

УДК 616.33-006.6-089-036

ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАСШИРЕННОЙ ЛИМФОДИСЕКЦИИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА

В.В. Слугарев, С.В. Гамаюнов, А.А. Чернявский, А.Н. Денисенко,
И.Г. Терентьев, С.Р. Пахомов, С.С. Кузнецов, Р.Р. Калугина,
ГВЗ «Нижегородский областной онкологический диспансер»

Гамаюнов Сергей Викторович – e-mail: Gamajnovs@mail.ru

Рак желудка – опухоль с высоким риском лимфогенного и имплантационного метастазирования. Хирургический метод является основным методом лечения рака желудка. Однозначного мнения относительно лимфодиссекции D2 нет. Изучение онкологической эффективности и значимости лимфодиссекции D2 продолжает оставаться актуальным. Анализируется опыт выполнения расширенных операций с лимфодиссекцией D2.

Ключевые слова: рак желудка, лимфодиссекция, отдаленные результаты.

Stomach cancer – tumor with a high risk of lymphogenic and implantation metastasing. The surgical method is the main method in the treatment of stomach cancer. There is no certain opinion about lymph dissection D2. The study of the oncological effectiveness and importance of lymph dissection D2 is still acute. There is being analyzed the experience of the extended operations with lymph dissection D2.

Key words: stomach cancer, lymph dissection, long-term results.

Актуальность

Рак желудка является одной из ведущих проблем современной клинической онкологии как в России, так и во всём мире. Ежегодно на земном шаре регистрируется более 1 млн новых случаев этого заболевания [1]. На протяжении последних лет отмечается стойкое снижение заболеваемости, при этом увеличивается доля прогностически неблагоприятных форм, стали чаще встречаться низкодифференцированные и инфильтративные раки, раннее обширное метастазирование и «омоложение» контингента больных [2, 3, 4, 5, 6, 7]. Несмотря на улучшение диагностики рака желудка после внедрения эндоскопических методов исследования, наиболее перспективным считается направление усилий на лечение распространенных форм заболевания, так как они составляют подавляющее большинство случаев [8]. В России доля пациентов с III–IV стадией заболевания превышает 70% [9, 10].

Хирургический метод является основным методом лечения рака желудка. Хирургическое лечение получают более 76% операбельных пациентов [11, 12, 13, 14]. В мире накоплен большой опыт расширенных (D2) и сверхрасширенных (D3) операций при злокачественных опухолях желудка. Анализ отдаленных результатов оперативного лечения рака желудка позволяет усомниться в целесообразности дальнейшего наращивания хирургической агрессивности при этой патологии. Лимфодиссекция в объеме D3, являясь технически более сложной, с большим процентом послеоперационных осложнений, в том числе и специфических (трудно купируемая диарея, длительная лимфоррея) [15], не показала улучшения 5-летней выживаемости в сравнении с D2 и не должна использоваться в качестве стандарта [16, 17, 18, 19, 20, 21, 22]. Однозначного мнения относительно лимфодиссекции D2 нет. Это объясняется тем, что результаты европейских и американских исследований по изучению эффективности D2 не убедительны, при этом критики указывают на существенные недостатки в организации исследований и уровне

технической подготовки хирургов. В Японии рандомизированные исследования по прямому сравнению D2 vs D1 не проводятся по этическим соображениям. Несмотря на вышесказанное, большинство авторов рекомендуют лимфодиссекцию D2 [19, 23, 24, 25]. На V международном конгрессе по лечению рака желудка и на VII съезде онкологов России (сентябрь 2009) расширенная лимфодиссекция признана стандартной и обязательной методикой. При этом анализ эффективности лимфодиссекции D2 продолжает оставаться актуальным.

Цели исследования: оценить эффективность и информационную значимость расширенной лимфодиссекции D2.

Материалы и методы

Основанием для настоящего исследования послужили клинические наблюдения за 288 больными в возрасте от 33 до 77 лет с морфологически верифицированным диагнозом: рак желудка, проходившими лечение на базе II онкологического отделения ГВЗ «Нижегородский областной онкологический диспансер» с 2003 по 2009 год.

