

¹КУ «Одесский областной онкологический диспансер»²Одесский национальный медицинский университет

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ РАСШИРЕННЫХ ЛИМФОДИССЕКЦИЙ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА



Н.А. Добровольский¹,
Н.А. Орел¹, А.Г. Лурич¹, А.Н. Згура¹,
А.А. Биленко², А.А. Машуков²,
С.В. Мерлич¹, Д.В. Рацборский¹,
В.Е. Максимовский²

Адрес:

Машуков Артем Алексеевич,
65055, Одесса, ул. Неждановой, 32
КУ «Одесский областной онкологический
диспансер»

Тел.: (068) 256-06-96

E-mail: mashukster@gmail.com.

Ключевые слова: рак желудка,
расширенные лимфодиссекции.

Всего в исследование, проведенное на базе абдоминального онкохирургического отделения КУ «Одесский областной онкологический диспансер», включено 188 больных, оперированных по поводу рака желудка (РЖ) в период 2007–2011 гг. Исследование было ретроспективным, одноцентровым, нерандомизированным. Лимфодиссекции отличались по количеству удаленных лимфатических узлов. Все больные были разделены на три группы. В группу исторического контроля включены пациенты, которым выполнена D1 или D1+ лимфодиссекция, — 90 больных. Основная группа состояла из 33 больных, у которых проведена D3-лимфодиссекция, группа контроля — 65 больных с объемом диссекции D2. Во всех случаях выполнены так называемые лимфодиссекции по принципиальным соображениям. Проведен многофакторный анализ выживаемости больных в зависимости от вида лимфодиссекции, стадии РЖ, количества пораженных лимфатических узлов, вовлеченности опухолевого микроциркуляторного русла (ly, v), признаков периневральной инвазии (Nev), наличия резидуальной опухолевой ткани (R), степени дифференцировки опухоли (G). РЖ у 60% пациентов, независимо от стадии опухолевого процесса, представлял первично гематогенно-диссеминированное заболевание. В 40% случаев РЖ не было вовлеченности опухолевого микроциркуляторного русла, даже при поражении метастазами более 15 регионарных лимфатических узлов. Отсутствие периневральной инвазии оказалось наиболее точным прогностическим тестом. Сделан вывод о необходимости выбора дополнительных факторов прогноза для отбора больных для расширенных лимфодиссекций.

Удаление лимфатических узлов (ЛУ) как коллекторов регионарного метастазирования является стандартной процедурой при различных локализациях злокачественного процесса. В понятие «лимфодиссекция» входит удаление ЛУ, лимфатических сосудов, а также жировой клетчатки. Регионарная лимфодиссекция является стандартным хирургическим объемом при раке желудка (РЖ). Объем удаляемых лимфатических коллекторов и этапность диссекции детально разработаны в Основных правилах по изучению РЖ (General Rules for Gastric Cancer Study), изданных Японским исследовательским обществом по изучению РЖ (Japanese Research Society for Gastric Cancer — JRSGC). Впервые, по данным литературы, моноблочное удаление бассейнов локорегионарного метастазирования при раке этой локализации было выполнено D. Jinnai в начале 60-х годов XX века.

В настоящее время в зависимости от объема диссекции лимфатической

ткани при РЖ различают три варианта гастрэктомии [1]:

- стандартная гастрэктомия, при которой выполняют D1-лимфодиссекцию, включая парагастральные ЛУ — 1–6-я группа регионарных ЛУ (по японской классификации);
- радикальная гастрэктомия, сопровождающаяся D2-лимфодиссекцией, включая лимфатические бассейны, расположенные вдоль ветвей чревного ствола — 7–11-я группа ЛУ;
- расширенная радикальная гастрэктомия, включающая 12–16-ю группу — забрюшинные ЛУ.

Метастазы в забрюшинные ЛУ в соответствии с 6-й редакцией UICC (Union for International Cancer Control — Международный союз по борьбе с раком) TNM-классификации относят к категории M1. Согласно международной классификации и отечественным руководствам к регионарным ЛУ относят таковые 1–12-й группы [1]. Боль-

шая часть ЛУ категории N3 JRSGC в соответствии с классификацией UICC принадлежит к категории M1, PЖ в IV стадии.

В.И. Чиссов, А.Х. Трахтенберг, А.И. Пачес к категории D2 относят удаление ЛУ с 1-й по 12-ю группу, D3 — 13–16-й группы, включая № 16a1, 16a2, 16b1; D4 — парааортальную лимфаденэктомию от уровня нижней брыжеечной артерии до бифуркации аорты — № 16b2 [1, 2]. В этом заключается принципиальная разница международного подхода к лимфодиссекциям и стандартов JRSGC. В то же время при анализе литературы, посвященной данному вопросу, прослеживается медленная, но уверенная тенденция в сторону увеличения количества групп ЛУ, входящих при PЖ в категории D3 и N3 [3].

Согласно стандартам JGCA (Japanese Gastric Cancer Association), выделяют 4 вида радикальных хирургических резекций желудка: модифицированные гастрэктомии типа А, В, стандартную гастрэктомию и расширенную гастрэктомию [9]. Соответственно, модифицированная гастрэктомия типа А включает объем лимфодиссекции D1+, удаление 7-й группы ЛУ и ЛУ вдоль левой желудочной артерии. Модифицированная гастрэктомия типа В, кроме вышеуказанного объема, включает удаление 7; 8a и 9-й групп ЛУ. Для определения объема D2 и D3 необходимо уточнение локализации опухоли в желудке. В табл. 1 приведена классификация радикальных операций, выполняемых при PЖ согласно JRSGC.

В соответствии с рекомендациям JGCA, выполнение того или иного вида операции связано со стадией PЖ. Так, при IA стадии объем радикального хирургического вмешательства варьирует от эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка до стандартной гастрэктомии, поэтому конкретный операционный объем зависит от стадии TNM.

1. Стадия IA, T1N1M0

Показаны эндоскопическая резекция слизистой оболочки или модифицированная гастрэктомия. В табл. 2 приведены рекомендации по хирургическому лечению пациентов с PЖ в IA стадии.

