-78.
2. Аскерханов, Г. Р. Болезни оперированного желудка / Г. Р. Аскерханов, У. З. Загиров, А. С. Гаджиев. – Москва : Медпрактика, 1999. – 152 с.
3. Атрощенко, А. О. Применение индоцианина зеленого в колоректальной хирургии / А. О. Атрощенко, Ю. А. Стрельцов, З. М. Абдулатипова // Колопроктология. – 2018. – № 2 S. – С. 37-38.
4. Герасимов, С. С. Современная стратегия хирургического лечения онкологических больных с тяжёлыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями / С. С. Герасимов, М. И. Давыдов, М. М. Давыдов // Российский онкологический журнал. – 2018. – № 3-6 (23). – С. 120-128. – DOI: 10.18821/1028-9984-2019-23-3-6-120-128.
5. Дамбаев, Г. Ц. Клинические результаты хирургического лечения рака желудка с формированием арефлюксного свисающего клапанного пищеводно-кишечного /пищеводножелудочного анастомоза / Г. Ц. Дамбаев, С. А. Антипов // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – № 3 (9). – С. 44-48.
6. Захаров, Е. И. К вопросу о резекции желудка по новой методике. Протоколы хирургического общества Пирогова в Ленинграде 18 декабря 1938 г. / Е. И. Захаров // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1939. – № 1 (58). – С. 75.
7. Исторические вехи развития хирургии язвенной болезни (к 135-летию первой успешной резекции желудка, предложенной Т. Бильротом) / В. П. Земляной, Б. В. Сигуа, А. М. Данилов, П. А. Котков // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2016. – Т. 175. – № 6. – С. 91-94.
8. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. – Москва : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – 252 с.

9. Каскад Correa: эндоскопические и иммуногистохимические параллели / Г. В. Белова, Д. С. Мельченко, Т. В. Коваленко, Е. С. Карпова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 10. – С. 17-21.
10. Клименков, А. А. Возможности хирургического лечения рецидива рака желудка в зависимости от типа предшествующей резекции / А. А. Клименков, С. К. Неред, Г. И. Губина // Вопросы онкологии. – 1998. – Т. 44. – № 5. – С. 504-508.
11. Клинические рекомендации. Рак желудка. 2020-2021-2022 (31.01.2023) : утверждены Минздравом России. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/574_1?ysclid=lzsl385fga663483730 (дата обращения: 12.01.2025).
12. Комаров, Р. Н. Приоритеты отечественной хирургии. Евгений Илларионович Захаров. Тонкокишечная пластика желудка / Р. Н. Комаров, Н. А. Кузнецов, С. В. Осминин // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2021. – № 9. – С. 103-106. – DOI: 10.17116/hirurgia2021091103.
13. Куликов, Е. П. Применение резекции желудка с сохранением привратника у больных раком желудка / Е. П. Куликов, С. А. Мерцалов // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2013. – № 2 (6). – С. 18-21.
14. Куприянов, П. А. Пластика пилорической части желудка при помощи тонкой кишки / П. А. Куприянов // Новый хирургический архив. – 1924. – № 1 (6). – С. 4954.
15. Лапароскопические и робот-ассистированные операции при местнораспространенном и генерализованном раке желудка / А. Ф. Черноусов, Т. В. Хоробрых, Ф. П. Ветшев, Н.М. Абдулхакимов, С.В. Осминин, А.В. Дулова // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2017. – № 10. – С. 25-30. – DOI: 10.17116/hirurgia20171025-30.
16. Лапароскопические и робот-ассистированные операции у больных гастроинтестинальной стромальной опухолью желудка / А. Ф. Черноусов, Ф. П. Ветшев, Д. В. Вычужанин, Т.В. Хоробрых, А.В. Егоров, С.В. Осминин, Э.Р. Гельмутдинова // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2020. – № 1. – С. 5-13. – DOI: 10.17116/hirurgia20200115.
17. Марголин, И. И. Долевое вырезывание части желудка, произведенное профессором Billroth в Вене / И. И. Марголин // Врач. – 1881. – № 6. – С. 97-98.

18. Мерабишвили, В. М. Аналитическая эпидемиология рака желудка / В. М. Мерабишвили // Вопросы онкологии. – 2013. – № 5. – С. 565-570.
19. Наумова, Л. А. Современные представления о желудочном канцерогенезе / Л. А. Наумова, О. Н. Осипова // Вестник СурГУ. Медицина. – 2014. – № 4 (22). – С. 5-12.
20. Невожай, В. И. Субтотальная дистальная резекция желудка в хирургии рака / В. И. Невожай, Т. А. Федоренко, А. М. Чейшвилли // ТМЖ. – 2008. – № 1 (31). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/cubtotalnaya-distalnaya-rezektsiya-zheludka-v-hirurgii-raka> (дата обращения: 28.08.2024).
21. Неоадьювантная химиотерапия FLOT в хирургии рака желудка: непосредственные и отдаленные результаты / С. В. Осминин, Ф. П. Ветшев, И. Р. Билялов, А.И. Козлова, А.П. Сутин, М.О. Астаева, Е.В. Евентьева // Современная онкология. – 2024. – Т. 26. – № 3. – С. 284-290. – DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202842.
22. Непосредственная эффективность и токсичность тотальной неоадьювантной химиотерапии резектабельного рака желудка / А. В. Августинovich, С. Г. Афанасьев, А. Ю. Добродеев [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2022. – № 1 (21). – С. 11-19.
23. Одномоментные лапароскопические операции у больных с первично-множественным синхронным раком желудка и почки / Ф. П. Ветшев, Е. В. Шпоть, Т. В. Хоробрых, С.В. Осминин, А.М. Дымов, А.В. Проскура // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2020. – № 12. – С. 27-31. – DOI: 10.17116/hirurgia202012127.
24. Особенности хирургического лечения рака желудка и пищеводно-желудочного перехода после неоадьювантной терапии: опыт МРНЦ и обзор литературы / В. Ю. Скоропад, Д. Д. Кудрявцев, П. В. Соколов [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2023. – № 1 (22). – С. 101-109.
25. Олексенко, В. В. О редуоденизации пищеварительного тракта при гастрэктомии / В. В. Олексенко, С. В. Ефетов, К. А. Алиев // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2017. – № 8. – С. 95-100.

26. Осминин, С. В. Методы реконструкции желудочно-кишечного тракта после гастрэктомии по поводу рака желудка / С. В. Осминин, Р. Н. Комаров, Д. Л. Иванов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 12 (184). – С. 68-75. – DOI: 10.31146/1682-8658-esg-184-12-68-75.
27. Осминин, С. В. Физиологические аспекты восстановления пассажа пищи по двенадцатиперстной кишке после гастрэктомии по поводу рака желудка / С. В. Осминин, Р. Н. Комаров, Д. Л. Иванов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2022. – Т. 17. – № 3. – С. 352-356. – DOI: 10.14300/mnnc.2022.17085.
28. Пато-морфологические и молекулярно-генетические особенности диффузного типа рака желудка / Л. М. Михалева, К. Ю. Мидибер, В. В. Печникова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – № 2 (20). – С. 168-175. – DOI: 10.20538/1682-0363-2021-2-168-175.
29. Периоперационная химиотерапия в режиме FLOT у больных операбельной аденокарциномой желудка и кардиоэзофагеальным раком (I–III тип по классификации SIEWERT). Опыт НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина / И. Г. Авдюхин, И. Н. Перегородиев, А. Е. Калинин [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2022. – № 4 (12). – С. 5-13.
30. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка / Н. С. Бесова, Л. В. Болотина, С. В. Гамаюнов [и др.] // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2022. – № 12 (3s2–1). – С. 382-400. – DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-382-400.
31. Проксимальная резекция при заболеваниях кардиального отдела желудка / Г. К. Жерлов, А. П. Кошель, Н. П. Ефимов, К. М. Аутлев // Хирургия. – 2001. – № 4. – С. 17.
32. Рак желудка: современные молекулярно-генетические данные (обзор литературы) / А. В. Белковец, О. В. Решетников, С. А. Курилович, В. Н. Максимов // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – Т. 62. – № 2. – С. 56-64.
33. Реконструкция double-tract после гастрэктомии по поводу рака желудка у пациентов с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями / Р. Н. Комаров, С. С. Новиков, С. В. Осминин, Б. М. Тлисов, М. О. Астаева, Л. Р.

- Базиянц // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2024. – № 6. – С. 58-69. – DOI: 10.17116/hirurgia202406158.
34. Русанов, А. А. Рак желудка / А. А. Русанов. – Л., 1979. – 232 с.
35. Ручкин, Д. В. Еюногастропластика как альтернативный способ реконструкции пищеварительного тракта после гастрэктомии / Д. В. Ручкин, Ц. Ян // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2015. – № 9. – С. 57-62.
36. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024625799 Российская Федерация. Рак желудка. Непосредственные и отдалённые результаты хирургического лечения – база данных: N 2024625237 : заявл. 13.11.2024 : опубл. 05.12.2024 / С.В. Осминин, Ф.П. Ветшев, И.Р. Билялов, М.О. Астаева, Е.В. Панина // Федерация службы по интеллектуальной собственности. – бюл. №12.
37. Симультанное оперативное вмешательство – коронарное шунтирование на работающем сердце и гастрэктомия при раке антрального отдела желудка / А. В. Безденежных, А. Н. Сумин, П. А. Олейник [и др.]. // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – № 3. – С. 108-111. – DOI: 10.20333/2500136-2017-3-108-111.
38. Симультанное хирургическое лечение больных раком пищевода и желудка с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями / В. В. Жарков, Ю. П. Островский, В. Т. Малькевич, В. В. Андрущук // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92. – № 6. – С. 834-838.
39. Симультанные операции при раке желудка, пищевода и сердечно-сосудистых заболеваниях / Р. Н. Комаров, С. В. Осминин, А. В. Егоров, С. В. Чернявский, А. В. Заваруев, И. Р. Билялов, М. О. Астаева // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2023. – № 7. – С. 29-36. – DOI: 10.17116/hirurgia202307129.
40. Скоропад, В. Ю. Сравнительный анализ клинических проявлений и особенностей метастазирования дифференцированной аденокарциномы и недифференцированного рака желудка / В. Ю. Скоропад, Б. А. Бердов, А. Г. Давтян // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – Т. 52. – № 4. – С. 20-24.
41. Слесаренко, С. С. Эффективность субтотальной дистальной резекции желудка в модификации Бильрот-I при раке / С. С. Слесаренко, А. Б. Гришко // Актуальные

проблемы хирургии. Сборник научных трудов всероссийской научной конференции. – Ростов-на-Дону, 1998. – С. 227.

42. Способы реконструкции после проксимальной резекции желудка по поводу рака / Р. Н. Комаров, С. В. Осминин, С. С. Новиков, И. Р. Билялов // Хирургическая практика. – 2023. – № 1 (8). – С. 66-80. – DOI: 10.38181/2223-2427-2023-1-6.

43. Тишакова, В. Э. Реконструктивный этап операции после проксимальной резекции желудка / В. Э. Тишакова, Д. В. Ручкин, А. В. Бондаренко // Клиническая медицина. – 2020. – № 98 (11–12). – С. 752-758. – DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-752-758.

44. Уметов, М. З. Методы реконструкции пищеварительного тракта после гастрэктомии (Обзор литературы) / М. З. Уметов, А. К. Тойгонбеков // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2013. – Т. 13. – № 4. – С. 171-175.

45. Федоренко, Т. А. Резекции желудка по Бильрот-I в лечении рака / Т. А. Федоренко // Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины. Тезисы докл. VIII Тихоокеанской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием. – Владивосток, 2007. – С. 207-208.

46. Флуоресцентная ангиография индоцианином зеленым в миниинвазивной хирургии рака пищевода и кардии / С. В. Осминин, Р. Н. Комаров, Т. В. Хоробрых, А. В. Егоров, С. С. Харнас, И. Р. Билялов, Д. Л. Иванов, К. И. Алексеев, Е. В. Евентьева Е. А., Немилостива // Эндоскопическая хирургия. – 2024. – Т. 30. – № 2. – С. 19-26. – DOI: 10.17116/endoskop20243002119.

47. Флуоресцентная навигация и ангиография индоцианином зеленым в хирургии рака желудка / С. В. Осминин, Ф. П. Ветшев, И. Р. Билялов К. И. Алексеев, Е. В. Евентьева, М. О. Астаева, С. С. Керамиди // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2024. – № 2-2. – С. 34-41. – DOI: 10.17116/hirurgia202402234.

48. Характеристика обмена веществ при различных вариантах восстановления пищеварительной системы у пациентов после гастрэктомии / А. Г. Барышев, В. А.

- Порханов, А. Ю. Попов [и др.] // Инновационная медицина Кубани. – 2017. – № 4 (8). – С. 6-11.
49. Хирургическое лечение больных раком желудка и кардиоэзофагеальным раком с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями / Р. Н. Комаров, Ф. П. Ветшев, С. В. Осминин [и др.] // Злокачественные опухоли.
50. Хирургическое лечение больных раком желудка с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями / М. И. Давыдов, Р. С. Акчурин, С. С. Герасимов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2013. – № 9. – С. 4-13.
51. Хирургия рака желудка у пациентов с конкурирующей ишемической болезнью сердца (клинические случаи) / Р. Н. Комаров, С. С. Новиков, С. В. Осминин, И. Р. Билялов, К. Ю. Рябов, А. В. Заваруев, Л. Р. Базиянц, М. О. Астаева. // Российский онкологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № 6. – С. 213-224. – DOI: 10.17816/onco111771.
52. Цезарь Ру – новатор своего времени (к 160-летию со дня рождения) / В. П. Земляной, Б. В. Сигуа, Б. П. Филенко [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2018. – Т. 13. – № 4. – С. 153-156.
53. Черноусов, А. Ф. Субтотальная резекция желудка по Бильрот-I при раке. Техника и непосредственные результаты / А. Ф. Черноусов, В. А. Андрианов, М. Е. Воронов // Вестник хирургии. – 1992. – Т. 149. – № 9-10. – С. 171-176.
54. Чернявский, А. А. Хирургия рака желудка и пищеводно-желудочного перехода / А. А. Чернявский, Н. А. Лавров. – Нижний Новгород : ДЕКОМ, 2008. – 360 с.
55. Щепотин, И. Б. Рак желудка: практическое руководство по профилактике, диагностике и лечению / И. Б. Щепотин, С. Р. Т. Эванс. – Киев : Книга Плюс, 2000. – 227 с.
56. Юдаев, Ю. И. Допустима ли резекция желудка по Бильрот-I при раке? (По поводу статьи проф. А. А. Русанова) / Ю. И. Юдаев, А. С. Коган, Г. Л. Такач // Вопр. онкологии. – 1966. – Т. 12. – № 10. – С. 20-24.
57. NIPES и RIRAS при раке желудка: методика и сравнение эффективности. Обзор литературы / С. В. Осминин, Ф. П. Ветшев, Л. М. Пхакадзе, Г. А. Раджабова, А. И.

Салпагарова // Злокачественные опухоли. – 2023. – № 4 (13). – С. 37-45. – DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3-37-45.

58. A comparison of postoperative quality of life and dysfunction after Billroth I and Roux-en-Y reconstruction following distal gastrectomy for gastric cancer: results from a multi-institutional RCT / S. Takiguchi, K. Yamamoto, M. Hirao [et al.], Osaka University clinical research group for gastroenterological study // Gastric Cancer. – 2012. – № 2 (15). – P. 198-205. – DOI: 10.1007/s10120-011-0098-1.

59. A meta-analysis of robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer / W. S. Shen, H. Q. Xi, L. Chen, B. Wei. – DOI: 10.1007/s00464-014-3547-1 // Surg. Endosc. – 2014. – № 28. – P. 2795-2802.

60. A National Cancer Institute Workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer / C. R. Boland, S. N. Thibodeau, S. R. Hamilton [et al.] // Cancer. Res. – 1998. – № 2 (58). – P. 5248-5257.

61. A pilot study of lymph node mapping with indocyanine green in robotic gastrectomy for gastric cancer / Y. Lan, K. Huang, P. Chen [et al.] // SAGE Open Med. – 2017. – № 5. – P. 2050312117727444.

62. A promising method for tumor localization during total laparoscopic distal gastrectomy: preoperative endoscopic clipping based on negative biopsy and selective intraoperative radiography findings / J. W. Chung, K. W. Seo, K. Jung [et al.] // J. Gastric Cancer. – 2017. – № 17. – P. 220-227.

63. A prospective, phase II, single-arm study of neoadjuvant/conversion therapy with camrelizumab, apatinib, S-1 ± oxaliplatin for locally advanced cT4a/bN+ gastric cancer / S. Li [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2021. – № 39 (15 suppl.). – P. 4061. – DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4061.

64. A systematic review and meta-analysis of robot-assisted versus laparoscopically assisted gastrectomy for gastric cancer / Y. Wang, X. Zhao, Y. Song [et al.] // Med. (United States). – 2017. – № 96(48). – P. e8797. – DOI: 10.1097/MD.00000000000008797.

