

На правах рукописи

ТРИФАНОВ

Юрий Николаевич

**ВОЗМОЖНОСТИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ
В ЛЕЧЕНИИ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ
У ЖЕНЩИН СТАРШЕ 70 ЛЕТ**

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт – Петербург

2018

Работа выполнена на кафедре онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор **Ульрих Елена Александровна**

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Берлев Игорь Викторович**

Официальные оппоненты:

Максимов Сергей Янович, доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий гинекологическим отделением

Красильников Сергей Эдуардович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры онкологии хирургического факультета

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и на сайте <http://www.niioncologii.ru/ru/node/284>.

Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

Филатова Л.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рак эндометрия (РЭ) занимает ведущее место в структуре онкогинекологической заболеваемости в экономически развитых странах. Рост заболеваемости РЭ частично обусловлен увеличением продолжительности жизни женщин, при этом средний возраст заболевших в РФ составляет 62 года, а пик заболеваемости приходится на женщин в возрасте 60-69 лет (Мерабишвили В.М., 2015).

В последние годы одной из демографических тенденций является увеличение средней продолжительности жизни В 2010 году на Земле численность людей пожилого возраста (старше 65 лет) превысила 750 млн человек, а к 2020 году составит более 1 млрд человек (WHO, 2017). В Европе самый высокий процент пожилых людей в мире: в настоящее время около 20%, и, по прогнозам, увеличится до 30% в 2060 году (Insee, 2014).

С онкологической точки зрения возраст является одним из основных факторов риска развития злокачественных новообразований. Заболеваемость и биологическая активность РЭ увеличивается с возрастом что связано с увеличением факторов риска (Setiwan V.W, 2014; Ucella S., 2011).

При этом, сам возраст, как показывают некоторые исследования, ухудшает прогноз данного заболевания, не только за счет более агрессивного течения опухолевого процесса: увеличение числа неблагоприятных гистологических форм, опухолей со сниженной гистологической дифференцировкой и увеличение числа опухолей, относящихся ко II патогенетическому типу (Бохман Я.В, 1972; Bakkum-Gamez, 2008), но и за счет менее агрессивной хирургической тактики из-за выраженного коморбидного фона больных (Panicí P., 2014; Wright J.D., 2011).

Хирургический метод является основным в лечении РЭ. Но хирургическое лечение пожилых людей представляет определенные трудности. С одной стороны - увеличение неблагоприятных форм опухоли и стадии заболевания на момент установки диагноза, требует более обширных хирургических вмешательств, а с другой стороны – немолодой возраст и большое количество сопутствующих заболеваний приводят к ограничению пациентов в радикальном лечении, которое заключается в уменьшении объема операции, либо в полном отказе от хирургического лечения, либо в отказе от проведения последующей

адьювантной терапии, что ухудшает прогноз лечения данной категории больных (Wright J.D., 2011).

Непосредственно осложнения хирургического лечения в несколько раз выше у людей старше 70 лет, по сравнению с более молодыми пациентами, даже с учетом схожих сопутствующих заболеваний. Послеоперационная смертность в несколько раз выше у людей старше 70 лет, и в 3-7 раз выше у лиц старше 80 лет, так же с учетом одинаковых сопутствующих заболеваний (Banz V.M., 2012, Vaknin Z, 2013).

Ввиду того, что пожилые люди, зачастую, за счет сопутствующих заболеваний, ограничены в полноценной физической активности - немаловажным фактором в их лечении является качество жизни после перенесенного лечения.

Степень разработанности темы исследования

В отечественной литературе не найдено данных об особенностях хирургического лечения рака эндометрия у больных пожилого возраста, в зарубежной литературе находятся единичные исследования на эту тему.

Практически все авторы публикаций сходятся во мнении, что коморбидный фон больных влияет на особенности хирургического лечения и течения послеоперационного периода у данной категории пациентов, но однозначного мнения по поводу выбора операционного доступа и объеме лечения в литературе нет. Некоторые авторы отмечают преимущества лапаротомного доступа (Lachance J.A, 2010; Vaknin Z. 2012), мотивируя это более радикальным объемом хирургического лечения, некоторые авторы склоняются в пользу миниинвазивного доступа – лапароскопического (Bijten B.C., 2011; Bogani G., 2015) и роботизированного (Vaknin Z. 2010; Zeng X.Z., 2015) обосновывая лечение более благоприятным течением послеоперационного периода и меньшим количеством осложнений, но в то же время отмечают высокую частоту конверсий (до 10-15%) ввиду сопутствующей патологии.

В настоящее время нет оптимальной точки зрения на выбор хирургического доступа у пациентов пожилого и старческого возраста, поэтому принято решение оценить преимущества лапароскопического доступа в лечении пациентов данных возрастных групп в данном исследовании.

Цель исследования

Определить роль лапароскопического доступа в хирургическом лечении рака эндометрия у женщин старше 70 лет.

Задачи

1. Оценить возможность и приемлимость выполнения радикальных операций лапароскопическим доступом у больных РЭ старше 70 лет.
2. Сравнить преимущества и недостатки лапароскопического и лапаротомного доступа в лечении больных РЭ старше 70 лет.
3. Сравнить отдаленные результаты лечения больных РЭ старше 70 лет, перенесших операцию лапароскопическим и открытым доступами.
4. Оценить качество жизни больных РЭ старше 70 лет в течение первого года после перенесенного лечения.