Эндоскопическая резекция показана больным с небольшой опухолью без поражения регионарных ЛУ. Согласно данным JGCA, кишечный тип PЖ с локализацией в слизистой оболочке, размером опухоли <2 см, не имеет метастазов в регионарные ЛУ. Эндоскопическая резекция слизистой оболочки желудка единым блоком имеет определенные преимущества, но из-за высокого риска рецидива по-

Таблица 1. Виды радикальных операций на желудке при опухолевой болезни по JRSGC

Вид операции	Объем резекции	Объем лимфодиссекции	Опции
Эндоскопическая резекция слизистой оболочки	Мукозэктомия	нет	нет
Модифицированная, тип А	Субтотальная резекция, гастрэктомия	D1+ — удаление ЛУ вдоль левой желудочной артерии	Сохранение блуждающего нерва, пилоросохраняющие, лапароскопические
Модифицированная, тип В	Субтотальная резекция, гастрэктомия	D1+ — удаление ЛУ вдоль левой желудочной артерии, передней группы ЛУ вдоль общей печеночной артерии, ЛУ чревного ствола	нет
Стандартная	Гастрэктомия	D2 — удаление ЛУ соответствующей локализации опухоли в желудке, но всегда 7; 8a; 9; 11-й групп; по показаниям: ЛУ регионарных групп 10 (BCH, BC, B*), 11d (BC, B*), 12a (BCH, HD, H, C, CH, CB*), 14v (BCH, H, HD*)	нет
Расширенная	Гастрэктомия или комбинированная гастрэктомия	D3 — всегда 8b, 16a2, 16b1, 12b, 12p; по показаниям: ЛУ регионарных групп 10 (C, CH*), 11d (C, CH*), 12a (B*), 14v (C, CH, BC*), 19 (BCH, CB, B*), 20 (BCH, BC, B*), 110, 111, 112 (P*)	нет

*Конкретизация отделов желудка: В — верхняя треть желудка, С — средняя треть желудка, Н — нижняя треть желудка, П — переход на пищевод, Д — поражение двенадцатиперстной кишки.

Таблица 2. Виды оперативных вмешательств при PЖ в IA стадии

Глубина инвазии опухоли	Гистологический вариант опухоли	Размер опухоли	Рекомендуемый вид операции
Слизистая	Дифференцированная	<2 см	Эндоскопическая резекция слизистой оболочки
		>2 см	Модифицированная гастрэктомия, тип А
Слизистая	Другая дифференцировка	-	Модифицированная гастрэктомия, тип В
Подслизистая	Дифференцированная	<1,5 см	Модифицированная гастрэктомия, тип А
Подслизистая	Другая дифференцировка	-	Модифицированная гастрэктомия, тип В

сле ее проведения 2 см — это предел показаний для данного вида операции. Четкая оценка глубины инвазии, установление гистологического фенотипа и размеров опухоли являются обязательными после эндоскопической резекции. При PЖ, ограниченном слизистой оболочкой и не удовлетворяющем данным требованиям, следует выполнять модифицированную гастрэктомию или субтотальную резекцию желудка, тип А. Модифицированная гастрэктомия типа А также показана при дифференцированном субмукозном PЖ с размером образования <1,5 см в диаметре. При подслизистом PЖ, не удовлетворяющем этим требованиям, следует выполнить модифицированную гастрэктомию

или субтотальную резекцию желудка, тип В.

В случае поражения нижней трети желудка удаление 8a группы ЛУ (передне-верхняя группа вдоль общей печеночной артерии) не показано.

2. Стадия IB, T1N1M0, T2N0M0

Модифицированная гастрэктомия типа В или стандартная гастрэктомия показаны в случае IB стадии PЖ в зависимости от конкретизированных T- и N-категорий. Если опухоль T1N1M0 <2,0 см в диаметре, то рекомендовано выполнение модифицированной гастрэктомии типа В, а если >2,1 см или же соответствует критерию T2N0M0, показана стандартная гастрэктомия. В табл. 3 приведены рекомендации по лечению больных PЖ в IB стадии.

Таблица 3. Виды хирургического лечения больных РЖ в IB стадии

Глубина инвазии	Размер опухоли	Поражение ЛУ	Вид операции
T1 (слизистая, подслизистая)	<2,0 см	N1	Модифицированная гастрэктомия, тип В
T1 (слизистая, подслизистая)	>2,1 см	N1	Стандартная гастрэктомия
T2 (собственная мышечная оболочка, субсероза)		N0	Стандартная гастрэктомия

3. Стадия II, T1N2M0, T2N1M0, T3N0M0

Стандартная гастрэктомия показана при II стадии РЖ, безотносительно к T- и N-категориям. В табл. 4 приведены рекомендации по лечению пациентов с РЖ во II стадии.

Таблица 4. Виды хирургического лечения пациентов с РЖ во II стадии

Глубина инвазии	Поражение ЛУ	Вид операции
T1	N2	Стандартная гастрэктомия
T2	N1	Стандартная гастрэктомия
T3	N0	Стандартная гастрэктомия

Адьювантная химиотерапия (ХТ) рекомендована начиная со II стадии РЖ, однако до сих пор не существует утвержденных режимов для послеоперационной адьювантной ХТ. Необходимо проведение клинических исследований, чтобы утвердить стандартный режим адьювантного лечения при РЖ.

4. Стадия IIIA, T2N2M0, T3N1M0, T4N0M0

Стандартная или расширенная гастрэктомия показана при стадии IIIA РЖ в зависимости от T- и N-категорий. В табл. 5 представлены рекомендации по лечению больных РЖ в IIIA стадии.

Таблица 5. Виды хирургического лечения больных РЖ в IIIA стадии

Глубина инвазии	Поражение ЛУ	Вид операции
T2	N2	Стандартная гастрэктомия
T3	N1	Стандартная гастрэктомия
T4	N0	Расширенная гастрэктомия

Необходимо проведение клинических исследований при этой стадии РЖ, чтобы определить показания к адьювантному лечению. В случае T4 показано выполнение комбинированных резекций вовлеченных органов и/или проведение адьювантной радиотерапии, чтобы снизить вероятность наличия резидуальной опухоли R.

5. Стадия IIIB, T3N2M0, T4N1M0

Стандартная или расширенная гастрэктомия показана при стадии IIIB РЖ в зависимости от индексов T и N (табл. 6). Хотя эффект хирургического воздействия D3-лимфодиссекции при N2 опухолях до сих пор не установлен, D3 часто применяют в ежедневной практике в Японии [9]. Рекомендации по лечению пациентов с РЖ в IIIB стадии приведены в табл. 6.