65. Adachi, Y. Laparoscopy-assisted Billroth-I gastrectomy compared with conventional open gastrectomy / Y. Adachi, N. Shiraishi, A. Shiromizu // Arch. Surg. – 2000. – Vol. 7 (135). – P. 806-810.
66. Addition of docetaxel to oral fluoropyrimidine improves efficacy in patients with stage III gastric cancer: interim analysis of JACCRO GC-07, a randomized controlled trial / K. Yoshida [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2019. – № 15 (37). – P. 1296-1304. – DOI: 10.1200/JCO.18.01138.
67. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial / Y. J. Bang [et al.] // Lancet. – 2012. – № 379 (9813). – P. 315-321. – DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61873-4.
68. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial / S. H. Noh [et al.] // Lancet Oncol. – 2014. – № 12 (15). – P. 1389-1396. – DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70473-5.
69. Advances in laparoscopic and robotic gastrectomy for gastric cancer / S.-H. Tsai, C.-A. Liu, K.-H. Huang [et al.] // Pathol. Oncol. Res. – 2017. – № 23. – P. 13-17. – DOI: 10.1007/s12253-016-0131-0.
70. Al-Ostoot, F. H. An Overview of Cancer Biology, Pathophysiological Development and It's Treatment Modalities: Current Challenges of Cancer anti-Angiogenic Therapy / F. H. Al-Ostoot, S. Salah, S. A. Khanum // Cancer. Invest. – 2024. – № 7 (42). – P. 559-604. – DOI: 10.1080/07357907.2024. 2361295.
71. Angiogenesis inhibitors in gastric and gastroesophageal junction cancer / G. Roviello, R. Petrioli, L. Marano [et al.] // Gastric. Cancer. – 2016. – № 19. – P. 31-41. – DOI: 10.1007/s10120-015-0537-5.
72. Antrum preserving double tract method for reconstruction following proximal gastrectomy / T. Aikou, S. Natsugoe, H. Shimazu [et al.] // Jpn. J. Surg. – 1988. – № 18. – P. 114-115. – DOI: 10.1007/BF02470857.
73. Application of Gross Tissue Response System in Gastric Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy: A Primary Report of a Prospective Cohort Study / H. Yang, W. H. Zhang,

R. Ge [et al.] // Front Oncol. – 2021. – № 11. – P. 585006. – DOI: 10.3389/fonc.2021.585006.

74. Application of Near-Infrared Fluorescence Imaging with Indocyanine Green in Totally Laparoscopic Distal Gastrectomy / M. Liu, J. Xing, K. Xu [et al.] // J. Gastric Cancer. – 2020. – № 20. – P. 290-299. – DOI: 10.5230/jgc.2020.20.e25.

75. Are there advantages in double transit reconstruction after total gastrectomy in patients with gastric cancer? A systematic review / L. C. D. S. Costa, A. A. C. Macedo, J. M. Araújo [et al.] // Arq. Bras. Cir. Dig. – 2024. – № 37. – P. e1799. – DOI: 10.1590/0102-672020240006e1799.

76. ARTIST 2 investigators. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial☆ / S. H. Park, D. H. Lim, T. S. Sohn [et al.] // Ann. Oncol. – 2021 Mar. – № 3 (32). – P. 368-374. – DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.017.

77. ASA Physical Status Classification System. – URL: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system> (accessed: 25.05.2021).

78. Assessment of indocyanine green tracer-guided lymphadenectomy in laparoscopic gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer: Results from a multicenter analysis based on propensity matching / Z. N. Huang, Y. Su, W. W. Qiu [et al.] // Gastric Cancer. – 2021. – № 6 (24). – P. 1355-1364. – DOI: 10.1007/s10120-021-01211-7.

79. Assessment of laparoscopic distal gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer: a randomized clinical trial / Z. Li, F. Shan, X. Ying [et al.] // JAMA Surg. – 2019. – № 154. – P. 1093-1101.

80. Assessment of the completeness of lymph node dissection using near-infrared imaging with indocyanine green in laparoscopic gastrectomy for gastric cancer / T. H. Kim, S. H. Kong, J. H. Park [et al.] // J. Gastric Cancer. – 2018. – № 18. – P. 161-171. – DOI: 10.5230/jgc.2018.18.e19.

81. Assessment of the short-term outcomes of laparoscopic gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer: A prospective single-armed clinical trial / R. H. Tu, J. X. Lin, J. W. Xie [et al.] // *Surgery*. – 2022. – № 1 (172). – P. 160-168. – DOI: 10.1016/j.surg. 2022.01.015.
82. Background factors influencing postgastrectomy syndromes after various types of gastrectomy / S. Kinami, M. Takahashi, T. Urushihara [et al.] // *World J. Clin. Cases*. – 2018. – № 6 (16). – P. 1111-1120. – DOI: 10.12998/wjcc.v6.i16.1111.
83. Bandurski, R. Double tract reconstruction (DTR) – An alternative type of digestive tract reconstructive procedure after total gastrectomy – own experience / R. Bandurski, M. Gryko, Z. Kamocki // *Polski Przegląd Chirurgiczny*. – 2011. – № 83. – P. 70-75. – DOI: 10.2478/v10035-011-0011-y.
84. Billroth-I vs Roux-en-Y after distal gastrectomy: A comparison of long-term nutritional status and survival rates from a large-scale multicenter cohort study / T. Kinoshita, M. Honda, A. Matsuki [et al.] // *Ann. Gastroenterol. Surg*. – 2020. – № 2 (4). – P. 142-150. – DOI: 10.1002/ags3.12309.
85. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 125 million people / E. Rapsomaniki, A. Timmis, J. George [et al.] // *Lancet*. – 2014. – № 383. – P. 1899-1911. – DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60685-1.
86. Bolton, J. S. Postgastrectomy syndromes / J. S. Bolton, W. C. Conway 2nd // *Surg. Clin. North Am*. – 2011. – № 91. – P. 1105-1122.
87. Braile, D. M. Cardiopulmonary Bypass and Cancer Dissemination: A Logical But Unlikely Association / D. M. Braile, P. R. B. Évora // *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. – 2018. – № 1 (33). – P. I–II.
88. Cabanas, R. M. An approach for the treatment of penile carcinoma / R. M. Cabanas // *Cancer*. – 1977. – № 39. – P. 456-466. – DOI: 10.1002/1097-0142(197702)39:2<456::AID-CNCR2820390214>3.0.CO;2-I.
89. Camrelizumab combined with FLOFOX as neoadjuvant therapy for resectable locally advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: updated results of

- efficacy and safety / Y. Liu [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2021. – № 39 (15_suppl.). – P. 4036. – DOI: 10.1200/JCO.2021.39. 15_suppl.4036.
90. Can proximal gastrectomy with double-tract reconstruction replace total gastrectomy? a meta-analysis of randomized controlled trials and propensity score-matched studies / G. Zhu, X. Jiao, S. Zhou [et al.] // BMC Gastroenterol. – 2024. – № 1 (24). – P. 230. – DOI: 10.1186/s12876-024-03323-7.
91. Cancer genome atlas research network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma / Cancer Genome Atlas Research Network // Nature. – 2014. – № 513 (7517). – P. 202-209.
92. Characterization of lymph node metastasis and its clinical significance in the surgical treatment of gastric cancer / C. H. Zuo, H. Xie, J. Liu [et al.] // Mol. Clin. Oncol. – 2014. – № 2. – P. 821-826. – DOI: 10.3892/mco. 2014.303.
93. Cardiac surgery in adult patients with remitted or active malignancies: a review of preoperative screening, surgical management and short- and long-term postoperative results / R. Lorusso, E. Vizzardi, D. M. Johnson [et al.] // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2018. – Vol. 54, iss. 1. – P. 10-18. – DOI: 10.1093/ejcts/ezy019.
94. Cardiac surgery with extracorporeal circulation and concomitant malignancy: early and long-term results / P. Nardi, A. Pellegrino, M. Pugliese [et al.] // Journal of Cardiovascular Medicine. – 2016. – № 17. – P. 152-159.
95. Cardio-Oncology: A Myriad of Relationships Between Cardiovascular Disease and Cancer / Y. Wang, Y. Wang, X. Han [et al.] // Front Cardiovasc. Med. – 2022. – № 9. – P. 727487. – DOI: 10.3389/fcvm.2022.727487.
96. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management / G. Curigliano, D. Cardinale, S. Dent [et al.]. // CA Cancer. J. Clin. – 2016. – № 4 (66). – P. 309-325. – DOI: 10.3322/caac.21341.
97. Case performed: simultaneous surgery for left coronary ostial stenosis and gastric cancer / H. Midorikawa, A. Tsuda, K. Satoh [et al.] // Kyobu Geka. – 1997. – Vol. 50. – № 13. – P. 1104-1107.

98. Causes of Death Following Gastric Cancer Diagnosis: A Population-Based Analysis / T. Lou, X. Hu, N. Lu, T. Zhang // *Med. Sci. Monit.* – 2023. – № 29. – P. e939848. – DOI: 10.12659/MSM.939848.
99. CDX2 expression is progressively decreased in human gastric intestinal metaplasia, dysplasia and cancer / Q. Liu, M. Teh, K. Ito [et al.] // *Modern Pathology.* – 2007. – Vol. 20. – № 12. – P. 1286-1297.
100. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction / J. S. Macdonald, S. R. Smalley, J. Benedetti [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – № 10 (345). – P. 725-730. – DOI: 10.1056/NEJMoa010187.
101. Chuan, L. Meta-analysis of the short-term outcomes of robotic-assisted compared to laparoscopic gastrectomy / L. Chuan, S. Yan, Y. Pei-Wu // *Minim Invasive Ther Allied Technol.* – 2015. – № 24. – P. 127-134. – DOI: 10.3109/13645706.2014.985685.
102. Clinical outcome of high segmental gastrectomy for early gastric cancer in the upper third of the stomach / T. Shinohara, S. Ohyama, T. Muto [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2006. – № 93. – P. 975-980. – DOI: 10.1002/bjs.5388.
103. Clinicopathologic characteristics and prognosis of proximal and distal gastric cancer / X. Yu, F. Hu, C. Li [et al.] // *Onco Targets Ther.* – 2018. – № 11. – P. 1037-1044.
104. Clinton, S. K. The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: Impact and Future Directions / S. K. Clinton, E. L. Giovannucci, S. D. Hursting // *J. Nutr.* – 2020. – № 150. – P. 663-671.
105. Colonic tattooing with India ink: benefits, risks, and alternatives / Nizam R., Siddiqi N., Landas S. K. [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* 1996. – № 91. – P. 1804-1808.
106. Combined surgical treatment of esophageal cancer and coronary heart diseases in elderly patients / W. Zhang, B. Liu, Y. Zhou [et al.] // *World J. Surg. Onc.* – 2018. – № 16. – P. 213. – DOI: 10.1186/s12957-018-1512-5.
107. Comparative analysis of two digestive tract reconstruction methods in total laparoscopic radical total gastrectomy / T. X. Dong, D. Wang, Q. Zhao [et al.] // *World*

- J. Gastrointest Surg. – 2024. – № 4 (16). – P. 1109-1120. – DOI: 10.4240/wjgs.v16.i4.1109.
108. Comparative study on four different reconstruction procedures after total gastrectomy / L. L. Wu, H. Liang, R. P. Zhang [et al.] // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. – 2010. – № 13. – P. 895-898.
109. Comparing cancer and cardiovascular disease trends in 20 middle- or high-income countries 2000-19: A pointer to national trajectories towards achieving Sustainable Development goal target 3.4 / F. Bray, M. Laversanne, B. Cao [et al.] // *Cancer Treat. Rev.* – 2021. – № 100. – P. 102290. – DOI: 10.1016/j.ctrv.2021.102290.
110. Comparison of da Vinci 5 with previous versions of da Vinci and Sina: A review / A. Asadizeidabadi, S. Hosseini, F. Vetshev, S. Osminin, S. Hosseini // *Laparoscopic, Endoscopic and Robotic Surgery*. – 2024. – Vol. 7. – №2. – P. 60-65. – DOI: 10.1016/j.lers.2024.04.006.
111. Comparison of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery vs. surgery alone for locally advanced gastric cancer: a meta-analysis / J. H. Yu, Z. Z. Wang, Y. C. Fan [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl)*. – 2021. – № 14 (134). – P. 1669-1680. – DOI: 10.1097/CM9.0000000000001603.
112. Comparison of perioperative and long-term outcomes of total and proximal gastrectomy for early gastric cancer: a multi-institutional retrospective study / T. Masuzawa, S. Takiguchi, M. Hirao [et al.] // *World J. Surg.* – 2014. – № 5 (38). – P. 1100-1106. – DOI: 10.1007/s00268-013-2370-5.
113. Comparison of short-term clinical outcomes between robotic and laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis of 2495 patients / J. Xiong, Q. M. Nunes, C. Tan [et al.] // *J. Laparoendosc Adv. Surg. Tech.* – 2013. – № 23. – P. 965-976. – DOI: 10.1089/lap.2013.0279.
114. Comparison of submucosal and subserosal approaches toward optimized indocyanine green tracer-guided laparoscopic lymphadenectomy for patients with gastric cancer (FUGES-019): a randomized controlled trial / Q. Chen, Q. Zhong, P. Li [et al.] // *BMC Med.* – 2021. – № 1 (19). – P. 276.

115. Comparison of surgical performance and short-term clinical outcomes between laparoscopic and robotic surgery in distal gastric cancer / B. W. Eom, H. M. Yoon, K. W. Ryu [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2012. – № 38. – P. 57-63. – DOI: 10.1016/j.ejso.2011.09.006.
116. Comparisons of perioperative and long-term outcomes of laparoscopic versus open gastrectomy for advanced gastric cancer after neoadjuvant therapy: an updated pooled analysis of eighteen studies / H. Y. Pang, X. F. Chen, L. H. Chen [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* – 2023. – № 1 (28). – P. 224. – DOI: 10.1186/s40001-023-01197-1.
117. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma / A. Bass, V. Thorsson, I. Shmulevich [et al.] // *Nature*. – 2014. – № 513 (7517). – P. 202-209. – DOI: 10.1038/nature13480.
118. Consensus conference statement on the general use of near-infrared fluorescence imaging and indocyanine green guided surgery / F. Dip, L. Boni, M. Bouvet [et al.] // *Ann. Surg.* – 2022. – № 275. – P. 685-691.
119. Coronary artery bypass grafting in patients with malignant neoplasm. Efficacy of coronary artery bypass grafting on beating heart / H. Hirose, A. Amano, S. Yoshida [et al.] // *Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2000. – Vol. 48. – № 2. – P. 96-100.
120. Correlation of microsatellite instability at multiple loci with long-term survival in advanced gastric carcinoma / G. Corso, C. Pedrazzani, D. Marrelli [et al.] // *Arch. Surg.* – 2009. – № 8 (144). – P. 722-727. – DOI: 10.1001/archsurg.2009.42
121. Current status of robot-assisted gastric surgery / S.-J. Baek, D.-W. Lee, S.-S. Park, S.-H. Kim. // *World J. Gastrointest Oncol.* – 2011. – № 3. – P. 137-143. – DOI: 10.4251/wjgo.v3.i10.137.
122. Decreased Morbidity of Laparoscopic Distal Gastrectomy Compared With Open Distal Gastrectomy for Stage I Gastric Cancer: Short-term Outcomes From a Multicenter Randomized Controlled Trial (KLASS-01) / W. Kim, H. H. Kim, S. U. Han [et al.], Korean Laparo-endoscopic Gastrointestinal Surgery Study (KLASS) Group // *Ann. Surg.* – 2016. – № 1 (263). – P. 28-35. – DOI: 10.1097/SLA.0000000000001346.

123. Defining chromosomal instability / J. Geigl, A. C. Obenauf, T. Schwarzbraun, M. R. Speicher // *Trends Genet.* – 2008. – № 2 (24). – P. 64-69. – DOI: 10.1016/j.tig.2007.11.006.
124. Demonstration of Epstein-Barr virus in carcinomas of various sites / S. Grinstein, M. V. Preciado, P. Gattuso [et al.] // *Cancer Res.* – 2002. – № 17 (62). – P. 4876-4878.
125. Determinant factors on differences in survival for gastric cancer between the United States and Japan using nationwide databases / Y. Ito, I. Miyashiro, T. Ishikawa [et al.] // *J. Epidemiol.* – 2021. – № 31. – P. 241-248.
126. Dindo, D. A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P. A. Clavien // *Annals of Surgery.* – 2004. – № 2 (240). – P. 205-213.
127. Double tract vs. Roux-en-Y reconstruction in the treatment of gastric cancer / A. Resanovic, T. Randjelovic, V. Resanovic, B. Toskovic // *Pak. J. Med. Sci.* – 2018. – № 3 (34). – P. 643-648. – DOI: 10.12669/PJMS. 343.14348.
128. Dunnett, C. W. A multiple comparison for comparing several treatments with a control / C. W. Dunnett // *Journal of the American Statistical Association.* – 1955. – № 50. – P. 1096-1121. – DOI: 10.2307/2281208.
129. Dunnett, C. W. New tables for multiple comparisons with a control / C. W. Dunnett // *Biometrics.* – 1964. – № 20. – P. 482-491. – DOI: 10.2307/2528490.
130. Effect of Laparoscopic Distal Gastrectomy vs Open Distal Gastrectomy on Long-term Survival Among Patients With Stage I Gastric Cancer: The KLASS-01 Randomized Clinical Trial / H. H. Kim, S. U. Han, M. C. Kim [et al.], Korean Laparoendoscopic Gastrointestinal Surgery Study (KLASS) Group // *JAMA Oncol.* – 2019. – № 4 (5). – P. 506-513. – DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.6727.
131. Effect of laparoscopic vs. open distal gastrectomy on 3-year disease-free survival in patients with locally advanced gastric cancer: the CLASS-01 randomized clinical trial / J. Yu, C. Huang, Y. Sun [et al.] // *JAMA.* – 2019. – № 20 (321). – P. 1983-1992.
132. Effect of preoperative neoadjuvant chemotherapy on postoperative complications in patients with gastric cancer / H. Bozkurt, O. Z. Sert, O. Uzun [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2020. – № 10 (13). – P. 7903-7909.