Новизна исследования

Впервые произведена комплексная оценка результатов лапароскопического лечения рака эндометрия у женщин старше 70 лет. Выполнено сравнение миниинвазивного и открытого доступа у больных данных возрастных групп, оценены отдаленные показатели лечения данных пациентов и произведена оценка качества жизни больных после перенесенного лечения. Определена роль лапароскопического доступа в лечении больных раком эндометрия старше 70 лет.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате выполненной научной работы показаны преимущества лапароскопического доступа: снижение количества осложнений, уменьшение объема кровопотери во время операции, снижение частоты ограничений в радикальном лечении, благоприятное течение послеоперационного периода, несмотря на увеличение времени хирургического лечения. Возраст не является противопоказанием к выполнению хирургического лечения, при планировании доступа и объема лечения следует, в первую очередь, ориентироваться на тяжесть и выраженность сопутствующей патологии.

Положения, выносимые на защиту

1. Лапароскопическая хирургия является методом выбора в лечении больных раком эндометрия у женщин старше 70 лет.
2. Лапароскопическая хирургия снижает количество послеоперационных осложнений и улучшает качество жизни больных после перенесенного лечения, не влияя на радикальность лечения и отдаленные результаты.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения диссертации представлены на всероссийском «Конкурсе молодых ученых» ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт – Петербург, 25 марта 2015 г.); на онкологической конференции с международным участием «Онкогинекология – проблемы и пути решения» (Москва 23-25 мая 2017г.); на конгрессе «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (Москва 14-16 февраля 2018г.).

По теме диссертации опубликовано 7 работ, из которых 3 статьи опубликованы в научных журналах, входящих в перечень ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 111 страницах и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 118 источников, из которых 21 отечественных и 97 зарубежных изданий. Диссертация содержит 30 таблиц, иллюстрирована 14 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При выполнении исследования был проведен анализ историй болезни и клинико-лабораторных данных 160 больных РЭ, получивших первым этапом хирургическое лечение на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с января 2010 года по октябрь 2017 года.

Критериями включения в исследования являлось:

- Возраст пациентки старше 70 лет
- Гистологически подтвержденный диагноз РЭ
- Хирургическое вмешательство выполнено, как первый этап лечения

Критериями исключения из исследования являлось:

- IV стадия заболевания (по классификации FIGO, пересмотр 2009 года)
- Гистологически подтвержденные саркомы матки

Хирургическое лечение больных состояло из выполнения операции в объеме лапароскопической/лапаротомной экстирпации матки с двухсторонним удалением придатков, которая, по показаниям, и при наличии возможности (соматический статус пациента, течение наркоза, технические возможности), была дополнена двусторонней тазовой лимфаденэктомией. Показаниями к удалению тазовых лимфатических узлов являлось наличие риска метастазирования, установленное рекомендация Европейского общества онкологов (ESMO), Европейского общества онкологов-гинекологов (ESGO).

Для выполнения целей и задач исследования больные были разделены на две основные группы: первая группа – 80 человек (50%) - пациентки, получившие лечение лапароскопическим доступом; вторая группа - 80 человек (50%), получивших лечение лапаротомным доступом.

Возраст больных в основной группе варьировался от 70 до 88 лет и в среднем составлял $75,54 \pm 3,9$ лет, а в группе сравнения был от 70 до 87 лет и в среднем составил $74,8 \pm 3,6$ лет, обе группы были статистически сопоставимы ($p > 0.05$).

В зависимости от объема хирургического лечения каждая группа была разделена на две подгруппы – в первой подгруппе выполнена экстирпация матки с двухсторонним удалением придатков

матки, второй подгруппе операция была дополнена этапом тазовой лимфаденэктомии. Дизайн исследования представлен в схеме (Рис. 1).

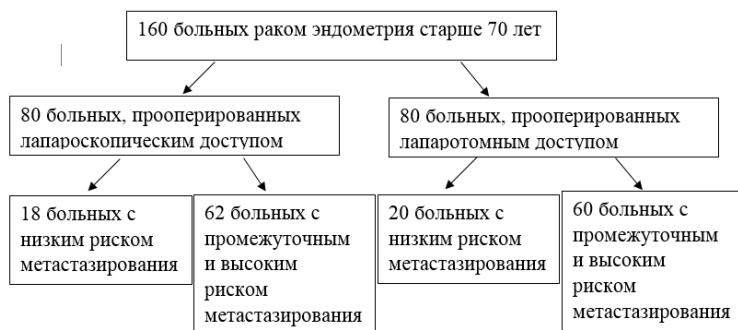


Рисунок 1. Дизайн исследования

Для выполнения поставленной задачи была создана база данных, основанная на клинических характеристиках, полученных при анализе историй болезни. Для клинического стадирования и определения объема и тактики хирургического лечения всем больным выполнялось ультразвуковое исследование и МРТ малого таза с в/в контрастированием, КТ/рентгенография органов грудной клетки, КТ/УЗИ органов брюшной полости. У 98,7% больных имелась морфологическая верификация опухолевого процесса, которую получали путем аспирационной биопсии/фракционного кюретажа полости матки. У 2х больных, ввиду невозможности получения гистологической верификации (окклюзия влагалища или цервикального канала) лечение выполнялось на основании клинических данных.