Таблица 6. Виды хирургического лечения пациентов с РЖ в IIIB стадии

Глубина инвазии	Поражение ЛУ	Вид операции
T3	N2	Стандартная гастрэктомия
T4	N1	Расширенная гастрэктомия

Комбинированные операции при поражении вовлеченных органов показаны при T4 стадии РЖ, чтобы достичь R0 операции. Вопрос о проведении адьювантной и неоадьювантной лучевой или ХТ до сих пор остается открытым.

6. Стадия IV — N3, cY1, M1

Большинство пациентов с РЖ в IV стадии не могут быть радикально пролечены с помощью одной только хирургии, за исключением наличия N3 или T4N2M0 опухоли. Если N3 является единственным определяющим фактором для стадии IV, D3-операция может иметь потенциал для выполнения R0-резекций. В табл. 7 показан суммарный протокол радикального хирургического лечения при РЖ.

Однако учитывая тот факт, что набор больных в исследование датирован 2007–2011 гг., мы применяли отечественную классификацию. Если занимать принципиальную позицию, то в соответствии с JRS GC группу D3-лимфодиссекции можно именовать группой D2+. Различия

с D2-группой при этом совершенно понятны и прозрачны: дополнительная диссекция 13–15-й группы ЛУ при РЖ.

Целью работы являлось сравнение влияния различных видов диссекции на продолжительность жизни больных РЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего в исследование, проведенное на базе абдоминального онкохирургического отделения КУ «Одесский областной онкологический диспансер», включено 188 больных, оперированных по поводу РЖ в период 2007–2011 гг. Исследование было ретроспективным, одноцентровым, нерандомизированным, вовлечены были только радикально или условно-радикально прооперированные пациенты. Средний возраст составил 60,6±10,5 года, мужчин было 120, женщин — 68. Распределение больных по возрасту представлено в табл. 8.

Таблица 8. Распределение больных РЖ по возрастным группам

№	Возрастная группа, лет	Количество больных, n
1	30–39	7
2	40–49	21
3	50–59	54
4	60–69	63
5	70–79	35
6	80–90	5

Всего выполнено 126 гастрэктомий и 62 дистальных субтотальных резекции. Гастрэктомии проводили по методике Бондаря [10] с формированием антирефлюксного терминолатерального петлевого муфтообразного позадиободочного эзофагоюноанастомоза с межкисечным соустьем по Брауну. Дистальные субтотальные резекции заканчивались в большинстве случаев формированием позадиободочного гастроэнтероана-

Таблица 7. Суммарный протокол лечения при РЖ [5]

	N0	N1	N2	N3
T1(M)	IA Эндоскопическая резекция слизистой оболочки	IB Модифицированная, тип В, или стандартная гастрэктомия	II Стандартная гастрэктомия	IV Расширенная или паллиативная гастрэктомия
T1(SM)	IA Модифицированная, тип А или тип В, гастрэктомия			Хеморадиотерапия Паллиативная помощь
T2	IB Стандартная гастрэктомия	II Стандартная гастрэктомия, адьювантная ХТ	IIIA Стандартная гастрэктомия, адьювантная ХТ	
T3	II Стандартная гастрэктомия, адьювантная ХТ, радиотерапия	IIIA Стандартная гастрэктомия, адьювантная ХТ	IIIB Стандартная гастрэктомия, адьювантная ХТ	
T4	IIIA Расширенная гастрэктомия, адьювантная ХТ, радиотерапия	IIIB Расширенная гастрэктомия, адьювантная ХТ, радиотерапия		
M1	IV			

стомоза по Бильрот-II в модификации Гофмейстера — Финстерера.

Часть операций носила комбинированный характер, сопровождаемая резекциями соседних органов. Соседними для желудка структурами являются селезенка, поперечно-ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, брюшная стенка, правая и левая почка, правый и левый надпочечник, тонкая кишка, забрюшинное пространство [4]. Внутривенное распространение на пищевод зафиксировано у 31 (16,49%) больного, что потребовало резекции поддиафрагмального и в ряде случаев — внутридиафрагмального сегмента пищевода. В 3 случаях выполнена операция Осава — Гарлока с резекцией внутридиафрагмального сегмента пищевода, в 28 — резекция поддиафрагмального сегмента по Савиных. Распространение на двенадцатиперстную кишку у 2 (1,06%) больных классифицировалось морфологом по наибольшей глубине инвазии. Резекции хвоста поджелудочной железы выполнены у 74 (39,36%) пациентов, из них истинное гистологическое прорастание в поджелудочную железу установлено у 5 (2,66%), атипичные резекции печени — у 9 (4,79%), анатомические резекции — у 3 (1,59%). Спленэктомия осуществлена в 153 (81,38%) случаях, наиболее часто — по принципиальным соображениям как компонент лимфодиссекции D1+ и выше. У 5 (2,66%) больных регистрировали метастатическое поражение капсулы селезенки. В 3 (1,59%) случаях выполнена диссекция ворот селезенки как компонент спленосохраняющей операции.

Исследуя выживаемость больных, статистические вычисления осуществляли по методике ANOVA (analysis of variance) с помощью пакета статистических программ SSP, для оценки силы корреляции между группами использовали линейный коэффициент корреляции Пирсона (R), для оценки достоверности (p) отличий в группах — коэффициент Вилкоксона. Сравнение выживаемости методом регрессии Кокса не оправдало себя, так как пришлось включать в уравнение процентные (относительные) цифровые значения, что несколько некорректно, поэтому оценивали кумулятивную продолжительность жизни после лечения, выражая ее в месяцах (абсолютные цифровые значения).

Выводы делали при $r_{\text{Вилкоксон}} < 0,05$, чего вполне достаточно для биологических и медицинских исследований. Корреляцию считали высокой при коэффициенте R Пирсона 0,7–0,9, очень высокой — $> 0,9$ (табл. 9).