133. Efficacy and Feasibility of Indocyanine Green for Mapping Lymph Nodes in Advanced Gastric Cancer Patients Undergoing Laparoscopic Distal Gastrectomy / S. Ma, Y. M. Zhang, L. Z. Dou [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2020. – № 24. – P. 2306–2309. – DOI: 10.1007/s11605-020-04706-3.
134. Efficacy and safety of sintilimab in combination with concurrent chemoradiotherapy (cCRT) in patients with locally advanced gastric (G) or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (SHARED) / J. Wei [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2021. – № 39 (15_suppl.). – P. 4040-4040. – DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4040.
135. Efficacy evaluation of subtotal and total gastrectomies in robotic surgery for gastric cancer compared with that in open and laparoscopic resections: a meta-analysis / L. Zong, Y. Seto, S. Aikou, T. Takahashi // *PLoS ONE*. – 2014. – № 9(7). – P. e103312. – DOI: 10.1371/journal.pone.0103312.
136. Efficacy of assessing intraoperative bowel perfusion with near-infrared camera in laparoscopic gastric cancer surgery / Y. J. Huh, H. J. Lee, T. H. Kim [et al.] // *J. Laparoendosc Adv. Surg. Tech. A*. – 2019. – № 4 (29). – P. 476-483. – DOI: 10.1089/lap.2018.0263.
137. Efficiency of complete omentectomy in patients with resectable gastric cancer: a meta analysis and systematic review / A. Zhu, G. Yin, X. Liu [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2021. – № 1 (21). – P. 346. – DOI: 10.1186/s12876-021-01921-3.
138. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for earlygastric cancer: A meta-analysis / A. Facciorusso, M. Antonino, M. Di Maso, N. Muscatiello // *World J. Gastrointest. Endosc.* – 2014. – № 6. – P. 555-563. – DOI: 10.4253/wjge.v6.i11.555.
139. Endoscopic tattooing of gastrointestinal and pancreatic lesions / C. Luigiano, F. Ferrara, C. Morace [et al.] // *Adv. Ther.* – 2012. – № 29. – P. 864-873.
140. EORTC-1203-GITCG - the "INNOVATION"-trial: Effect of chemotherapy alone versus chemotherapy plus trastuzumab, versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab, in the perioperative treatment of HER2 positive, gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma on pathologic response rate: a randomized

phase II-intergroup trial of the EORTC-Gastrointestinal Tract Cancer Group, Korean Cancer Study Group and Dutch Upper GI-Cancer group / A. D. Wagner, H. I. Grabsch, M. Mauer [et al.] // BMC Cancer. – 2019. – № 1 (19). – P. 494. – DOI: 10.1186/s12885-019-5675-4.

141. Epidemiology of Gastric Cancer in Korea: Trends in Incidence and Survival Based on Korea Central Cancer Registry Data (1999–2019) / S. H. Park, M. J. Kang, E. H. Yun, K. W. Jung // J. Gastric Cancer. – 2022. – № 22. – P. 160-168.

142. Evaluation of double tract reconstruction after total gastrectomy in patients with gastric cancer: prospective randomized controlled trial / M. Iwahashi, M. Nakamori, M. Nakamura [et al.] // World J. Surg. – 2009. – № 9 (33). – P. 1882-1888. – DOI: 10.1007/S00268-009-0109-0.

143. Evaluation of excess statistical significance in meta-analyses of 98 biomarker associations with cancer risk / K. K. Tsilidis, S. I. Papatheodorou, E. Evangelou, J. P. A. Ioannidis // J. Natl. Cancer Inst. – 2012. – № 104. – P. 1867-1878. – DOI: 10.1093/jnci/djs437.

144. Evaluation of sentinel node identification with isosulfan blue in gastric cancer / M. Ishizaki, A. Kurita, Y. Kubo [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. – 2006. – № 32. – P. 191-196. – DOI: 10.1016/j.ejso.2005.11.013.

145. Extended lymphadenectomy for gastric cancer in the neoadjuvant era: current status, clinical implications and contentious issues / L. Marano, L. Carbone, G. E. Poto [et al.] // Curr. Oncol. – 2023. – № 1 (30). – P. 875-896. – DOI: 10.3390/curroncol30010067.

146. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer / M. Sasako [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2011. – № 29 (33). – P. 4387-4393. – DOI: 10.1200/JCO.2011.36.5908.

147. Five-Year survival outcomes of laparoscopy-assisted vs open distal gastrectomy for advanced gastric cancer: The JLSSG0901 randomized clinical trial / T. Etoh, T. Ohyama, S. Sakuramoto [et al.], Japanese Laparoscopic Surgery Study Group (JLSSG) // JAMA Surg. – 2023. – № 5 (158). – P. 445-454. – DOI: 10.1001/jamasurg.2023.0096.

148. FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial / S. E. Al-Batran, N. Homann, C. Pauligk [et al.]. // *Lancet*. – 2019. – № 393 (10184). – P. 1948-1957. – DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
149. Fluorescence-based bowel anastomosis perfusion evaluation: results from the IHU-IRCAD-EAES EURO-FIGS registry / A. Spota, M. Al-Taher, E. Felli [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2021. – № 12 (35). – P. 7142-7153. – DOI: 10.1007/s00464-020-08234-8.
150. Fluorescent lymphography during minimally invasive total gastrectomy for gastric cancer: An effective technique for splenic hilar lymph node dissection / S. Lee, J. H. Song, S. Choi [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2022. – № 36. – P. 2914-2924. – DOI: 10.1007/s00464-021-08584-x.
151. Food passage following proximal gastrectomy with double-tract reconstruction and its effect on nutritional status in early gastric cancer: a prospective single-center cohort study / J. Y. Park, K. B. Park, S. S. Lee [et al.] // *Ann. Surg. Treat. Res.* – 2024. – № 6 (106). – P. 313-321. – DOI: 10.4174/astr.2024.106.6.313.
152. Fortunato, L. Stomach cancer and occupational exposure to asbestos: a meta-analysis of occupational cohort studies / L. Fortunato, L. Rushton // *Br. J. Cancer*. – 2015. – № 112. – P. 1805-1815.
153. Functional evaluations comparing the double-tract method and the jejunal interposition method following laparoscopic proximal gastrectomy for gastric cancer: an investigation including laparoscopic total gastrectomy / E. Nomura, H. Kayano, S. W. Lee [et al.] // *Surg. Today*. – 2019. – № 1 (49). – P. 38-48.
154. Functional jejunal interposition, a reconstruction procedure, promotes functional outcomes after total gastrectomy / X. Ding, F. Yan, H. Liang [et al.] // *BMC Surg.* – 2015. – № 15. – P. 43. – DOI: 10.1186/s12893015-0032-2.
155. Gastrectomy with or without omentectomy for cT3-4 gastric cancer: a multicentre cohort study / M. Ri, S. Nunobe, M. Honda [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2020. – № 12 (107). – P. 1640-1647. – DOI: 10.1002/bjs.11702.

156. Gastric cancer / E. C. Smyth, M. Nilsson, H. I. Grabsch [et al.] // *Lancet*. – 2020. – № 396. – P. 635-648.
157. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up / F. Lordick, F. Carneiro, S. Cascinu [et al.] ; ESMO Guidelines Committee // *Ann. Oncol.* – 2022. – № 10 (33). – P. 1005-1020. – DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.004.
158. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / J. A. Ajani, T. A. D'Amico, D. J. Bentrem [et al.] // *J. Nat. Compr. Canc. Netw.* – 2022. – № 2 (20). – P. 167-192. – DOI: 10.6004/jnccn.2022.0008.
159. Gholami, S. Minimally Invasive Surgical Approaches to Gastric Resection / S. Gholami, M. R. Cassidy, V. E. Strong // *Surg. Clin. North Am.* – 2017. – № 97. – P. 249-264. – DOI: 10.1016/j.suc.2016.11.003.
160. Gioux, S. Image-guided surgery using invisible near-infrared light: fundamentals of clinical translation / S. Gioux, H. S. Choi, J. V. Frangioni // *Mol. Imaging*. – 2010. – № 9. – P. 237-255.
161. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study / G. A. Roth, G. A. Mensah, C. O. Johnson [et al.], Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – № 25 (76). – P. 2982-3021. – DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
162. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2021. – № 71. – P. 209-249. – DOI: 10.3322/caac.21660.
163. Global Incidence and Mortality of Gastric Cancer, 1980–2018 / M. C. S. Wong, J. Huang, P. S. F. Chan [et al.] // *JAMA Netw Open*. – 2021. – № 4. – P. e2118457.
164. Han, K. T. Impact of Cardiovascular Diseases on Mortality in Gastric Cancer Patients with Preexisting Chronic Disease / K. T. Han, D. W. Kim, W. Kim // *Yonsei Med. J.* – 2022. – № 11 (63). – P. 1043-1049. – DOI: 10.3349/ymj.2022.0273.
165. Hashizume, M. Robot-assisted gastric surgery / M. Hashizume, K. Sugimachi // *Surg. Clin. N. Am.* – 2003. – № 83. – P. 1429-1444. – DOI: 10.1016/S0039-6109(03)00158-0.

166. Hudler, P. Genetic Aspects of Gastric Cancer Instability / P. Hudler // The Scientific World Journal. – 2012. – Vol. 2012. – P. 761909. – DOI: 10.1100/2012/761909.
167. Hyung, W. J. Robotic surgery in gastrointestinal surgery / W. J. Hyung // Korean J. Gastroenterol. – 2007. – № 50. – P. 256-259.
168. ICG-NIR-guided lymph node dissection during robotic subtotal gastrectomy for gastric cancer. A single-centre experience / A. Romanzi, R. Mancini, L. Ioni [et al.] // Int. J. Med. Robot. – 2021. – № 2 (17). – P. e2213. – DOI: 10.1002/rcs.2213.
169. Identification of the clinically most relevant postoperative complications after gastrectomy: a population-based cohort study / E. C. Gertsen, L. Goense, H. J. F. Brenkman [et al.], Dutch Upper Gastrointestinal Cancer Audit (DUCA) group // Gastric Cancer. – 2020. – № 2 (23). – P. 339-348. – DOI: 10.1007/s10120-019-00997-x.
170. Identifying important comorbidity among cancer populations using administrative data: Prevalence and impact on survival / D. Sarfati, J. Gurney, B. T. Lim [et al.] // Asia Pac. J. Clin. Oncol. – 2016. – № 1 (12). – P. e47-56. – DOI: 10.1111/ajco.12130.
171. Ignjatovic, N. Impact of reconstructive procedures with and without preserving the duodenal passage on body weight in patients after total gastrectomy for gastric cancer / N. Ignjatovic, G. Stanojevic, J. Ignjatovic // Srpski Arhiv za Celokupno Lekarstvo. – 2017. – № 145. – P. 26-31. – DOI: 10.2298/sarh151123004i.
172. Immediate Reactions to Fluorescein and Indocyanine Green in Retinal Angiography: Review of Literature and Proposal for Patient's Evaluation / J. Meira, M. L. Marques, F. Falcão-Reis [et al.] // Clin. Ophthalmol. – 2020. – № 14. – P. 171-178. – DOI: 10.2147/OPTH.S234858.
173. Impact of reconstructive procedures with and without preserving the duodenal passage on body weight in patients after total gastrectomy for gastric cancer / I. Nebojša, S. Goran, I. Jelena [et al.] // Srp. Arh. Celok. Lek. – 2017. – № 145 (1–2). – P. 26–31. – DOI: 10.2298/SARH151123004I
174. Improved survival after laparoscopic compared to open gastrectomy for advanced gastric cancer: a Swedish population-based cohort study / A. Tsekrekos, L. E. Vossen, L. Lundell [et al.] // Gastric Cancer. – 2023. – № 3 (26). – P. 467-477. – DOI: 10.1007/s10120-023-01371-8.

175. Incidence and grading of complications after gastrectomy for cancer using the GASTRODATA registry: a European retrospective observational study / G. L. Baiocchi, S. Giacomuzzi, D. Reim [et al.] // *Ann. Surg.* – 2020. – № 5 (272). – P. 807-813.
176. Incidence of and risk factors for cardiotoxicity after fluorouracil-based chemotherapy in locally advanced or metastatic gastric cancer patients / X. Jin, Y. Bai, L. Gao, S. Wu // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2019. – № 3 (84). – P. 599-607. – DOI: 10.1007/s00280-019-03888-1.
177. Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer / F. Pietrantonio, R. Miceli, A. Raimondi [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2019. – № 35 (37). – P. 3392-3400. – DOI: 10.1200/JCO.19.01124.
178. Indocyanine green-based fluorescence imaging improved by deep learning / X. Xiong, L. He, Q. Ma [et al.] // *J. Biophotonics.* – 2023. – № 11 (16). – P. e202300066. – DOI: 10.1002/jbio.202300066.
179. Indocyanine Green Fluorescence-Guided Surgery for Gastrointestinal Tumors: A Systematic Review / C. Sposito, M. Maspero, P. Belotti, N. Simonotti [et al.] // *Ann. Surg. Open.* – 2022. – № 3 (3). – P. e190. – DOI: 10.1097/AS9.0000000000000190.
180. Indocyanine green for the prevention of anastomotic leaks following esophagectomy: a meta-analysis / F. Ladak, J. T. Dang, N. Switzer [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2019. – № 33. – P. 384-394. – DOI: 10.1007/s00464-018-6503-7.
181. Indocyanine green (ICG) fluorescence imaging for prevention of anastomotic leak in totally minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy: a systematic review and meta-analysis / M. A. Casas, C. A. Angeramo, C. Bras Harriott [et al.] // *Dis. Esophagus.* – 2022. – № 35. – P. doab056. – DOI: 10.1093/dote/doab056.
182. Indocyanine green fluorescence lymphography during gastrectomy after initial endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer / C. K. Roh, S. Choi, W. J. Seo [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2020. – № 6 (107). – P. 712-719. – DOI: 10.1002/bjs.11438.
183. INFINITY: A multicentre, single-arm, multi-cohort, phase II trial of tremelimumab and durvalumab as neoadjuvant treatment of patients with microsatellite instability-high (MSI) resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GAC/GEJAC) /

- F. Pietrantonio [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2023. – № 41 (4_suppl.). – P. 358-358. – DOI: 10.1200/JCO.2023. 41.4_suppl.358.
184. Inhibitory effect of a TGF β receptor type-I inhibitor, Ki26894, on invasiveness of scirrhous gastric cancer cell / O. Shinto, M. Yashiro, H. Kawwajiri [et al.] // British Journal of Cancer. – 2010. – № 102. – P. 844-851.
185. Insufficiency risk of esophagojejunal anastomosis after total abdominal gastrectomy for gastric carcinoma. Langenbecks / L. Meyer, F. Meyer, M. Ernst, I. Gastinger, East German Study Group for Quality Control in Operative Medicine and Regional Development in Surgery // Arch. Surg. – 2005. – Vol. 390. – № 6. – P. 510-516.
186. Intraoperative near-infrared lymphography with indocyanine green may aid lymph node dissection during robot-assisted resection of gastroesophageal junction cancer / J. Osterkamp, R. Strandby, N. Nerup [et al.] // Surg. Endosc. – 2023. – № 3 (37). – P. 1985-1993. – DOI: 10.1007/s00464-022-09684-y.
187. Intraoperative tumor localization using laparoscopic ultrasonography in laparoscopic-assisted gastrectomy / W. J. Hyung, J. S. Lim, J. H. Cheong [et al.] // Surg. Endosc. – 2005. – № 19. – P. 1353-1357.
188. Is gastric cancer becoming a rare disease? / M. Arnold, J. Y. Park, M. C. Camargo [et al.] // Gut. – 2020. – № 69. – P. 823-829.
189. Is jejunal pouch reconstruction useful after total gastrectomy? / R. Fukushima, T. Koide, H. Yamada [et al.] // 6th International gastric cancer Congress, 2005. – P. 119-122.
190. Japanese classification of gastric carcinoma (2nd English Edition) / Japanese gastric cancer association // Gastric Cancer. – 1998. – № 1 (1). – P. 10-24. – DOI: 10.1007/s101209800016.
191. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition) / Japanese Gastric Cancer Association // Gastric Cancer. – 2021. – № 1 (24). – P. 1 -21. – DOI: 10.1007/s10120-020-01042-y.
192. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2021 (6th edition) / Japanese Gastric Cancer // Gastric Cancer. – 2023. – № 1 (24). – P. 1-25.