В соответствии с поставленными задачами все больные, включённые в исследование, были разделены на две сопоставимые группы. I группу составил 141 пациент, которым выполнено оперативное лечение с лимфодиссекцией D1 или D1+7. Во II группу вошли 147 пациентов с хирургическим лечением и лимфодиссекцией в объеме D2. Специального отбора больных для выполнения расширенной лимфодиссекции не проводилось. Основанием для включения в исследование служило соответствие критериям включения и исключения.

Критерии включения:

- морфологически подтвержденный диагноз рака желудка;
- отсутствие выраженной декомпенсированной сопутствующей патологии, не позволяющей провести оперативное лечение в оптимальном объеме (статус по шкале ECOG ≤ 2);

- отсутствие макроскопически определяемой резидуальной опухоли и опухолевого роста в границах резекции;
- информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- наличие макроскопически определяемой резидуальной опухоли и опухолевого роста в границах резекции;
- терминальные стадии сопутствующих заболеваний, не позволяющие выполнить оперативное лечение в оптимальном объеме;
- первично-множественные опухоли;
- дополнительно химиотерапевтическое или лучевое лечение.

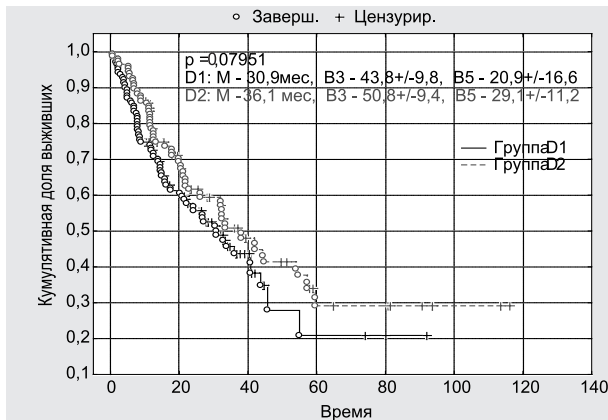


РИС. 1.
Кумулятивная доля выживших (Каплан-Мейер) D2 vs D1 общая группа.

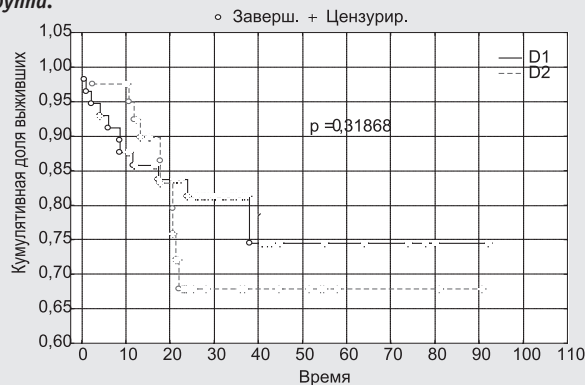


РИС. 2.
Кумулятивная доля выживших (Каплан-Мейер) D1 vs D2 I-II ст.

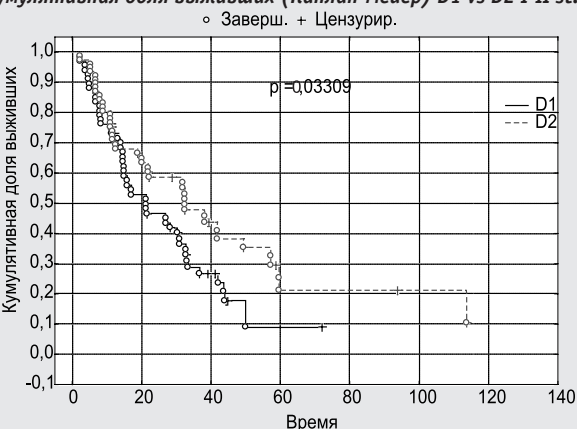


РИС. 3.
Кумулятивная доля выживших (Каплан-Мейер) D1 vs D2 III ст.

При обобщенном анализе клинического материала выявлено, что исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, характеру сопутствующей патологии, локализации и типу роста опухоли, стадии опухолевого процесса, объему выполненной резекции желудка и степени радикальности операции по классификации Японской ассоциации изучения рака желудка [26, 27]. В I группе с уровнем лимфодиссекции D1 количество удаленных лимфатических узлов было достоверно меньше, чем во II группе, что позволяет изучить течение послеоперационного периода и онкологические результаты в зависимости от объема лимфодиссекции.

ТАБЛИЦА 1.
Распределение больных по стадии заболевания.