Стадия заболевания выставлялась в соответствии с классификацией TNM 7 издания. Смешанные типы опухоли относили к морфологической группе, протекающей по менее благоприятному прогнозу.

Выбор объема хирургического лечения формировался исходя из международных клинических рекомендаций Европейского общества гинекологов-онкологов, которое учитывает гистологическую форму опухоли и глубину инвазии в миометрий.

Все операции выполнялись под общей комбинированной анестезией с применением ИВЛ. Время операции рассчитывалось с момента начала разреза до наложения последнего шва на кожу.

Лапаротомные операции осуществлялись стандартной общепринятой методикой.

Наличие спаечного процесса в брюшной полости регистрировалось, когда определялось наличие спаек, не позволяющие выполнить хирургическое лечение без их разделения.

Лимфатические узлы удалялись единым блоком, и извлекались из брюшной полости в специальных контейнерах.

У всех больных были проанализированы следующие показатели: индекс массы тела (ИМТ), Индекс коморбидности Чарлсон, шкала анестезиологического риска ASA, сопутствующие заболевания, особенности течения интраоперационного и послеоперационного периода. Кровопотеря рассчитывалась исходя из количества крови в аспираторе и с учетом операционного материала. Гемотрансфузия и повреждения внутренних органов отнесены к интраоперационным осложнениям. Проанализировано течение послеоперационного периода, осложнения, длительность послеоперационного болевого синдрома, потребность в анальгетической терапии. Оценены онкологические показатели – трехлетняя общая выживаемость и безрецидивный период, произведена оценка качества жизни пациентов в течение первого года после завершения лечения.

Послеоперационные осложнения разделены на группы в соответствии с классификацией послеоперационных осложнений Clavien-Dindo.

Всем больным проведено изучение качества жизни и психоэмоционального состояния больных с использованием опросника качества жизни онкогинекологических больных "Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-G)" (Version 4, 2002).

Полученные в процессе выполнения работы клинические результаты обрабатывались с использованием программы MS Office Excel 2007 и программной системы STATISTICA for Windows (версия 10).

Для визуализации исходных клинических данных и результатов их анализа использовался модуль построения диаграмм системы Microsoft Office и графические возможности системы Statistica for Windows. Для представления частотных характеристик признаков построены столбиковые и круговые диаграммы. Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

Устойчивый вывод о наличии или отсутствии достоверных различий формулировался тогда, когда имелись одинаковые по сути результаты по всему комплексу применявшихся критериев.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Средний возраст больных составил $75,2 \pm 3,88$ лет, и колебался от 70 до 88 лет в обеих группах.

При анализе распределения больных по сопутствующим заболеваниям группы оказались сопоставимы. В лапароскопической группе гораздо чаще больные страдали ожирением II-III степени: ожирение II степени встречалась в 27% случаев в основной группе, против 10% в группе сравнения, $p < 0,05$, ожирение III степени выявлено в 13% и в 6% случаев в основной и контрольной группе соответственно, $p > 0,05$. (табл. 1).

Учитывая возраст и склонность к увеличенной массе тела, все пациентки имели сопутствующую патологию различной степени выраженности. При сравнении основных нозологических форм сопутствующих заболеваний, группы оказались сопоставимы.

Таблица 1. Распределение больных РЭ старше 70 лет в зависимости от ИМТ

Индекс массы тела	Основная группа n=80 (лапароскопия), n(%)	Группа сравнения n=80 (лапаротомия), n(%)	p
< 25 (умеренная масса тела)	11 (13,7%)	19 (23,7%)	>0,05
25-30 (предожирение)	21 (26,2%)	22 (27,8%)	>0,05
30-35 (ожирение I)	15 (18,7%)	26 (32,5%)	>0,05
35-40 (ожирение II)	22 (27,5%)	8 (10%)	<0,05
>40 (ожирение III)	11 (13,7%)	5 (6,2%)	>0,05
35-40+ (ожирение II-III)	33 (41,2%)	13 (16,2%)	<0,05

Гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца страдали практически все больные (98,7% и 94,3% соответственно) в обеих группах. Более трети больных болели сахарным диабетом. Восемьдесят семь процентов человек в каждой группе имели хроническую сердечную недостаточность разной степени тяжести, у 90% больных диагностирована варикозная болезнь вен нижних

конечностей. Более подробное распределение больных представлено в таблице 2.

Таблица 2. Распределение больных РЭ старше 70 лет по сопутствующим заболеваниям.

