

УДК 616.33-006.6-089.616.42-033.3-089.168

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МЕТАСТАТИЧНОГО УРАЖЕННЯ РЕГІОНАРНИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ ТА РІВНЯ ЛІМФОДИСЕКЦІЇ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ РАКУ ШЛУНКА

О. М. Левик, А. М. Рябошапка

Запорізький державний медичний університет,
Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF METASTATIC AFFECTION OF REGIONAL LYMPHATIC NODES AND LEVEL OF A LYMPH NODE DISSECTION IN SURGICAL TREATMENT OF GASTRIC CANCER

O. M. Levyk, A. M. Ryaboshapka

Zaporizhzhya State Medical University,
Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education

Основним видом лікування хворих з приводу РШ є оперативне втручання. Стандартне хірургічне лікування передбачає видалення усього масиву пухлини як первинного вогнища і метастазів, що потребує застосування комбінованої резекції та розширеної ЛД [1, 2]. Обсяг операції з радикального видалення первинної пухлини чітко визначений сучасними клінічними рекомендаціями, в той же час рівень регіонарної ЛД (D1 чи D2) обговорюється (ESMO). Метою дослідження було визначення прогностичного значення метастатичного ураження регіонарних ЛВ та рівня ЛД під час хірургічного лікування хворих з приводу РШ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включені 142 хворих, у яких діагностований РШ, віком від 28 до 80 років, у середньому (60,14 ± 9,78) року. Співвідношення чоловіків і жінок 1,6:1 (відповідно 61,5 і 38,5%). Критеріями включення у дослідження були:

- добровільна поінформована письмова згода на участь у дослідженні;
- наявність гістологічно верифікованого РШ (аденокарцинома);
- резектабельна пухлина I — IV стадії;

Реферат

У 142 хворих, оперованих з приводу резектабельного раку шлунка (РШ), вивчено залежність показників виживання від клініко-морфологічних характеристик пухлинного процесу, особливостей хірургічного втручання. Досліджена ефективність виконання лімфодисекції (ЛД) на рівні D1-D2. Встановлено, що ураження регіонарних лімфатичних вузлів (ЛВ) при карциномі шлунка зумовлює погіршення показників загального (ЗВ) і безрецидивного (БРВ) виживання. У пацієнтів без регіонарних метастазів виконання операції з ЛД D1 сприяло поліпшенню показників ЗВ і БРВ, а розширення ЛД до рівня D2 не забезпечило покращення результатів лікування.

Ключові слова: рак шлунка; регіонарні метастази; лімфодисекція; показники виживання.

Abstract

In 142 patients, operated on for resectable gastric cancer, a dependence of the survival indices from clinico-morphological characteristics of tumoral process and peculiarities of surgical interventions was studied. Efficacy of a lymph node dissection (LND) on a D1-D2 level was investigated. There was established, that regional lymph nodes affection in gastric carcinoma causes deterioration of indices of general and disease-free survival. In patients without regional metastases the operation conduction with LND D1 have promoted improvement of indices of general and a disease-free survival, and expansion of a LND up to the D2 level did not guarantee the treatment results improvement.

Key words: gastric cancer; regional metastases; lymph node dissection; indices of survival.

- вік від 18 до 80 років;
- загальний стан за шкалою ECOG — 0 — 2 бали, індекс Karnofsky понад 70 балів.

У дослідження не включали хворих:

- за відсутності гістологічної верифікації РШ;
- за нерезектабельного РШ;
- за наявності протипоказань до виконання оперативного втручання (супутні захворювання у стадії де-

компенсації, гострі інфекційні захворювання);

- за незадовільного стану (ECOG — 3—4 бали, індекс Karnofsky менше 70 балів);

— за наявності злоякісних пухлин іншого генезу;

- при вагітності та лактації.

