

На правах рукописи

МТВРАЛАШВИЛИ ДМИТРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИСЕКЦИЯ В ПОДСЛИЗИСТОМ СЛОЕ
ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПРАВЫХ ОТДЕЛОВ
ОБОДОЧНОЙ КИШКИ**

14.01.17 – Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении "Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Чернышов Станислав Викторович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела онкопроктологии ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России

Официальные оппоненты:

Федоров Евгений Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник кафедры госпитальной хирургии №2 НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии Федерального бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Коржева Ирина Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры эндоскопии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___»_____2019 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.021.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 123423, Москва, ул. Саляма Адиля д.2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, на сайте <http://www.gnck.ru>

Автореферат разослан «___»_____2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета кандидат медицинских наук
Костарев Иван Васильевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования.

В настоящее время эндоскопическая диссекция в подслизистом слое (ESD) является методом выбора удаления доброкачественных и начальных форм злокачественных новообразований толстой кишки. По сравнению с эндоскопической резекцией слизистой (EMR), при которой удаление препаратов en-bloc возможно только при небольших новообразованиях, размерами менее 20-30 мм, ESD позволяет удалять единым блоком образования более 40 мм, а также в некоторых случаях, достигающие 100 мм.

Прецизионность вмешательства и уровень диссекции с возможностью создания негативной глубокой границы резекции делают ESD привлекательной альтернативой резекционным методам лечения при ранних формах колоректального рака (КРР).

Однако, несмотря на имеющиеся преимущества диссекции в подслизистом слое, этот метод сложен в исполнении, требует дорогостоящего оборудования и длительного периода обучения, что создает препятствия для его широкого распространения. Также, остается ряд нерешенных и труднореализуемых вопросов, один из которых – использование ESD при опухолях, расположенных в проксимальных отделах толстой кишки. Сложности заключаются в том, что: правые отделы располагаются на удалении от манипулятора эндоскопа, в связи с чем его эксплуатационные возможности ограничены; высокий риск перфорации в связи с меньшей толщиной кишечной стенки; сложно определить оптимальное положение пациента на операционном столе; слепая кишка расположена перпендикулярно эндоскопу, поэтому угол атаки трудно реализуем.

Кривая обучения методу ESD, особенности хирургического вмешательства на правой половине ободочной кишки – актуальные проблемы, которые пока не позволяют однозначно сформулировать хирургическую тактику и требуют дальнейшего изучения.

В связи с этим в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России с января 2017 по декабрь 2018 года проведено проспективное обсервационное исследование, направленное на изучение результатов выполнения эндоскопической диссекции в подслизистом слое при эпителиальных новообразованиях правой половины ободочной кишки.

Степень разработанности темы.

Удалению методом диссекции в подслизистом слое посвящены труды немногих отечественных и многих зарубежных авторов. Существенный вклад в изучение проблемы внесли М. Tada, Kim H., Belderbos T., Alberto Arezzo, Агапов, М.Ю. и др. Однако, удаление опухолей, расположенных в проксимальных отделах толстой кишки, в условиях российского здравоохранения изучены недостаточно. Сложности заключаются в том, что: правые отделы располагаются на удалении от манипулятора эндоскопа, в связи с чем его эксплуатационные возможности ограничены; возникает высокий риск перфорации в связи с меньшей толщиной кишечной стенки; сложно определить оптимальное положение пациента на операционном столе, плохо изучен вопрос кривой обучения методу диссекции в подслизистом слое. Все это пока не позволяет однозначно сформулировать хирургическую тактику и требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования.

Улучшение результатов лечения больных эпителиальными новообразованиями правой половины ободочной кишки.

Задачи исследования.

1. Определить чувствительность, специфичность и общую точность эндоскопических критериев для дифференцирования аденом и раннего рака ободочной кишки, в сравнении с патоморфологическим исследованием удаленных операционных препаратов.
2. Изучить непосредственные результаты эндоскопической диссекции в подслизистом слое в правых отделах ободочной кишки, факторы риска развития интра- и послеоперационных осложнений, а также факторы конверсии и отказа от диссекция в подслизистом слое.
3. Оценить кривую обучения эндоскопической диссекции в подслизистом слое в правых отделах ободочной кишки.
4. Определить факторы адекватности проведенного эндоскопического электрохирургического удаления аденом и аденокарцином в правых отделах ободочной кишки на основании окончательного патоморфологического исследования удаленных препаратов.

Научная новизна исследования.

В процессе исследования произведена комплексная оценка непосредственных результатов лечения пациентов с новообразованиями правой половины ободочной кишки при помощи метода эндоскопической диссекции в подслизистом слое.

Проведен анализ общей точности, чувствительности и специфичности различных методов визуализации и эндоскопического стадирования новообразований, которые позволяют с высокой точностью определить наличие злокачественного перерождения опухоли еще на дооперационном этапе.

Впервые показана и проанализирована кривая обучения методу эндоскопической диссекции в подслизистом слое в правых отделах ободочной кишки.

В процессе мультивариантного факторного анализа на репрезентативной выборке выявлены факторы риска конверсии в полостное вмешательство и факторы риска фрагментации операционного препарата.

Теоретическая и практическая значимость работы.

1. В процессе эндоскопического описания и стадирования новообразований следует использовать несколько классификаций, поскольку это позволяет с высокой точностью предсказать наличие скрытой малигнизации в аденомах. Общая точность классификации ямочного рисунка Kudo S. = 94,8 % (95% ДИ: 89,06-97,26). Общая точность метода оценки новообразований по Парижской классификации составила 94,08% (95% ДИ: 89,06% - 97,26. Общая точность эндоскопической классификации Sano Y. в выявлении скрытой малигнизации = 96,05% (95% ДИ: 91,61-98,54).

2. При размерах новообразований более 50 мм возрастает риск фрагментации препарата (ОШ = 7,0; 95% ДИ = 1,9 – 26,0; $p = 0,002$).

3. Независимыми факторами конверсии подслизистой диссекции в полостное вмешательство являются: перфорация в брюшную полость ($p = 0,048$) и лифтинг опухоли менее 3 мм ($p = 0,05$).