193. Jeong, S. H. Intraoperative Tumor Localization of Early Gastric Cancers / S. H. Jeong, K. W. Seo, J. S. Min // J. Gastric. Cancer. – 2021. – № 1 (21). – P. 4-15. – DOI: 10.5230/jgc.2021.21.e4.
194. Joshi, S. S. Current treatment and recent progress in gastric cancer / S. S. Joshi, B. D. Badgwell // CA Cancer. J. Clin. – 2021. – № 71. – P. 264-279.
195. Kajitani K. Evaluation of the procedures of total gastrectomy and proximal gastrectomy / K. Kajitani, J. Sato // Japan Surgical. Society. – 1965. – № 66. – P. 1285-1287.
196. Kang, Y. K. Perioperative FLOT: new standard for gastric cancer? / Y. K. Kang, H. Cho // Lancet. – 2019. – № 393 (10184). – P. 1914-1916. – DOI: 10.1016/S0140-6736(18)33189-1.
197. KEYNOTE-585: Phase III study of perioperative chemotherapy with or without pembrolizumab for gastric cancer / Y. J. Bang [et al.] // Future Oncol. – 2019. – № 9 (15). – P. 943-952. – DOI: 10.2217/fo-2018-0581.
198. Korean Practice Guidelines for Gastric Cancer 2022: An Evidence-based, Multidisciplinary Approach / T. H. Kim, I. H. Kim, S. J. Kang [et al.], Development Working Groups for the Korean Practice Guidelines for Gastric Cancer 2022 Task Force Team. // J. Gastric. Cancer. – 2023 Jan. – № 1 (23). – P. 3-106. – DOI: 10.5230/jgc.2023.23.e11.
199. Kramer, C. Y. Extension of multiple range tests to group means with unequal numbers of replications / C. Y. Kramer // Biometrics. – 1956. – № 12. – P. 307-310. – DOI: 10.2307/3001469.
200. Laparoscopic-assisted versus open distal gastrectomy with D2 lymph node resection for advanced gastric cancer: effect of learning curve on short-term outcomes. a meta-analysis / D. Zhou, Z. Quan, J. Wang [et al.] // J. Laparoendosc Adv. Surg. Tech. – 2014. – № 24. – P. 139-150. – DOI: 10.1089/lap.2013.0481.
201. Laparoscopic-assisted versus open radical gastrectomy for resectable gastric cancer: Systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis of randomized controlled trials / H. Z. Li, J. X. Chen, Y. Zheng, X. N. Zhu // J. Surg. Oncol. – 2016. – Vol. 113. – P. 756.

202. Laparoscopic double-tract reconstruction after total gastrectomy for postoperative duodenal surveillance: Case series / R. Otsuka, H. Hayashi, N. Hanari [et al.] // *Annals of Medicine and Surgery*. – 2017. – № 21. – P. 105-108. – DOI: 10.1016/j.amsu.2017.07.080.
203. Laparoscopic proximal gastrectomy with double-flap technique versus laparoscopic subtotal gastrectomy for proximal early gastric cancer / Y. Kano, M. Ohashi, S. Ida [et al.] // *BJS Open*. – 2020. – № 2 (4). – P. 252-259. – DOI: 10.1002/bjs5.50241.
204. Laparoscopic proximal gastrectomy with hinged double flap method using knotless barbed absorbable sutures: A case series / Y. Saeki, K. Tanabe, Y. Yamamoto, H. Ohta [et al.] // *Int. J. Surg. Case Rep.* – 2018. – № 51. – P. 165-169. – DOI: 10.1016/j.ijscr.2018.08.041.
205. Laparoscopic sentinel node navigation surgery versus laparoscopic gastrectomy with lymph node dissection for early gastric cancer: Short-term outcomes of a multicentre randomized controlled trial (SENORITA) / J. Y. An, J. S. Min, H. Hur [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2020. – № 107. – P. 1429-1439. – DOI: 10.1002/bjs.11655.
206. Laparoscopic surgery with fluorescence with indocyanine green / L. Baldari, L. Boni, E. Kassinotti, E. Fingerhut. – 3rd ed. – Germany : Endo Pres GmbH, 2021.
207. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer, a multicenter prospectively randomized controlled trial (LoGICA-trial) / L. Haverkamp, H. J. Brenkman, M. F. Seesing [et al.] // *BMC Cancer*. – 2015. – Vol. 29. – № 15. – P. 556.
208. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer (LOGICA): a multicenter randomized clinical trial / A. van der Veen, H. J. F. Brenkman, M. F. J. Seesing [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2021. – № 9 (39). – P. 978-989.
209. Laparoscopic vs open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer: 5-Year Outcomes of the KLASS-02 Randomized Clinical Trial / S. Y. Son, H. Hur, W. J. Hyung [et al.], Korean Laparoendoscopic Gastrointestinal Surgery Study (KLASS) Group // *JAMA Surg.* – 2022. – № 10 (157). – P. 879-886. – DOI: 10.1001/jamasurg.2022.2749.
210. Laparoscopic vs open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer: five-year outcomes from the CLASS-01 randomized clinical trial / C. Huang, H. Liu, Y. Hu

- [et al.], Chinese Laparoscopic Gastrointestinal Surgery Study (CLASS) Group // JAMA Surg. – 2022. – № 1 (157). – P. 9-17. – DOI: 10.1001/jamasurg.2021.5104.
211. Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy / S. Kitano, Y. Iso, M. Moriyama, K. Sugimachi // Surg. Laparosc. Endosc. – 1994. – № 2 (4). – P. 146-148.
212. Large-scale investigation into dumping syndrome after gastrectomy for gastric cancer / S. Mine, T. Sano, K. Tsutsumi [et al.] // J. Am. Coll. Surg. – 2010. – № 211. – P. 628 -636.
213. Lauren, P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification / P. Lauren // Acta Pathol. Microbiol. Scand. – 1965. – Vol. 64. – P. 31–49.
214. Lawrence, W. J. Reconstruction after total gastrectomy: What is preferred technique? / W. J. Lawrence // Journal of Surgical Oncology. – 1996. – № 63. – P. 215-220. – DOI: 10.1002/(SICI)1096-9098(199612) 63:4%3C215: AID JSO1%3E3.0.CO;2-F.
215. Levi, M. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation / M. Levi // Thrombosis Research. – 2016. – № 140, suppl. 1. – P. S66–70.
216. Life prognosis of sentinel node navigation surgery for early-stage gastric cancer: Outcome of lymphatic basin dissection / S. Kinami, N. Nakamura, T. Miyashita [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2021. – № 27. – P. 8010-8030. – DOI: 10.3748/wjg.v27.i46.8010.
217. Liu, B. Y. Clinical efficacy and safety of double-channel anastomosis and tubular gastroesophageal anastomosis in gastrectomy / B. Y. Liu, S. Wu, Y. Xu. // World J. Gastrointest Surg. – 2024. – № 7 (16). – P. 2012-2022. – DOI: 10.4240/wjgs.v16.i7.2012.
218. Longmire, W. P. Construction of a substitute gastric reservoir following total gastrectomy / W. P. Longmire, J. M. Beal // Annals of Surgery. – 1952. – № 135. – P. 637-645. – DOI: 10.1097/00000658-195205000-00007.
219. Long-term cardiac prognosis following noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group / D. T. Mangano, W. S. Browner, M. Hollenberg [et al.] // JAMA. – 1992. – № 268. – P. 233-239.

220. Long-Term oncologic outcomes of laparoscopic sentinel node navigation surgery in early gastric cancer: a single-center, single-arm, phase II trial / D. J. Park, Y. S. Park, S. Y. Son [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2018. – № 25. – P. 2357-2365. – DOI: 10.1245/s10434-018-6523-5.
221. Long-term oncological outcomes in robotic gastrectomy versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis / J. H. Pan, H. Zhou, X. Zhao [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2017. – № 31. – P. 4244-4251. – DOI: 10.1007/s00464-017-5891-4.
222. Long-term outcome after laparoscopic wedge resection for early gastric cancer / I. Nozaki, Y. Kubo, A. Kurita [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2008. – № 22. – P. 2665-2669. – DOI: 10.1007/s00464-008-9795-1.
223. Long-term outcomes of laparoscopic distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer: The KLASS-02-RCT randomized clinical trial / W. J. Hyung, H. K. Yang, Y. K. Park [et al.], Korean laparoendoscopic gastrointestinal surgery study group // *J. Clin. Oncol.* – 2020. – № 28 (38). – P. 3304-3313. – DOI: 10.1200/JCO.20.01210.
224. Long-term outcomes of laparoscopic versus open distal gastrectomy for patients with advanced gastric cancer in North China: a multicenter randomized controlled trial / J. Xing, J. Cai, X. Wang [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2024. – № 38(9). – P. 4976-4985. – DOI: 10.1007/s00464-024-10952-2.
225. Long-term quality-of-life comparison of total gastrectomy and proximal gastrectomy by postgastrectomy syndrome assessment scale (PGSAS-45): A nationwide multi-institutional study / N. Takiguchi, M. Takahashi, M. Ikeda [et al.] // *Gastric Cancer.* – 2015. – № 18. – P. 407-416. – DOI: 10.1007/s10120-014-0377-8.
226. Management of concomitant abdominal aortic aneurysm and gastrointestinal malignancy / K. Komori, K. Okadome, H. Itoh [et al.] // *Am. J. Surg.* – 1993. – Vol. 166. – № 2. – P. 108-111.
227. Manometric and scintigraphic studies of the relation between motility disturbances in the Roux limb and the Roux-en-Y syndrome / Van der H. C. Mijle, J. H. Kleibeuker, A. J. Limburg [et al.] // *Am. J. Surg.* – 1993. – № 166. – P. 11-17.
228. Mapping lymph node during indocyanine green fluorescence-imaging guided gastric oncologic surgery: current applications and future directions / Y. Liao, J. Zhao, Y.

- Chen [et al.] // *Cancers* (Basel). – 2022. – № 14 (20). – P. 5143. – DOI: 10.3390/cancers14205143.
229. MATTERHORN: efficacy and safety of neoadjuvant-adjuvant durvalumab and FLOT chemotherapy in resectable gastric and gastroesophageal junction cancer – a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study / Y. Y. Janjigian [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2021. – № 15 (39). – P. TPS4151.
230. McLean, M. H. Genetics of gastric cancer / M. H. McLean, E. M. El-Omar // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. – 2014. – № 11. – P. 664-674.
231. Meta-analysis of outcomes compared between robotic and laparoscopic gastrectomy for gastric cancer / G. X. Liao, G. Z. Xie, R. Li [et al.] // *Asian Pac. J. Cancer. Prev.* – 2013. – № 14. – P. 4871-4875. – DOI: 10.7314/APJCP.2013.14.8.4871.
232. Micro RNA dysregulation in gastric cancer a new player enter the game / W. K. Wu, C. W. Lee, C. H. Cho [et al.] // *Oncogene*. – 2010. – № 29. – P. 5761-5771.
233. Miller Jr., R. G. Simultaneous Statistical Inference / R. G. Miller Jr. – 2nd ed. – New York : Springer, 1981.
234. Milliken, G. A. Analysis of Messy Data. Volume 1: Designed Experiments / G. A. Milliken, D. E. Johnson. – 2nd ed. – Boca Raton, FL : CRC Press, 2009. – 674 p. – ISBN 9780429139642.
235. Minimally invasive surgery for gastric cancer: A comparison between robotic, laparoscopic and open surgery / A. Parisi, D. Reim, F. Borghi [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2017. – № 23. – P. 2376-2384. – DOI: 10.3748/wjg.v23.i13.2376.
236. Minimizing invasiveness and simplifying the surgical procedure for upper and middle early gastric cancer with near-infrared light and organ traction / S. Nagano, Y. Ushimaru, R. Kawabata [et al.] // *World J. Surg. Oncol.* – 2023. – № 1 (21). – P. 82. – DOI: 10.1186/s12957-023-02960-8.
237. Miwa, K. Sentinel node concept and its application for cancer surgery / K. Miwa // *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. – 2000. – № 101. – P. 307-310.
238. Morbidity and mortality of laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer / H.-H. Kim, W. J. Hyung, G. S. Cho [et al.] // *Ann. Surg.* – 2010. – № 251. – P. 417-420. – DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181cc8f6b.

239. Morbidity and mortality of laparoscopic versus open D2 distal gastrectomy for advanced gastric cancer: a randomized controlled trial / Y. Hu, C. Huang, Y. Sun [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2016. – № 12 (34). – P. 1350-1357. – DOI: 10.1200/JCO.2015.63.7215.
240. National Health Commission of the People's Republic of China. National guidelines for diagnosis and treatment of gastric cancer 2022 in China (English version) / National Health Commission of the People's Republic of China // Chin. J. Cancer Res. – 2022. – № 34. – P. 207-237.
241. Near-infrared fluorescence-guided surgery using indocyanine green facilitates secure infrapyloric lymph node dissection during laparoscopic distal gastrectomy / S. H. Park, F. Berlth, J. H. Choi [et al.] // Surg. Today. – 2020. – № 50. – P. 1187-1196. – DOI: 10.1007/s00595-020-01993-w.
242. Neoadjuvant nivolumab plus ipilimumab and adjuvant nivolumab in localized deficient mismatch repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study / T. André, D. Tougeron, G. Piessen [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2023. – № 2 (41). – P. 255-265. – DOI: 10.1200/JCO.22.00686.
243. NIR fluorescence-guided tumor surgery: New strategies for the use of indocyanine green / C. Egloff-Juras, L. Bezdetnaya, G. Dolivet, H. P. Lassalle // Int. J. Nanomed. – 2019. – № 14. – P. 7823-7838. – DOI: 10.2147/IJN.S207486.
244. Novel parameter identified using indocyanine green fluorescence angiography may contribute to predicting anastomotic leakage in gastric cancer surgery / M. Mori, K. Shuto, A. Hirano [et al.] // World J. Surg. – 2020. – № 8 (44). – P. 2699-2708. – DOI: 10.1007/s00268-020-05488-0.
245. Novel surgical approach based on the sentinel node concept in patients with early gastric cancer / S. Natsugoe, T. Arigami, Y. Uenosono, S. Yanagita // Ann. Gastroenterol. Surg. – 2017. – № 1. – P. 180-185. – DOI: 10.1002/ags3.12027.
246. Novel technique for intraoperative tumor localization during totally laparoscopic distal gastrectomy: endoscopic autologous blood tattooing / O. Jeong, S. B. Cho, Y. E. Joo [et al.] // Surg. Endosc. – 2012. – № 26. – P. 1778-1783.

247. Ochsner, J. L. Associated Intra-Abdominal Lesions Encountered During Resection of Aortic Aneurysms Surgical Considerations / J. L. Ochsner, D. A. Cooley, M. E. De Bakey // *Diseases of the Colon and Rectum*. – 1960. – № 3. – P. 485-490.
248. Ohdaira, T. Intraoperative localization of early-stage upper gastrointestinal tumors using a magnetic marking clip-detecting system / T. Ohdaira, H. Nagai // *Surg. Endosc.* – 2007. – № 21. – P. 810-815.
249. Omentum-preserving gastrectomy for advanced gastric cancer: a propensity-matched retrospective cohort study / S. Hasegawa, C. Kunisaki, H. Ono [et al.] // *Gastric Cancer*. – 2013. – № 3 (16). – P. 383-388. – DOI: 10.1007/s10120-012-0198-6.
250. Omentum-preserving gastrectomy for early gastric cancer / T. K. Ha, J. Y. An, H. G. Youn [et al.] // *World J. Surg.* – 2008. – № 8 (32). – P. 1703-1708. – DOI: 10.1007/s00268-008-9598-5.
251. One-stage surgical management of concomitant abdominal aortic aneurysm and gastric or colorectal cancer / K. Matsumoto, T. Murayama, K. Nagasaki [et al.] // *World J. Surg.* – 2002. – № 4 (26). – P. 434-437. – DOI: 10.1007/s00268-001-0244-8.
252. Open versus minimally invasive total gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy: results of a European randomized trial / N. van der Wielen, J. Straatman, F. Daams [et al.] // *Gastric Cancer*. – 2021. – № 1 (24). – P. 258-271.
253. Outcomes for jejunal interposition reconstruction compared with Roux-en-Y anastomosis: A meta-analysis / K. X. Fan, Z. F. Xu, M. R. Wang [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – № 10 (21). – P. 3093-3099. – DOI: 10.3748/wjg.v21.i10.3093.
254. Pagano, M. Principles of Biostatistic / M. Pagano, K. Gauvreau. – 2nd ed. – Reprint (2000). – Boca Raton, FL : CRC Press, 2018.
255. Pain and opioid consumption after laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer: a secondary analysis of a multicenter randomized clinical trial (LOGICA-Trial) / A. van der Veen, M. Ramaekers, M. Marsman [et al.] // *J. Gastrointest Surg.* – 2023. – № 10 (27). – P. 2057-2067. – DOI: 10.1007/s11605-023-05728-3.
256. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations / A. M. Mandard, F. Dalibard, J. C. Mandard [et al.] // *Cancer*. – 1994. – № 73. – P. 2680-2686.