Стадия (UICC 1997)	Количество пациентов X%(m/n случаев)		Всего
I группа	II группа		
IA	3%(4)	2%(3)	2%(7)
IB	3%(4)	2%(3)	2%(7)
II	17%(24)	19%(28)	18%(52)
T3N0M0	6%(8)	7%(10)	7%(18)
T2N1+T1N2M0	11%(16)	12%(18)	11%(34)
IIIA	33%(47)	34%(50)	34%(97)
T4N0M0	7%(10)	8%(12)	7%(22)
T3N1M0	17%(24)	15%(22)	14%(46)
T2N2M0	9%(13)	11%(16)	9%(29)
IIIB	7%(10)	5%(7)	6%(17)
IV	37%(52)	38%(56)	38%(108)
T4N+M0	20%(28)	23%(34)	24%(62)
M1	17%(24)	15%(22)	18%(46)
Всего	100%(141)	100%(147)	100%(288)

$\chi^2 = 1,8$ $P > 0,1$ ^[1]

^[1] Критерий χ^2 вычислся путем преобразования таблицы сопряженности: IV стадия vs II+IIIA+IIIB.

ТАБЛИЦА 2.
Распределение по количеству исследованных лимфатических узлов.

Показатель	Количество исследованных узлов (шт.)	
	I группа	II группа
Минимальный	7	22
Максимальный	24	48
Me (25%;75%)	16(12;19)	32(27;42)

U-критерий Манна-Уитни 1,5 Z=-5,37. $P < 0,005$.

Стадирование опухолевого процесса осуществлялось в соответствии с правилами международной классификации опухолей (TNM UICC 6th ed., 2002), рекомендованной для применения Федеральным агентством по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации, и окончательно верифицировалось по данным результатов планового гистологического исследования удаленного при операции препарата. Исключение составили пациенты с верифицированными цитологически опухолевыми комплексами в интраоперационном лаваже брюшной полости. В соответствии с рекомендациями Японской ассоциации изучения рака желудка (JGCA, 1998) эти больные были отнесены к IV стадии заболевания (Cy+). К IV стадии были отнесены пациенты, у которых обнаружено прорастание опухоли в окружающие ткани при наличии метастазов в регионарные лимфатические узлы ($T_4N_+M_0$), и пациенты с массивным метастатическим поражением лимфатических узлов: N_3 по TNM UICC 6th ed. 1997 ($T_{any}N_3M_0$). Кроме того, к IV стадии заболевания

относились пациенты с единичными метастазами в печень и/или по брюшине, выявленными после лапаротомии, которым удалось выполнить циторедуктивную операцию R0. Наличие микроскопически (R1) или макроскопически (R2) определяемой резидуальной опухоли являлось критерием исключения из исследования.

Распределение пациентов по стадии заболевания и количеству исследованных лимфатических узлов отражено в таблицах 1 и 2.

Методы статистической обработки. Учитывая несимметричный характер распределения данных, при описательной статистике выборочных совокупностей для описания количественных признаков мы использовали медиану, 25-й и 75-й процентиль: Me (25%; 75%). Качественные признаки описывались процентами и дублировались абсолютными значениями: X%(m/n случаев).

Достоверность различий выборочных совокупностей оценивалась с использованием непараметрических критериев. Оценка различий качественных признаков проводилась путем построения таблиц сопряженности и вычислением критерия хи-квадрат (χ^2). Оценка отличий порядковых признаков проводилась на основании рангового критерия Манна-Уитни. Анализ выживаемости и дожития до определенного критического события проводился путем построения кривых выживаемости методом Каплана-Мейера [28] и расчетом медианы. Анализ статистической достоверности различия кривых выживаемости проводился на основании расчета модифицированного Геханом критерия Вилкоксона и логрангового критерия.

В программе Microsoft Excel 2003 была создана база данных для хранения всей информации по больным, включенным в исследование. Математическая обработка проводилась с помощью лицензионных пакетов программ для персонального компьютера STATISTICA V6 и Microsoft XLSTAT 2009, интегрированных в оболочку Windows XP.