4. Удаление крупных новообразований должно происходить после прохождения кривой обучения методу диссекции в подслизистом слое: после стандартизации вариационного ряда выявлено, что при опухолях, расположенных в правых отделах ободочной кишки размерами ≤ 40 мм, необходимо выполнение не менее 27 операций для выхода на плато кривой обучения, при этом время операции статистически значимо снижается со 140,0 (26-400), до 70,0 (15-306) минут, соответственно ($p = 0,02$).

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Комбинация различных методов эндоскопической визуализации и стадирования новообразований позволяет с высокой точностью определить наличие скрытой малигнизации в опухоли. Общая точность классификации ямочного рисунка Kudo S. = 94,8 % (95% ДИ: 89,06-97,26), чувствительность = 54,55 % (95% ДИ: 23,38-83,25), специфичность = 97,16% (95% ДИ: 92,9 – 99,2). Общая точность метода оценки новообразований по Парижской классификации составила 94,08% (95% ДИ: 89,06% - 97,26%), чувствительность метода = 60,00% (95% ДИ: 26,24% - 87,84%), специфичность = 96,48 % (95% ДИ: 91,97% - 98,85%). Общая точность эндоскопической классификации Sano Y. в выявлении скрытой малигнизации = 96,05% (95% ДИ: 91,61-98,54). Чувствительность метода = 66,67% (95% ДИ: 34,89% - 90,08%), специфичность = 98,57 % (95% ДИ: 94,93% - 99,83%).

2. Размер новообразования более 50 мм является статистически значимым фактором риска фрагментации операционного препарата (ОШ = 7,0; 95% ДИ = 1,9 – 26,0; $p = 0,002$). Единственным фактором риска развития послеоперационных осложнений является выраженный фиброз в основании опухоли (95% ДИ = 1,0–1,2; $p = 0,007$).

3. Перфорация в брюшную полость ($p = 0,048$) и лифтинг опухоли менее 3 мм являются независимыми факторами конверсии в полостное вмешательство в модели логистической регрессии ($p = 0,05$).

4. Изучение кривой обучения эндоскопической подслизистой диссекции в правых отделах ободочной кишки показало, что после выполнения не менее 27 вмешательств, время операции статистически значимо снижается со 140,0 (26-400), до 70,0 (15-306) минут ($p = 0,02$). При сравнении результатов патоморфологического исследования операционных препаратов выявлена тенденция к уменьшению частоты R1 резекций в зависимости от накопления опыта ESD: после 76 операции частота R1 резекций сокращается в 3 раза, $p = 0,062$ (95% ДИ: 0,091 – 0,965).

Степень достоверности и апробация результатов.

Количество больных, включенных в исследование, продолжительность наблюдения за пациентами, анализ результатов лечения, применение современных методов диагностики и обработка данных проведены в соответствии с нормами статистического анализа, что делает полученные результаты достоверными. Разработанные рекомендации апробированы и внедрены в практику клинических подразделений ФГБУ “ГНЦК им. А.Н. Рыжих” Минздрава России.

Доклады и публикации.

По материалам диссертации опубликовано 3 научных работы, в том числе 2 работы в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Основные положения работы доложены на отечественных и международных конференциях.

1) Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «актуальные вопросы колопроктологии» г. Воронеж, 26-28 октября 2017 г.

2) Российский колопроктологический Форум - Всероссийская научно-практическая конференция «Достижения современной колопроктологии» г. Суздаль, 23-25 августа 2018.

Апробация результатов исследования.

Основные положения работы были доложены на отечественных и международных конференциях:

1. Научно-практических конференциях ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (2017 г.)

2. Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы колопроктологии» (Воронеж, 26-27 октября 2017г.)

3. Российском колопроктологическом форуме. Всероссийской научно-практической конференции (Суздаль, 23-25 августа 2018 года)

Структура и объем диссертации.

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы и изложена на 103 страницах текста, набранного на компьютере в редакторе Word MS Office 2011 для Windows шрифтом Times New Roman кеглем №14. Содержит 16 таблиц, 34 рисунка. Указатель литературы содержит ссылки на 101 источник, из которых 8 – отечественные публикации и 93 – зарубежные.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности.

Область диссертационного исследования включает изучение непосредственных результатов и обучения методу эндоскопической диссекции в подслизистом слое в лечении новообразований правой половины ободочной кишки, что соответствует п.4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику» Паспорта специальности 14.01.17. – Хирургия. Медицинские науки.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Характеристика пациентов и дизайн исследования.

В период с января 2017 по декабрь 2018 г. на базе отдела эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России проведено проспективное исследование, в которое включено 152 пациента с эпителиальными новообразованиями, локализующимися в проксимальных отделах ободочной кишки.

Дизайн исследования.

Проспективное одноцентровое обсервационное.

Анализ результатов – по принципу «intent-to-treat», то есть у всех больных, включенных в исследование.

Критерии включения.

- Информированное добровольное согласие больного;
- Наличие новообразования, локализующегося в слепой, восходящей и правой половине поперечной ободочной кишки;
- Новообразования с эндоскопическими признаками аденомы, размерами более 20 мм;
- Новообразования с эндоскопическими признаками аденокарциномы с поверхностной инвазией подслизистой основы: Vi тип по Kudo S., IIIa тип по Sano Y.

Критерии исключения.

- Рецидивный характер новообразования
- Наличие эндоскопических признаков аденокарциномы с глубокой инвазией подслизистой основы: Vn тип по Kudo S., IIIb тип по Sano Y.
- Наличие измененных лимфатических узлов в проекции опухоли по данным КТ, МРТ брюшной полости
- Сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации.

В исследование включено 152 пациента (64 мужчин (42,1%), 88 женщин (57,9 %)), которые подписали протокол информированного добровольного согласия на включение в исследование. Медиана возраста больных составила 66 лет (min 27 – max 84 года).

У 47 пациентов (30,9%), включенных в исследование, опухоль локализовалась в слепой кишке, у 62 (40,8%) – в восходящей и у 43 (28,3%) пациентов – в проксимальных отделах поперечной ободочной кишки.