257. Perfusion Assessment in Left-Sided/Low Anterior Resection (PILLAR III): A Randomized, Controlled, Parallel, Multicenter Study Assessing Perfusion Outcomes With PINPOINT Near-Infrared Fluorescence Imaging in Low Anterior Resection / M. D. Jafari, A. Pigazzi, E. C. McLemore [et al.] // Dis. Colon. Rectum. – 2021. – № 64. – P. 995-1002. – DOI: 10.1097/DCR. 0000000000002007.
258. Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2-3 trial / D. Cunningham, S. P. Stenning, E. C. Smyth [et al.] // Lancet Oncol. – 2017. – № 3 (18). – P. 357-370. – DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30043-8.
259. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial / S. E. Al-Batran [et al.] // Lancet. – 2019. – № 393 (10184). – P. 1948-1957. – DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
260. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial / M. Ychou, V. Boige, J. P. Pignon [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2011. – № 13 (29). – P. 1715-1721. – DOI: 10.1200/JCO.2010.33.0597.
261. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial / S. E. Batran [et al.] // Lancet. – 2019. – № 393 (10184). – P. 1948-1957. – DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
262. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer / D. Cunningham, W. H. Allum, S. P. Stenning [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2006. – № 1 (355). – P. 11-20. – DOI: 10.1056/NEJMoa055531.
263. Perioperative FLOT chemotherapy for gastric cancer: a retrospective single-center cohort trial / S. Osminin, F. Vetshev, I. Bilyalov [et al.] // Georgian Med. News. – 2024. – № 354. – P. 75-81.

264. Perioperative or postoperative adjuvant oxaliplatin with S-1 versus adjuvant oxaliplatin with capecitabine in patients with locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma undergoing D2 gastrectomy (RESOLVE): an open-label, superiority and non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial / X. Zhang, H. Liang, Z. Li [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2021. – № 22. – P. 1081-1092. – DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00297-7.
265. Perioperative PET/CT lymphoscintigraphy and fluorescent real-time imaging for sentinel lymph node mapping in early staged colon cancer / M. Ankersmit, O. S. Hoekstra, A. van Lingen [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2019. – № 46. – P. 1495-1505. – DOI: 10.1007/s00259-019-04284-w.
266. Perioperative trastuzumab and pertuzumab in combination with FLOT versus FLOT alone for HER2-positive resectable esophagogastric adenocarcinoma: final results of the PETRARCA multicenter randomized phase II trial of the AIO / R. D. Hofheinz [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2020. – № 38 (15_suppl.). – P. 4502-4502. – DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4502.
267. Perioperative trastuzumab, capecitabine and oxaliplatin in patients with HER2-positive resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: NEOHX phase II trial / F. Rivera, M. Izquierdo-Manuel, P. García-Alfonso [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2021. – № 145. – P. 158-167. – DOI: 10.1016/j.ejca.2020.12.005.
268. Pfeffer, T. J. Common genetic predisposition for heart failure and cancer / T. J. Pfeffer, S. Pietzsch, D. Hilfiker-Kleiner // *Herz.* – 2020. – № 45. – P. 632-636. – DOI: 10.1007/s00059-020-04953-9.
269. Phase II study of perioperative toripalimab in combination with FLOT in patients with locally advanced resectable gastric/gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma / H. Li [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2021. – № 39 (15 suppl.). – P. 4050-4050. – DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4050.
270. Phase II trial of perioperative chemotherapy + avelumab in locally advanced gastroesophageal adenocarcinoma: preliminary results / T. Alcindor [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2021. – № 39 (15 suppl.). – P. 4046-4046. – DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4046.

271. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial / J. Lee, D. H. Lim, S. Kim [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – № 3 (30). – P. 268-273. – DOI: 10.1200/JCO.2011.39.1953.
272. Potential advantages of robotic radical gastrectomy for gastric adenocarcinoma in comparison with conventional laparoscopic approach: a single institutional retrospective comparative cohort study / K. Suda, M. Man-I, Y. Ishida [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2015. – № 29. – P. 673-685. – DOI: 10.1007/s00464-014-3718-0.
273. Precision surgical approach with lymph-node dissection in early gastric cancer / S. Kinami, N. Nakamura, Y. Tomita [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2019. – № 25. – P. 1640-1652. – DOI: 10.3748/wjg.v25.i14.1640.
274. Preimushchestva i riski primeneniya indotsianina zelenogo v detektsii limfaticeskikh uzlov v onkologii (obzor literatury) = Benefits and risks of use of indocyanine green in detection of lymph nodes in on-cology (literature review) / A. Z. Guseynov, T. R. Askarov, T. A. Guseynov, S. E. Sedov // *Journal of New Medical Technologies.* – 2022. – № 4. – P. 51-56. – DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-51-56.
275. Preoperative indocyanine green fluorescence injection to accurately determine a proximal margin during robotic distal gastrectomy / K. Nakanishi, C. Tanaka, M. Kanda [et al.] // *Asian J. Endosc Surg.* – 2022. – № 16. – P. 152-156.
276. Preservation of duodenal passage as a determinant of short- and long-term quality of life in gastric cancer patients after total gastrectomy / T. Olesiński, M. Szpakowski, P. Saramak [et al.] // *Minerva Chir.* – 2017. – № 5 (72). – P. 368-374. – DOI: 10.23736/S0026-4733.17.07364-3.
277. Preservation versus non-preservation of the duodenal passage following total gastrectomy: a systematic review / Y. S. Yang, L. Q. Chen, X. X. Yan, Y. L. Liu // *J. Gastrointest Surg.* – 2013. – № 5 (17). – P. 877-886. – DOI: 10.1007/s11605013-2174-9.
278. Pring, C. A laparoscopic vagus-preserving Merendino procedure for early esophageal adenocarcinoma / C. Pring, S. Dexter // *Surg. Endosc.* – 2010. – № 5 (24). – P. 1195-1199. – DOI: 10.1007/s00464-009-0736-4.

279. Primer on RECIST 1.1 for Oncologic Imaging in Clinical Drug Trials / K. Ruchalski, M. Braschi-Amirfarzan, M. Douek [et al.] // Radiol. Imaging Cancer. – 2021. – № 3 (3). – P.e210008. – DOI: 10.1148/rycan. 2021210008.
280. PRODIGY: a phase III study of neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, and s-1 plus surgery and adjuvant S-1 versus surgery and adjuvant S-1 for resectable advanced gastric cancer / Y. K. Kang, J. H. Yook, Y. K. Park [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2021. – № 39. – P. 2903-2913. – DOI: 10.1200/JCO.20.02914.
281. Protocol for Indocyanine Green Angiography / D. O. Baddam, S. D. Ragi, S. H. Tsang, W. K. Ngo // Methods in Molecular Biology. – 2023. – Vol. 2560. – P. 161-167. – DOI: 10.1007/978-1-0716-2651-1_16.
282. Proximal gastrectomy and double-tract reconstruction vs total gastrectomy in gastric and gastro-esophageal junction cancer patients – a systematic review and meta-analysis protocol (PROSPERO registration number: CRD42021291500) / J. Hipp, J. Kuvendjiska, V. Martini [et al.] // Syst. Rev. – 2023. – № 12. – P. 150. – DOI: 10.1186/s13643-023-02304-3.
283. Pure single-port laparoscopic proximal gastrectomy using a novel double-flap technique / T. Omori, J. Moon, Y. Yanagimoto, K. Sugimura [et al.] // Annals Of Laparoscopic And Endoscopic Surgery [Online]. – 2017. – № 2 (8). – DOI: 10.21037/ales.2017.06.01.
284. Rawla, P. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention / P. Rawla, A. Barsouk // Prz. Gastroenterol. – 2019. – № 1 (14). – P. 26-38. – DOI: 10.5114/pg.2018.80001.
285. Real-time detection system for tumor localization during minimally invasive surgery for gastric and colon cancer removal: in vivo feasibility study in a swine model / W. J. Choi, J. H. Moon, J. S. Min [et al.] // J. Surg. Oncol. – 2018. – № 117. – P. 699-706.
286. Real-time Navigation for Liver Surgery Using Projection Mapping With Indocyanine Green Fluorescence: Development of the Novel Medical Imaging Projection System / H. Nishino, E. Hatano, S. Seo [et al.] // Ann. Surg. – 2018. – № 267. – P. 1134-1140. – DOI: 10.1097/SLA. 0000000000002172.

287. Reconstruction after proximal gastrectomy for early gastric cancer in the upper third of the stomach: an analysis of our 13-year experience / M. Nakamura, M. Nakamori, T. Ojima [et al.] // *Surgery*. – 2014. – № 1 (156). – P. 57-63. – DOI: 10.1016/j.surg.2014.02.015.
288. Reconstruction methods and complications in proximal gastrectomy for gastric cancer, and a comparison with total gastrectomy / T. Isobe, K. Hashimoto, J. Kizaki [et al.] // *Kurume Med. J.* – 2014. – № 61 (1-2). – P. 23-29. – DOI: 10.2739/kurumemedj.MS64003.
289. Regional disparities in trends of global gastric cancer incidence and mortality from 1990 to 2019 / D. Q. Sun, F. Yang, H. Li [et al.] // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. – 2022. – № 44. – P. 950-954.
290. Reporting National Outcomes after Esophagectomy and gastrectomy according to the esophageal complications consensus group (ECCG) / L. R. van der Werf, L. A. D. Busweiler, J. W. van Sandick [et al.] // *Ann. Surg.* – 2020. – № 6 (271). – P. 1095-1101.
291. Risk factors associated with cardiovascular mortality among gastric cancer patients: a population-based analysis / J. Wang, Q. Wang, X. Du [et al.] // *Japanese Journal of Clinical Oncology*, – 2022 Dec. – Vol. 52. – Iss. 12. – P. 1365-1374. – DOI: 10.1093/jjco/hyac132.
292. Robot-assisted gastrectomy for cancer / N. C. Buchs, P. Bucher, F. Pugin, P. Morel // *Minerva Gastroenterol Dietol*. – 2011. – № 57. – P. 33-42.
293. Robotic-assisted thoracic surgery following neoadjuvant chemoimmunotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer: A real-world prospective cohort study / Y. Gao, J. Jiang, D. Xiao [et al.] // *Front Oncol*. – 2022. – № 12. – P. 969545. – DOI: 10.3389/fonc.2022.969545.
294. Robotic gastrectomy versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: meta-analysis and trial sequential analysis of prospective observational studies / Z. Bobo, W. Xin, L. Jiang [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2019. – № 33. – P. 1033-1048. – DOI: 10.1007/s00464-018-06648-z.

295. Robotic spleen-preserving total gastrectomy for gastric cancer: comparison with conventional laparoscopic procedure / T. Son, J. H. Lee, Y. M. Kim [et al.] // Surg. Endosc. – 2014. – № 28. – P. 2606-2615. – DOI: 10.1007/s00464-014-3511-0.
296. Robotic verse laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a pooled analysis of 11 individual studies / B. S. Duan, J. Zhao, L. F. Xie, Y. Wang // Surg. Laparosc Endosc. Percutan Tech. – 2017. – № 3 (27). – P. 147-153. – DOI: 10.1097/SLE.0000000000000410.
297. Robotic versus laparoscopic distal gastrectomy for resectable gastric cancer: a randomized phase 2 trial / J. Lu, Bb. Xu, H. L. Zheng [et al.] // Nat. Commun. – 2024. – № 15. – P. 4668. – DOI: 10.1038/s41467-024-49013-6.
298. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a mega meta-analysis / S. Baral, M. H. Arawker, Q. Sun [et al.] // Front Surg. – 2022. – № 9. – P. 895976. – DOI: 10.3389/fsurg. 2022.895976.
299. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric carcinoma: a meta-analysis of efficacy and safety / L.-D. Hu, X.-F. Li, X.-Y. Wang, T.-K. Guo // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2016. – № 17. – P. 4327-4333. – DOI: 10.7314/APJCP.2016.17.4.2049.
300. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and updated meta-analysis / K. Chen, Y. Pan, B. Zhang [et al.] // BMC Surg. – 2017. – № 17. – P. 1-14. – DOI: 10.1186/s12893-017-0290-2.
301. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses / L. Marano, D. Fusario, V. Savelli [et al.] // Updates Surg. – 2021. – № 5 (73). – P. 1673-1689. – DOI: 10.1007/s13304-021-01059-7.
302. Rodino, R. Contribution a la technique de anastomose oesophagojejunaie après gastrectomie total / R. Rodino // J. Chir. – 1952. – № 68. – P. 716.
303. Role of robot-assisted distal gastrectomy compared to laparoscopy-assisted distal gastrectomy in suprapancreatic nodal dissection for gastric cancer / Y.-W. Kim, D. Reim, J. Y. Park [et al.] // Surg. Endosc. – 2016. – № 30. – P. 1547-1552. – DOI: 10.1007/s00464-015-4372-x.

304. Roux-en-Y versus Billroth-I reconstruction after distal gastrectomy for gastric cancer / D. Nishizaki, R. Ganeko, N. Hoshino [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2021. – № 9 (9). – P. CD012998. – DOI: 10.1002/14651858.CD012998.pub2.
305. Safety and efficacy of carbon nanoparticle suspension injection and indocyanine green tracer-guided lymph node dissection during robotic distal gastrectomy in patients with gastric cancer / Y. Tian, Y. Lin, H. Guo [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2021. – № 36. – P. 3209-3216. – DOI: 10.1007/s00464-021-08630-8.
306. Safety and efficacy of indocyanine green near-infrared fluorescent imaging-guided lymph nodes dissection during radical gastrectomy for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis / C. Deng, Z. Zhang, H. Qi [et al.] // *Front Oncol.* – 2022. – № 12. – P. 917541. – DOI: 10.3389/fonc.2022.917541.
307. Safety and efficacy of indocyanine green tracer-guided lymph node dissection during laparoscopic radical gastrectomy in patients with gastric cancer: a randomized clinical trial / Q. Chen, J. Xie, Q. Zhong [et al.] // *JAMA Surg.* – 2020. – № 4 (155). – P. 300-311. – DOI: 10.1001/jamasurg.2019.6033.
308. Safety and feasibility of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with suprapancreatic nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: a multicenter phase II trial (JCOG 0703) / H. Katai, M. Sasako, H. Fukuda [et al.] // *Gastric Cancer.* – 2010. – № 13. – P. 238-244. – DOI: 10.1007/s10120-010-0565-0.
309. Safety and efficacy of preoperative indocyanine green fluorescence marking in laparoscopic gastrectomy for proximal gastric and esophagogastric junction adenocarcinoma (ICG MAP study) / T. Omori, H. Hara, N. Shinno [et al.] // *Langenbecks Arch Surg.* – 2022. – № 8 (407). – P. 3387-3396. – DOI: 10.1007/s00423-022-02680-9.
310. Sentinel node navigation surgery using near-infrared indocyanine green fluorescence in early gastric cancer / D. W. Kim, B. Jeong, I. H. Shin [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2019. – № 33. – P. 1235-1243. – DOI: 10.1007/s00464-018-6401-z.
311. Seo, S. Stomach resection transplanting jejunum / S. Seo // *Japan Surgical Society.* – 1941. – № 42. – P. 1004.
312. Shi, J. Pathogenetic mechanisms in gastric cancer / J. Shi, Y. P. Qu, P. Hou // *World Journal Gastroenterology.* – 2014. – Vol. 20. – № 38. – P. 13804-13819.

313. Short- and long-term outcomes of laparoscopic versus open gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy: A case-control study using a propensity score matching method / Q. Yang, C. Zhang, H. Zhou [et al.] // Surg. Open Sci. – 2023. – № 16. – P. 111-120. – DOI: 10.1016/j.sopen.2023. 10.001.
314. Short-and long-term outcomes of laparoscopic versus open gastrectomy in patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / X. Lei, Y. Wang, F. Shan [et al.]. // World J. Surg. Oncol. – 2022. – № 1 (20). – P. 405. – DOI: 10.1186/s12957-022-02818-5.
315. Short-term Outcomes of a Multicenter Randomized Controlled Trial Comparing Laparoscopic Distal Gastrectomy With D2 Lymphadenectomy to Open Distal Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer (KLASS-02-RCT) / H. J. Lee, W. J. Hyung, H. K. Yang [et al], Korean Laparo-endoscopic Gastrointestinal Surgery Study (KLASS) Group // Ann. Surg. – 2019. – № 6 (270). – P. 983-991. – DOI: 10.1097/SLA.0000000000003217.
316. Short-term surgical outcomes from a phase III study of laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA/IB gastric cancer: Japan Clinical oncology Group study JCoG0912 / H. Katai, J. Mizusawa, H. Katayama [et al.] // Gastric Cancer. – 2017. – № 20(4). – P.699-708.
317. Sigler, L. One-Stage Resection of Abdominal Aortic Aneurysm and Gastrectomy for Carcinoma / L. Sigler, J. E. Geary, G. R. Bodon // Arch. Surg. – 1968. – Vol. 97. – № 3. – P. 525-526.
318. Simultaneous MIDCAB and subtotal gastrectomy in an elderly patient with severe ischemic heart disease / M. Namba, K. Kooguchi, T. Murakami [et al.] // Masui. – 1998. – № 7 (47). – P. 839-842.
319. Simultaneous operation for cardiac disease and gastrointestinal malignancy / T. Komokata, M. Fukueda, M. Kaieda [et al.] // World Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2014. – № 6 (8). – P. 146-150. – DOI: 10.4240/wjgs.v6.i8.146.
320. Simultaneous operations for gastric cancer and aortic aneurysm: a case report / R. Komarov, S. Osminin, S. Chernyavsky, I. Ivashov // J. Med. Case Rep. – 2023. – Vol. 17. – № 1. – P. 243. – DOI: 10.1186/s13256-023-03843-y.

