DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-1-23-31 УДК: 616.33-006.6-089-036.65

Для цитирования: Барышев А.Г., Порханов В.А., Попов А.Ю., Лищенко А.Н.,

Хачатурьян Н.В., Валякис Д.А., Бодня М.В. Причины рецидива рака желудка у больных после радикального лечения. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (1): 23–31.

For citation: Baryshev A.G., Porhanov V.A., Popov A.Y., Lishenko A.N.,

Hachaturyan N.V., Valyakis D.A., Bodnya M.V. Cause of relapse gastric cancer patients after radical treatment. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (1): 23–31.

ПРИЧИНЫ РЕЦИДИВА РАКА ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

А.Г. Барышев^{1,2}, В.А. Порханов^{1,2}, А.Ю. Попов¹, А.Н. Лищенко¹, Н.В. Хачатурьян¹, Д.А. Валякис^{1,2}, М.В. Бодня²

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, **Россия**¹ 350087, Краснодар, ул. Первого Мая, 167. E-mail: a.g.baryshev@mail.ru¹ ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия² 350063, г. Краснодар, ул. Седина,4²

Аннотация

Рак желудка остаётся одним из наиболее значимых онкологических заболеваний, поскольку занимает 3-е место в структуре причин смертности от злокачественных опухолей. Последние достижения в хирургическом лечении больных раком желудка связаны с применением расширенной лимфодиссекции (D2), однако отдалённые результаты лечения во многом зависят от распространённости карциномы, поражения регионарных лимфоузлов, дифференцировки и глубины инвазии опухоли. Цель исследования – изучить выживаемость радикально пролеченных больных раком желудка в зависимости от объема лимфодиссекции и индивидуальных характеристик опухоли. **Материал и методы.** При помощи метода Каплана – Мейера и дисперсионного анализа изучены отдалённые результаты лечения 662 больных раком желудка с минимально допустимой (D1) – контрольная группа – и расширенной лимфодиссекцией (D2) – основная группа – в зависимости от влияния 10 различных особенностей опухолевого процесса. Результаты. При изучении отдалённых результатов лечения установлено достоверное преимущество пациентов основной группы по общей и безрецидивной пятилетней выживаемости, медиана которой в контрольной группе составила 32,0 мес, в основной – 46,0 мес. Эффект от расширенной лимфодиссекции (D2) был получен независимо от любой из характеристик опухоли, однако такие факторы, как стадия заболевания, метастатическое поражение регионарных лимфоузлов и низкая дифференцировка опухоли, выполнение комбинированной операции, оказали большее влияние на выживаемость больных, чем объем лимфодиссекции. Заключение. Хирургическое лечение больных раком желудка обязательно должно сопровождаться расширенной лимфодиссекцией (D2), эффект от которой проявляется на любом клиническом фоне опухоли.

Ключевые слова: рак желудка, расширенная лимфодиссекция, выживаемость больных, гистологическая структура опухоли, регионарное метастазирование.

Несмотря на снижение заболеваемости, рак желудка (РЖ) остаётся в лидирующей пятёрке среди всех онкологических заболеваний и занимает третье место в структуре смертности: в 2012 г. в мире выявлена 951 000 больных и зафиксировано 723 000 случаев смерти от РЖ [1]. В России так же, как и в других экономически развитых странах, ежегодно уменьшается количество заболевших, тем не менее в 2014 г. РЖ занял четвёртое место среди всех онкологических заболеваний, было зарегистрировано 37 800 больных [2]. Хороших результатов выживаемости больных РЖ можно добиться только при соблюдении двух условий: 1) при своевременной диагностике и 2) адекватном

хирургическом и комплексном лечении. К сожалению, только в одной стране мира — Японии — у 90 % пациентов устанавливается диагноз РЖ І—ІІ стадий. В Европе, США и России у более половины пациентов РЖ ІІІ—ІV стадий, что отрицательно отражается на отдалённых результатах. Каждый день в нашей стране выявляется почти 100 новых случаев РЖ, и, к большому сожалению, в 2012 г. только в 28,7 % случаев был выявлен рак желудка І—ІІ стадий, одногодичная летальность составила 49,8 % [3]. При местнораспространённом РЖ выживаемость больных, которые получили необходимое по принятым стандартам лечение, зависит от размеров, формы роста, глубины инвазии