Сопутствующая патология	Всего n=160, n(%)	Основная группа n=80, n(%)	Группа сравнения n=80, n(%)	p
Гипертоническая болезнь	158 (98,7%)	79 (98,7%)	79 (98,7%)	>0,05
ИБС	151 (94,3%)	75 (93,7%)	76 (95%)	>0,05
Сахарный диабет	55 (34,3%)	28 (35%)	27 (33,7%)	>0,05
Инфаркт миокарда в анамнезе	10 (6,2%)	6 (7,5%)	4 (5%)	>0,05
Хроническая сердечная недостаточность	140 (87,5%)	70 (87,5%)	70 (87,5%)	>0,05
Инсульт в анамнезе	10 (6,2%)	6 (7,5%)	4 (5%)	>0,05
Бронхиальная астма / ХОБЛ	13 (16,2%)	7 (8,7%)	6 (7,5%)	>0,05
Язвенная болезнь	26 (16,2%)	16 (20%)	10 (12,5%)	>0,05
Хронические болезни почек	20 (12,5%)	17 (21,2%)	3 (3,7%)	>0,05
Варикозная болезнь	144 (90%)	73(91,2%)	71 (88,7%)	>0,05

Учитывая большое количество сопутствующих заболеваний у больных, ожидаемо высоким оказался индекс коморбидности Чарлсон, который, в среднем, составлял около 7 в обеих группах, что прогнозирует 10-летнюю выживаемость по сопутствующей патологии около 21%. Оценка анестезиологического риска проводилась по шкале ASA и составила 2,9 в обеих группах, при этом более 90% больных имели индекс ASA ≥ 3 , что соответствует высокому риску осложнений при выполнении анестезиологического и хирургического пособия (Табл. 3).

Таблица 3. Распределение больных РЭ старше 70 лет по коморбидному фону

Шкалы коморбидности	Основная группа n=80 (лапароскопия)	Группа сравнения n=80 (лапаротомия)
Индекс коморбидности Чарлсон	7,2 ± 0,5	7,1 ± 0,4
ASA	2,93 ± 0,42	2,98 ± 0,53
Индекс ASA ≥ 3	73 (91,2%)	75 (93,7%)

В лапароскопической группе, ввиду наличия выраженного коморбидного фона и высокого риска интра- и послеоперационных осложнений 25 больным (31,2%) ранее отказывали в хирургическом лечении в онкологических учреждениях РФ. В контрольной группе, данные о полученных ранее отказах в лечении собрать не удалось.

При анализе распределения больных по стадиям заболевания (Табл. 4) продемонстрировано, что у основной массы больных, на момент хирургического лечения, была I стадия заболевания (78% в основной группе и 67% в контрольной). При детальном анализе пациентов с I стадией на момент определения диагноза, у большего числа больных выявлена глубокая инвазия в миометрий (48,7% в основной группе и 42,5% в группе сравнения). В группе лапаротомных операций оказалось больше больных со II стадией заболевания (21% против 10% в основной группе). По III стадиям больные распределились однородно (по 11% в каждой группе). Достоверных различий между группами получено не было.

Таблица 4. Распределение больных РЭ старше 70 лет по стадиям заболевания

Стадия заболевания	Основная группа n=80 (лапароскопия), n(%)	Группа сравнения n=80 (лапаротомия), n(%)	p
IA	24 (30%)	20 (25%)	>0,05
IB	39 (48,7%)	34 (42,5%)	>0,05
I стадия	63 (78,7%)	54 (67,5%)	>0,05
II	8 (10%)	17 (21,2%)	>0,05
IIIA	3 (3,7%)	2 (2,5%)	>0,05
IIIC	6 (7,5%)	7 (8,75%)	>0,05
III стадия, суммарно	9 (11,2%)	9 (11,2%)	>0,05

По морфологическому типу опухолей, выявленных у данных пациенток (Табл. 5), большую часть составила эндометриоидная аденокарцинома, различной степени дифференцировки (82% в основной группе и 85% в контрольной). Чаще встречался неблагоприятный тип опухоли – умеренно- и низкодифференцированные аденокарциномы: в лапароскопической группе - в 42% и 13% случаев, в группе сравнения в 58,7% и 16,2% случаев, соответственно ($p > 0,05$). Более благоприятный вариант – высокодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома – встречался в группе лапароскопических операций, в 26% случаев, в группе сравнения - в 10% случаев ($p < 0,05$). При смешанном типе опухолевого процесса, который был выявлен у 15 больных в обеих группах – пациентку относили в морфологическую группу, протекающую по более неблагоприятному прогнозу. Серозные карциномы чаще встречались в основной группе (16% против 10%, $p > 0,05$). Светлоклеточная карцинома выявлена у одной больной в первой группе и у 4 пациенток во второй группе.

Таблица 5. Распределение больных РЭ старше 70 лет по гистологическому типу опухоли

Гистологический тип опухоли	Основная группа n=80 (лапароскопия), n(%)	Группа сравнения n=80 (лапаротомия), n(%)	p
Эндометриоидная аденокарцинома	66 (82,5%)	68 (85%)	>0,05
G1	21 (26,2%)	8 (10%)	<0,05
G2	34 (42,5%)	47 (58,7%)	>0,05
G3	11 (13,7%)	13 (16,2%)	>0,05
Серозная карцинома	13 (16,2%)	8 (10%)	>0,05
Светлоклеточная карцинома	1 (1,25%)	4 (5%)	>0,05

При анализе распределения больных в зависимости от объема хирургического лечения выявлено, что 22% больным в основной группе и 26% в группе сравнения выполнена операция в объеме экстирпации матки с придатками. Экстирпация матки с тазовой ЛЭ выполнено в 77% случаев в основной группе и в 73% случаев в контрольной (Табл. 6).