321. Simultaneous procedures in patients with cardiac surgical diseases and colorectal cancer / R. N. Komarov, P. V. Tsarkov, S. V. Osminin, V. M. Nekoval, A. M. Ismailbaev, O. O. Ognev, R. V. Karpova // The Journal of International Medical Sciences Academy. – 2022. – Vol. 35. – № 2. – P. 10-15.
322. Simultaneous surgery for coronary artery disease and gastric cancer / W. Kamiike, M. Miyata, M. Izukura [et al.] // World J. Surg – 1994. – № 18. – P. 879-882.
323. Singh, S. Status of Epstein-Barr Virus Coinfection with Helicobacter pylori in Gastric Cancer / S. Singh, H. C. Jha // J. Oncol. – 2017. – № 2017. – P. 3456264.
324. Solsky, I. Surgical Treatment for Gastric Cancer / I. Solsky, H. In. // Gastrointest Endosc. Clin. N. Am. – 2021. – № 3 (31). – P. 581-605. – DOI: 10.1016/j.giec.2021.04.001.
325. Son, T. Laparoscopic gastric cancer surgery: Current evidence and future perspectives / T. Son, W. J. Hyung // World J. Gastroenterol. – 2016. – № 22. – P. 727-735. – DOI: 10.3748/wjg.v22.i2.727.
326. Specific features of dumping syndrome after various types of gastrectomy as assessed by a newly developed integrated questionnaire, the PGSAS-45 / Y. Tanizawa, K. Tanabe, H. Kawahira [et al.] // Dig. Surg. – 2016. – № 33. – P. 94-103.
327. Spectroscopic Saturation Assessment for Different Organs of the Gastrointestinal Tract / A. Krivetskaya, D. Kustov, T. Savelieva, V. Levkin, S. Osminin, E. Eventeva, F. Vetshev, S. Kharnas, A. Gorbunov, V. Loshchenov // Physics of Particles and Nuclei Letters. – 2024. – Vol. 21. – P. 831–834. – DOI: 10.1134/S1547477124700687.
328. Successful simultaneous operation of concomitant early gastric cancer, transverse colon cancer, and a common iliac artery aneurysm / Y. Nakata, K. Kimura, N. Tomioka [et al.] // Surg. Today. – 1999. – № 8 (29). – P. 782-784. – DOI: 10.1007/BF02482327.
329. Surgery for gastric cancer combined with cardiac and aortic surgery / Y. Tsuji, N. Morimoto, H. Tanaka [et al.] // Arch. Surg. – 2005. – № 11 (140). – P. 1109-1114. – DOI: 10.1001/archsurg.140.11.1109.
330. Surgical and pathological outcome, and pathological regression, in patients receiving perioperative atezolizumab in combination with FLOT chemotherapy versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma: Interim results from

DANTE, a randomized, multicenter, phase IIb trial of the FLOT-AIO German Gastric Cancer Group and Swiss SAKK / S. E. Al-Batran [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2022. – № 40 (16 suppl.). – P. 4003-4003. – DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4003.

331. Surgical management for a malignancy of the digestive organs accompanied with an abdominal aortic aneurism / H. Konno, H. Kaneko, T. Hachiya [et al.] // *Jpn. J. Surg.* – 1998. – № 28. – P. 988-991.

332. Surgical strategy for abdominal aortic aneurysm with concurrent symptomatic malignancy / K. Matsumoto, M. Nakamaru, H. Obara [et al.] // *World Journal of Surgery.* – 1999. – № 23(3). – P. 248-251.

333. Surgical strategy for advanced gastric cancer with a concomitant thoracoabdominal aortic aneurysm requiring arterial reconstruction of the visceral branches / Y. Morimoto, T. Kuratani, Y. Tanaka, M. Kaneko // *Surg. Today.* – 2007. – № 9 (37). – P. 817-821. – DOI: 10.1007/s00595-007-3517-5.

334. Surgical treatment of gastric cancer with coexistent abdominal aortic aneurism. Personal experience and literature review / C. Pedrazzani, G. F. Veraldi, S. Tasselli [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2006. – Vol. 53. – № 72. – P. 973-975.

335. Swan, R. Current role of surgical therapy in gastric cancer / R. Swan, T. J. Miner // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – № 12. – P. 372-379. – DOI: 10.3748/wjg.v12.i3.372.

336. Systematic review and meta-analysis of robotic surgery compared with conventional laparoscopic and open resections for gastric carcinoma / M. H. Hyun, C. H. Lee, H. J. Kim [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2013. – № 100. – P. 1566-1578. – DOI: 10.1002/bjs.9242.

337. Systematic review of anastomotic complications of esophagojejunostomy after laparoscopic total gastrectomy / M. Inokuchi, S. Otsuki, Y. Fujimori [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – № 21 (32). – P. 9656-9665. – DOI: 10.3748/wjg.v21.i32.9656.

338. Tajima, M. Establishment of Epstein-Barr virus-positive human gastric epithelial cell lines / M. Tajima, M. Komuro, K. Okinaga // *Jpn. J. Cancer Res.* – 1998. – № 3 (89). – P. 262-268. – DOI: 10.1111/j.1349-7006.1998.tb00557.x.

339. THBS4, a novel stromal molecule of diffuse- type gastric adenocarcinomas, identified by transcriptome-wide expression profiling / S. Förster, S. Gretschel, T. Jöns [et al.] // *Modern Pathology*. – 2011. – Vol. 24. – № 10. – P. 1390- 1403.
340. The Chinese society of clinical oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2021 / F. H. Wang, X. T. Zhang, F. Y. Li [et al.] // *Cancer Commun (Lond)*. – 2021. – № 8 (41). – P. 747-795. – DOI: 10.1002/cac2.12193.
341. The clinical use of indocyanine green as a near-infrared fluorescent contrast agent for image-guided oncologic surgery / B. E. Schaafsma, J. S. Mieog, M. Hutteman [et al.] // *J. Surg. Oncol*. – 2011. – № 104. – P. 323-332. – DOI: 10.1002/jso.21943.
342. The Clinical Value of Fluorescent Lymphography with Indocyanine Green During Robotic Surgery for Gastric Cancer: A Matched Cohort Study / F. Cianchi, G. Indennitate, B. Paoli [et al.] // *J. Gastrointest. Surg*. – 2020. – № 24. – P. 2197-2203. – DOI: 10.1007/s11605-019-04382-y.
343. The effects of uncut Roux-en-Y anastomosis on laparoscopic radical gastrectomy patients' postoperative complications and quality of life / Y. Zhang, H. Chen, W. Yu [et al.] // *Am. J. Transl. Res*. – 2021. – № 8 (13). – P. 9530-9537.
344. The Feasibility and Safety of Preoperative Fluorescence Marking with Indocyanine Green (ICG) in Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Cancer / Y. Ushimaru, T. Omori, Y. Fujiwara [et al.] // *J. Gastrointest. Surg*. – 2019. – № 23. – P. 468-476. – DOI: 10.1007/s11605-018-3900-0.
345. The short-term and long-term outcomes of indocyanine green tracer-guided laparoscopic radical gastrectomy in patients with gastric cancer / X. Lu, S. Liu, X. Xia [et al.] // *World J. Surg. Oncol*. – 2021. – № 19. – P. 271. – DOI: 10.1186/s12957-021-02385-1.
346. Thrift, A. P. Burden of Gastric Cancer / A. P. Thrift, H. B. El-Serag // *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. – 2020. – № 18. – P. 534-542.
347. ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial /

- Y. J. Bang, E. Van Cutsem, A. Feyereislova [et al.] // *Lancet*. – 2010. – № 376 (9742). – P. 687-697. – DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
348. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group / M. M. Oken, R. H. Creech, D. C. [et al.] // *Am. J. Clin. Oncol.* – 1982. – № 5 (6). – P. 649-655.
349. Trastuzumab in combination with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel as perioperative treatment for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: A phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Gastric Cancer Study Group / R. D. Hofheinz, S. Hegewisch-Becker, V. Kunzmann [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 2021. – № 6 (149). – P. 1322 -1331. – DOI: 10.1002/ijc.33696.
350. Tumor Accumulation and Off-Target Biodistribution of an Indocyanine-Green Fluorescent Nanotracer: An Ex Vivo Study on an Orthotopic Murine Model of Breast Cancer / M. Sevieri, L. Sitia, A. Bonizzi [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – № 22. – P. 1601. – DOI: 10.3390/ijms22041601.
351. Tyrväinen, T. Quality of life in the long-term survivors after totalgastrectomy for gastric carcinoma / T. Tyrväinen, J. Sand, H. Sintonen // *Journal of Surgical Oncology*. – 2008. – № 97. – P. 121-124. – DOI: 10.1002/jso.20925.
352. Uozaki, H. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma – viral carcinogenesis through epigenetic mechanisms / H. Uozaki, M. Fukayama // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2008. – № 1 (3). – P. 198-216.
353. Updates on global epidemiology, risk and prognostic factors of gastric cancer / W. J. Yang, H. P. Zhao, Y. Yu [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2023. – № 29(16). – P. 2452-2468. – DOI: 10.3748/wjg.v29.i16.2452.
354. Use of a segment of transverse colon as a gastric substitute after total gastrectomy: An audit of 18 patients / Y. Kodera, Y. Yamamura, Y. Kanemitsu [et al.] // *Gastric Cancer*. – 2001. – № 4. – P. 60-65.
355. Van Boxel, G. I. Robotic-assisted gastrectomy for gastric cancer: A European perspective / G. I. Van Boxel, J. P. Ruurda, R. Van Hillegersberg // *Gastric Cancer*. – 2019. – № 22. – P. 909-919. – DOI: 10.1007/s10120-019-00979-z.

356. Wang, Z. Comparison of short outcomes between laparoscopic and experienced robotic gastrectomy: a meta-analysis and systematic review / Z. Wang, Y. Wang, Y. Liu // J. Minim. Access Surg. – 2017. – № 13. – P. 1. – DOI: 10.4103/0972-9941.182653.
357. Whole-genome sequencing and comprehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer / K. Wang, S. T. Yuen, J. Xu [et al.] // Nature Genetics. – 2014. – Vol. 46. – № 6. – P. 573-582.
358. Winer, B. J. Statistical principles in experimental / B. J. Winer, D. R. Brown, K. M. Michels. – New York : Mcgraw-hill, 1971. – Vol. 2. – 596 p.
359. Winer, B. J. Statistical principles in experimental design / B. J. Winer, D. R. Brown, K. M. Michels. – 3rd ed. – New York : McGraw-Hill, 1991.
360. Wong, J. H. Lymphatic drainage of skin to a sentinel lymph node in a feline model / J. H. Wong, L. A. Cagle, D. L. Morton // Ann. Surg. – 1991. – № 214. – P. 637-641. – DOI: 10.1097/00000658-199111000-00015.
361. Xiong, B. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis of short outcomes / B. Xiong, L. Ma, C. Zhang // Surg. Oncol. – 2012. – № 21. – P. 274-280. – DOI: 10.1016/j.suronc.2012.05.004.
362. Yoon, B. W. The oncologic safety and accuracy of indocyanine green fluorescent dye marking in securing the proximal resection margin during totally laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer: a retrospective comparative study / B. W. Yoon, W. Y. Lee // World J. Surg. Oncol. – 2022. – № 1 (20). – P. 26. – DOI: 10.1186/s12957-022-02494-5.
363. Zhang, Y. Severe gastritis secondary to Epstein-Barr viral infection. Unusual presentation of infectious mononucleosis and associated diffuse lymphoid hyperplasia in gastric mucosa / Y. Zhang, R. Molot // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2003. – № 4 (127). – P. 478-480. – DOI: 10.1043/0003-9985(2003)127.
364. Zherlov, G. New type of jejunal interposition method after gastrectomy / G. Zherlov, A. Koshel, Y. Orlova // World Journal of Surgery. – 2006. – № 30. – P. 1475-1480. – DOI: 10.1007/s00268-005-7980-0.

[illegible]

Продолжение Таблицы А.1

[illegible]

Таблица А.2 – Описательная статистика клинических характеристик подвыборки пациентов по группам с открытым и малоинвазивным доступом (из рассмотрения исключены ECOG3, проксимальная треть, G4)

[illegible]

Продолжение Таблицы А.2

[illegible]

Таблица А.3 – Вероятностные оценки характеристик пациентов для открытого и МИ доступа

Характеристика		Предельное значение вероятности быть в МИ группе	Ст. ошибка	z-статистика	p-value	95%-й ДИ
Пол	Мужчины	Ref				
	Женщины	-0,038	0,071	-0,53	0,596	[-0,178; 0,102]
Возрастная группа	до 60 лет	0,004	0,127	0,03	0,972	[-0,245; 0,254]
	от 60 до 74 лет	0,053	0,103	0,52	0,603	[-0,149; 0,257]
Классификация	ASA I	Ref,				
	ASA II	-0,173*	0,095	-1,83	0,068	[-0,360; 0,012]
	ASA III	-0,076	0,111	-0,69	0,492	[-0,296; 0,142]
Шкала	ECOG 0	Ref				
	ECOG 1	-0,148*	0,087	-1,69	0,091	[-0,320; 0,023]
	ECOG 2	-0,182	0,112	-1,63	0,104	[-0,402; 0,037]
Локализация опухоли	КЭР	Ref				
	Дистальная треть	0,258***	0,093	2,75	0,006	[0,074; 0,442]
	Средняя треть	0,132	0,089	1,48	0,14	[-0,043; 0,309]
	Проксимальная треть					
	Тотальное поражение	0,152	0,167	0,91	0,361	[-0,174; 0,479]
Гистологическое строение опухоли	Перстневидные отростки	Ref				
	G1	0,089	0,114	0,78	0,438	[-0,136; 0,314]
	G2	0,135	0,096	1,4	0,161	[-0,053; 0,325]
	G3	0,077	0,082	0,94	0,347	[-0,084; 0,239]
	G4	NA				
Глубина инвазии	T1	Ref				
	T2	0,020	0,099	0,2	0,841	[-0,175; 0,215]
	T3	0,009	0,106	0,09	0,929	[-0,199; 0,218]
	T4		0,127	-0,3	0,761	[-0,289; 0,211]
Осложнения	Стеноз	0,057	0,132	0,43	0,667	[-0,202; 0,317]
	Дисфагия	0,003	0,169	0,02	0,983	[-0,328; 0,336]
	Кровотечение	-0,479***	0,179	-2,67	0,008	[-0,831; -0,127]
	Операции на брюшной полости в анамнезе	0,025	0,079	0,32	0,752	[-0,130; 0,181]
Регионарные лимфатические узлы	cN0	Ref				
	cN+	0,042	0,125	0,34	0,733	[-0,203; 0,288]
	НПХТ	0,078	0,120	0,65	0,516	[-0,158; 0,314]

Примечание: Все результаты получены с помощью регрессионной логистической модели оценки вероятности попадания в группу с малоинвазивным доступом; Ref. – референсная группа (категория в исследуемой характеристике) сравнения; *** – статистическая значимость на уровне 1%; ** – статистическая значимость на уровне 5%; * – статистическая значимость на уровне 10%. N = 162. Pseudo R2 = 0,161. Хи-квадрат = 31,18

Таблица А.4 – Оценки вероятности выполнения операций с открытым, ЛС и роботическим доступом в зависимости от различных клинических характеристик

Характеристики	Предельное значение вероятности, коэффициент (p-value)		
	Открытый доступ	Лапароскопический доступ	Роботический доступ
1	2	3	4
Пол:			
– женщины	Ref		
– мужчины	0,055 (0,445)	-0,009 (0,895)	-0,046 (0,263)
Возрастная группа:			
– до 60 лет	-0,040 (0,745)	-0,025 (0,825)	0,065 (0,351)
– 60-74 лет	-0,061 (0,542)	0,068 (0,459)	-0,007 (0,904)
– от 75 лет и старше	Ref		
ASA:			
– ASA I	Ref		
– ASA II	0,121 (0,184)	-0,164** (0,045)	0,043 (0,387)
– ASA III	0,042 (0,702)	-0,046 (0,651)	0,005 (0,933)
ECOG:			
– ECOG 1	Ref		
– ECOG 2	0,154 (0,954)	-0,074 (0,720)	-0,080 (0,977)
– ECOG 3	0,110 (0,974)	0,039 (0,873)	-0,149 (0,966)
Локализация опухоли:			
– КЭР	Ref		
– дистальная треть	-0,288(0,911)		
– средняя треть	-0,160(0,950)	0,173**(0,045)	0,115(0,965)
– проксимальная треть	NA	0,123(0,131)	0,037(0,989)
– тотальное поражение	0,011(0,997)	-0,090(0,175)	0,079(0,976)
Гистологическое строение опухоли:			
– перстневидные отростки	Ref		
– G1	-0,097 (0,953)	0,085 (0,738)	0,012 (0,995)
– G2	-0,136(0,981)	0,247(0,102)	-0,111
– G3	-0,079(0,977)	0,120(0,146)	-0,041
Глубина инвазии:			
– T1	Ref		
– T2	-0,001 (0,991)	-0,082 (0,396)	0,083** (0,044)
– T3	0,012 (0,911)	-0,151 (0,115)	0,139*** (0,009)
– T4	0,044 (0,857)	-0,020 (0,879)	-0,024 (0,908)