Описание используемых методов лечения. Исходя из критериев включения в исследование, всем больным были выполнены расширенные резекции желудка (гастрэктомия или дистальная субтотальная резекция) с лимфодиссекцией D1 или D1+7 в I группе и D2 во II группе. Дистальная субтотальная резекция желудка выполнялась при наличии экзофитной опухоли антрального отдела до 3 см в наибольшем измерении, не прорастающей серозную оболочку, имеющей строение умеренно- или высокодифференцированной аденокарциномы. В связи с ограниченностью показаний к выполнению органосохранной операции частота резекции желудка составила 17% (49/288) и не отличалась в исследуемых группах. Выполнение гастрэктомии с лимфодиссекцией D2 сопровождалось удалением селезенки. При выполнении дистальной субтотальной резекции желудка селезенку сохраняли, выполняя лимфодиссекцию НС и удаление клетчатки и лимфатических узлов по ходу проксимальной части селезеночной артерии до уровня отхождения задней желудочной артерии.

Все пациенты получали специально разработанный комплекс сопроводительной пред-, интра- и послеоперационной терапии, направленный на профилактику послеоперационных осложнений.

Результаты исследования

Оценка эффективности и информационной значимости расширенной лимфодиссекции D2.

Для оценки эффективности лимфодиссекции D2 мы провели анализ выживаемости пациентов в зависимости от объема оперативного лечения. Расчет выживаемости проводился по методу моментов, предложенному E.L. Kaplan et P. Meier. Общая выживаемость в зависимости от объема лимфодиссекции отражена на рисунке 1.

Выполнение расширенной лимфодиссекции позволило достичь увеличения медианы выживаемости (30,9 при D1 vs 36,1 при D2) и привело к увеличению 3- и 5-летней выживаемости (B3: 43,8% при D1 vs 50,8% при D2, B5: 20,9% при D1

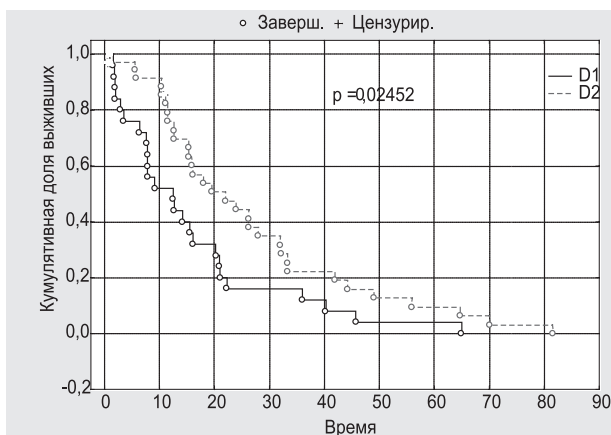


РИС. 4.
Кумулятивная доля выживших (Каплан-Мейер) D1 vs D2 IV st.

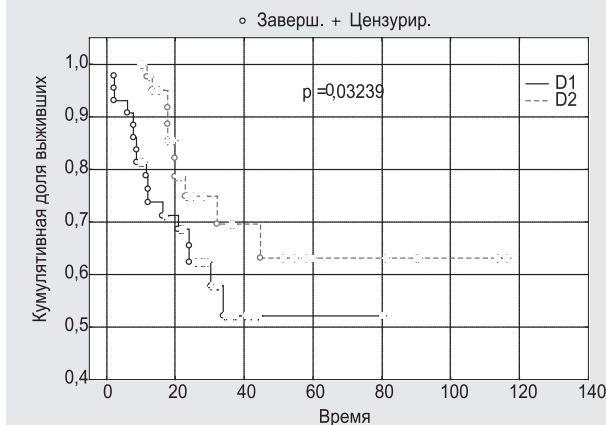


РИС. 5.
Кумулятивная доля выживших (Каплан-Мейер) D1 vs D2 N0.

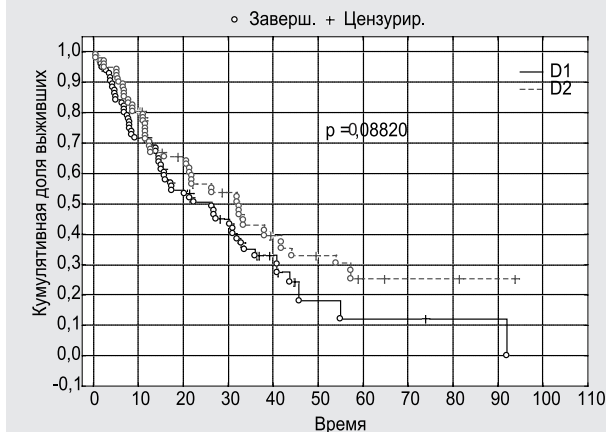


РИС. 6.
Кумулятивная доля выживших (Каплан-Мейер) D1 vs D2 N+.

vs 29,1% при D2, $p > 0,05$), хотя полученные различия оказались статистически недостоверными ($p = 0,07951$ и можно говорить лишь о тенденции).