Таблица 6. Распределение больных РЭ старше 70 лет в зависимости от объема хирургического лечения

Объем хирургического лечения	Основная группа n=80 (лапароскопия) n(%)	Группа сравнения n=80 (лапаротомия) n(%)	p
Экстирпация матки с придатками	18 (22,5%)	21 (26,3%)	>0,05
Экстирпация матки с придатками с тазовой лимфаденэктомией /биопсией ЛУ	62 (77,5%)	59 (73,7%)	>0,05
Оментэктомия	5 (6,2%)	12 (15%)	>0,05

При более детальном рассмотрении группы больных, которым выполнялся этап лимфаденэктомии, в таблице 7 продемонстрировано, что такие объемы операции, как биопсия увеличенного лимфатического узла, либо селективная тазовая лимфаденэктомия,

когда удаляются увеличенные ЛУ (в основном когда выполнение полной ЛЭ невозможно ввиду технических трудностей, либо соматического статуса больной) в лапароскопической группе выполнялся лишь один раз, а в группе сравнения число таких операций достигло 10 (12,5%), $p < 0,05$.

При этом в лапароскопической группе, при отсутствии возможности для выполнения лимфаденэктомии у 3 больных выполнена биопсия сигнальных лимфатических узлов, что более точно стадивирует пациентку, чем «слепая» биопсия увеличенных лимфатических узлов. У 3 больных ввиду недостаточно оптимальной переносимости карбоксиперитонеума, операция была выполнена с использованием комбинированного доступа – тазовая лимфаденэктомия и мобилизация воронкотазовых связок матки производилась лапароскопическим доступом, а затем операция завершалась влагалищным доступом.

Таблица 7. Распределение больных РЭ старше 70 лет с этапом тазовой лимфаденэктомии по объемам хирургического лечения

Объем хирургического лечения	Основная группа n=62	Контрольная группа n=59	p
Экстирпация матки с тазовой лимфаденэктомией (полной)	55	49	$>0,05$
Экстирпация матки с селективной тазовой лимфаденэктомией/биопсией ЛУ	1	10	$<0,05$
Экстирпация матки с придатками с биопсией сигнального ЛУ	3	-	-
Комбинированный доступ (лапароскопический + вагинальный)	3	-	-

Таким образом, в таблице 8 показаны все больные, которые, по каким-либо причинам были прооперированы в нерадикальном объеме. Отказ от выполнения этапа лимфаденэктомии был одинаковым (по 8 человек в каждой группе), но в группе лапароскопической хирургии операций с выполнением селективной лимфаденэктомии/биопсией единичного тазового лимфатического узла (не сигнального) встречалось гораздо реже (1,25% против 12,5%, $p < 0,05$). Если суммировать всех больных, которые не получили радикальное хирургическое лечение, в группе лапароскопических

операций таких пациентов оказалось в 2 раза меньше (12,5% ограничено в основной группе, против 25% в контрольной, $p < 0,05$).

Таблица 8. Распределение больных РЭ старше 70 лет получивших неадекватное хирургическое лечение

Объем операции	Основная группа, n(%)	Контрольная группа, n(%)	p
Ограничение лимфаденэктомии	8 (10%)	8 (10%)	$>0,05$
Оментэктомия	1 (1,25%)	2 (2,5%)	$>0,05$
Биопсия ЛУ/ селективная лимфаденэктомия	1 (1,25%)	10 (12,5)	$<0,05$
Всего ограничено	10 (12,5%)	20 (25%)	$<0,05$

При анализе интраоперационных показателей – лапаротомный доступ характеризовался меньшим временем операции - экстирпация матки с придатками - 90 ± 31 мин, а с выполнением тазовой лимфаденэктомии - 121 ± 39 мин, тогда как время операции при лапароскопическом доступе составляло 105 ± 39 мин и 151 ± 33 мин, соответственно ($p < 0,05$). При миниинвазивной хирургии объем кровопотери был минимальным - $36,7 \pm 12,6$ мл, а в группе лапаротомной хирургии - $278 \pm 46,9$ мл, при этом в группе сравнения выполнено 8 гемотрансфузий. В лапароскопической группе гемотрансфузий не было. Конверсия в лапаротомию выполнена лишь в 1 случае (1,25%) по причине выраженного спаечного процесса (Табл. 9).

Таблица 9. Интраоперационные показатели больных РЭ старше 70 лет

Интраоперационные показатели	Основная группа, n=80	Контрольная группа, n=80	p
Длительность операции экстирпация матки с придатками, мин	105 ± 39	90 ± 31	$<0,05$
Длительность операции экстирпация матки с придатками с тазовой лимфаденэктомией, мин	151 ± 33	121 ± 39	$<0,05$
Кровопотеря, мл	$36,7 \pm 12,6$	$278 \pm 46,9$	$<0,05$
Гемотрансфузия	0	8	$<0,05$
Конверсия в лапаротомию	1 (1,25%)	-	-

При оценке послеоперационных осложнений лапароскопические операции характеризовались коротким временем послеоперационного болевого синдрома ($2,46 \pm 0,87$ дней против $4,09 \pm 1,08$ дней соответственно, $p < 0,05$). Лапароскопическая хирургия характеризовалась меньшим количеством осложнений, основная масса осложнений была лимфогенного характера: лимфоциты встречались в 23% случаев (в контрольной группе в 38% случаев, $p < 0,05$), лимфорейя диагностирована в 14 случаях (в контрольной группе – в 3 случаях, $p < 0,05$), при этом лимфорейя из культуры влагалища диагностирована у 11 больных, в группе сравнения подобного осложнения не зарегистрировано. В то же время, лапаротомный доступ характеризовался частым воспалением и нагноением послеоперационной раны (25 случаев в контрольной группе против 3 случаев в основной, $p < 0,05$). В лапароскопической хирургии не отмечено более тяжелых осложнений (II и более степени по классификации Clavien-Dindo), а после лапаротомного доступа в 2 случаях выявлена послеоперационная пневмония, в 5 – тромбоэмболия легочной артерии, и по 1 случаю – острая кишечная непроходимость, послеоперационное кровотечение и сепсис. Кроме того, в группе сравнения был 1 летальный исход в связи с послеоперационным кровотечением и, в дальнейшем, развитием полиорганной недостаточности (табл.10).