Водная проба проведена у 96/152 пациентов (63,1%). По брыжеечному краю локализовались 42/96 (43,8%) новообразований, по противобрыжеечному – 54/96 (56,2%).

Медиана размеров удаленных новообразований составила 47,5 мм (min – 20 мм, max – 80 мм).

Из 152 пациентов, ямочный рисунок по классификации Kudo S. соответствовал I типу в 28 (18,4%) случаях, II типу - 35 (23,0%), в 54 (35,5%) наблюдениях ямочный рисунок соответствовал III типу, в 24 (15,8%) – IV, и в 10 (7,3%) наблюдениях Vi типу. Опухоли с Vn типом в исследование не включались в связи с высокой вероятностью инвазии глубже подслизистой основы.

При анализе капиллярного рисунка сетевидный или плотный сосудистый рисунок отмечался в 86/152 случаях (56,6%). Слабый, плохо визуализируемый сосудистый рисунок, характерный для начальных аденом и гиперпластических полипов, отмечался в 30/152 случаях (19,7%). Дополнительно все новообразования были оценены по Парижской классификации. Распределение опухолей по классификациям представлено в таблице 1.

Таблица 1.

Распределение опухолей по классификациям

Эндоскопическая классификация		Локализация новообразований (n = 152)			
		Слепая n = 47 (30,9%)	Восходящая n = 62 (40,8%)	П-ободочная n = 43 (28,3%)	Всего n = 152 (100%)
Kudo S.	I	9 (19,1%)	8 (12,9%)	11 (25,6%)	28 (18,4%)
	II	10 (21,3%)	12 (19,4)	13 (30,2%)	35 (23,0%)
	III	20 (42,5%)	19 (30,6%)	15 (34,9%)	54 (35,5%)
	IV	4 (8,5%)	17 (27,4%)	3 (7,0%)	24 (15,8%)
	Vi	4 (8,5%)	6 (9,7%)	1 (2,3%)	11 (7,3%)
Sano Y.	I	9 (19,1%)	13 (21,0%)	8 (18,6%)	30 (19,7%)
	II	24 (51%)	37 (59,7%)	25 (58,1%)	86 (56,6%)
	IIIa	8 (17%)	6 (9,7%)	10 (23,3%)	24 (15,8%)
	IIIb	6 (12,8%)	4 (6,5%)	2 (4,7%)	12 (7,9%)
Paris	Is	4 (8,5%)	4 (6,5%)	3 (7,0%)	11 (7,3%)
	IIa	11 (23,4%)	13 (21,0%)	5 (11,6%)	29 (19,1%)
	IIb	21 (44,7%)	33 (53,2%)	8 (18,6%)	71 (46,6%)
	IIc	7 (14,9)	8 (12,9%)	16 (37,2%)	31 (20,4%)
	III	4 (8,5%)	4 (6,5%)	2 (4,7%)	10 (6,6%)

Взятие биопсийного материала для гистологического подтверждения диагноза рутинно не производили, в связи с риском отека/фиброза подслизистой основы, затрудняющей выполнение последующей эндоскопической диссекции в подслизистом слое.

Подготовка пациента к операции.

Одноэтапная подготовка, т.е. соблюдение бесшлаковой диеты 2 дня и прием препарата подготовки накануне операции, была проведена у 97/152 (63,8%) пациентов.

У 11/97 (11,3%) пациентов с одноэтапной подготовкой последняя оценена от 0 до 5 баллов, что расценивалось как плохая подготовка, которая препятствовала выполнению ESD. В связи с этим пациенты повторно готовились, а операции переносились на другой день. Основными причинами плохой подготовки являлось нарушение бесшлаковой диеты и выполнение операций во второй половине дня.

Оставшаяся часть пациентов 55/152 (36,2%) готовилась по методике двухэтапной подготовки, т.е. соблюдение бесшлаковой диеты 2 дня и прием препарата подготовки накануне (1 порция) и в день операции (2 порция) рано утром, причем последний прием жидкости был за 3 часа до начала операции. Нами отмечено, что только у 3/55 (5,4%) пациентов данной группы подготовка была от 0 до 5 баллов по Бостонской шкале (т.е. плохая), что было в 2 раза меньше, чем при одноэтапной подготовке.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ интраоперационных осложнений.

Все ESD стартовали с инъекции раствора в подслизистую основу и оценки лифтинга опухоли. Оказалось, что у 39/152 (25,6%) больных лифтинг признан неудовлетворительным – менее 3 мм. При этом во всех этих случаях диссекция была продолжена. Конверсия в трансабдоминальное вмешательство произошла у 19/152 (12,5%) больных. Среди данной категории больных конверсия в полостную операцию произошла в 9/152 (5,9%) случаев из-за развившихся осложнений (кровотечение, перфорация) (Табл. 2). В остальных 10/19 больных конверсия в резекцию произошла в связи с неудовлетворительным лифтингом и невозможностью выделения опухоли.

Таблица 2.

Интраоперационные осложнения у больных с эндоскопической диссекцией в подслизистом слое

Параметр	ESD, n=152
Перфорация в брюшную полость	5/152 (3,3%)
Кровотечение	4/152 (2,6%)

Нами был проведен анализ факторов конверсии в полостную операцию.

Размер опухоли был выбран нами в качестве потенциального фактора риска конверсии в полостную операцию. Для определения, какой размер опухоли чаще приводит к конверсии в полостную операцию, была построена ROC-кривая и определена точка отсечки (Cut-off point) – 50 мм. Площадь под кривой = 0,82, что означает хорошую прогностическую значимость модели.

Оказалось, что конверсия ESD в резекцию чаще отмечалась при размерах новообразования более 50 мм (ОШ = 4,85; 95% ДИ = 1,528-15,391; $p = 0,006$). При унивариантном анализе выявлено, что отсутствие или лифтинг новообразования < 3 мм (ОШ = 6,73; 95%ДИ = 2,42-18,73; $p = 0,001$), выраженный фиброз в основании опухоли (ОШ = 5,22; 95%ДИ = 1,85-14,73; $p = 0,001$), который оценивался эндоскопически во время ESD, эндоскопические признаки малигнизации опухоли – Ша тип по Sano Y. (ОШ = 4,17; 95%ДИ = 1,12-15,5; $p = 0,045$), Vi тип по Kudo S. (ОШ = 11,8; 95%ДИ = 3,17-44,1; $p = 0,001$), и Ш тип по Парижской классификации (ОШ = 4,8; 95%ДИ = 1,26-18,33; $p = 0,033$) являются статистически значимыми факторами риска конверсии ESD в резекцию.