Таблица 1

Характеристика клинического материала

Ста-		СДРЖ		ЕЭ		ЕТАТ		Всего	
дия TNM		Кон- троль	Основная	Контроль	Основная	Контроль	Основная	Контроль	Основная
IA	$T_1 N_0 M_0$	8	8	3	5	0	0	11 (3,7 %)	13 (3,5 %)
IB	$\mathrm{T_2N_0M_0}$	14	6	4	8	0	0	18 (6,1 %)	14 (3,8 %)
ID	$T_1N_1M_0$	1	1	0	3	0	0	1 (0,3 %)	4 (1,1 %)
IIA	$T_3N_0M_0$	13	7	7	22	1	1	21 (7,1 %)	30 (8,2 %)
IIA	$\mathrm{T_2N_1M_0}$	5	2	2	2	0	1	7 (2,4 %)	5 (1,4 %)
	$\boldsymbol{T_{4a}N_0M_0}$	19	13	8	21	2	5	29 (9,9 %)	39 (10,6 %)
IIB	$T_3N_1M_0$	12	4	2	15	0	4	14 (4,8 %)	23 (6,3 %)
	$\mathrm{T_2N_2M_0}$	0	0	0	1	0	0	0	1 (0,3 %)
TITA	$\boldsymbol{T_{4a}N_{1}M_{0}}$	21	18	37	38	2	9	60 (20,4 %)	65 (17,7 %)
IIIA	$T_3N_2M_0$	7	1	13	19	0	0	20 (6,8 %)	20 (5,4 %)
	$\boldsymbol{T_{4b}N_0M_0}$	4	2	7	3	0	6	11 (3,7 %)	11 (3,0 %)
шр	$\boldsymbol{T_{4b}N_1M_0}$	5	7	10	21	4	5	19 (6,5 %)	33 (9,0 %)
IIIB	$T_{4a}N_2M0$	10	8	19	27	3	14	32 (10,9 %)	49 (13,3 %)
	T_3N_3M0	2	2	6	5	0	0	8 (2,7 %)	7 (1,9 %)
	$T_{4b}N_2M0$	9	5	8	6	0	9	17 (5,8 %)	20 (5,4 %)
IIIC	$T_{4a}N_3M0$	5	3	3	5	0	1	8 (2,7 %)	9 (2,5 %)
	$T_{4b}N_3M0$	6	2	3	11	0	0	9 (3,1 %)	13 (3,5 %)
IV	$T_{1-4}N_{1-4}M_1$	7	4	2	6	0	2	9 (3,1 %)	12 (3,3 %)
	Всего	14	8 9	93 1:	34 2	18	12	57 29	94 368

и локализации опухоли в желудке, количества и качества поражения регионарных лимфатических узлов (ЛУ) [4–10].

М.И. Давыдов с соавт. на основании изучения обширной литературы и анализа своего материала показали, что, с одной стороны, многим хирургам удалось улучшить отдаленные результаты при хирургическом лечении рака, достигнув трехлетней выживаемости в 44–47 % за счет широкого применения расширенных и сверхрасширенных вмешательств (D2–D3). При этом крайне низкая выживаемость получается при лечении пациентов с инфильтративным, низкодифференцированным раком 3-го типа по Борманну, когда быстро идет развитие канцероматоза брюшины и метастазирование в парааортальные лимфатические коллекторы [11, 12].

По нашим данным, ранее выживаемость при стандартных операциях с лимфодиссекцией (ЛД) в объеме D1 составляла 26–29 %. Несмотря на то, что в последние годы мы стали проводить ЛД при резекциях желудка и гастрэктомиях в значительно большем объеме, стремиться к лимфодиссекции в воротах печени, по ходу общей печеночной артерии и в зоне чревного ствола, анализ трехлетних

отдаленных результатов показал, что только ранняя диагностика позволяет получить удовлетворительные результаты при хирургическом лечении рака желудка. Многими авторами было подтверждено, что отдаленные результаты лечения лучше у больных РЖ без лимфогенных метастазов, у которых 5-летняя выживаемость достигает 75–87 %, в то же время при поражении ЛУ, соответствующем N_1 , -28-57 %, N_2-7-29 % [13, 14].

Цель исследования — изучить выживаемость больных раком желудка в зависимости от объема лимфодиссекции и характеристик опухолевого процесса.