Пацієнти детально ознайомлені з метою і завданнями дослідження, планом обстеження й лікування, можливими побічними реакціями

та ускладненнями. Передопераційне обстеження хворого з приводу РШ включало клініко—інструментальну оцінку місцевого й віддаленого поширення пухлини, лабораторні та функціональні дослідження стану органів і систем. Для передопераційної оцінки поширення пухлини проводили рентгеноскопічне та контрастне рентгенографічне дослідження стравоходу і шлунка, езофагогастроудоденофіброскопію з біопсією та подальшим гістологічним дослідженням матеріалу. З метою оцінки віддаленого поширення пухлини застосовували фізичні методи обстеження за загальноприйнятими методиками, рентгенографію легень, ректороманоскопію та колонофіброскопію, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини і таза та/або спіральну

комп'ютерну томографію органів черевної порожнини і таза з контрастуванням.

Хворі розподілені за стадією РШ відповідно класифікації TNM [3] (табл. 1).

Обсяг хірургічного втручання залежав від локалізації і місцевого поширення пухлини. Гастректомія виконана у 42 (29,6%) хворих, субтотальна дистальна резекція шлунка — у 86 (60,6%), проксимальна — у 14 (9,9%). Рівень ЛД оцінювали за стандартами ESMO, ESSO, ESTRO та японських принципів лікування РШ (2010). Видалення всіх ЛВ колектора N1 (відповідно до локалізації пухлини в шлунку) вважали ЛД рівня D1 (ЛД D1); всіх ЛВ колекторів N1 і N2 — ЛД рівня D2 (ЛД D2) [2, 4].

Методики виконання операцій з ЛД D1 та D2 не відрізнялися від наве-

дених у літературі, передбачали видалення перигастральних ЛВ та клітковини з ЛВ і парієтальною очеревиною навколо загальної печінкової, лівої шлункової та селезінкової артерій, черевного стовбура, а також у ділянці гепатодуоденальної зв'язки і воріт селезінки.

По завершенні спеціального лікування залежно від стадії процесу пацієнтам призначали ад'ювантну хіміотерапію або вони перебували під спостереженням тривалістю до 36 міс.

Для статистичного аналізу використані відповідні параметричні й непараметричні методи. Показники виживання оцінювали за методом Kaplan—Meier з порівнянням кривих за логранговим критерієм. Різницю показників вважали достовірною за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Показники трирічного ЗВ становили у середньому ($57,6 \pm 4,4\%$), медіана — 45,2 міс; БРВ — ($47,4 \pm 4,5\%$), медіана — 32,3 міс; ($71,2 \pm 3,8\%$) пацієнтів прожили протягом 1 року після хірургічного лікування без ознак рецидиву. Нами проведений порівняльний аналіз кривих виживання хворих на резектабельний РШ залежно від ступеня інвазії стінки шлунка первинною пухлиною (Т), метастатичного ураження регіонарних ЛВ (N), стадії захворювання та ступеня диференціювання злоякісної пухлини (G). За наявності метастазів у регіонарних ЛВ (N1—2) показники трирічного ЗВ становили ($42,8 \pm 6,0\%$), без регіонарних метастазів (N0) — ($75,8 \pm 5,7\%$) ($p < 0,001$). Показники трирічного ЗВ при РШ I стадії становили ($78,5 \pm 9,7\%$), II стадії — ($77,3 \pm 7,2\%$), III стадії — ($32,7 \pm 7,9\%$), IV стадії — ($41,7 \pm 12,9\%$) ($p < 0,001$). Відмінності показників ЗВ пацієнтів залежно від рівня інвазії пухлиною стінки шлунка (Т), ступеня диференціювання пухлини (G) недостовірні (табл. 2).

Показники ЗВ були кращі у пацієнтів за меншого поширення регіонарного метастатичного процесу, за метастатичного ураження ЛВ на рівні N1 вони становили ($43,8 \pm$

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів за стадією захворювання

Стадія РШ	TNM	Кількість хворих	
		абс.	%
0	TisN0M0	2	1,41
IA	T1N0M0	6	12,68
IB	T2N0M0	12	
IIA	T2N1M0	6	28,87
	T3N0M0	35	
IIIA	T3N1M0	52	45,77
	T4N0M0	6	
IIIB	T3N2M0	7	11,27
IV	T4N1M0	7	
		T2-4N0-2M1	9
Разом ...		142	100

Таблиця 2. Клініко-морфологічна характеристика пухлини та показники ЗВ хворих на резектабельний РШ