При унивариантном анализе интраоперационных осложнений, потребовавших перехода в полостную операцию, значимыми факторами конверсии являлись кровотечения (ОШ = 24,75; 95%ДИ = 2,43-252,32; $p = 0,006$) и перфорации в брюшную полость (ОШ = 12,28; 95%ДИ = 1,9-79,13; $p = 0,014$).

Напротив, пол, положение больного на столе, одно- или двухэтапная подготовка, локализация новообразований не влияли на частоту конверсий в полостное вмешательство (Рис. 1).

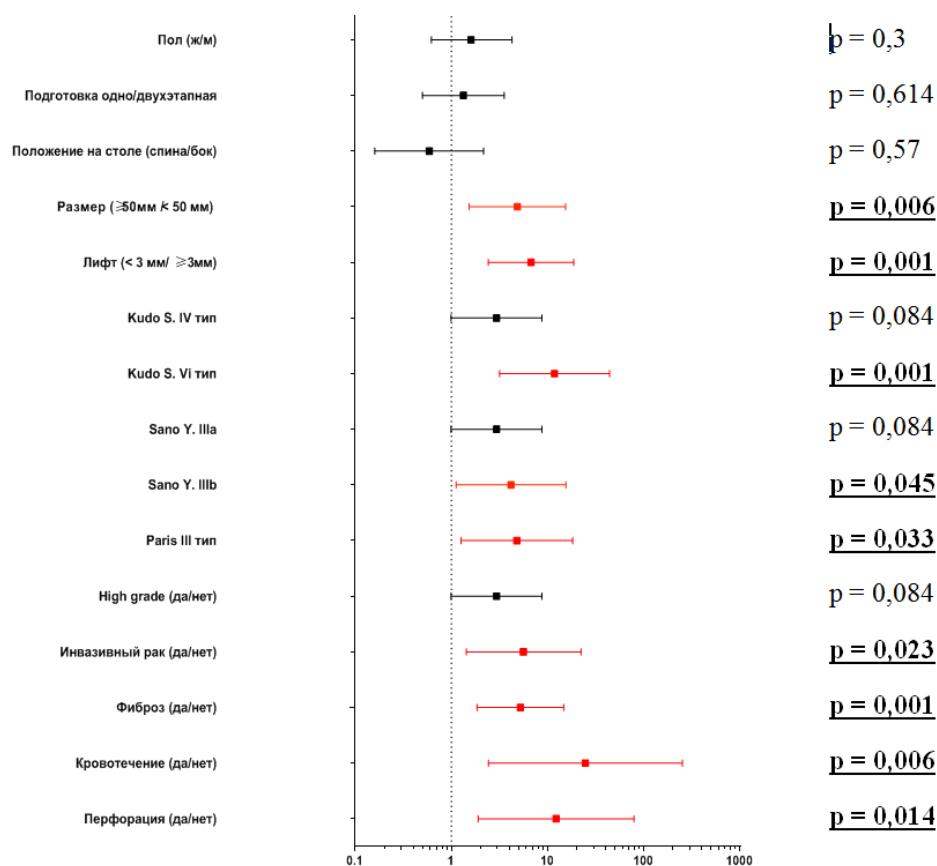


Рисунок 1. Унивариантный анализ факторов риска конверсии в полостную операцию.

Важно подчеркнуть, что в модели логистической регрессии независимыми факторами конверсии в полостное вмешательство оказались только перфорация в брюшную полость ($p = 0,048$), лифтинг < 3 мм ($p = 0,05$) или его отсутствие.

Необходимо отметить, что водная проба является важным фактором в прогнозировании развития интраоперационных осложнений: так у большинства пациентов с интраоперационным кровотечением (3/4, 75%) опухоль локализовалась по брыжеечному краю стенки кишки, а у всех больных с перфорациями новообразования локализовались по противобрыжеечному краю. Таким образом, необходимость водной пробы для определения локализации опухоли продиктована возможностью нивелировать риски развития интраоперационных осложнений у всех больных, которым выполняется ESD.

Анализ послеоперационных осложнений после ESD.

Тяжесть послеоперационных осложнений оценивали согласно классификации Clavien-Dindo.

Послеоперационные осложнения в сроки до 30 дней возникли у 5/133 (3,7%) пациентов. Летальных исходов после ESD не было.

Характеристика послеоперационных осложнений ESD

Характер осложнений	Тяжесть осложнения	ESD (n=133)
Кровотечение	Ша-Шб	3/133
Формирование инфильтрата	II	1/133
Перфорация	Шб	1/133
Всего		5/133 (3,7%)

Наиболее частым послеоперационным осложнением явилось кровотечение, которое было отмечено у 3/133 (2,2%), при этом, во всех случаях кровотечение удалось остановить эндоскопически при помощи эндоклипс.

Для определения факторов, влияющих на развитие послеоперационных осложнений, нами был проведен факторный анализ. Единственным фактором риска послеоперационных осложнений стал фиброз в основании опухоли (95% ДИ = 1,0 – 1,2; $p = 0,007$), с этим было связано выполнение диссекции глубже подслизистого слоя, что послужило причиной кровотечения из мышечного слоя или перфорации стенки кишки (Рис. 2).