Материал и методы

Были проанализированы результаты лечения 662 больных РЖ, оперированных одной группой хирургов-онкологов, с 1999 по 2000 г. – с лимфодиссекцией в объеме D1 (контрольная группа, n=294) и с 2007 по 2008 г. – с расширенной лимфодиссекцией (РЛД) D2 (основная группа, n=368). В обеих группах изучались отдалённые результаты лечения и их зависимость от 10 наиболее значимых характеристик карциномы желудка или варианта хирургического вмешательства: гистологической

структуры опухоли, разновидности операции и ЛД, стадии заболевания, объема операции (комбинированная или стандартная), локализации опухоли в желудке, формы роста опухоли, глубины инвазии опухоли в стенке органа, поражения регионарных ЛУ, половой принадлежности. В контрольной группе было 148 пациентов после субтотальной дистальной резекции желудка (СДРЖ), 134 – после гастрэктомии (ГЭ) и 12 – после торакоабдоминальной гастрэктомии (ТАГЭ), в основной – 93, 218 и 57 больных соответственно (табл. 1). Группы были идентичны по распространённости, гистологической структуре и локализации опухоли.

Математическая обработка полученных результатов проводилась при помощи метода Каплана-Мейера и дисперсионного анализа, при котором наилучшим образом раскрывается структура изменчивости всех трёх категорий изучаемых признаков: показателей выживаемости за 5-летний послеоперационный период наблюдений; комплекса характеристик раковых опухолей; разнообразия методов хирургических операций. Его математическая модель обеспечивает возможность разложения всей наблюдаемой (общей) дисперсии признака на компоненты, соответствующие учтенным в эксперименте факторам изменчивости (факториальная дисперсия) и неучтённым (остаточная дисперсия).

Для анализа взаимодействия количественных признаков с непрерывной изменчивостью, которыми являются продолжительность жизни и влияющие на неё переменные (характеристики опухоли, особенности операции и т.д.), структура их изменчивости наилучшим образом раскрывается в дисперсионном анализе. Его математическая модель обеспечивает возможность разложения всей наблюдаемой (общей) дисперсии признака на компоненты, соответствующие учтенным в эксперименте факторам изменчивости (факториальная дисперсия) и неучтённым (остаточная дисперсия).

При учёте двух факторов (двухфакториальная модель) уравнение разложения принимает вид:

$$\sigma^2 = \sigma_A^2 + \sigma_B^2 + \sigma_{AB}^2 + \sigma_e^2,$$

где σ^2 — общая дисперсия; σ^2_A — дисперсия, обусловленная фактором A (собственный эффект A); σ^2_B — то же фактором B (собственный эффект B); σ^2_{AB} — дисперсия, обусловленная взаимодействием A×B; σ^2_e — остаточная дисперсия, аккумулирующая совокупный эффект всех неучтенных факторов.

Вклад факторов в общую дисперсию оценивали по отношению $\sigma_A^2/\sigma^2; \ \sigma_B^2/\sigma^2; \ \sigma_{AB}^2/\sigma^2$ и выражали в процентах.

Результаты и обсуждение

Предшествующий анализ полученных данных строился на последовательном сравнении групп

оперированных со стандартным или расширенным объемом ЛД, выполнялась главная задача исследования — выявление и оценка терапевтического эффекта РЛД (D2).

При сравнении результатов оценки выживаемости после лечения установлено значимое преимущество этого показателя у пациентов основной группы перед больными контрольной $(\gamma^2=13,3; p>0,01)$ (рис. 1). Медиана времени жизни в контрольной группе – 40 мес, в основной – ещё не достигнута (т.е. >60 мес). Показатели безрецидивной выживаемости также были выше в основной группе (p<0,05). Медиана безрецидивной выживаемости в контрольной группе составила 32,0 мес, в основной – 46,0 мес (рис. 2). Веский аргумент в пользу выраженного лечебного эффекта РЛД получен также при сравнении частот больных, проживших без рецидива опухоли весь период наблюдения. В контрольной группе этот показатель составил 33,9 %, в основной – 42,7 %. Различия между группами статистически значимы: t=2,3 > $> t_{05} = 1.98$; p<0.05.