Средний койко-день был статистически достоверно ниже в группе лапароскопических операций и составил $14,5 \pm 4,2$ дней, в то время как в группе открытых операций он составил в среднем $21,5 \pm 7,54$ дней $p < 0,05$ (Рис. 2).

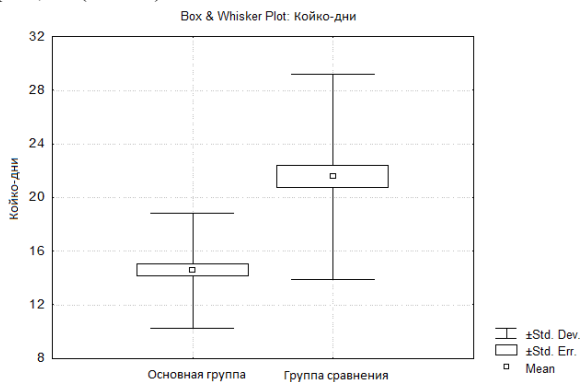


Рисунок 2. Средний койко-день больных РЭ старше 70 лет в зависимости от хирургического доступа

Таблица 10. Послеоперационные осложнения у больных РЭ старше 70 лет

Осложнения	Основная группа	Контрольная группа	р
Болевой синдром, дни	2,46±0,87	4,09±1,08	<0,05
Восстановление работы кишечника, сутки	0,96 ± 1,51	2,29 ± 1,12	<0,05
Послеоперационная гипертермия, сутки	0,69 ± 0,98	1,64 ± 1,69	>0,05
Раневые осложнения:			
Воспаление	3(3,7%)	22 (27,5%)	<0,05
Нагноение	-	3 (3,7%)	-
Лимфокисты	19 (23,7%)	31 (38,7%)	<0,05
Лимфоррея	14 (17,5%)	3 (3,7%)	<0,05
Из п/операционной раны	3 (21%)	3 (100%)	>0,05
Из культи влагалища	11 (79%)	-	<0,05
Пневмония	-	2 (2,5%)	-
ТЭЛА	-	5 (6,2%)	0,07
Острая кишечная непроходимость	-	1 (1,2%)	-
Послеоперационное кровотечение	-	1 (1,2%)	-
Сепсис	-	1 (1,2%)	-
Всего осложнений	36 (45%)	69 (86%)	<0,05
Летальный исход	-	1(1,2%)	-

Адьювантная терапия, по показаниям, проведена 55 больным основной группы (68,7%) и 50 больным в группе сравнения (62,5%).

При оценке общей выживаемости больных в нашем исследовании время наблюдения за больными основной группы составила $27,6 \pm 21,7$ месяцев, а в группе лапаротомных операций составила $49,6 \pm 26,08$ месяцев, при этом медиана наблюдения общей выживаемости в обеих группах достигнута не была. Трехлетняя общая выживаемость больных в обеих группах составила 87% (Рис. 3).

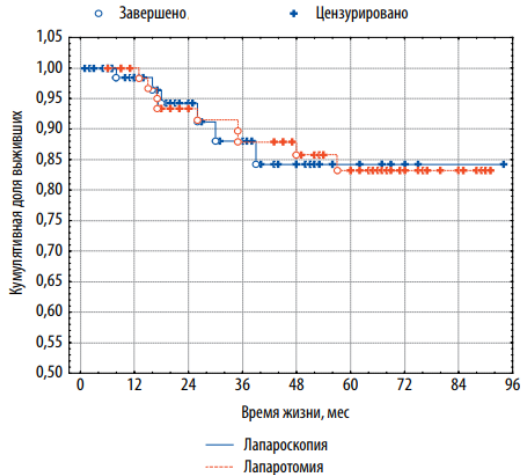


Рисунок 3. Общая выживаемость больных РЭ старше 70 лет в зависимости от хирургического доступа

При оценке безрецидивного периода так же не достигнута медиана, но достоверных различий получено не было. Трехлетний безрецидивный период в основной группе составила 84%, а в группе сравнения 82% (Рис. 4).