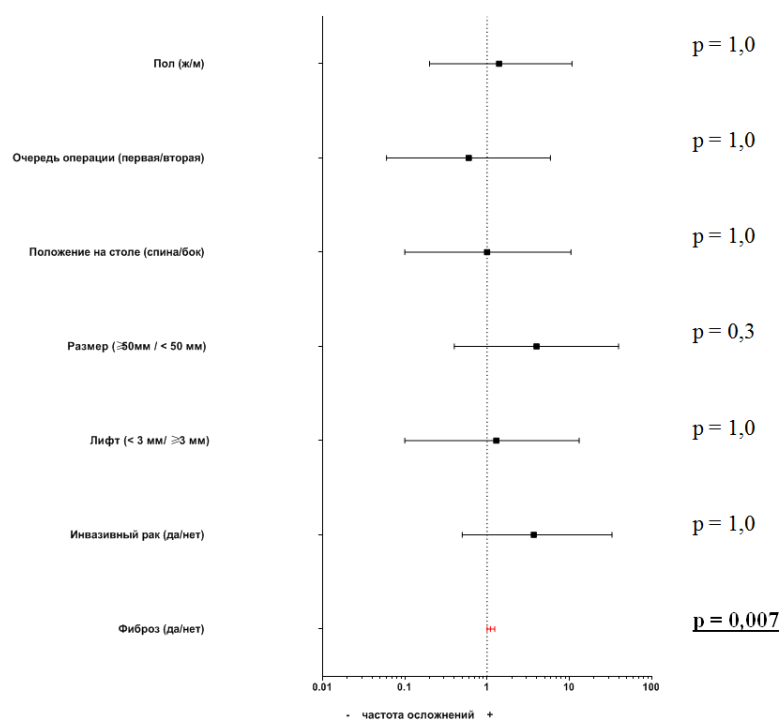


Рисунок 2. Унивариантный анализ факторов риска послеоперационных осложнений.

Кривая обучения эндоскопической подслизистой диссекции.

Медиана продолжительности эндоскопической подслизистой диссекции составила 98 мин (min 15 – max 400 мин.).

Минимальное время хирургического вмешательства составило 15 минут у пациента с аденомой поперечной ободочной кишки диаметром 22 мм, расположенной по брыжеечному краю. Самое длительное хирургическое вмешательство было выполнено по поводу ворсинчатой опухоли (LST) слепой кишки, протяженностью 8,0 см, занимавшей 2/3 окружности кишки, и продолжалось на протяжении 400 минут.

Как показали результаты исследования, размер опухоли является фактором, от которого зависела продолжительность ESD. Медиана длительности вмешательства при опухолях < 40 мм составила 57,5 минут (min – 15, max – 158 мин.) и была статистически значимо меньше медианы длительности ESD (99 минут, min – 20, max – 400 мин.) при новообразованиях ≥ 40 мм, $p=0,019$ (*Тест Манн-Уитни).

Для исследования кривой обучения, в зависимости от длительности вмешательства, нами был стандартизован вариационный ряд и проанализированы результаты ESD у пациентов с размером опухоли ≤ 40 мм (Рис. 3).

При проведении анализа общей длительности вмешательства в зависимости от накопления опыта выполнения эндоскопической подслизистой диссекции было установлено, что продолжительность ESD до выхода на плато к 27 операции оказалась статистически значимо больше: 140,0 (26-400), против 70,0 (15-306) минут, соответственно, ($p = 0,02$).

Нами был проведен анализ влияния количества выполненных оперативных вмешательств на изменение частоты фрагментаций операционных препаратов, частота которых составила 12% (16/133 пациентов). Статистически значимых различий по количеству фрагментаций препарата выявлено не было: $p = 0,062$ (95% ДИ: 0,091 – 0,965). Тем не менее, несмотря на отсутствие статистически значимой зависимости – имеется определенная тенденция к сокращению частоты фрагментаций с 12/16 случаев в первой половине набора больных, против 4/16 случаев во второй половине исследования, так после 76 ESD частота фрагментаций снизилась в 3 раза (с 9%, до 3%, соответственно).



$$Y = A \times X^b,$$

Y - кумулятивное среднее время.

A - время, затраченное на первую единицу.

X – совокупность объема произведенной продукции.

B - коэффициент обучения.

$R^2 = 0,5$ - достоверность линии тренда

Рисунок 3. Зависимость длительности ESD от количества выполненных вмешательств при опухолях ≤ 40 мм.

Результаты патоморфологического исследования операционных препаратов.

Так как среди 152 пациентов у 19 имела место конверсия ESD в резекцию, у остальных 133 больных удалось выполнить ESD в запланированном объеме. Соответственно, было извлечено 133 операционных препарата. После удаления опухолей все препараты интраоперационно были растянуты на пенопластовых пластинах для оценки макроскопических границ резекции.

После изучения макропрепаратов 113/133 (84,9%) признаны R0 резекциями с негативными краями резекции.

В 16/133 (12,0%) случаях произошла интраоперационная фрагментация опухоли. Таким образом, частота фрагментации опухолей при эндоскопической диссекции составила 12,0%.

Для анализа факторов, влияющих на фрагментацию операционного препарата, нами был проведен унивариантный анализ. Оказалось, что единственным статистически значимым фактором риска является размер новообразования более 50 мм (ОШ = 7,0; 95% ДИ = 1,9 – 26,0; $p = 0,002$) (Рис. 4).