При анализе выживаемости по стадиям получены следующие результаты: расширенная лимфодиссекция не улучшает выживаемость при I–II стадиях заболевания, более того, имеется тенденция к ухудшению отдаленных результатов. При III и IV стадиях функция выживаемости достоверно лучше при выполнении лимфодиссекции D2 (рис. 2–4).

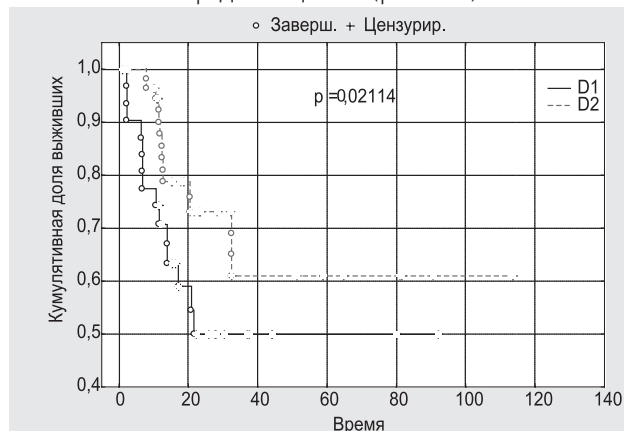


РИС. 7.
Кумулятивная доля выживших (Каплан-Мейер) D1 vs D2 для высоко-умеренно-дифференцированных аденокарцином.

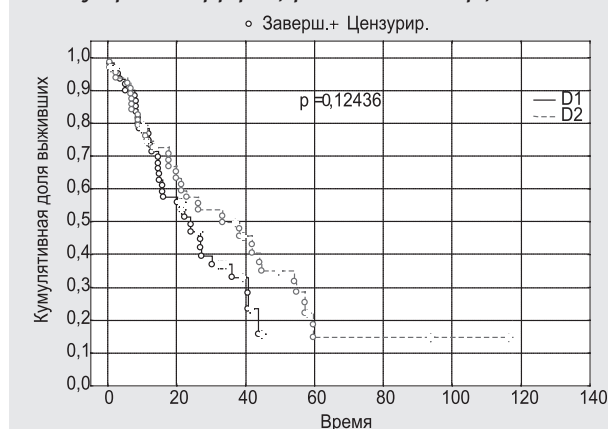


РИС. 8.
Кумулятивная доля выживших (Каплан-Мейер) D1 vs D2 для низко-дифференцированных аденокарцином.

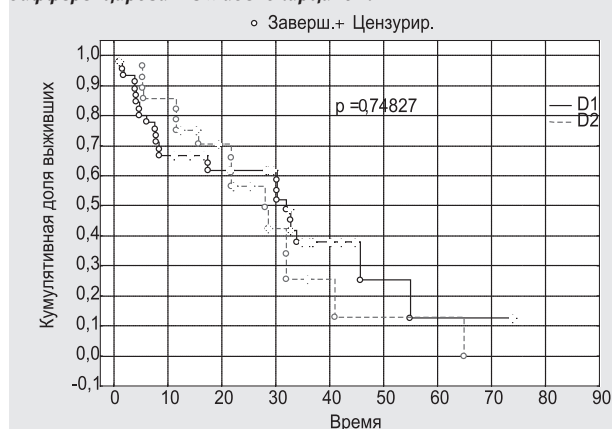


РИС. 9.
Кумулятивная доля выживших (Каплан-Мейер) D1 vs D2 для недифференцированных опухолей и перстневидноклеточного рака.

Лимфодиссекция D2 достоверно улучшает результаты лечения при отсутствии метастазов в лимфатических узлах и приводит лишь к тенденции к улучшению результатов при метастазах в регионарные лимфатические узлы (рис. 5 и 6). Возможно, это объясняется занижением стадии при выполнении операции D1 из-за меньшего числа исследуемых узлов.