Таблица 9. Интерпретация коэффициента корреляции Пирсона

Значение	Интерпретация
< 0,2	Очень слабая корреляция
< 0,5	Слабая корреляция
< 0,7	Средняя корреляция
< 0,9	Высокая корреляция
> 0,9	Очень высокая корреляция

Лимфодиссекции отличались по количеству удаленных ЛУ. Все больные были разделены на три группы. В группу исторического контроля включены пациенты, которым выполнена D1 или D1+ лимфодиссекция, — 90 больных. Основная группа состояла из 33 больных, у которых проведена D3-лимфодиссекция, группа контроля — из 65 пациентов с объемом диссекции D2. Во всех случаях выполнены так называемые лимфодиссекции по принципиальным соображениям. Результаты оперативных вмешательств представлены в табл. 10.

Таблица 10. Количество удаленных ЛУ в зависимости от вида операции

Вид операции	Объем лимфодиссекции	Среднее количество удаленных ЛУ	Количество операций
Стандартная	D1	8,9±0,9	90
Радикальная	D2	31,6±0,7	65
Расширенная радикальная	D3	37,9±0,9	33

После операции макропрепарат исследовали гистологически. Распределение удаленных ЛУ по группам JGCA практикуют недавно. Удаленные ЛУ ранжировали на 7 групп: парагастральные по большой кривизне (4-я и 6-я группы), парагастральные по малой кривизне (1; 3 и 5-я), ЛУ вдоль ветвей чревного ствола (7–11-я), печеночно-двенадцатиперстной связки и ворот печени (12-я), ретропанкреатические (13-я), корня брыжейки и брыжейки поперечно-ободочной кишки (14-я и 15-я), парааортальные ЛУ (16-я). Парааортальную диссекцию выполняли до уровня 16a2 — это связано с тем, что в более ранних атласах онкологических опера-

ций [1] в объем D3-диссекции включали ретропанкреатические ЛУ, ЛУ печеночно-двенадцатиперстной связки, ворот печени, 16a2 парааортальные ЛУ, а более обширные диссекции относили к D4.

До сих пор остается открытым вопрос о необходимости резекции селезеночной артерии на протяжении (и выполнения дистальной гемипанкреатоспленэктомии по принципиальным онкологическим соображениям) с сохранением аркады Кирка как этапа D2-диссекции ЛУ.

Для стадирования использовали 6-ю редакцию TNM-классификации. Распределение больных по стадиям представлено в табл. 11, где:

- pT1 — опухоль желудка, инфильтрирующая базальную мембрану и подслизистый слой;
- pT2a — опухоль, инфильтрирующая мышечный слой;
- pT2b — опухоль, инфильтрирующая субсерозный слой;
- pT3 — опухоль, прорастающая серозную оболочку (висцеральную брюшину) без инвазии в соседние структуры;
- pT4 — опухоль, распространяющаяся на соседние структуры.

В табл. 12 представлена характеристика больных по степени местной распространенности РЖ.

Таблица 12. Характеристика больных по степени местной распространенности РЖ

Критерий T	Количество больных, n	Количество больных, %
pT1	1	0,53
pT2a	17	9,04
pT2b	10	5,32
pT3	61	32,45
pT4	99	52,66

В тех случаях, когда в опухолевый процесс вовлечены большой и/или малый сальник, желудочно-толстокишечная связка и/или желудочно-печеночная связка, и опухоль прорастала только в мышечный

Таблица 11. Распределение больных РЖ по стадиям

Стадия	TNM, 6-е издание	Количество больных			
		По стадиям		По pTNM	
		n	%	n	%
IA	pT1N0M0	1	0,53	1	0,53
	pT1N1M0			0	0
IB	pT2aN0M0	14	7,45	14	7,45
	pT2bN0M0			0	0
II	pT1N2M0			0	0
	pT2aN1M0	14	7,45	1	0,53
	pT2bN1M0			4	2,13
	pT3N0M0			9	4,78
	pT2aN2M0			1	0,53
IIIA	pT2bN2M0			4	2,13
	pT4N0M0	60	31,91	24	12,77
	pT3N1M0			31	16,49
IIIB	pT3N2M0	14	7,45	14	7,45
	pT4N1M0			25	13,29
	pT4N2M0			32	17,02
	pT4N3M0			15	7,98
IV	pT1N3M0	85	45,21	0	0
	pT2aN3M0			3	1,59
	pT2bN3M0				
	pT3N3M0			5	2,66
	pЛюбоеЛюбоеM1			5	2,66

слой стенки желудка без перфорации висцеральной брюшины, ее классифицировали как T2. В 4 случаях перфорации висцеральной брюшины, которая покрывает связки желудка либо сальника, опухоль определяли как T3.

Согласно 6-му изданию классификации TNM, регионарными считаются ЛУ, расположенные вдоль малой и большой кривизны, левой желудочной, общей печеночной и селезеночной артерии, чревного ствола, а также гепатодуоденальные.

Классификация поражения ЛУ:

- N0 — нет признаков поражения регионарных ЛУ при исследовании не менее 15 доставленных ЛУ;
- N1 — имеются метастазы в 1–6 регионарных ЛУ;
- N2 — имеются метастазы в 7–15 регионарных ЛУ;
- N3 — имеются метастазы в более чем 15 ЛУ.

Отдаленные метастазы классифицировали стандартно: M0 — при отсутствии определяемых отдаленных метастазов и M1 — при наличии отдаленных метастазов. Метастазы в забрюшинные ЛУ (в отличие от истинного прорастания опухоли в забрюшинное пространство), как уже указано выше, относили также к категории M1.

Гистопатологическая градация G:

- G1 — высокодифференцированная опухоль;
- G2 — умеренно дифференцированная опухоль;
- G3 — низкодифференцированная опухоль;
- G4 — недифференцированная (анapлазирующая) опухоль.
- Gx — неопределенная степень дифференцировки опухоли.

В табл. 13 представлена характеристика больных РЖ по степени дифференцировки удаленной злокачественной опухоли желудка.

Таблица 13. Распределение больных РЖ по степени дифференцировки опухоли

Степень дифференцировки	Количество больных, n	Количество больных, %
G1	5	2,66
G2	86	45,75
G3	80	42,55
G4	17	6,92

Для удобства дальнейших расчетов выживаемости и стратификации на группы больных разделили по степени дифференцировки: с дифференцированными (высоко- и умеренно дифференцированными опухолями) и недифференцированными формами рака (низко- и недифференцированные виды РЖ). Количество больных с дифференцированными формами рака — 91 (48,40%), с недифференцированными — 97 (51,60%).