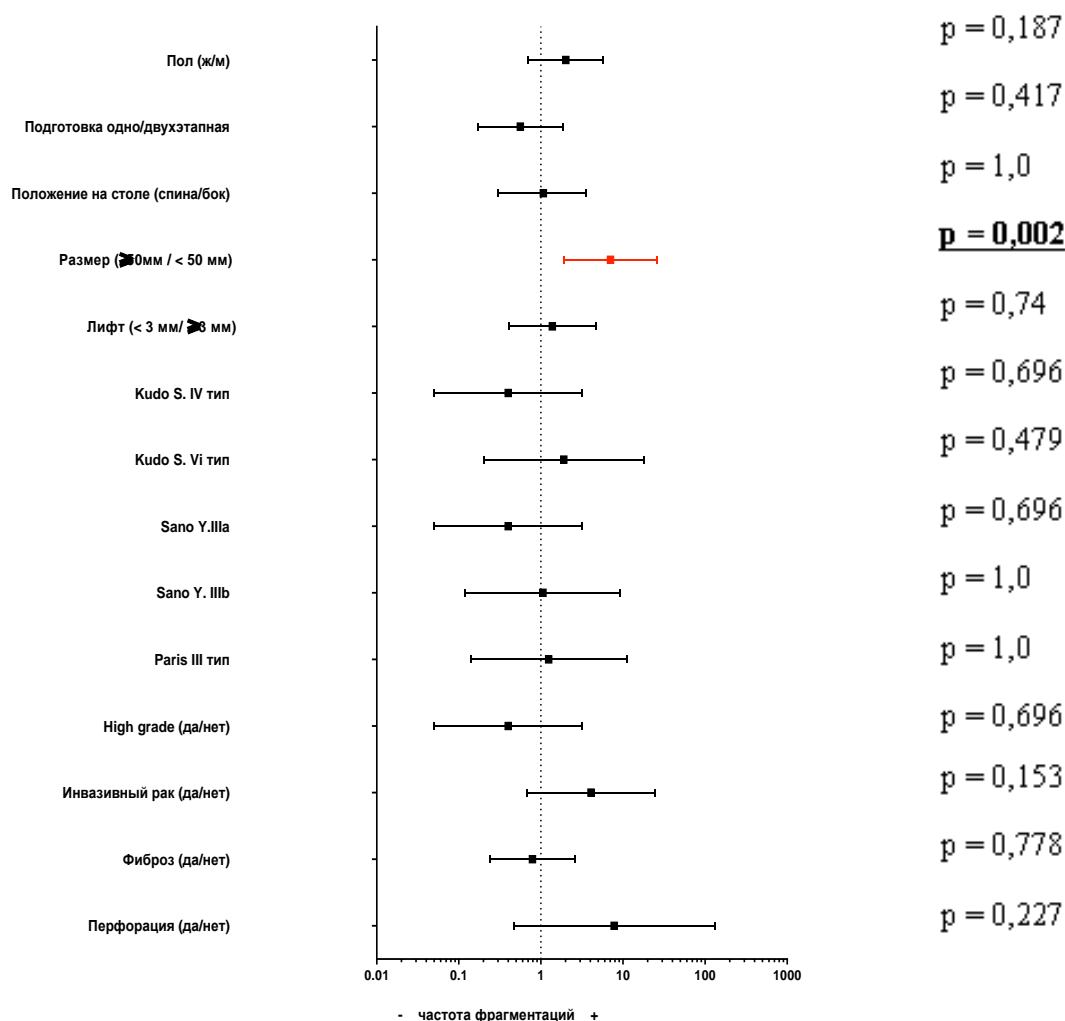


Рисунок 4. Унивариантный анализ факторов риска фрагментации операционного препарата при ESD.

Плановое тотальное патоморфологическое микроскопическое исследование удаленных препаратов проводилось у всех больных как после эндоскопической диссекции в подслизистом слое, так и в случае конверсии ESD в резекцию.

При окончательном патоморфологическом исследовании операционных препаратов у 142/152 больных (93,4%) выявлена аденома и у 10/152 (6,6%) больных - аденокарцинома.

Большая часть удаленных аденом 118/142 (83,1%) имели low grade степень дисплазии (Табл.4), в остальных случаях степень дисплазии соответствовала тяжелой – 24/142 (16,9%).

Таблица 4.

Характеристика аденом на основании патоморфологического
исследования операционных препаратов

Характер опухоли	Аденомы, n=142
Дифференцировка	
Low grade	118/142 (83,1%)
High grade	24/142 (16,9%)
Строение опухоли	
Ворсинчатая	17/142 (12,0%)
Тубулярная	43/142 (30,3%)
Тубуло-ворсинчатая	67/142 (47,2%)
Зубчатая	15/142 (10,5%)

Наиболее часто опухоли были представлены тубуло-ворсинчатыми аденомами – 67/142 (47,2%), самая редкая форма, зубчатые аденомы, были выявлены у 15 из 142 (10,5%) больных.

У 10/152 (6,5%) пациентов при окончательном патоморфологическом исследовании были выявлены инвазивные аденокарциномы. При этом у 4/10 (40%) пациентов при диссекции произошла конверсия в полостную операцию. При патоморфологическом исследовании удаленных препаратов у данной категории пациентов в трех случаях опухоль имела стадию T1N0M0, в одном случае опухоль имела стадию T2N0M0.

Всем пациентам с аденокарциномами были предложены радикальные хирургические вмешательства. Двум пациентам была выполнена правосторонняя гемиколэктомия и одному пациенту - илеоцекальная резекция. Трое пациентов воздержались от полостного вмешательства в пользу программы динамического наблюдения.

Важно подчеркнуть, что ни в одном из препаратов после радикальных операций признаков остаточной опухоли в зоне ESD не выявлено.

При микроскопическом исследовании удаленных препаратов после ESD среднее расстояние (M±SD) от края резекции до опухоли составило 1,7±0,5 (0-17) мм.

В 94/133 (70,7%) случаев ESD выполнены в объеме R0: латеральная граница резекции по слизистой оболочке стенки кишки была более 1,0 мм. Следует отметить, что в 16/39 случаях R1 резекции были обусловлены интраоперационной фрагментацией аденом.

**Исследование диагностической ценности эндоскопической
визуализации новообразований в сравнении с патоморфологическим
исследованием операционных препаратов.**

Принимая во внимание высокую частоту скрытой малигнизации и зависимость результатов лечения больных от наличия инвазивной аденокарциномы в аденомах, важной составляющей определения хирургической тактики лечения является предоперационная эндоскопическая оценка новообразований.

В представленной работе мы провели анализ диагностической ценности: чувствительности, специфичности, общей точности эндоскопических классификаций Sano Y., Kudo S., Парижской классификации. Анализ чувствительности и специфичности производился при помощи построения четырехпольных таблиц. Прогностическая значимость модели оценивалась путем построения ROC-кривых. В качестве референтного метода мы использовали окончательное патоморфологическое исследование операционных препаратов после ESD.

Исследование диагностической ценности эндоскопической визуализации ямочного рисунка (Kudo S).