Продолжение Таблицы А.4

1	2	3	4
Осложнения			
– стеноз	0,307(0,995)	0,168(0,993)	-0,474(0,995)
– дисфагия	-0,816(0,992)	-0,382(0,989)	1,198(0,991)
– кровотечение	0,301 (0,889)	-0,220*** (0,000)	-0,081 (0,970)
– операции на брюшной полости в анамнезе	-0,070 (0,370)	0,023 (0,745)	0,047 (0,343)
Регионарные лимфатические узлы:			
– cN0	Ref		
– cN+	-0,025(0,837)	0,035 (0,753)	-0,010 (0,906)
– НПХТ	-0,100(0,402)	0,084 (0,419)	0,016 (0,826)
Общее качество модели:			
– N	162		
– chi2	75,08		
– p-value	0,002		
– Pseudo R2	0,305		
Примечание: Ref. - референсная группа (категория в исследуемой характеристике) сравнения; *** – статистическая значимость на уровне 1%; ** – статистическая значимость на уровне 5%; * – статистическая значимость на уровне 10%			

Таблица А.5 – Описательная статистика непосредственных результатов операции выборки пациентов (из рассмотрения исключены ECOG3, проксимальная треть, G4), N (%)

Характеристики	Открытый доступ		МИИ доступ		Выборка		p-value	Открытый доступ		ЛС доступ		РА доступ		p-value
	n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%	
Осложнения по Clavien-Dindo														
– I–V степени	25	(21,6%)	9	(19,6%)	34	(21,0%)	0,780	25	(21,6%)	9	(26,5%)	0	(0,00%)	0,148
– I-II степени	13	(11,2%)	4	(8,7%)	17	(10,5%)	0,638	13	(11,2%)	4	(11,8%)	0	(0,00%)	0,466
– III–V степени	11	(9,5%)	5	(10,9%)	16	(9,9%)	0,79	11	(9,5%)	5	(14,7%)	0	(0,00%)	0,329
Положительный край резекции	9	(7,8%)	1	(2,2%)	10	(6,2%)	0,183	9	(7,8%)	1	(2,9%)	0	(0,00%)	0,386
Повторная операция	11	(9,5%)	2	(4,3%)	13	(8,0%)	0,278	11	(9,5%)	2	(5,9%)	0	(0,00%)	0,451
Удалено ЛУ, шт,	20,7		23,6		21,5		0,055 ^{а)}	20,7		24,0		21,0		0,072
Перстневидно-клеточный рак	35	(30,2%)	14	(30,4%)	49	(30,2%)	0,974	35	(30,2%)	9	(26,5%)	5	(41,7%)	0,615
Рецидив или прогрессия	25	(21,3%)	12	(25,0%)	36	(22,4%)	0,677	25	(21,3%)	10	(29,2%)	2	(12,5%)	0,568
Боль	39	(34%)	13	(28,6%)	52	(32,4%)	0,655	39	(34,0%)	12	(35,7%)	2	(14,3%)	0,555
Дисфагия	37	(32,1%)	9	(19,0%)	46	(28,4%)	0,262	37	(32,1%)	7	(21,4%)	2	(14,3%)	0,503
Потеря веса	9	(7,5%)	7	(14,3%)	15	(9,5%)	0,372	9	(7,5%)	5	(14,3%)	2	(14,3%)	0,671
Слабость	39	(34%)	15	(33,3%)	55	(33,8%)	0,959	39	(34,0%)	7	(21,4%)	7	(57,1%)	0,264
Госпитализация, дней	16,7		16,0		16,5		0,501 ^{а)}	16,7		16,6		14,3		0,464
Операция, мин,	252,1		278,3		259,5		0,060 ^{а)}	252,1		291,3		241,3		0,031
Потеря крови, мл	255,1		182,8		232,0		0,000 ^{а)}	255,1		192,7		161,0		0,000
Наблюдений	116		46		162			116		34		12		

Примечание: а) в случае сравнения возраста по двум подгруппам (малоинвазивного и открытого доступа) приведена t-статистика Стьюдента и соответствующее p-value; в случае сравнения возраста по трем подгруппам (лапароскопического, роботического и открытого доступа) приведена статистика хи-квадрат для ANOVA и соответствующее p-value

Таблица А.6 – Вероятностные оценки непосредственных исходов лечения

Исходы лечения	Модели множественной регрессии для лапароскопического и роботического доступа									
	МИ	p-value	N	R2	ЛС	p-value	РА	p-value	N	R2
Осложнения по Clavien-Dindo										
– I–V степени	-0,055	(0,422)	162	0,194	0,001	(0,992)	NA		150	0,195
– I-II степени	-0,015	(0,805)	152	0,239	0,011	(0,871)	NA		142	0,239
– III–V степени	-0,008	(0,862)	162	0,229	0,019	(0,790)	NA		150	0,233
Положительный край резекции	-0,109	(0,116)	145	0,224	-0,061	(0,157)	NA		133	0,218
Повторная операция	-0,068	(0,230)	162	0,212	-0,041	(0,399)	NA		150	0,206
Количество удаленных лимфатических узлов	2,882*	(0,052)	162	0,143	3,850**	(0,020)	-0,037	(0,988)	162	0,148
Перстневидно-клеточный рак	0,027	(0,659)	162	0,577	0,058	(0,397)	-0,059	(0,531)	162	0,583
Летальный исход					0,037	(0,719)	0,422	(0,158)	58	0,239
Рецидив или прогрессия	0,044	(0,659)	94	0,169	0,113	(0,324)	-0,137	(0,244)	94	0,19
Слабость	0,007	(0,963)	73	0,257	-0,0143	(0,938)	0,0542	(0,819)	73	0,258
Потеря веса	NA						NA			
Расстройство желудка	-0,180	(0,231)	64	0,331	-0,091	(0,586)	-0,273*	(0,037)	64	0,344
Боль	-0,083	(0,586)	73	0,12	0,041	(0,815)	-0,269**	(0,030)	73	0,148
Длительность госпитализации, дней	-1,015	(0,407)	162	0,109	-0,665	(0,626)	-2,07	(0,343)	162	0,001
Длительность операции, мин,	35,68**	(0,011)	162	0,165	46,49***	(0,003)	3,093	(0,900)	162	0,175
Потеря крови, мл	-51,04***	(0,000)	100	0,272	-46,17**	(0,024)	-62,86**	(0,032)	100	0,265

Примечание: Ref. -- референсная группа (категория в исследуемой характеристике) сравнения; *** – статистическая значимость на уровне 1%; ** – статистическая значимость на уровне 5%; * статистическая значимость на уровне 10%. Каждая характеристика является зависимой переменной в модели множественной регрессии. Используется модель множественной логистической регрессии для бинарных характеристик, множественные МНК модели для непрерывных характеристик. Все модели включают контрольные переменные: пол, возрастная группа, ECOG, ASA, локализацию опухоли, морфологическое строение опухоли, глубину инвазии, осложнения в виде стеноза, дисфагии, кровотечения, наличия операций на брюшной полости, наличие регионарных лимфоузлов. В таблице представлены общие показатели модели - коэффициент детерминации R2, хи квадрат или статистика Фишера для тестов на общее качество модели и соответствующее p-value, общее количество наблюдений при оценке регрессии N, предельные эффекты вероятности и их стандартные ошибки

Таблица А.7 – Статистики распределения наблюдений во времени для оценки выживаемости

<i>Статистики</i>	<i>Вся выборка</i>	<i>Открытый доступ</i>	<i>МИ доступ</i>	<i>ЛС доступ</i>	<i>РА доступ</i>
Количество наблюдений	109	79	30	23	7
Time at risk	3552	2594	958	688	270
Среднее количество месяцев с момента операции до летального исхода (минимум, медиана, максимум)	32,6 (1, 31, 64)	32,8 (2, 31, 64)	31,9 (1, 24,5, 63)	29,9 (1, 23, 62)	38,6 (13,53,63)
Количество (%) летальных исходов за весь рассматриваемый период	33 (30,3%)	23 (29,1%)	10 (33,3%)	9 (39,1%)	1 (14,3%)
Incidence rate (Частота возникновения)	0,0093	0,0089	0,0104	0,0131	0,0037

Таблица А.8 – Статистики распределения наблюдений во времени для оценки безрецидивной выживаемости

<i>Статистики</i>	<i>Вся выборка</i>	<i>Открытый доступ</i>	<i>МИ доступ</i>	<i>ЛС доступ</i>	<i>РА доступ</i>
Количество наблюдений	95	70	25	18	7
Time at risk	3010	2183	827	580	247
Среднее количество месяцев с момента операции до летального исхода (минимум, медиана, максимум)	31,7 (3, 29, 64)	31,2 (3, 28,5, 64)	33,1 (5, 33, 63)	32,2 (5, 28,5, 60)	35,3 (7, 51, 63)
Количество (%) летальных исходов за весь рассматриваемый период	22 (23,2%)	17 (24 3%)	5 (20,0%)	4 (22,2%)	1 (14,3%)
Incidence rate (Частота возникновения)	0,0073	0,0078	0,0060	0,0069	0,0040

Таблица А.9 – Тесты на равенство функций выживаемости и функций безрецидивной выживаемости по группам респондентов с различными доступами

	Гипотеза: открытый и малоинвазивный доступ имеют равные функции	Гипотеза: открытый, ЛС и роботический доступы имеют равные функции
Функция выживаемости	Нет оснований отклонить гипотезу, $\chi^2(1) = 0,04$, p-value = 0,836	Нет оснований отклонить гипотезу, $\chi^2(1) = 0,37$, p-value = 0,542
Функция безрецидивной выживаемости	Нет оснований отклонить гипотезу, $\chi^2(2) = 1,73$, p-value = 0,422	Нет оснований отклонить гипотезу, $\chi^2(2) = 0,50$, p-value = 0,778

[illegible]

Таблица Б.2 – Описательная статистика клинических характеристик контрольной и исследуемой групп

Характеристики	без ICG		ICG		Выборка		p-value
	N	%	N	%	N	%	
Пол:							
– Мужчины	79	55,2	16	61,5	95	56,2	0,552
– Женщины	64	44,8	10	38,5	74	43,8	
Средний возраст, лет а)	64,1		64,7		64,2		0,775
Возрастная группа:							
– до 60 лет	39	27,3	7	26,9	46	27,2	0,252
– от 60 до 74 лет	80	55,9	17	65,4	97	57,4	
– 75 лет и старше	24	16,8	2	7,7	26	15,4	
Классификация:							
– ASA I	41	28,7	10	38,5	51	30,2	0,474
– ASA II	61	42,7	8	30,8	69	40,8	
– ASA III	41	28,7	8	30,8	49	29	
Шкала:							
– ECOG 0	41	28,7	12	46,2	53	31,4	0,159
– ECOG 1	69	48,3	11	42,3	80	47,3	
– ECOG 2	33	23,1	3	11,5	36	21,3	
Локализация опухоли:							
– КЭР	16	11,2	1	3,8	17	10,1	0,802
– дистальная треть	61	42,7	13	50	74	43,8	
– средняя треть	52	36,4	9	34,6	61	36,1	
– проксимальная треть	6	4,2	1	3,8	7	4,1	
– тотальное поражение	8	5,6	2	7,7	10	5,9	
Гистологическое строение опухоли:							
– перстневидные отростки	40	28	10	38,5	50	29,6	0,534
– G1	16	11,2	4	15,4	20	11,8	
– G2	36	25,2	4	15,4	40	23,7	
– G3	51	35,7	8	30,8	59	34,9	
Глубина инвазии:							
– T1	29	20,3	7	26,9	36	21,3	0,668
– T2	56	39,2	9	34,6	65	38,5	
– T3	37	25,9	8	30,8	45	26,6	
– T4	21	14,7	2	7,7	23	13,6	
Осложнения:							
– стеноз	23	16,1	1	3,8	24	14,2	0,1
– дисфагия	12	8,4	1	3,8	13	7,7	0,424
– кровотечение	25	17,5	3	11,5	28	16,6	0,453
– операции на брюшной полости в анамнезе	33	23,1	8	30,8	41	24,3	0,400
Регионарные лимфатические узлы:							
– узлы=cN0	116	81,1	22	84,6	138	81,7	0,672
– узлы=cN+	27	18,9	4	15,4	31	18,3	
Неoadьювантная полихимиотерапия	20	14,0	7	26,9	27	16	0,098
ИТОГО наблюдений	143		26		169		

Примечание: а) – в случае сравнения возраста по двум подгруппам приведена t-статистика Стьюдента и соответствующее p-value

Таблица Б.3 – Вероятностные оценки характеристик пациентов группы с ICG

<i>Характеристики</i>		<i>Предельное значение</i>		<i>Станд, ошибка</i>	<i>z-стат</i>	<i>p-value</i>
Пол	Мужчины	Ref				
	Женщины	-0,020		0,056	-0,35	0,723
Возрастная группа	до 60 лет	0,004		0,117	0,04	0,970
	от 60 до 74 лет	0,103		0,098	1,05	0,294
	от 75 лет	Ref				
Классификация	ASA I	Ref				
	ASA II	-0,072		0,074	-0,98	0,326
	ASA III	0,012		0,092	0,13	0,898
Шкала	ECOG 0	Ref				
	ECOG 1	-0,094		0,074	-1,27	0,205
	ECOG 2	-0,145	*	0,081	-1,80	0,072
Локализация опухоли	КЭР	Ref				
	Дистальная треть	0,146	*	0,080	1,81	0,070
	Средняя треть	0,058		0,071	0,82	0,414
	Проксимальная треть	0,106		0,160	0,66	0,510
	Тотальное поражение	0,086		0,123	0,70	0,485
Гистологическое строение опухоли	Перстневидные отростки	Ref				
	G1	0,001		0,112	0,01	0,991
	G2	-0,131	*	0,074	-1,79	0,074
	G3	-0,092		0,075	-1,23	0,219
Глубина инвазии	T1	Ref				
	T2	-0,027		0,072	-0,37	0,710
	T3	0,064		0,091	0,71	0,479
	T4	0,016		0,120	0,14	0,892
Осложнения	Стеноз	-0,235		0,194	-1,21	0,225
	Дисфагия	0,170		0,201	0,85	0,398
	Кровотечение	-0,017		0,081	-0,21	0,835
	Операции на брюшной полости в анамнезе	0,023		0,062	0,37	0,713
Регионарные лимфатические узлы	узлы=cN0	Ref				
	узлы=cN+	-0,147	**	0,057	-2,59	0,010
	НПХТ	0,261	***	0,091	2,86	0,004
	N	169				
	Pseudo R2	0,166				
	хи-квадрат	24,07				
	p-value	0,399				

Примечание: *** – статистическая значимость на уровне 1%; ** – статистическая значимость на уровне 5%; * – статистическая значимость на уровне 10%; Ref. – референсная группа (категория в исследуемой характеристике) сравнения

Таблица Б.4 – Оценки различий непосредственных результатов операции между двумя группами пациентов (с и без ICG)

Результаты операции	Оценка различий между группами с ICG и без ICG ^{a)}			Характеристики общего качества моделей	
	ICG	p-value	N	R2	p-value
Осложнения I–V степени по Clavien-Dindo	0,063	0,422	169	0,175	0,143
Малые осложнения(I–II степени) по Clavien-Dindo	0,039	0,617	152	0,241	0,221
Значимые осложнения (III–V степени) по Clavien-Dindo	0,033	0,591	169	0,219	0,393
Положительный край резекции	-0,034	0,631	145	0,179	0,906
Повторная операция	-0,055	0,459	162	0,201	0,698
Количество удаленных лимфатических узлов	4,839***	0,006	169	0,159***	0,001
Летальный исход	0,216**	0,038	69	0,292	0,807
Длительность госпитализации, дней	-1,5	0,274	169	0,032	0,109
Длительность операции, мин,	28,0*	0,089	169	0,142***	0,003
Потеря крови, мл	-59,0**	0,015	105	0,225***	0,003
Примечание: *** статистическая значимость на уровне 1% (p-value < 0,01); ** статистическая значимость на уровне 5% (p-value < 0,05); * статистическая значимость на уровне 10% (p-value < 0,10); ^{a)} Представлен коэффициент (p-value) при бинарной переменной, характеризующий принадлежность пациента одной из двух групп: с ICG и без ICG. Коэффициент множественной регрессии является оценкой средних различий представленной характеристики. Все модели включают контрольные переменные: пол, возрастная группа, ECOG, ASA, локализацию опухоли, морфологическое строение опухоли, глубину инвазии, осложнения в виде стеноза, дисфагии, кровотечения, наличия операций на брюшной полости, наличие регионарных лимфоузлов					

Таблица Б.5 – Вероятностные оценки непосредственных результатов операции для двух групп пациентов (с и без ICG)