Больных с макроскопически определяемой резидуальной опухолевой тканью R2 в исследование не включали, R1 оста-

точная опухоль зафиксирована у 31 (16,5%) пациента.

Кроме определения степени дифференцировки первичной опухоли, распространенности опухолевого процесса в желудке, прорастания в окружающие структуры и др., устанавливали количество пораженных ЛУ по 1–16-й группе, наличие опухолевых эмболов (ОЭ) в капиллярном русле (V), признаков периневральной инвазии (Nev) [11], наличия резидуальной опухолевой ткани (R).

Степень сосудистой (v — венозной и ly — лимфатической) вовлеченности классифицировали по JRS GC [9]:

- v0, ly0 — нет сосудистой инвазии;
- v1, ly1 — минимальная сосудистая инвазия;
- v2, ly2 — умеренная сосудистая инвазия;
- v3, ly3 — выраженная (тяжелая) сосудистая инвазия.

Причиной отсутствия дифференцировки венозной и лимфатической инвазии у этих 188 больных являлась окраска микропрепаратов гематоксилином и эозином (H&E), тогда как, по литературным данным [9], для прослеживания таких отличий необходима Victoria-blue staining или же Elastica stainig, которой у нас не было. Морфолог отслеживал сосуды венозного и лимфатического типа по характеру мышечной стенки (венулы при светомикроскопии преимущественно мышечные, лимфатические сосуды имеют вид щелей). Капиллярные сосуды без мышечного компонента различить не удалось, в большинстве микропрепаратов имелись только капилляры. Дифференцировку опухолей по виду микроскопической инфильтрации INF (α-, β-, γ-тип) также не проводили. По степени вовлеченности микроциркуляторного русла в опухолевый процесс (инвазия в микровены и лимфатические капилляры, наличие в них ОЭ) больные РЖ разделены на группы v0 и v1.

В группу v0 входили больные с v0–1, ly0–1 опухолями; в группу v1 — пациенты с v2–3, ly2–3. Такое, на первый взгляд, странное распределение по группам было связано с нежеланием создавать множество групп больных РЖ с малым количеством участников в каждой. В табл. 14 представлено распределение больных РЖ по стадиям в зависимости от наличия ОЭ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больные, у которых удалено менее 15 ЛУ по поводу РЖ во время гастрэктомии или субтотальной резекции желудка, присутствовали только в группе исторического контроля. Необходимость подсчета регионарных ЛУ в операционном препарате с целью адекватного стадирования РЖ становится критически важной, начиная с 5-й классификации TNM. К сожалению, в современных условиях изготав-

Таблица 14. Распределение больных по стадиям в зависимости от наличия ОЭ в микрососудистом окружении опухоли

Стадия	Присутствие ОЭ в сосудистом окружении				Соотношение частоты признака в стадии, %
	v0		v1		
	n	%	n	%	
IA	1	0,53	0	0	0
IB	13	6,91	1	0,53	7,14
II	7	3,72	7	3,72	50
IIIA	43	22,87	17	9,04	28,33
IIIB	13	6,91	1	0,53	7,14
IV	67	35,64	18	9,58	21,18
Сумма	144	76,59	44	23,40	23,4

ливать и исследовать 30–40 парафиновых блоков на один операционный препарат (D3-диссекция = 40 удаленных ЛУ) затруднительно, в связи с чем использовано сочетание интраоперационного цитологического и гистологического исследования. При гистологическом исследовании удаленного ЛУ изучали только один его срез (по JGCA, анализу подвергают сразу три среза каждого удаленного ЛУ).

Послеоперационная летальность составила 4,3%. Наиболее высоким данный показатель был в группе D3-диссекций — 6,1%, наиболее низким (почти в два раза меньше) — в группе стандартных операций. Отмечают постепенное снижение смертности пациентов по мере приобретения все большего опыта проведения операций; в последние годы летальность после гастрэктомии составляет 2%. Ни в одном случае среди 188 больных летальность не была связана с несостоятельностью швов эзофагоэюноанастомоза или швов культи двенадцатиперстной кишки. Непосредственные результаты лечения представлены в табл. 15.

Таблица 15. Послеоперационная летальность в зависимости от вида операции

Вид операции	Количество умерших, n	Количество умерших, %
D1-лимфодиссекция	3	3,3
D2-лимфодиссекция	3	4,6
D3-лимфодиссекция	2	6,1

Все больные прослежены по областному канцер-регистру Одесской области: 2 пациента выбыли из диспансерного наблюдения, 4 умерли от других причин.

Частота вовлеченности сосудов при исследовании 188 гистологических препаратов составила 23,4% — 44 больных. Наличие ОЭ в сосудистом микроокружении опухоли не всегда коррелировало со стадией заболевания [5]. Небольшое количество больных, у которых при гистологическом исследовании выявлены ОЭ, отмечено в когорте РЖ в IIIB

стадии, что, возможно, связано с малым размером выборки — 14 человек, а также наличием в двух других группах — IIIA и IV стадии — пациентов с фенотипом T4NлюбоеM0. Такие опухоли склонны к гематогенной диссеминации из-за большей местной распространенности. Группа IIIA стадии, в которую входили пациенты с pT2aN2M0, pT2bN2M0, pT4N0M0, pT3N1M0 РЖ, по абсолютному количеству v1 больных соответствовала группе IV стадии, которую составляли пациенты с более запущенными опухолями: pT4N1M0, pT4N2M0, pT4N3M0, pT1N3M0, pT2aN3M0, pT2bN3M0, pT3N3M0, а также опухолями с макроскопически определяемыми гематогенными диссеминациями TлюбоеNлюбоеM1. Такое различие в патогистологической картине в более ранней стадии свидетельствует скорее о различных по биологическим свойствам видах рака, чем о корректном стадировании (все макро- и микропрепараты исследовал и стадировал один и тот же патоморфолог). Аналогичная тенденция прослеживается и при изучении распространенности перинеурального роста при различных стадиях РЖ. Количество N+ опухолей при IIIA и IV стадии одинаково.