В соответствии с распределением новообразований по характеру ямочного рисунка, следует отметить, что тип Vi был выявлен у 11/152 (7,3%) пациентов, что может соответствовать начальной степени инвазивного рака. При анализе четырехпольной таблицы (Табл. 5) установлено, что совпадение эндоскопического диагноза с патоморфологическим отмечалось у 143/152 пациентов (94,8%), ложноположительный результат был достигнут у 5/142 больных (3,5%), а ложноотрицательный у 4 (2,6%).

Таблица 5.

Сравнение эндоскопических признаков малигнизации с патоморфологическим исследованием препарата в зависимости от вида ямочного рисунка.

Эндоскопический тип опухоли по Kudo S.	Патоморфологическое исследование препарата		Итого
	Аденомы	Аденокарциномы	
Отсутствие Vi	137 (90,1%)	4 (2,6%)	141(92,7%)
Наличие Vi	5 (3,3%)	6 (4%)	11 (7,3%)
Итого	142 (93,4%)	10 (6,6%)	152 (100%)

Таким образом, общая точность эндоскопической визуализации ямочного рисунка по Kudo S. составила 94,8 % (95% ДИ: 89,06-97,26). Чувствительность критерия составила 54,55 % (95% ДИ: 23,38-83,25), а специфичность 97,16 % (95% ДИ: 92,9 – 99,2). Положительная прогностическая значимость теста = 60 %

(95% ДИ: 33,16 – 81,93). Отрицательная прогностическая значимость теста = 96,48% (95% ДИ: 93,48 – 98,13).

У 24 пациентов (15,8%) в соответствии с эндоскопической картиной визуализирован IV тип ямочного рисунка, подозрительного в отношении high grade дисплазии эпителия. При анализе четырехпольной таблицы выявлено, что в 7% случаев IV тип ямочного рисунка ошибочно трактуется как злокачественное перерождение опухоли (Табл. 6).

Таблица 6.

Сравнение эндоскопических признаков high grade дисплазии эпителия с патоморфологическим исследованием препарата в зависимости от вида ямочного рисунка Kudo S.

Эндоскопический тип опухоли по Kudo S.	Патоморфологическое исследование препарата		Итого
	Low grade	High grade	
Отсутствие IV	123	5(3,3%)	128 (84,2%)
Наличие IV	5(3,3%)	19 (12,5%)	24 (15,8%)
Итого	128 (84,2%)	24 (15,8%)	152(100%)

Точность эндоскопической оценки ямочного рисунка в выявлении high grade дисплазии эпителия составила 93,42% (95% ДИ: 88,23-96,8). Чувствительность метода = 79,17% (95% ДИ: 57,85-92,87). Специфичность = 96,09% (95% ДИ: 91,12 – 98,72). Положительная прогностическая значимость теста = 79,17 % (95% ДИ: 61,1 – 90,2), а отрицательная прогностическая значимость теста = 96,09% (95% ДИ: 91,85 – 98,17).

Во всех остальных случаях (n = 117) III-IV тип ямочного рисунка по классификации Kudo S. соответствовал аденомам, что и было подтверждено при окончательном патоморфологическом исследовании.

Исследование диагностической ценности классификации сосудистого рисунка (Sano Y).

При распределении новообразований по сосудистому рисунку, согласно классификации Sano Y., редкий тип (IIIb), соответствующий инвазивному раку, отмечался у 12/152 (7,9%) пациентов (Табл. 7). При анализе четырехпольной таблицы общая точность эндоскопической классификации Sano Y. в выявлении скрытой малигнизации = 96,05% (95% ДИ: 91,61-98,54). Данный метод обладает сравнительно не высокой чувствительностью, которая составила 66,67% (95% ДИ: 34,89% - 90,08%) за счет большой частоты ложноположительных результатов: 4/12 (33,3%), но высокой специфичностью = 98,57 % (95% ДИ:

94,93% - 99,83%). Положительная прогностическая значимость теста составила 80,00% (95% ДИ: 48,83% - 94,37%), а отрицательная прогностическая значимость теста – 97,18 % (95% ДИ: 93,94% - 98,71%).

Таблица 7.

Сравнение эндоскопических признаков малигнизации с патоморфологическим исследованием препарата в зависимости от вида сосудистого рисунка (Sano Y.)

Эндоскопический тип опухоли по Sano Y.	Патоморфологическое исследование препарата		Итого
	Аденомы	Аденокарциномы	
Отсутствие Шв	138 (90,8%)	2 (1,4%)	140 (92,2%)
Наличие Шв	4 (2,6%)	8 (5,2%)	12 (7,8%)
Итого	142 (93,4%)	10 (6,6%)	152(100%)

Нерегулярный тип ямочного рисунка Sano Y., соответствующий патоморфологически high grade дисплазии эпителия, отмечался у 24/152 больных (Табл.8). При анализе четырехпольной таблицы, совокупная точность метода определения сосудистого рисунка составила 94,73% (95% ДИ: 89,89% - 97,70%).

Чувствительность метода = 83,33% (95% ДИ: 62,62% - 95,26%), специфичность = 96,88 % (95% ДИ: 92,19% - 99,14%). Положительная прогностическая значимость теста = 83,33% (65,21% - 93,02%). Отрицательная прогностическая значимость теста = 96,88% (95% ДИ: 92,68% - 98,70%).

Таблица 8.

Сравнение эндоскопических признаков High grade дисплазии эпителия с патоморфологическим исследованием препарата в зависимости от вида сосудистого рисунка (Sano Y.)

Эндоскопический тип опухоли по Kudo S.	Патоморфологическое исследование препарата		Итого
	Low grade	High grade	
Отсутствие Ша	124 (81,6%)	4 (2,6%)	128 (84,2%)
Наличие Ша	4 (2,6%)	20 (13,2%)	24 (15,8%)
Итого:	128 (84,2%)	24 (15,8%)	152(100%)

Исследование диагностической ценности Парижской классификации.

Анализируя эндоскопические признаки поверхностной малигнизации образований, в соответствии с Парижской классификацией, выявлено, что у 10/152 пациентов (6,6%) отмечен Пс тип (Табл. 9).

Таблица 9.