Лимфодиссекция D2 достоверно улучшает результаты лечения при наличии высоко- или умеренно дифференцированной аденокарциномы. При наличии низкодифференцированной аденокарциномы можно говорить лишь о тенденции к улучшению результатов лечения посредством расширения объема операции, а при недифференцированных опухолях и перстневидноклеточном раке различий в выживаемости в группах нет (рис. 7–9).

Таким образом, проведенный анализ демонстрирует положительное влияние ЛАЭ D2 на некоторые онкологические показатели. Однако, на наш взгляд, есть еще один важный аргумент в пользу выполнения расширенной лимфодиссекции – информационная значимость. Тщательное и полное изучение лимфатических узлов является основой правильного и адекватного стадирования процесса. С другой стороны, анализ метастатического поражения регионарных лимфатических узлов в совокупности с другими факторами (уровень инвазии опухоли, состояние границ резекции, цитологическое исследование лаважа брюшной полости) позволяет определить характер выполненного оперативного лечения.

В совокупности данные о стадии заболевания и характере выполненной операции позволяют обоснованно решать вопросы тактики ведения пациента и рассматривать целесообразность назначения дополнительного лечения (химиотерапии и/или лучевой терапии).

Мы рассматриваем лимфодиссекцию D2 не только как важную составляющую онкологической эффективности лечения рака желудка, но и как одну из основных информационных составляющих. Это базис для определения тактики ведения пациента и необходимая основа для планирования и проведения комбинированных и комплексных методов лечения. Учитывая мировой опыт выполнения расширенных лимфодиссекций и данные об отдаленных результатах лечения, роль ЛАЭ D2 именно как информационной составляющей, возможно, даже более значимая.

Обсуждение и выводы

Рак желудка остается актуальной и не решенной проблемой современной онкологии. Основой успешного лечения этого заболевания, безусловно, является адекватное выполнение хирургического компонента.

Лимфодиссекция D2 обладает безусловной онкологической эффективностью и способствует улучшению отдаленных результатов лечения, особенно при III–IV стадиях заболевания, отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах и высоко- и умеренно-дифференцированных опухолях. Помимо этого расширенная лимфодиссекция несет в себе необходимую информационную значимость, позволяющую выявить неблагоприятные прогностические факторы и сформировать обоснованные показания к проведению комбинированного и комплексного лечения. Дальнейших сдвигов в улучшении отдаленных результатов можно добиться при мультидисциплинарном подходе к

этой проблеме. Основой такого подхода должно стать грамотное хирургическое лечение с качественной пред-, интра- и послеоперационной диагностикой, в том числе цитологическое исследование лаважа брюшной полости и поколлекторное изучение лимфатических узлов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Мерабишвили В.М. Рак желудка: эпидемиология, профилактика, оценка эффективности лечения на популяционном уровне. Практическая онкология. 2001. № 3 (7). С. 3–8.
2. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Локтионова О.В. и др. Перстневидноклеточный рак желудка: особенности клинического течения и метастазирования, результаты комбинированного и хирургического лечения. Онкохирургия. 2008. № 1. 38 с.
3. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А., Черноусов Ф.А. Хирургия рака желудка. М.: ИЗДАТ, 2004. 560 с.
4. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А. Расширенная лимфаденэктомия в хирургии рака желудка. М.: ИЗДАТ, 2000. 120 с.
5. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2001 году (заболеваемость и смертность). М.: Медицина, 2003. 263 с.
6. Adachi Y., Kitano S., Sugimachi S. Surgery for gastric cancer: 10-year experience worldwide. Gastric cancer. 2001. Vol. 4. № 4. P. 166–174.
7. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 году. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2008. Т. 19. № 2. Прил. 1. С. 57–100.
8. Yonemura Y., Wu C.C., Fukushima N. et al. Metastasis in para-aortic lymph nodes in patients with advanced gastric cancer, treated with extended lymphadenectomy. Hepatogastroenterology. 2007. Vol. 54. № 74. P. 634–638.
9. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 году. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2007. Т. 18. № 2. Прил. 1. С. 57–92.
10. Молдоев М.И., Жумабаев А.Р. Эффективность хирургических вмешательств у больных раком желудка. Онкохирургия. 2008. № 1. С. 44.
11. Давыдов М.И. Актовая лекция «Современная онкохирургия». М.: Издательская группа РОНЦ, 2008. 32 с.
12. Давыдов М.И., Туркин И.Н., Полоцкий Б.Е. Современная хирургия рака желудка: от D2 к D3. Материалы IX Российского онкологического конгресса. Москва. 2005. С. 41–43.
13. Кутуков В.В., Круглова Т.С., Чернухин А.А. Результаты лечения рака желудка в зависимости от гистологической структуры опухоли. Онкохирургия. 2008. № 1. С. 43.
14. Утин К.Г., Важенин А.В. Эпидемиология рака пищевода, желудка (обзор литературы). Академический журнал Западной Сибири. Онкология. 2006. № 5. С. 21–23.
15. Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А., Бутенко А.В. и др. Осложнения и летальность после расширенных операций при раке желудка. Российский онкологический журнал. 1999. № 2. С. 6–9.