Показник	Кількість хворих	Медіана ЗВ, міс [25 процентиль; 75 процентиль]	p
Ступінь інвазії (Т)			0,08
T1-2	28	Не досягнута	
T3	97	39,4 [16,0; не досягнутий]	
T4	17	18,1 [11,1; не досягнутий]	
Ураження регіонарних ЛВ (N)			0,0005
N0	64	Не досягнута	
N1-2	78	25,0 [12,0; не досягнутий]	
Стадія захворювання			0,0004
I	20	Не досягнута	
II	41	Не досягнута	
III	65	24,1 [13,0; не досягнутий]	
IV	16	17,0 [10,0; 36,0]	
Ступінь диференціювання			0,35
G1-2	13	Не досягнута	
G3	80	39,0 [15,0; не досягнутий]	
G4	49	41,6 [16,0; не досягнутий]	

6,3)%, медіана 24,9 міс; за наявності регіонарних метастазів рівня N2 — (33,3 ± 18,0)%, медіана 16 міс (p=0,00041). Показники БРВ були меншими у хворих за більшого рівня ураження пухлиною стінки шлунка, за наявності пухлини T1 — становили (83,3 ± 15,2)%, T2 — (57,0 ± 11,8)%, T3 — (44,0 ± 5,4)%, T4 — (35,7 ± 12,7)%, проте, ці відмінності недостовірні (p > 0,05). Показники трирічного БРВ при РШ I стадії становили (68,8 ± 10,7)%, II стадії — (61,2 ± 8,3)%, III стадії — (38,9 ± 6,4)%, IV стадії — (18,8 ± 11,1)% (p < 0,001). Тобто, у міру збільшення стадії захворювання зменшувалися показники БРВ. Проведений аналіз свідчив про значне погіршення показників БРВ при поширенні пухлинного процесу на регіонарні ЛВ (незалежно від рівня уражених лімфатичних колекторів), збільшенні стадії РШ (p > 0,05), а також ступеня інвазії пухлиною стінки шлунка (табл. 3).

У всіх хворих спостерігали суттєве погіршення показників БРВ при збільшенні рівня уражених регіонарних до пухлини ЛВ. За результатами порівняння кривих БРВ, показники трирічного БРВ за відсутності метастазів у регіонарних ЛВ становили (60,8 ± 6,5)%, при ураженні ЛВ першого рівня — (41,1 ± 6,1)% другого рівня — (12,5 ± 11,7)% (p=0,005). Показники БРВ не різнилися у пацієнтів за різного ступеня диференціювання РШ (p = 0,572).

Найкращі показники виживання досягнуті у пацієнтів, яким здійснена проксимальна резекція шлунка з ЛД D1 (медіана ЗВ 36,5 міс, БРВ — 21 міс), а також тих, яким разом з субтотальною дистальною резекцією шлунка виконували ЛД рівня D2 (медіана ЗВ 36,0 міс, БРВ — 24 міс). Дещо меншими були показники виживання у пацієнтів після субтотальної дистальної резекції з ЛД D1 (медіана ЗВ 27 міс, БРВ — 24 міс). Найнижчими вони були у хворих, яким виконували гастректомію з ЛД D1 та ЛД D2 (медіана ЗВ — 21 міс, БРВ — 19,5 міс та відповідно 23 і 9 міс). Проте, виявлені відмінності недостовірні (p = 0,26 — для ЗВ, p = 0,07 — для БРВ).

Таблиця 3. Клініко-морфологічна характеристика пухлини та показники БРВ хворих на резектабельний РШ

Показник	Кількість хворих	Медіана БРВ, міс [25 процентиль; 75 процентиль]	p
Ступінь інвазії (T)			
T1-2	28	Не досягнута	0,14
T3	97	28,9 [8,0; не досягнутий]	
T4	17	13,3 [6,7; не досягнутий]	
Ураження регіонарних ЛВ (N)			
N0	64	Не досягнута	0,002
N1-2	78	17,0 [6,5; не досягнутий]	
Стадія захворювання:			
I	20	Не досягнута	0,004
II	41	Не досягнута	
III	65	17,4 [7,3; не досягнутий]	
IV	16	11,0 [6,0; 25,7]	
Ступінь диференціювання			
G1-2	13	Не досягнута	0,57
G3	80	28,3 [12,0; не досягнутий]	
G4	49	28,2 [7,0; не досягнутий]	