При исследовании выявлена умеренная перекрестная зависимость стадии и отсутствия ОЭ в просвете микрососудов ($R_{v0}=0,59$, $SEE=1,35$, $p=0,038$; SEE — standard error of estimate — стандартная ошибка вычислений) и практически полная независимость взаимосвязи присутствия ОЭ в опухоли и стадии ($R=0,42$, $SEE=1,59$, $p=0,083$). Данный вывод был достаточно неожиданным (оценка вероятности статистической ошибки — 1,59). Таким образом, вышеуказанное позволяет рассматривать РЖ у данной группы больных как первично гематогенно-диссеминированное заболевание. Данный вывод подтверждается изучением соотношения встречаемости признака в стадии. Значительное поражение сосудов наиболее часто отмечали во II и IIIA стадии. ОЭ возникали уже в IB стадии заболевания, то есть при РЖ pT1N1M0, pT2aN0M0, pT2bN0M0. Опровергнуть этот тезис могло бы лишь проведенное исследование циркулирующих в кровеносном русле злокачественных клеток в зависимости от стадии РЖ.

Отсутствие или слабая вовлеченность микрососудов также коррелировали с отсутствием тенденции перинеурального распространения (ПР) ($R=0,98$, $SEE=4,41$, $p=0,0001$), полным отсутствием взаимосвязи между наличием ПР и ОЭ ($R=0,21$, $SEE=25,35$, $p=0,178$). Действительно, ПР является вариантом местного роста опухолевой ткани, характеризуя пролиферативный потенциал РЖ. В то же время образование ОЭ отображает метастатический

потенциал, способность гематогенной диссеминации. Высокая, близкая к абсолютной, прямая взаимосвязь между v0 и отсутствием остаточной опухолевой ткани R0 ($R=0,95$, $SEE=6,46$, $p=0,0005$) характеризует опухоли, независимо от стадии, не имевшие склонности к гематогенному метастазированию. Такие опухоли лучше поддавались хирургическому воздействию. Именно в этой группе РЖ лимфодиссекции проявили себя наилучшим образом и дали положительные результаты. Крайне высокая обратная корреляция отсутствия ОЭ и наличия микрокопически определяемой резидуальной опухолевой ткани R1 ($R=0,97$, $SEE=4,67$, $p=0,0001$) свидетельствует о том же. Отсутствие косвенных признаков гематогенной диссеминации в IV стадии в 35,64% случаев указывает на перспективность выполнения лимфодиссекции даже в запущенных случаях. К IV стадии относили опухоли pTлюбоеN3M0, таким образом, почти 40% больных РЖ не имели ОЭ даже при поражении метастазами более 15 регионарных ЛУ. То же можно говорить о 36 пациентах с опухолями в IIIA стадии, которые имели гистологический фенотип pT2a–2bN2M0 и pT3N1M0. 5 больных, имевших метастазы в 7–15 ЛУ, и 31 пациент с 1–6 пораженными лимфогенными метастазами регионарными ЛУ не имели ОЭ при гистологическом исследовании удаленного препарата.

У 7 больных РЖ во II стадии, характеризующейся наличием фенотипов pT1N2M0, pT2aN1M0, pT2bN1M0, pT3N0M0, выявлено значительное сосудистое поражение. Несмотря на это, выживаемость после радикального лечения в этой группе составила 34,1 мес, то есть в среднем эти пациенты прожили около 3 лет. При этом выживаемость больных РЖ во II стадии после D3-диссекций составила 48 мес, после D2 — 20,3 мес и 34 мес после стандартных резекций желудка и гастрэктомий. При отсутствии ОЭ при D1-диссекциях пациенты с РЖ во II стадии жили в среднем 32 мес, при наличии ОЭ — 24 мес, при v+ опухоли с проведением D2-диссекций — 18,5 мес, при выполнении стандартных операций — 24 мес. Выявлена высокая корреляция между выживаемостью больных РЖ с отсутствием ОЭ и тремя други-

ми показателями: выживаемостью больных РЖ с G1/G2 опухолями ($R=0,87$, $p=0,4$, $SEE=3,7$); выживаемостью пациентов с выполненными R0-операциями ($R=0,8$, $p<0,01$, $SEE=3,95$); выживаемостью больных РЖ с Nev/0 опухолями ($R=0,89$, $p<0,01$, $SEE=3,05$). Независимо от стадии, наличие ОЭ было прямо связано с ПР опухоли ($R=0,83$). Обратную выраженную пропорциональную зависимость при наличии ОЭ отмечали при отсутствии ПР и выполнении R0-резекций: чем больше образовалось ОЭ, тем меньше шансов выполнить R0-резекцию у этой группы больных, и наоборот — чем чаще отмечали ОЭ, тем чаще был и ПР. При исследовании продолжительности жизни, независимо от стадии и вида выполненной операции, длительность наблюдения v0 больных составляла $23,6\pm 5,6$ мес и статистически не отличалась от длительности наблюдения v1 пациентов — $19,2\pm 5,6$ мес ($p=0,25$, $F=129$). Прослежено влияние вида выполненной операции на продолжительность жизни больных в зависимости от присутствия ОЭ. Так, D3-диссекции повышали выживаемость v0 больных РЖ в IA и IIIA стадии и v1 больных РЖ во II, IIIA, IV стадии. Преимущество D2-диссекций перед D1 по критерию продолжительности наблюдения пациентов отмечали в группе v0 больных РЖ в IIIA и IV стадии, при v1 — в IIIA стадии.

Исследование перинеуральной опухолевой инвазии проводили в соответствии со стадией, объемом выполненного оперативного вмешательства, длительностью дальнейшего наблюдения, количеством удаленных ЛУ, степенью дифференцировки опухоли. В табл. 16 продемонстрировано распределение больных РЖ по стадиям в зависимости от наличия перинеуральной опухолевой инфильтрации.

В 20 из 188 исследованных гистологических препаратов были признаки перинеуральной инвазии как раннего симптома местной распространенности РЖ и потенциала перинеурального метастазирования. Необычайно высокий процент ПР во II стадии, по-видимому, связан с тем, что 9 из 14 больных имели фенотип pT3N0M0. Суммарная перекрестная взаимосвязь между критериями G, v, R, Nev, а также стадией РЖ,

Таблица 16. Распределение больных по стадиям в зависимости от наличия микрокопически определяемого перинеурального роста

Стадия	Перинеуральный рост				Соотношение частоты признака в стадии, %
	N0		N1		
	n	%	n	%	
IA	1	0,53	0	0	0
IB	13	1,59	1	0,53	7,14
II	6	3,72	8	3,72	57,14
IIIA	55	29,26	5	2,66	8,33
IIIB	13	6,91	1	0,53	7,14
IV	80	42,55	5	2,66	5,88
Сумма	168	89,36	20	10,64	10,64

глубиной выполненной лимфодиссекции и выживаемостью представлены в табл. 17.