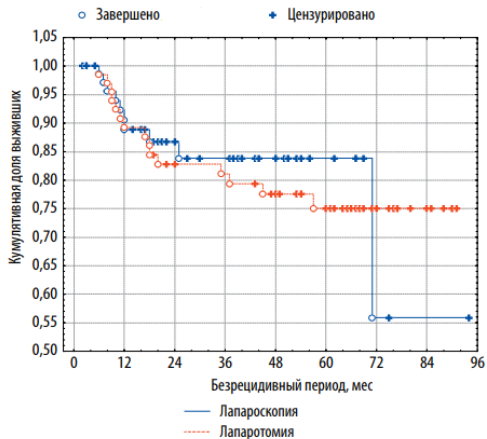


Рисунок 4. Безрецидивный период у больных РЭ старше 70 лет в зависимости от хирургического доступа

При оценке структуры рецидивов (Табл. 11) выявлено, что большая их часть была местными и располагались в области культи влагалища. В лапароскопической группе выявлено 8 местных рецидивов, со сроком возникновения, в среднем, 6-18 месяцев, и один рецидив выявлен через 71 месяц после окончания лечения. В группе сравнения так же выявлено 8 местных рецидивов которые возникли через 6-37 месяцев после завершения лечения. При оценке прогрессирования заболевания в виде генерализации процесса - в лапароскопической группе отмечен 1 случай генерализации процесса, а в группе открытой хирургии зарегистрировано 4 случая ($p > 0,05$).

Таблица 11. Распределение больных раком эндометрия старше 70 лет по рецидивам заболевания

Локализация рецидива	Основная группа	Группа сравнения	p
Местный рецидив	8	8	$>0,05$
Генерализация процесса	1	4	$>0,05$
Всего	9	14	$>0,05$

При оценке качества жизни (КЖ) больных РЭ старше 70 лет по шкале FACT-G, у пациентов которые перенесли хирургическое лечение лапароскопическим доступом оценка уровня жизни через 3 месяца была выше, чем у больных перенесших операцию открытым доступом ($68,3 \pm 2,1$ баллов против $62,8 \pm 1,44$ баллов соответственно, $p < 0,05$), через 6 месяцев показатель КЖ выравнивался, и в дальнейшем наблюдается динамика по его планомерному увеличению в обеих группах, оставаясь выше в группе миниинвазивных операций ($78,6 \pm 3,2$ баллов против $75,3 \pm 4,8$ баллов соответственно, $p < 0,05$) (Рис. 5).

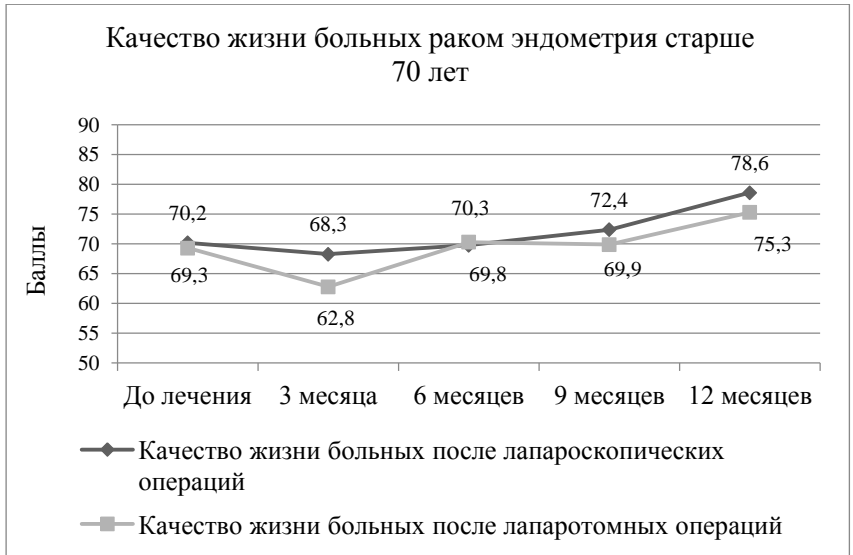


Рисунок 5. Сравнение качества жизни больных раком эндометрия старше 70 лет в зависимости от вида хирургического доступа

Выводы

1. Лапароскопический доступ в лечении больных раком эндометрия старше 70 лет является безопасным видом хирургического лечения с минимальной частотой конверсий (1,2%). Несмотря наотягощенный коморбидный статус ($ASA \geq 3$, индекс коморбидности Чарлсона > 7 баллов), лапароскопический доступ является приемлимым для данной категории больных (31,2% пациенток лапароскопической группы прооперированы после получение отказа в хирургическом лечении в других лечебных учреждениях).
2. Лапароскопический доступ у больных раком эндометрия старше 70 лет позволяет выполнять радикальные операции, реже ограничивая пациентов в объеме хирургического лечения: 12,5% (n=10) ограничений в радикальном лечении в лапароскопической группе, против 25% (n=20) в группе лапаротомной хирургии ($p<0,05$).
3. Лапароскопический доступ у больных раком эндометрия старше 70 лет обеспечивает снижение частоты интра- и послеоперационных осложнений: уменьшение объема кровопотери ($36,7 \pm 12,6$ мл в группе лапароскопических операций против - $278 \pm 46,9$ в группе лапаротомной хирургии, $p<0,05$), снижение числа послеоперационных осложнений (у 45% в группе лапароскопических операций против 86% в группе лапаротомной хирургии, отсутствие осложнений II степени и выше по классификации Clavien-Dindo в лапароскопической группе), уменьшение длительности послеоперационного болевого синдрома ($2,46 \pm 0,87$ в лапароскопической группе против $4,09 \pm 1,08$ дней в группе лапаротомной хирургии, $p<0,05$), но, при этом, увеличение длительности операции (при лапароскопическом доступе - экстирпация матки с придатками - 105 ± 39 мин, с выполнением тазовой лимфаденэктомии 151 ± 33 мин, в лапаротомной группе 90 ± 31 мин и 121 ± 39 мин, соответственно, $p<0,05$).
4. Использование лапароскопического доступа у больных раком эндометрия старше 70 лет не ухудшает отдаленные результаты лечения, демонстрируя сопоставимые с лапаротомной группой результаты общей и безрецидивной трехлетней выживаемости (общая выживаемость – 87% в обеих группах, $p>0,05$, безрецидивная выживаемость – 84% и 82% в лапароскопической и лапаротомных группах соответственно, $p>0,05$).
5. Лапароскопический доступ позволяет улучшить качество жизни больных РЭ старше 70 лет ($68,3 \pm 2,1$ балла в лапароскопической группе через 3 месяца после лечения, против $62,8 \pm 1,44$ баллов в