При подробном анализе межгрупповых различий установлено, что главными отличающимися показателями были число прожитых месяцев,

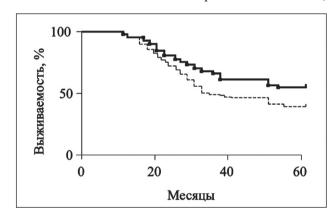


Рис. 1. Показатели общей выживаемости после лечения. Примечание: сплошная линия – основная группа; пунктирная линия – контрольная группа больных раком желудка

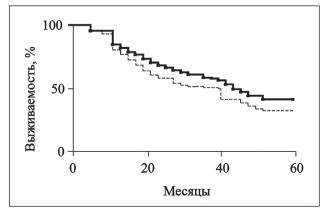


Рис. 2. Показатели безрецидивной выживаемости после лечения. Примечание: сплошная линия – основная группа; пунктирная линия – контрольная группа больных раком желудка

Таблица 2
Результаты дисперсионного анализа изменчивости продолжительности жизни после
хирургического лечения рака желудка

Фактор	df	mS	F	p	Дисперсия	Вклад в общую дисперсию
Объем лимфодиссекции	1	2461,1	10,0*	0,00	6,7	2,0 %
Стадия рака	7	7148,0	29,1*	0,00	83,5	24,8 %
Взаимодействие факторов	7	101,4	0,4	0,89	0,0	0,0 %
Неучтенные факторы (остаточная дисперсия)	547	246,0	-	-	246,0	73,2 %

Примечание: df – число степеней свободы, S – средний квадрат, F – фактическое значение критерия Фишера (* – отмечены превышающие стандартное значение для 5 % уровня значимости), p – вероятность «нуль гипотезы» об отсутствии эффекта фактора.

частота летальных исходов и время возникновения рецидивов рака. Всё это привело к рабочей гипотезе о связи этих показателей с комплексом характеристик опухоли и разновидностью операции. Её и следовало проверить с использованием методов корреляционного анализа, потому что без ответа остаются очень важные вопросы: каков по величине лечебный эффект РЛД по сравнению с эффектами других факторов, влияющих на продолжительность жизни; сопряжен ли этот эффект с какими-либо характеристиками опухоли?

Особенности получаемой в дисперсионном анализе информации об изменчивости признака и способы ее интерпретации иллюстрируем на примере двухфакторного анализа продолжительности жизни после операции. Факторы: объем ЛД и стадия рака (табл. 2). Из приведенных результатов дисперсионного анализа следует, что статистически значимый эффект на изменчивость продолжительности жизни устанавливается для обоих учтенных в данном случае факторов. Поскольку вероятность Но об отсутствии эффекта меньше критической 0,05, нуль-гипотеза отвергается. Собственный эффект факторов измерен (2 и 24,8 % соответственно), но их взаимодействие не выявляется: р=0,89>0,05. Необходимо подчеркнуть, что в статистическом анализе результат «взаимодействие не выявляется» не равнозначен доказательству его отсутствия. Наиболее вероятная причина отсутствия взаимодействия в данном случае заключается в неравномерности дисперсионного комплекса. Вклад РЛД (D2) в общую дисперсию продолжительности жизни после операции наименьший – 2,0 % и на порядок величин уступает вкладу «стадии рака». Но он перестает казаться малым, если учесть большое число факторов, определяющих её изменчивость. В данной работе их учтено более десятка, а в числе неучтенных остались такие, безусловно, важные, как: возраст больного, сопутствующие заболевания, режим и качество питания, жилищные условия и материальная обеспеченность, семейное положение больного и психологический климат в семье, вредные привычки, социальный статус и т. д.

Естественно, что совокупный эффект неучтённых факторов (остаточная дисперсия) абсолютно доминирует по величине вклада (73,2 %).

Все двухфакторные дисперсионные анализы были выполнены по единой схеме. К главному в данной работе фактору — объему лимфодиссекции (далее обозначен А) — подключали второй, а именно, одну из характеристик опухоли или разновидность операции. Стремились «не пропустить» возможное взаимодействие двух учитываемых факторов. Но достоверного эффекта взаимодействия ни в одной из пар так и не было выявлено (табл. 3).