Аналіз показників виживання пацієнтів за різної стадії РШ залежно від виду виконаного хірургічного втручання свідчив, що при РШ I стадії найкращі показники виживання спостерігали після субтотальної резекції з ЛД D2 — трирічного ЗВ 100% і субтотальної резекції з ЛД D1 — трирічного ЗВ (83,3 ± 10,8)%; дещо гірші — після гастректомії з ЛД D1 — трирічного ЗВ (75 ± 21,7)%; найгірші — після проксимальної резекції шлунка з ЛД D1 — трирічного ЗВ (49,9 ± 21,5)% (p = 0,85).

При РШ II стадії після виконання субтотальної дистальної резекції з ЛД D1 показники трирічного ЗВ становили (88,1 ± 7,9)%, субтотальної дистальної резекції з ЛД D2 — 100%, гастректомії з ЛД D1 — (66,7 ± 27,2)%, гастректомії з ЛД D2 — (20,0 ± 17,9)%, проксимальної резекції шлунка з ЛД D1 — (87,5 ± 11,7)% (p = 0,03).

Показники трирічного ЗВ хворих на РШ III стадії після субтотальної дистальної резекції шлунка з ЛД D1 становили (46,3 ± 9,3)%, субтотальної дистальної резекції з ЛД D2 — (71,4 ± 17,1)%, гастректомії з ЛД D1 — (37,5 ± 12,1)%, гастректомії з ЛД D2 — (33,3 ± 19,2)%, проксимальної резекції шлунка з ЛД D1 — (25,0 ± 21,7)% (p = 0,54).

При РШ IV стадії після субтотальної дистальної резекції шлунка з ЛД

D1 показники трирічного ЗВ пацієнтів становили (33,3 ± 27,2)%, субтотальної дистальної резекції з ЛД D2 — (33,3 ± 18,0)%, гастректомії з ЛД D1 — (66,7 ± 27,2)%, гастректомії з ЛД D2 — (51,3 ± 22,8)% (p = 0,89).

Вивчення впливу виду оперативного втручання на показники виживання хворих дозволило прогнозувати збільшення показників ЗВ пацієнтів, у яких виконана субтотальна дистальна резекція шлунка з ЛД D2, в 1,42 разу протягом 30 міс (відношення ризиків 1,42; 95% довірчий інтервал — ДІ 0,45 — 4,45; p < 0,05), у порівнянні з такими після стандартної гастректомії з ЛД D1.

При аналізі показників ЗВ виявлена виражена тенденція до їх покращення у пацієнтів без регіонарних метастазів (N0): після виконання хірургічного втручання з ЛД D1 вони становили (84,6 ± 5,8)%, медіана не досягнута, у порівнянні з такими після хірургічного втручання з ЛД D2 (61,5 ± 13,5)%, медіана 39,3 міс (p = 0,061). Показники БРВ також були значно кращими у пацієнтів без регіонарних метастазів, оперованих з ЛД D1 у порівнянні з такими при втручанні з ЛД D2 (p = 0,046).

Аналіз кривих ЗВ пацієнтів за наявності метастазів у регіонарних ЛВ (N1—2) свідчив про відсутність достовірних відмінностей показників після виконання хірургічного втру-

чання з ЛД D1 — трирічного ЗВ — (45,8 ± 6,8)%, медіана 26,6 міс і з ЛД D2 — трирічного ЗВ (47,6 ± 10,9)%, медіана 24 міс (p = 0,097). Проте, при порівнянні показників ЗВ після виконання хірургічного втручання з ЛД D2 у пацієнтів за відсутності та наявності регіонарних метастазів також не виявлено суттєвої різниці показників: трирічного ЗВ — (61,5 ± 13,5)%, медіана 39,3 міс — при N0 і (47,6 ± 10,9)%, медіана 24 міс — при N1–2 (p = 0,47). Тенденції, виявлені при аналізі показників БРВ, подібні до таких при аналізі показників ЗВ. За відсутності ураження регіонарних ЛВ (N0) показники виживання після виконання хірургічного втручання з меншим обсягом ЛД D1 були значно кращі, ніж за наявності регіонарних метастазів (N1–2) навіть за умови виконання операції з ЛД D2 (p = 0,004 — для ЗВ, p = 0,003 — для БРВ).