16. Стилиди И.С., Неред С.Н. Современные представления об основных принципах хирургического лечения местно-распространенного рака желудка. Практическая онкология. 2009. № 1 (10). С. 20–27.
17. Янкин А.В. Современная хирургия рака желудка. Практическая онкология. 2009. № 1 (10). С. 12–19.
18. Siewert J.R., Bottcher K., Roder J.D. et al. Prognostic relevance of systemic lymph node dissection in gastric carcinoma. German Gastric Cancer Study Group. Brit. J. Surg. 1993. Vol. 80. P. 1015–1018.
19. de Manzoni G., Verlato G., Guglielmi A. et al. Prognostic significance of lymph node dissection in gastric cancer. Br. J. Surg. 1996. Vol. 83. № 11. P. 1604–1607.
20. Miyagi E., Kato H., Onose R. et al. Positive endometrial cytology associated with primary gastric adenocarcinomas: clinical and cytopathologic findings in 16 patients. Int. J. Clin. Oncol. 2000. Vol. 5. P. 229–235.
21. Sano T., Sasako M., Yamamoto S. et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy – Japan Clinical Oncology Group study 9501. J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22. № 14. P. 2767–2773.
22. Sasako M., Sano T., Yamamoto S. et al. D2 Lymphadenectomy Alone or With Para-aortic Nodal Dissection for Gastric Cancer. N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. P. 453–462.
23. Sawai K., Takahashi T., Suzuki H. New trends in surgery for gastric cancer. Jap. J. Surg. Oncol. 1994. Vol. 56. P. 221–226.
24. Yokota T., Ishiyama S., Saito T. et al. Treatment strategy of limited surgery in the treatment guidelines for gastric cancer in Japan. The Lancet Oncology. 2003. Vol. 4. P. 7.
25. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д. Современная стратегия хирургического лечения рака желудка. Современная онкология. 2000. № 2. С. 3–5.
26. Japanese Classification of Gastric Cancer. 2nd English Edition. JGCA. Gastric Cancer. 1998. Vol. 1. № 1. P. 10–24.
27. Japanese Research Society for Gastric Cancer. The General Rules for the Gastric Cancer Study in Surgery and Pathology. Japanese J. Surg. 1981. Vol. 11. № 2. P. 127–139.
28. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J. Am. Stat. Assoc. 1958. Vol. 53. P. 457–481.
29. Hundahl S.A., Phillips J.L., Menck H.R. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging proximal disease, and “different disease” hypothesis. Cancer. 2000. Vol. 88. № 4. P. 921–932.
30. Nomura E., Sasako M., Yamamoto S. et al. Risk Factors for Para-aortic Lymph Node Metastasis of Gastric Cancer from a Randomized Controlled Trial of JCOG9501. Jpn. J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 37. № 6. P. 429–433.
31. Yoshioka S., Tsujinaka T., Fujitani K. et al. Indication for para-aortic lymph node dissection on patients with advanced gastric cancer. 4th International gastric cancer congress. New York, U.S.A. 2001. April 30 – May 2. P. 903–907.
32. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Абдихакимов А.Н. и др. Рак желудка: что определяет стандарты хирургического лечения. Практическая онкология. 2001. № 3 (7). С. 18–24.
33. Слугарев В.В., Гамаюнов С.В., Пахомов С.Р. Рак желудка – опухоль с высоким риском лимфогенной и имплантационной диссеминации. Нижегородский медицинский журнал. Здравоохранение ПФО. 2006. №2. С. 156–162.