Данные сводной таблицы результатов дисперсионных анализов приводят к двум важным заключениям. Во-первых, собственный эффект РЛД установлен во всех двухфакторных анализах. т.е. выявляется на фоне любого другого фактора изменчивости; его колебания в пределах 0,7–4,8 % вполне ожидаемы и определяются различием собственных вкладов вторых факторов. Во-вторых, эффекты характеристик опухоли (прежде всего, её распространённости, т.е. стадии заболевания, метастатического поражения регионарных ЛУ и гистологической структуры опухоли) и особенностей операции (кроме её разновидностей, СДРЖ, ГЭ, ТАГЭ) всегда больше эффекта РЛД (D2). В совокупности эти заключения свидетельствуют об универсальной полезности РЛД при любых радикальных операциях, выполняемых по поводу всех разновидностей РЖ (по форме роста, гистологической структуре, локализации и т. д.). Одновременно стала ясной необходимость более детального исследования эффекта факторов на заключительном этапе дисперсионного анализа сравнении групповых средних. Поскольку речь идёт о группах, отвечающих разным градациям основного и сопутствующих факторов, здесь можно узнать, каким из них соответствуют относительно высокие или, наоборот, низкие значения продолжительности жизни. Иными словами, открывается возможность интерпретировать полученный статистический результат с медицинских позиций. Сравнение

Таблица 3 Основные результаты двухфакторных дисперсионных анализов продолжительности жизни после лечения рака желудка

Вклады факторов в общую дисперсию признака								
A	В	Взаимодействие А*В	Неучтённые					
Объем ЛД (A), гистологическая структура опухоли (B)								
0,7 %	30,7	0,0 %	68,6 %					
	Объем ЛД (А), раз	новидность операции (В)						
0,5 %	0,0 %	0,0 %	95,5 %					
	Объем ЛД (А), стадия РЖ (В)							
2,0 %	24,8 %	0,0 %	73,2 %					
	Объем ЛД (А), объем операции – стандартная/комбинированная (В)							
4,8 %	17,1 %	0,0 %	78,1 %					
	Объем ЛД (А), локализация опухоли в желудке (В)							
1,2 %	8,4 %	0,0 %	90,4 %					
	Объем ЛД (А), ф	орма роста опухоли (В)						
1,9 %	18,2 %	0,0 %	79,9 %					
	Объем ЛД (А), глу	бина инвазии опухоли (В)						
1,2 %	12,1 %	0,0 %	86,7 %					
	Объем ЛД (А), пораз	жение регионарных ЛУ (В)						
0,7 %	25,6 %	0,0 %	73,7 %					
	Объем ЛД (А), пол	овая принадлежность (В)						
2,9 %	0,0 %	0,0 %	97,1 %					

Таблица 4 Групповые средние по фактору «гистологическая структура опухоли» и их сравнение

№ группы	Гистотип опухоли	Средняя продолжи- тельность жизни, мес		Ранговый тест
6	Недифференцированный рак	25,5	*	
5	Муцинозный рак	30,5		*
4	Перстневидноклеточный рак	32,5		*
3	Низкодифференцированная аденкоарцинома	40,6		*
2	Умереннодифференцированная аденокарцинома	52,7		*
1	Высокодифференцированная аденокарцинома	59,4		掛

групповых средних по продолжительности жизни после лечения выполнено для всех изученных факторов. Но наиболее детально результаты сравнения рассмотрены на примере дисперсионного анализа с факторами: объем ЛД и стадия РЖ (табл. 3).

Доказанная в дисперсионном анализе эффективность фактора «стадия рака» не означает, что достоверно отличаются друг от друга средние продолжительности жизни после лечения всех групп, выделенных по этому фактору. Поэтому дисперсионный анализ и должен быть завершён сравнением групповых средних, для этого использовали множественный критерий Стьюдента. Здесь разность между средними в каждой конкретной паре сравнения групп оценивалась на фоне внутригрупповой (остаточной) дисперсии во всём изученном комплексе данных, что повысило разрешающую способность метода.

Проведенный нами анализ влияния гистологической структуры опухоли на результат лечения

установил отсутствие значимых различий в результатах лечения контрольной и основной групп. В обеих группах больных было обнаружено, что результаты лечения ухудшаются по мере уменьшения дифференцировки опухоли. Значимые отличия зафиксированы между группами с высоко, умеренно- и низкодифференцированной аденокарциномой. Нет значимых различий между слизеобразующими раками: перстневидно-клеточным и муцинозным, а самым неблагоприятным в плане прогноза оказался недифференцированный РЖ (табл. 4).