Виявлені закономірності підтверджують, що у хворих на РШ без регіонарних метастазів виконання операції з ЛД D1 сприяло досягненню кращих показників ЗВ і БРВ. Пацієнтам з приводу карциноми шлунка за наявності метастазів у регіонарних ЛВ доцільно виконувати хірургічні втручання з ЛД D2, за

цих умов показники їх виживання наближаються до таких у пацієнтів за інтактних ЛВ.

Вивчення БРВ хворих при РШ I стадії свідчило про однакові показники трирічного виживання після всіх видів операцій — (50,0 ± 25,0)%, за винятком субтотальної дистальної резекції з ЛД D1, після якої вони становили (83,3 ± 16,8)% (p = 0,62).

У пацієнтів, оперованих з приводу РШ II стадії, після субтотальної дистальної резекції шлунка з ЛД D1 показники трирічного БРВ становили (72,7 ± 11,9)%, субтотальної дистальної резекції з ЛД D2 — 100%, гастректомії з ЛД D1 — (55,5 ± 24,8)%, гастректомії з ЛД D2 — (20,0 ± 17,9)%, проксимальної резекції шлунка з ЛД D1 — (46,9 ± 18,7)% (p = 0,63).

Показники трирічного БРВ хворих на РШ III стадії після субтотальної дистальної резекції з ЛД D1 становили (38,0 ± 9,8)%, субтотальної дистальної резекції з ЛД D2 — (71,4 ± 17,1)%, гастректомії з ЛД D1 — (35,0 ± 12,6)%, гастректомії з ЛД D2 — (16,6 ± 15,2)%, проксимальної резекції шлунка — (25,0 ± 21,7)% (p = 0,28).

При РШ IV стадії у пацієнтів після виконання субтотальної дистальної

резекції шлунка з ЛД D2 показники трирічного БРВ становили (16,7 ± 17,8)%, гастректомії з ЛД D1 — (61,5 ± 24,3)%, субтотальної дистальної резекції з ЛД D1 та гастректомії з ЛД D2 в усіх хворих виник рецидив протягом першого року спостереження (медіана БРВ 6 міс, p = 0,35).

ВИСНОВКИ

1. Ураження регіонарних ЛВ при карциномі шлунка погіршує показники ЗВ та БРВ пацієнтів після хірургічного лікування. У міру збільшення рівня ураження регіонарних лімфатичних колекторів спостерігали погіршення показників виживання: трирічного ЗВ — (75,8 ± 5,7)%, БРВ — (60,8 ± 6,5)% — за N0, трирічного ЗВ — (43,8 ± 6,3)%, БРВ — (41,1 ± 6,1)% — за N1, трирічного ЗВ — (33,3 ± 18,0)%, БРВ — (12,5 ± 11,7)% — за N2.

2. При карциномі шлунка з регіонарними метастазами, незалежно від рівня ураження лімфатичних колекторів, доцільно виконувати хірургічні втручання з ЛД рівня D2; за інтактних ЛВ достатнім є виконання профілактичної ЛД рівня D1.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кабулов М. К. Рак желудка / М. К. Кабулов, Б. Х. Оразалиев. — Нукус: Билим, 2005. — 100 с.
2. Gastric cancer: ESMO—ESSO—ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / T. Waddell, M. Verheij, W. Allum [et al.] // Ann. Oncol. — 2013. — Vol. 24, suppl. 6. — P. 57 — 63.
3. TNM classification of malignant tumours; ed. L. H. Sobin, Ch. Wittekind, International Union against Cancer.— N. Y.: Wiley—Liss, 2002. — 6th ed. — 239 p.
4. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver.3) // Gastric Cancer. — 2011. — Vol. 14, N 2. — P. 113 — 123.