группе лапаротомного доступа через 3 месяца, $p < 0,05$; 78,6 баллов в лапароскопической группе против 75 баллов в группе лапаротомного доступа через год, $p < 0,05$).

Практические рекомендации

Лапароскопический доступ в первичном хирургическом лечении больных раком эндометрия старше 70 лет следует рассматривать как приоритетный у данных пациентов.

Возраст не является противопоказанием к выполнению хирургического лечения, при планировании доступа и объема лечения следует в первую очередь ориентироваться на тяжесть и выраженность сопутствующей патологии.

С целью профилактики интраоперационных осложнений у больных раком эндометрия старше 70 лет с субкомпенсированной сопутствующей патологией рекомендовано выполнять хирургическое лечение при сниженном уровне внутрибрюшного давления (до 10 мм. рт. ст.).

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Трифанов, Ю.Н. Опыт лапароскопических операций у больных раком эндометрия старше 70 лет / Ю.Н. Трифанов // Всероссийский конкурс молодых учёных: сб. научн. тр., Санкт-Петербург, Россия, 25 марта 2015. – СПб.: ФГБУ «НИИ им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 2015. – С. 67-70.
2. **Берлев, И.В.** Опыт лапароскопических операций у больных раком эндометрия старше 70 лет / **И.В. Берлев, Ю.Н. Трифанов, А.Б. Некрасова, А.Б. Сапаров, З.Н. Ибрагимов, К.Д. Гусейнов, Н.А. Микая, А.Ф. Урманчеева** // **Вопросы онкологии.** – 2015. – Т.61, №3. – С.424-429.
3. Трифанов, Ю.Н. Возможности лапароскопической хирургии в лечении рака эндометрия у женщин старше 70 лет / И.В. Берлев, Е.А. Некрасова, З.Н. Ибрагимов, К.Д. Гусейнов, Н.А. Микая, А.Ф. Урманчеева, Е.А. Ульрих, Ю.Н. Трифанов // Белые ночи 2016: сб. научн. тр. II Петербургского международного онкологического форума, Санкт-Петербург, 22-24 июня 2016. – СПб.: ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2016. – С. 223-224.
4. **Берлев, И.В.** Лапароскопическая хирургия в лечении рака эндометрия (результаты семилетнего клинического опыта НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Петрова) / **И.В. Берлев, А.Ф. Урманчеева, Е.А. Некрасова, Е.А. Ульрих, Н.А. Микая, А.А. Сидорук, З.Н. Ибрагимов, Ю.Н. Трифанов, Т.Т. Роговская** // **Опухоли женской репродуктивной системы.** – 2017. – Т. 13, №3. – С. 73-81.
5. Ульрих, Е.А. Рак эндометрия у пациенток пожилого возраста / Е.А. Ульрих, Ю.Н. Трифанов, Ю.Е. Гавриш, И.В. Берлев, А.Ф. Урманчеева // в кн. Рак эндометрия / под ред. Берлев И.В., Берштейн Л.М., Урманчеева А.Ф. // СПб.: Эко-Вектор, 2017. – С. 238-261.
6. Ульрих, Е.А. Рак эндометрия / Е.А. Ульрих, Ю.Н. Трифанов, Ю.Е. Гавриш, В.М. Мерабишвили, И.В. Берлев, А.Ф. Урманчеева // в кн. Онкогеронтология: руководство для врачей / под ред. Анисимов В.Н., Беляев А.М. // СПб.: АННМО «Вопросы онкологии». – 2017. – с. 306-327.
7. Трифанов, Ю.Н. Роль лапароскопии в лечении рака эндометрия у женщин старше 70 лет / Ю.Н. Трифанов, Ю.Е. Гавриш, З.Н. Ибрагимов, К.Д. Гусейнов, Н.А. Микая, Е.А. Ульрих, А.Ф. Урманчеева, И.В. Берлев // **Опухоли женской репродуктивной системы.** – 2018. – Т. 14(1). – С.78-85.

Выражаю благодарность и признательность руководителю диссертационной работы – доктору медицинских наук, профессору Ульрих Е.А. и научному консультанту – доктору медицинских наук, профессору Берлеву И.В. за внимание и содействие при выполнении работы. Выражаю благодарность сотрудникам ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», в особенности сотрудникам онкогинекологического отделения за неоценимую помощь и поддержку при выполнении работы.