При анализе групповых средних по регионарному метастазированию прослеживается интересная закономерность, отражающая влияние количественного поражения ЛУ на 5-летнюю выживаемость пациентов. Наилучшие результаты закономерно наблюдались в группе N_0 , значимо в худшую сторону отличались итоговые показатели в группах N_1 и N_2 , одинаково плохими были ре-

Таблица 5 Групповые средние по фактору «регионарное метастазирование» и их сравнение

№ группы	Регионарное метастазирование	Средняя продолжительность жизни, мес		Ранговый тест	
4	N_{3b}	22,0	*		
3	N_{3a}	24,5	*		
2	${ m N_2}$	37,8		*	
1	N_1	46,1		*	
5	N_0	52,0			*

Таблица 6 Сравнение вкладов сопутствующих факторов в общую дисперсию двух признаков: «продолжительность жизни после лечения рака желудка» и «длина безрецидивного периода жизни»

Фантан	Продолжительность жизни		Длина периода без рецидива	
Фактор	Вклад	Ранг вклада	Вклад	Ранг вклада
Гистотип опухоли	30,7 %	1	5,3 %	5
Стадия рака	24,8 %	3	14,5 %	1
Локализация опухоли	8,4 %	7	3,1 %	6
Форма роста опухоли	18,2 %	4	7,5 %	3
Глубина инвазии опухоли	12,1 %	6	7,0 %	4
Поражение регионарных ЛУ	25,6 %	2	2,2 %	7
Объем операции	17,1 %	5	11,9 %	2

Примечание: в таблице 7 факторов, которые внесли значимый вклад в дисперсию обоих признаков.

зультаты лечения больных с N_{3a} и N_{3b} (табл. 5). Этот факт подтверждает необходимость выполнения РЛД (D2).

К интересным результатам привело сравнение вкладов сопутствующих факторов в общую дисперсию продолжительности жизни всех пролеченных, с одной стороны, и проживших 5-летний период наблюдений без рецидива опухоли - с другой (табл. 6). Во-первых, вклады всех без исключения факторов в изменчивость выживаемости без рецидива оказались меньше, чем вклады в общую выживаемость. Во-вторых, ранги факторов, т.е. их место по значимости, не обнаружили сходства. Коэффициент корреляции рангов (Спирмена) близок к нулю (-0,07) и, естественно, недостоверен (р>0,05). Наиболее сильно изменились эффекты гистологической структуры опухоли (5-й ранг вместо 1-го) и поражения регионарных ЛУ (7-й вместо 2-го). Заметно возрос относительно других эффект объема операции (2-й вместо 5-го).

Это означает, что состав ведущих факторов изменчивости безрецидивной выживаемости (в сравнении с общей) изменился и, главное, не исчерпывается 7 учтёнными сопутствующими факторами. Возрастание роли фактора «объема операции» в изменчивости длительности периода безрецидивной выживаемости получило объяснение в специфичном дисперсионном анализе.

Он выполнен только для больных РЖ III или IV стадий, когда особенно часто выполняются комбинированные операции. Выявилось достоверное взаимодействие объема операции с РЛД (вклад в общую дисперсию 9 %). Сравнение групповых средних показало, что если при выполнении стандартной операции объем ЛД практически не сказывался на отдалённых результатах, то длительность безрецидивного периода у больных, перенесших комбинированную операцию, увеличилась за счёт РЛД с 18,8 до 24,0 мес, т.е. в 1,3 раза.

Выход на лидирующие позиции вклада факторов стадия процесса и объем операции объясняется тем, что рецидив рака зачастую вызывался отдалённым метастазированием. Обычно при рецидиве РЖ наблюдалось имплантационное метастазирование, которое было следствием инвазии опухоли в серозную оболочку или за пределы желудка, такое распространение злокачественного процесса чаще требовало выполнения комбинированных хирургических вмешательств.

Выволы

Расширение объема ЛД сопровождается дополнительным лечебным эффектом; основная группа больных, пролеченных с РЛД (D2), всегда превосходит контрольную с минимально допустимой ЛД по обоим изученным показателям выживаемости,

а именно общей и безрецидивной продолжительности жизни. Наблюдаемый дополнительный эффект от РЛД (D2) универсален в том смысле, что проявляется на любом клиническом фоне заболевания — гистологической структуре, локализации в желудке, форме роста опухоли, глубине инвазии в стенку желудка, поражении регионарных ЛУ и стадии рака (кроме I стадии) — и при любом типе операции (СДРЖ, ГЭ, ТАГЭ). Ведущим сопут-