Отсутствие ПР являлось в проведенном исследовании наиболее чувствительным фактором, имеющим прямую корреляцию, близкую к 1,0, с отсутствием ОЭ и вероятностью выполнения радикальной резекции, то есть благоприятным критерием прогноза при РЖ ($R=0,98$, $SEE=4,41$, $p=0,0001$). Выявлена и обратная пропорциональная зависимость между Nev, наличием ОЭ и резидуальной опухолевой ткани. Наличие ПР не коррелировало ни с одним фактором прогноза, то есть не являлось значимым прогностическим критерием. Влияние объема выполненной лимфодиссекции сказывалось на выживаемости больных в зависимости от стадии РЖ. Степень этого влияния оценивали, принимая во внимание наличие/отсутствие ПР. D3-лимфодиссекция повышала выживаемость больных РЖ при Nev/0 в IB и IIIA стадиях, D2-диссекция при Nev/0 давала преимущество во II и IIIA стадиях, целесообразность диссекций при Nev/0 в IV стадии была статистически недостоверна. В случае наличия ПР, то есть Nev/1, D3-лимфодиссекция оказала положительное

влияние на выживаемость во II и IIIA стадиях, а D2-лимфодиссекция повышала выживаемость только в IIIA, Nev/1 стадии. Исследуемые группы больных РЖ в IA (Nev/1) и в IIIB (Nev/1) стадии были слишком малочисленны. Общее отличие в продолжительности жизни в зависимости от перинеурального роста, независимо от стадии и глубины лимфодиссекции, было следующим: средняя продолжительность жизни при Nev/0 — 24,6±6,0 мес, при Nev/1 — 12,9±6,0 мес ($p=0,0092$, $F=882$). Таким образом, несмотря на наличие взаимосвязи с другими факторами прогноза, ПР статистически достоверно является негативным фактором прогноза РЖ. В табл. 18 показано распределение больных по стадиям в зависимости от наличия R1.

Выводы

РЖ у 60% больных, независимо от стадии, являлся первично гематогенно-диссеминированным заболеванием ($R=0,42$, $SEE=1,59$, $p=0,083$).

В 40% случаев РЖ не отмечено вовлеченности опухолевого микроциркуляторного русла, даже при поражении метастазами более 15 регионарных ЛУ, то есть заболевание постоянно распро-

Таблица 18. Распределение больных по стадиям в зависимости от наличия микроскопически определяемой резидуальной опухолевой ткани

Стадия	Присутствие резидуальной опухолевой ткани				Соотношение частоты признака в стадии, %
	R0		R1		
	n	%	n	%	
IA	1	0,53	0	0	0
IB	14	2,13	0	0	0
II	13	7,98	1	0,53	7,14
IIIA	50	26,59	10	5,32	16,67
IIIB	12	6,38	2	1,06	14,29
IV	67	35,64	18	9,57	21,18
Сумма	157	83,51	31	16,49	

странялось лимфогенно, даже в стадиях T2N3M0, T3N3M0, T4N3M0.

Отсутствие перинеуральной инвазии являлось наиболее чувствительным тестом, коррелирующим (достоверность близка к 1,0) с отсутствием гематогенной диссеминации и вероятностью выполнения радикальной резекции, то есть благоприятным фактором прогноза при РЖ ($R=0,98$, $SEE=4,41$, $p=0,0001$).

Необходим поиск других факторов прогноза для отбора больных для расширенных лимфодиссекций [6–8].

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Атлас онкологических операций. (2008) Под ред.: В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга, А.И. Пачеса. ГЭОТАР-Медиа, Москва, 293 с.
2. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д. (2000) Современная стратегия хирургического лечения рака желудка. Современная онкология, 2(1): 4–10.
3. Карачун А.М., Беляев А.М., Синенченко Г.И., Пелипас Ю.В. (2011) Объем лимфодиссекции при раке желудка: общепринятый стандарт или предмет для дискуссий (обзор литературы). Сиб. онкол. журн., 5(47): 70–78.
4. Шпарик Я.В. (2002) Справочник онколога. Вып. 3-й. Классификация TNM, 6-е изд. «Галицкое издательское сообщество», Львов, 33 с.
5. Chiaravalli A.M., Cornaggia M., Furlan D. et al. (2001) The role of histological investigation in prognostic evaluation of advanced gastric cancer. Analysis of histological structure and molecular changes compared with invasive pattern and stage. Virchows Arch., 439(2): 158–69.
6. Di Leo A., Marrelli D., Roviello F. et al. (2007) Lymph node involvement in gastric cancer for different tumor sites and T stage: Italian Research Group for Gastric Cancer (IRGGC) experience. J. Gastrointest. Surg., 11(9): 1146–53.
7. Di Martino N., Izzo G., Cosenza A. et al. (2005) Total gastrectomy for gastric cancer: can the type of lymphadenectomy condition the long-term results? Suppl. Tumori., 4(3): S84–5.
8. Inada T., Ogata Y., Ozawa I. et al. (1999) Long term postoperative survival of a gastric cancer patient with numerous paraaortic lymph node metastases. Gastric Cancer, 2: 235–239.
9. Japanese Classification of Gastric Carcinoma — 2nd English Edition — Japanese Gastric Cancer Association. (1998) Gastric Cancer, 1: 10–24.
10. Klimenkov A.A., Bondar' G.V., Zvezdin V.P. et al. (1989) Experience in the use of cuff-like esophago-small intestine anastomosis in gastrectomy for cancer. Khirurgiia (Mosk), (5): 109–11. In Russian. No abstract available. PMID: 2739320.
11. Lazár D., Tában S., Raica M., et al. (2008) Immunohistochemical evaluation of the tumor neoangiogenesis as a prognostic factor for gastric cancers. Rom. J. Morphol. Embryol., 49(2): 137–48.