Результаты операции	Оценки результатов для групп и их ДИ ^{а)}						Характеристики общего качества моделей	
	без ICG	95%-й ДИ		с ICG	95%-й ДИ		R2	p-value
Осложнения по Clavien-Dindo								
– I–V степени	0,197	0,138	0,256	0,264	0,104	0,424	0,175	0,143
– I–II степени	0,107	0,061	0,154	0,149	-0,017	0,315	0,241	0,221
– III–V степени	0,095	0,051	0,139	0,131	0,002	0,261	0,219	0,393
Положительный край резекции	0,074	0,029	0,118	0,044	-0,044	0,132	0,179	0,906
Повторная операция	0,087	0,043	0,132	0,042	-0,038	0,122	0,201	0,698
Удаленные ЛУ, шт	20,9	19,6	22,2	25,7	22,6	28,8	0,159	0,001
Летальный исход	0,047	-	0,094	0,396	0,121	0,672	0,292	0,807
Длительность госпитализации, дней	16,7	15,6	17,8	15,2	12,6	17,7	0,032	0,109
Длительность операции, мин	255,7	243,5	267,9	283,7	254,1	313,3	0,142	0,003
Потеря крови, мл	240,2	224,1	256,2	181,1	137,7	224,6	0,225	0,003
Примечание: ^{а)} Представлены предельные эффекты и их доверительные интервалы для результата операции для каждой из двух групп: с ICG и без ICG. Коэффициенты множественной регрессии являются оценками средних показателей результатов лечения. Все модели включают контрольные переменные: пол, возрастная группа, ECOG, ASA, локализацию опухоли, морфологическое строение опухоли, глубину инвазии, осложнения в виде стеноза, дисфагии, кровотечения, наличия операций на брюшной полости, наличие регионарных лимфоузлов								

Таблица Б.6 – Статистики распределения наблюдений во времени для оценки выживаемости

Статистики	Вся выборка	Пациенты без ICG	Пациенты с ICG
Количество наблюдений	113	96	17
Time at risk	3583	3127	456
Среднее количество месяцев с момента операции до летального исхода (минимум, медиана, максимум)	31,7 (1, 27, 64)	32,6 (1, 31,5, 64)	26,8 (2, 20, 63)
Количество (%) летальных исходов за весь рассматриваемый период	34 (30,1%)	30 (31,3%)	4 (23,5%)
Incidence rate (Частота возникновения)	0,0095	0,0096	0,0088

Таблица Б.7 – Статистики распределения наблюдений во времени для оценки безрецидивной выживаемости

<i>Статистики</i>	<i>Вся выборка</i>	<i>Пациенты без ICG</i>	<i>Пациенты с ICG</i>
Количество наблюдений	98	83	15
Time at risk	3031	2625	406
Среднее количество месяцев с момента операции до летального исхода (минимум, медиана, максимум)	30,9 (2, 26, 64)	31,6 (2, 31, 64)	27,1 (5, 21, 63)
Количество (%) летальных исходов за весь рассматриваемый период	21 (21,4%)	19 (22,9%)	2 (13,3%)
Incidence rate (Частота возникновения)	0,0069	0,0072	0,0049

Таблица Б.8 – Тесты на равенство функций выживаемости и функций безрецидивной выживаемости по группам респондентов с ICG и без ICG

	Гипотеза: контрольная и исследуемая группы имеют равные функции
Функция выживаемости	Нет оснований отклонить гипотезу, $\chi^2(1) = 0,02$, p-value = 0,876
Функция безрецидивной выживаемости	Нет оснований отклонить гипотезу, $\chi^2(2) = 0,27$, p-value = 0,602

[illegible]

Таблица В.2 – Описательная статистика клинических характеристик контрольной и исследуемой групп

[illegible]

Таблица В.3 – Вероятностные оценки характеристик пациентов группы с реконструкцией и без реконструкции

<i>Характеристики</i>		<i>Предельное значение</i>		<i>Станд, ошибка</i>	<i>z-стат</i>	<i>p-value</i>
Пол	Мужчины	Ref				
	Женщины	-0,064		0,634	-0,327	0,199
Возрастная группа	до 60 лет	Ref				
	от 60 до 74 лет	0,062		0,601	-0,171	0,296
	от 75 лет	0,354	*	0,083	-0,046	0,753
Классификация	ASA I	Ref				
	ASA II	-0,160		0,191	-0,399	0,080
	ASA III	-0,054		0,673	-0,305	0,197
Шкала	ECOG 0	Ref				
	ECOG 1	-0,249	*	0,060	-0,508	0,011
	ECOG 2	-0,195		0,236	-0,518	0,128
Локализация опухоли	КЭР	Ref				
	Дистальная треть	-0,469	***	0,009	-0,818	-0,120
	Средняя треть	-0,475	***	0,000	-0,709	-0,240
	Проксимальная треть	0,161		0,480	-0,286	0,608
Гистологическое строение опухоли	Перстневидные отростки	Ref				
	G1	-0,099		0,523	-0,404	0,206
	G2	0,018		0,919	-0,329	0,366
	G3	0,053		0,695	-0,214	0,320
Глубина инвазии	T1	Ref				
	T2	0,172		0,261	-0,128	0,473
	T3	0,106		0,517	-0,215	0,426
	T4	-0,109		0,518	-0,440	0,222
Осложнения	Стеноз	NE				
	Дисфагия	NE				
	Кровотечение	-0,074		0,540	-0,310	0,162
	Операции на брюшной полости в анамнезе	-0,069		0,555	-0,296	0,159
Регионарные лимфатические узлы	узлы=cN0	Ref				
	узлы=cN+	-0,153		0,266	-0,423	0,117
	НПХТ	0,237		0,233	-0,152	0,626
	N	70				
	Pseudo R2	0,462				
	хи-квадрат	38,75				
	p-value	0,011				

Примечание: *** – статистическая значимость на уровне 1%; ** – статистическая значимость на уровне 5%; * – статистическая значимость на уровне 10%; Ref. – референсная группа (категория в исследуемой характеристике) сравнения; NE (not estimable) значения параметров не могут быть оценены

Таблица В.4 – Распределение отдаленных результатов операции для двух групп пациентов

Характеристика	Без реконструкции		С реконструкцией		Оценка различий	
	N	Среднее	N	Среднее	Chi2	p-value
Рецидив	35	26%	11	0%	3,52*	0,061
Слабость	18	39%	10	30%	0,22	0,638
Потеря веса	18	11%	10	30%	1,56	0,211
Диспепсия	18	50%	10	0%	7,36***	0,007
Боль	18	39%	10	30%	0,22	0,638

Примечание: *** – статистическая значимость на уровне 1% (p-value < 0,01); ** – статистическая значимость на уровне 5% (p-value < 0,05); * статистическая значимость на уровне 10% (p-value < 0,10)

Таблица В.5 – Вероятностные оценки отдаленных результатов операции для двух групп пациентов

Отдаленная характеристика лечения	Оценки множественных регрессионных моделей					
	Различия между группами	p-value	Вероятность для группы без реконструкции	95%-й ДИ	Вероятность для группы с реконструкцией	95%-й ДИ
Рецидив или прогрессия	NA	NA	0,257	[0,12; 0,39]	NA	
Слабость	0,036	0,841	0,344	[0,14; 0,55]	0,380	[0,10; 0,66]
Потеря веса	0,071	0,708	0,146	[-0,05; 0,34]	0,218	[-0,05; 0,48]
Дисфагия	NA	NA	0,500	[0,27; 0,73]	NA	
Боль	-0,046	0,796	0,372	[0,17; 0,58]	0,326	[0,04; 0,61]

Примечание: ^{a)} Представлены предельные эффекты и их доверительные интервалы для результата операции для каждой из двух групп: с ICG и без ICG. Коэффициенты множественной регрессии являются оценками средних показателей результатов лечения. Все модели включают контрольные переменные: пол, возрастная группа, ECOG, ASA, локализацию опухоли, морфологическое строение опухоли, глубину инвазии, осложнения в виде стеноза, дисфагии, кровотечения, наличия операций на брюшной полости, наличие регионарных лимфоузлов

Таблица В.6 – Статистики распределения наблюдений во времени для оценки выживаемости

<i>Статистики</i>	<i>Вся выборка</i>	<i>Пациенты без реконструкции</i>	<i>Пациенты с реконструкцией</i>
Количество наблюдений	117	106	11
Time at risk	3 696	3 561	135
Среднее количество месяцев с момента операции до летального исхода (минимум, медиана, максимум)	31,6 (1, 27, 64)	29,0 (1, 33, 64)	12,3 (4, 8, 54)
Количество (%) летальных исходов за весь рассматриваемый период	38 (32,5%)	37 (34,9%)	1 (9,1%)
Incidence rate (Частота возникновения)	0,010	0,010	0,007

Таблица В.7 – Статистики распределения наблюдений во времени для оценки безрецидивной выживаемости

<i>Статистики</i>	<i>Вся выборка</i>	<i>Пациенты без реконструкции</i>	<i>Пациенты с реконструкцией</i>
Количество наблюдений	101	91	10
Time at risk	3 108	2 996	112
Среднее количество месяцев с момента операции до летального исхода (минимум, медиана, максимум)	30,7 (2, 24, 64)	32,9 (4, 32, 64)	11,2 (2, 6,5, 53)
Количество (%) летальных исходов за весь рассматриваемый период	22 (21,8%)	22 (24,2%)	0 (0,0%)
Incidence rate (Частота возникновения)	0,0079	0,0089	0,0000

Таблица В.8 – Тесты на равенство функций выживаемости и функций безрецидивной выживаемости по группам с реконструкцией и без

	Гипотеза: контрольная и исследуемая группы имеют равные функции
Функция выживаемости	Нет оснований отклонить гипотезу, $\chi^2(1) = 0,63$, $p\text{-value} = 0,428$
Функция безрецидивной выживаемости	Нет оснований отклонить гипотезу, $\chi^2(2) = 0,82$, $p\text{-value} = 0,357$

Характеристика	Без сохранения		С сохранением		Вся выборка		p-value
	N	%	N	%	N	%	
Пол:							
– мужчины	92	56,8	10	62,5	102	57,3	0,660
– женщины	70	43,2	6	37,5	76	42,7	
Средний возраст, лет а)	63,8		67,8		64,1		0,156а)
Возрастная группа:							
– до 60 лет	48	29,6	1	6,3	49	27,5	0,146
– от 60 до 74 лет	91	56,2	11	68,8	102	57,3	
– 75 лет и старше	23	14,2	4	25,0	27	15,2	
Классификация:							
– ASA I	53	32,7	0	0,0	53	29,8	0,000
– ASA II	72	44,4	1	6,3	73	41,0	
– ASA III	37	22,8	15	93,8	52	29,2	
Шкала:							
– ECOG 0	49	30,2	5	31,3	54	30,3	0,916
– ECOG 1	74	45,7	8	50,0	82	46,1	
– ECOG 2	35	21,6	3	18,8	38	21,3	
– ECOG 3	4	2,5	0	0,0	4	2,2	
Локализация опухоли:							
– КЭР	17	10,5	2	12,5	19	10,7	0,883
– дистальная треть	67	41,4	8	50,0	75	42,1	
– средняя треть	62	38,3	5	31,3	67	37,6	
– треть	7	4,3	0	0,0	7	3,9	
– проксимальная треть	9	5,6	1	6,3	10	5,6	
Гистологическое строение опухоли:							
– перстневидные отростки	47	29,0	4	25,0	51	28,7	0,799
– G1	17	10,5	3	18,8	20	11,2	
– G2	38	23,5	3	18,8	41	23,0	
– G3	55	34,0	6	37,5	61	34,3	
– G4	5	3,1	0	0,0	5	2,8	
Глубина инвазии:							
– T1	36	22,2	1	6,3	37	20,8	0,324
– T2	58	35,8	9	56,3	67	37,6	
– T3	45	27,8	4	25,0	49	27,5	
– T4	23	14,2	2	12,5	25	14,0	
Осложнения:							
– стеноз	26	16,0	2	12,5	28	15,7	0,703
– дисфагия	16	9,9	0	0,0	16	9,0	0,188
– кровотечение	30	18,5	0	0,0	30	16,9	0,059
– операции на брюшной полости в анамнезе	37	22,8	7	43,8	44	24,7	0,064
Регионарные лимфатические узлы:							
– узлы = cN0	131	80,9	15	93,8	146	82,0	0,197
– узлы = cN+	31	19,1	1	6,3	32	18,0	
Неoadъювантная полихимиотерапия	27	16,7	1	6,3	28	15,7	0,271
ИТОГО наблюдений	162		16		178		

Примечание: а) - в случае сравнения возраста по двум подгруппам приведена t-статистика Стьюдента и соответствующее p-value

Примечание: *** – статистическая значимость на уровне 1%; ** – статистическая значимость на уровне 5%; * – статистическая значимость на уровне 10%; а) – в случае сравнения возраста по двум подгруппам приведена t-статистика Стьюдента и соответствующее p-value

Характеристика	Группа с ССЗ vs группа сравнения		Одномоментное vs этапное хирургическое вмешательство		Первоначальная операция: ССЗ vs Желудок	
	corr	p-value	corr	p-value	corr	p-value
Женщины	-0,033	0,662	0,423	0,103	0,600**	0,014
Возраст	0,107	0,156	0,137	0,613	0,068	0,801
Локализация опухоли:						
– КЭР	0,019	0,806	-0,048	0,861	-0,488*	0,055
– дистальная треть	0,050	0,507	0,378	0,149	0,516**	0,041
– средняя треть	-0,042	0,583	-0,493*	0,053	-0,313	0,237
– проксимальная треть	-0,064	0,399	NA	NA	NA	NA
– тотальное поражение	0,009	0,909	0,228	0,396	0,200	0,458
Гистологическое строение опухоли						
– перстневидные отростки	-0,025	0,737	-0,073	0,789	-0,149	0,582
– G1	0,075	0,321	-0,222	0,409	0,041	0,879
– G2	-0,032	0,672	0,424	0,102	0,372	0,156
– G3	0,021	0,777	-0,098	0,719	-0,200	0,458
– G4	-0,053	0,479	NA	NA	NA	NA
– глубина инвазии	0,029	0,699	0,170	0,529	-0,061	0,821
Осложнения						
– стеноз						
– операции на брюшной полости в анамнезе	-0,028 0,139*	0,712 0,065	0,333 -0,238	0,207 0,375	0,293 0,163	0,271 0,547
Регионарные лимфатические узлы cN+	-0,096	0,203	0,228	0,396	-0,333	0,207
НПХТ	-0,082	0,278	-0,293	0,271	-0,333	0,207
N	178		16		16	

Примечание: *** – статистическая значимость на уровне 1%; ** – статистическая значимость на уровне 5%; * – статистическая значимость на уровне 10%

Таблица Г.4 – Распределение пациентов с ССЗ по анастомозису

Характеристики	Анастомозис				Статистика
	Ручной		Механический		
	N	%	N	%	
Общее количество наблюдений	76	68	35	32	chi2=1,41, p-value=0,234
Контрольная группа	63	66	32	34	
Группа с ССЗ	13	81	3	19	
Среди пациентов с ССЗ:					
Одномоментные операции	6	86	1	14	chi2=0,16, p-value=0,687
Этапные операции	7	78	2	22	
Первично ССЗ	7	70	3	30	chi2=2,22, p-value=0,137
Первично желудок	6	100	0	0	

Таблица Г.5 – Распределение пациентов с ССЗ по лимфаденэктомии

Характеристики	Лимфаденектомия				Статистика
	D2		D1		
	N	%	N	%	
Общее количество наблюдений	100	90	11	10	chi2=0,14, p-value=0,708
Контрольная группа	86	91	9	9	
Группа с ССЗ	14	88	2	12	
Среди этапных пациентов:					
Одномоментные операции	7	100	0	0	chi2=1,78, p-value=0,182
Этапные операции	7	78	2	22	
Первично ССЗ	8	80	2	20	chi2=1,37, p-value=0,242
Первично желудок	6	100	0	0	

Таблица Г.6 – Статистики распределения наблюдений во времени для оценки выживаемости

<i>Статистики</i>	<i>Вся выборка</i>	<i>Контрольная группа</i>	<i>Пациенты с ССЗ</i>
Количество наблюдений	75	71	4
Time at risk	2590	2481	109
Среднее число месяцев с момента операции до летального исхода (минимум, медиана, максимум)	34,5 (2, 32, 64)	34,9 (2, 34, 64)	27,3 (13, 17, 62)
Количество (%) летальных исходов за весь рассматриваемый период	20 (26,7%)	19 (26,7%)	1 (25,3%)
Incidence rate (Частота возникновения)	0,0077	0,0077	0,0092

Таблица Г.7 – Статистики распределения наблюдений во времени для оценки безрецидивной выживаемости

<i>Статистики</i>	<i>Вся выборка</i>	<i>Контрольная группа</i>	<i>Пациенты с ССЗ</i>
Количество наблюдений	68	64	4
Time at risk	2252	2164	88
Среднее количество месяцев с момента операции до рецидива (минимум, медиана, максимум)	33,1 (4, 34, 63)	33,8 (4, 35, 63)	22 (10, 13, 52)
Количество рецидивов за весь рассматриваемый период (%)	61 (23,5%)	15 (23,4%)	1 (25,0%)
Incidence rate (Частота возникновения)	0,0071	0,0069	0,0114

Таблица Г.8 – Тесты на равенство функций выживаемости и безрецидивной выживаемости по группам респондентов с ССЗ и контрольной группы

	Гипотеза: контрольная и исследуемая группы имеют равные функции
Функция выживаемости	Нет оснований отклонить гипотезу, $\chi^2(1) = 0,63$, $p\text{-value} = 0,428$
Функция безрецидивной выживаемости	Нет оснований отклонить гипотезу, $\chi^2(2) = 0,82$, $p\text{-value} = 0,357$