ствующими фактороми для продолжительности жизни являются: гистологическая структура опухоли (вклад 30,7 %), поражение регионарных ЛУ (25,6 %) и стадия РЖ (24,8 %); для длительности безрецидивного периода — стадия РЖ (14,5 %) и объем операции (комбинированные вмешательства) — 11,9 %. Для получения максимального эффекта при лечении больных РЖ необходимо оперировать пациентов с І—ІІ стадиями заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015 Mar 1; 136 (5): E359–86. doi: 10.1002/ijc.29210.
- 2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году. М., 2016; 250 с.
- 3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М., 2013; 232 с.
- 4. Huang C.M., Lin J.X., Zheng C.H., Li P., Xie J.W., Lin B.J., Lu H.S. Prognostic impact of dissected lymph node count on patients with node-negative gastric cancer. World J Gastroenterol. 2009 Aug 21; 15 (31): 3926–30.
- 5. Hundahl S.A., Wanebo H.J. Changing gastric cancer treatment in the United States and the pursuit of quality. Eur J Surg Oncol. 2005 Aug; 31 (6): 605–15. doi: 10.1016/j.ejso.2005.02.011.
- 6. Moenig S.P., Luebke T., Baldus S.E., Schroeder W., Bollschweiler E., Schneider P.M., Hoelscher A.H. Feasibility of sentinel node concept in gastric carcinoma: clinicopathological analysis of gastric cancer with solitary lymph node metastasis. Anticancer Res. 2005 Mar-Apr; 25 (2B): 1349–52.
- 7. Афанасьев С.Г., Августинович А.В., Тузиков С.А., Пак А.В., Волков М.Ю., Савельев И.Н., Фролова И.Г. Результаты комбинированных операций при местно-распространенном раке желудка. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2013; 2: 12–15.

- 8. Adachi Y., Shiraishi N., Suematsu T., Shiromizu A., Yamaguchi K., Kitano S. Most important lymph node information: in gastric cancer: multivariate prognostic study. Ann Surg Oncol. 2000 Aug; 7 (7): 503–7.
- 9. Nashimoto A., Nakajima T., Furukawa H., Kitamura M., Kinoshita T., Yamamura Y., Sasako M., Kunii Y., Motohashi H., Yamamoto S; Gastric Cancer Surgical Study Group, Japan Clinical Oncology Group. Randomized trial of adjuvant chemotherapy with mitomycin, Fluorouracil, and Cytosine arabinoside followed by oral Fluorouracil in serosa-negative gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group 9206-1. J Clin Oncol. 2003 Jun 15; 21 (12): 2282–7. doi: 10.1200/JCO.2003.06.103.
- 10. Roukos D.H., Paraschou P., Lorenz M. Distal gastric cancer and extensive surgery: a new evaluation method based on the study of the status of residual lymph nodes after limited surgery. Ann Surg Oncol. 2000 Dec; 7 (10): 719–26.
- 11. Давыдов М.И., Туркин И.Н., Давыдов М.М. Энциклопедия хирургин рака желудка. М., 2011; 536 с.
- 12. *Туркин И.Н.*, *Давыдов М.И*. Что определяет объем лимфодиссекции при раннем раке желудка? Сибирский онкологический журнал. 2011; № 3. С. 13–17.
- 13. Карачун А.М., Беляев А.М., Синенко Г.И., Пелипась Ю.А. Объем лимфодиссекции при раке желудка. Общепринятый стандарт или предмет для дискуссии (Обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2011; 5: 70–78.
- 14. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Клинические рекомендации. Онкология. М., 2009; 213 с.

Поступила 1.12.16 Принята в печать 16.01.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Барышев Александр Геннадиевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет; заместитель главного врача по хирургической службе, НИИ-ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (г. Краснодар, Россия). E-mail: a.g.baryshev@mail.ru. SPIN-код: 2924-1648.

Порханов Владимир Алексеевич, академик РАН, главный врач, НИИ-ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (г. Краснодар, Россия). E-mail: kkb0@mail.ru. SPIN-код: 2446-5933.

Попов Арсен Юрьевич, заведующий хирургическим отделением № 1, НИИ-ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (г. Краснодар, Россия). E-mail: aquanavt07@icloud.com.

Лищенко Алексей Николаевич, кандидат медицинских наук, врач-хирург хирургического отделения № 1, НИИ-ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (г. Краснодар, Россия). E-mail: lis_74@mail.ru.

Хачатурьян Николай Вячеславович, врач отделения колопроктологии, НИИ-ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (г. Краснодар, Россия). E-mail: procto_kkb1@mail.ru.