Таблица 17. Перекрестная взаимосвязь между критериями G, v, R, Nev, а также стадией РЖ, глубиной выполненной лимфодиссекции и выживаемостью

	G1/G2	G3/G4	v0	v1	R0	Nev/0	Nev/1	Стадия ST	Вид операции D
G1\	-	-	R=0,87	R=0,2	R=0,79	R=0,9	R=0,14	R=0,28	R=0,6
G2			p=0,4 SEE=3,7	p=0,0001 SEE=9,1	p=0,27 SEE=4,7	p<0,01 SEE=3,2	p=0,1 SEE=9,41	p=0,03 SEE=8,66	p=0,0024 SEE=4,7
G3\	-	-	R=0,18	R=0,37	R=0,06	R=0,1	R=0,0006	R=0,23	R=0,03
G4			p=0,08 SEE=11,5	p=0,01 SEE=10,1	p=0,2 SEE=12,3	p=0,15 SEE=12,0	p=0,47 SEE=12,7	p=0,05 SEE=11,2	p=0,3 SEE=12,1
v0	R=0,87	R=0,18	-	-	R=0,8	R=0,89	R=0,12	R=0,3	R=0,38
v1	p=0,4 SEE=3,7	p=0,08 SEE=11,5			p<0,01 SEE=3,95	p<0,01 SEE=3,05	p=0,13 SEE=8,57	p=0,03 SEE=7,6	p=0,02 SEE=4,1
R0	R=0,79	R=0,06	R=0,8	R=0,12	-	R=0,89	R=0,09	R=0,19	R=0,96
R1	p=0,27 SEE=4,7	p=0,2 SEE=12,3	p<0,01 SEE=3,95	p=0,13 SEE=10,4		p<0,01 SEE=2,84	p=0,15 SEE=7,97	p=0,06 SEE=7,5	p<0,01 SEE=0,83
Nev/0	R=0,9	R=0,1	R=0,89	R=0,11	R=0,89	-	-	R=0,25	R=0,82
Nev/1	p<0,01 SEE=3,2	p=0,15 SEE=12,0	p<0,01 SEE=3,05	p=0,13 SEE=10,4	p<0,01 SEE=2,84			p=0,04 SEE=8,62	p<0,01 SEE=2,9
Вид операции	R=0,6	R=0,03	R=0,38	R=0,13	R=0,96	R=0,82	R=0,005	R=0,03	-
	p=0,0024	p=0,3	p=0,02	SEE=9,1	p<0,01 SEE=0,83	p<0,01 SEE=2,9	p=0,42 SEE=11,7	p=6,29	

Вивчення впливу розширених лімфодисекцій на виживаність хворих на рак шлунка

М.А. Добровольський¹, Н.А. Орел¹, А.Г. Лурін¹, О.Н. Згура¹,
О.А. Біленко², А.О. Машуков², С.В. Мерлич¹, Д.В. Раціборський¹,
В.Є. Максимовський²

¹КЗ «Одеський обласний онкологічний диспансер»

²Одеський національний медичний університет

Резюме. Усього в дослідження, проведене на базі абдомінального онкохірургічного відділення КЗ «Одеський обласний онкологічний диспансер», включено 188 хворих, оперованих з приводу рака шлунка (РШ) за період 2007–2011 рр. Дослідження було ретроспективним, одноцентровим, нерандомізованим. Лімфодисекції відрізнялися за кількістю видалених ліфатичних вузлів. Усіх хворих поділено на три групи. У групу історичного контролю увійшли пацієнти, яким виконано D1 або D1+ лімфодисекцію, — 90 осіб. Основна група складалася із 33 хворих, у яких проведено D3-лімфодисекцію, група контролю — 65 пацієнтів з обсягом дисекції D2. У всіх випадках виконано так звані лімфодисекції з принципових міркувань. Проведено багатофакторний аналіз тривалості життя хворих залежно від типу дисекції, стадії РШ, кількості уражених ліфатичних вузлів, залучення пухлинного мікроциркуляторного русла (ly, v), ознак перинеуральної інвазії (Nev), наявності резидуальної пухлинної тканини (R), ступеня диференціювання пухлини (G). РШ у 60% пацієнтів, незалежно від стадії пухлинного процесу, мав характер первинно гематогенно-дисемінованого захворювання. У 40% випадків РШ не поширювався на пухлинне мікроциркуляторне русло, навіть при ураженні метастазами більш ніж 15 ліфатичних вузлів. Зроблено висновок про необхідність вибору додаткових факторів прогнозу для відбору хворих для розширених лімфодисекцій.

Ключові слова: рак шлунка, розширені лімфодисекції.

The influence of extended lymphadenectomy on survival in patients with gastric cancer

N.A. Dobrovolsky¹, N.A. Orel¹, A.G. Lurin¹, O.N. Zgura¹, A.A. Bilenko²,
O.A. Mashukov², S.V. Merlych¹, D.V. Ratsiborsky¹, V.E. Maksimovsky²

¹CE «Odessa Regional Oncological Dispensary»

²Odessa National Medical University

Summary. In the period of 2007–2011 188 gastric cancer (GC) patients have been included in the research in abdominal oncosurgical department of Odessa regional oncological dispensary. It was retrospective, one-center, nonrandomized research. Volume of lymph node dissections differed by quantity of lymph nodes to be removed. All patients were divided into three arms. Patients to whom D1 or D1+ lymph node dissections have been performed, totally 90 patients are included in group of historical control. The main group includes 33 patients to whom D3 lymph node dissections is executed and, finally, control group — 65 patients dissected up to the D2 volume. In all cases so-called lymph node dissections for principal reasons have been executed. The multiple-factor analysis of patients survival is implemented depending on a type of a lymph node dissections, a stage of the cancer, number of the involved lymph nodes, involvements of the tumoral microcirculatory net (ly, v), signs of a perineural invasion (Nev), availability of residual tumoral tissue (R), degree of a differentiation (G). The GC at 60% of patients, regardless of a disease stage, represented with initially hematologically disseminated disease. In 40% of cases GC had no signs of intratumoral microcirculatory net involvement, even in the case of more than 15 regional lymph nodes are involved. In the absence of a GC perineural invasion appeared to be the most precise predictive marker. The conclusion is made some brand new additional prognostic factors could play a crucial role in more accurate patients selection for expanded lymph node dissections.

Key words: gastric cancer, expanded lymph node dissections.