Сравнение эндоскопических признаков малигнизации по Парижской классификации с патоморфологическим исследованием препарата

Эндоскопический тип опухоли по Парижской классификации	Патоморфологическое исследование препарата		Итого
	Аденомы	Аденокарциномы	
Отсутствие Пс	137 (90,1%)	4 (2,6%)	141 (93,4%)
Наличие Пс	4 (2,6%)	6 (4%)	10 (6,6%)
Итого	142 (93,4%)	10 (6,6%)	152 (100%)

При патоморфологическом исследовании операционного материала диагноз подтвердился у 6 пациентов, у которых были идентифицированы аденокарциномы T1 sm1 – sm2. При анализе четырехпольной таблицы суммарная точность метода оценки новообразований по Парижской классификации составила 94,08% (95% ДИ: 89,06% - 97,26%). Частота ложноположительных результатов составила 5/152 – 3,2%, а ложноотрицательных 4/152 – 2,6%. Соответственно, чувствительность метода = 60,00% (95% ДИ: 26,24% - 87,84%), а специфичность = 96,48 % (95% ДИ: 91,97% - 98,85%). Положительная прогностическая значимость теста составила 54,55% (95% ДИ: 30,65% - 76,51%), а отрицательная прогностическая значимость теста = 97,16 % (95% ДИ: 94,13% - 98,65%).

Таким образом, комбинация различных методов визуализации и эндоскопического стадирования новообразований позволяет с высокой точностью определить наличие злокачественного перерождения опухоли и, соответственно, установить показания к эндоскопической диссекции в подслизистом слое.

Эндоскопическая оценка новообразований на основании представленных данных является точным инструментом, позволяющим в 94,8% определить наличие малигнизации по классификации ямочного рисунка Kudo S. и в 96,05% по сосудистым паттернам Sano Y. Кроме того, наличие возможной поверхностной инвазии по Парижской классификации с 94,08% точностью позволяет дифференцировать инвазивный рак и принимать решение в сторону резекционного метода лечения.

ВЫВОДЫ

1. Комбинация различных методов эндоскопической визуализации и стадирования новообразований позволяет с высокой точностью определить наличие скрытой малигнизации в опухоли. Общая точность классификации ямочного рисунка Kudo S. = 94,8 % (95% ДИ: 89,06-97,26), чувствительность = 54,55 % (95% ДИ: 23,38-83,25), специфичность = 97,16% (95% ДИ: 92,9 – 99,2). Общая точность метода оценки новообразований по Парижской классификации составила 94,08% (95% ДИ: 89,06% - 97,26%), чувствительность метода = 60,00% (95% ДИ: 26,24% - 87,84%), специфичность = 96,48 % (95% ДИ: 91,97% - 98,85%). Общая точность эндоскопической классификации Sano Y. в выявлении скрытой малигнизации = 96,05% (95% ДИ: 91,61-98,54). Чувствительность метода = 66,67% (95% ДИ: 34,89% - 90,08%), специфичность = 98,57 % (95% ДИ: 94,93% - 99,83%).

2. Размер новообразования более 50 мм является статистически значимым фактором риска фрагментации препарата (ОШ = 7,0; 95% ДИ = 1,9 – 26,0; $p = 0,002$). Единственным фактором риска развития послеоперационных осложнений является фиброз в основании опухоли (95% ДИ = 1,0–1,2; $p = 0,007$).

3. Изучение кривой обучения эндоскопической подслизистой диссекции в правых отделах ободочной кишки показало, что после выполнения 27 вмешательств, время операции статистически значимо снижается с 140,0 (26-400), до 70,0 (15-306) минут ($p = 0,02$). При сравнении результатов патоморфологического исследования операционных препаратов выявлена тенденция к уменьшению частоты R1 резекций в зависимости от накопления опыта ESD: после 76 операции частота R1 резекций сокращается в 3 раза $p = 0,062$ (95% ДИ: 0,091 – 0,965).

4. Перфорация раневого дефекта стенки кишки в брюшную полость ($p = 0,048$), отсутствие лифтинга или лифтинг менее 3 мм являются независимыми факторами конверсии в полостное вмешательство в модели логистической регрессии ($p = 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В процессе эндоскопического описания и стадирования новообразований следует использовать несколько классификаций, поскольку это позволяет с высокой точностью предсказать наличие скрытой малигнизации в аденомах.

2. Удаление крупных новообразований (≥ 40 мм) должен выполнять опытный хирург, прошедший кривую обучения методу.

3. Целесообразно рутинное проведение водной пробы и оценки расположения новообразования в просвете кишки относительно брыжеечного края для прогнозирования интраоперационных осложнений и конверсии.

4. При отсутствии лифтинга опухоли или лифтинге <3 мм в процессе выполнения эндоскопической подслизистой диссекции высока вероятность конверсии в трансабдоминальное вмешательство, что должно быть прогнозируемо для нивелирования сложностей логистики в операционной.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Мтвралашвили, Д.А.** Систематический обзор и мета-анализ: трансанальная эндомикрхирургия против эндоскопической подслизистой диссекции в лечении крупных аденом и раннего рака прямой кишки / С.В. Чернышов, М.А. Тарасов, М.А. Нагудов, Д.А. Мтвралашвили, А.А. Ликотов, Е.Г. Рыбаков // **Колопроктология.** – 2019. – № 2 (68). – С. 7-20.

2. **Мтвралашвили, Д.А.** Влияет ли локализация опухоли в различных отделах толстой кишки на результаты эндоскопической диссекции в подслизистом слое? / Д.А. Мтвралашвили., А.А. Ликотов, В.В. Веселов, О.А. Майновская, В.Н. Кашников, Е.А. Хомяков, С.В. Чернышов // **Колопроктология.** – 2019. – № 2 (68). – С. 33-48.

3. **Мтвралашвили, Д.А.** Опыт применения препаратов полиэтиленгликоля для подготовки к эндоскопическим исследованиям и вмешательствам. / Д.А.Мтвралашвили, В.В.Веселов, А.В.Галяев, В.В. Веселов // **Лечебное дело.** – 2016. – № 3 – С. 85-90.