Валякис Денис Анатольевич, ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет; врач отделения колопроктологии, НИИ-ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (г. Краснодар, Россия). E-mail: walykis2580@mail.ru

Бодня Максим Вадимович, клинический ординатор кафедры хирургии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (г. Краснодар, Россия). E-mail: bodnyamax92@mail.ru.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

CAUSE OF RELAPSE GASTRIC CANCER PATIENTS AFTER RADICAL TREATMENT

A.G. Baryshev^{1,2}, V.A. Porhanov^{1,2}, A.Y. Popov¹, A.N. Lishenko¹, N.V. Hachaturyan¹, D.A. Valyakis^{1,2}, M.V. Bodnya²

Research Institute - S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital, Krasnodar, Russia¹ 167, the 1-st May Street, 350087-Krasnodar, Russia. E-mail: a.g.baryshev@mail.ru1 Kuban State Medical University²

4, Sedina Street, 350063-Краснодар, Russia²

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignancies and the third most common cause of cancer-related death worldwide. Recent advances in the surgical treatment of gastric cancer are related to the use of extended lymph node dissection (D2), however, tumor characteristics such as tumor size, histological type, degree of differentiation as well as the presence of lymphovascular invasion and lymph node involvement are well known factors that influence long-term treatment outcomes. The purpose of the study was to analyze the survival rates in patients, who received curative treatment for locally advanced gastric cancer, depending on the extent of lymph node dissection, and tumor characteristics. Material and methods. Using the Kaplan-Meier method and analysis of variance, long-term treatment outcomes were analyzed in 662 patients with gastric cancer, who underwent either limited/standard lymph node dissection (D1) or extended lymph node dissection (D2). Results. The overall and 5-year survival rates were found to be significantly higher in patients undergoing a D2 lymph node dissection than in patients who had a D1 dissection, with the median survival time being 32.0 months compared to 46.0 months, respectively. Tumor characteristics, such as, disease stage, regional lymph node metastasis and invasion grade (poorly differentiated tumor) had a greater impact on survival than the extended lymph node dissection. Conclusion. Extended lymph node dissection (D2) should be performed routinely in the curative surgical treatment of gastric carcinoma. The beneficial effect from D2 lymph node dissection was observed in gastric cancer patients with different histological characteristics such as the type, grade and depth of tumor invasion. The standardization of surgical procedures and detection of the tumor at an early stage lowered the operative risk in the treatment of gastric cancer.

Key words: stomach cancer, extended lymphadenectomy, survival, tumor histological structure, regional metastasis.

REFERENCES

- 1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015 Mar 1; 136 (5): E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210.
- 2. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignancies in Russia in 2014. Moscow, 2016; 250 p. [in Russian]
 3. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova. State of cancer care in Russia
- in 2012. Moscow, 2013; 232 p. [in Russian]
 4. Huang C.M., Lin J.X., Zheng C.H., Li P., Xie J.W., Lin B.J., Lu
- H.S. Prognostic impact of dissected lymph node count on patients with node-negative gastric cancer. World J Gastroenterol. 2009 Aug 21; 15 (31): 3926-30.
- 5. Hundahl S.A., Wanebo H.J. Changing gastric cancer treatment in the United States and the pursuit of quality. Eur J Surg Oncol. 2005 Aug; 31 (6): 605–15. doi: 10.1016/j.ejso.2005.02.011.
- 6. Moenig S.P., Luebke T., Baldus S.E., Schroeder W., Bollschweiler E., Schneider P.M., Hoelscher A.H. Feasibility of sentinel node concept in gastric carcinoma: clinicopathological analysis of gastric cancer with solitary lymph node metastasis. Anticancer Res. 2005 Mar-Apr; 25 (2B): 1349 - 52
- 7. Afanasyev S.G., Avgustinovich A.V., Tuzikov S.A., Pak A.V., Volkov M.Yu., Savel'ev I.N., Frolova I.G. Results of combined operations for locally advanced gastric cancer. Onkologija. Zhurnal im. P.A. Gercena. 2013; 2: 12–15. [in Russian]

- 8. Adachi Y., Shiraishi N., Suematsu T., Shiromizu A., Yamaguchi K., Kitano S. Most important lymph node information: in gastric cancer: multivariate prognostic study. Ann Surg Oncol. 2000 Aug; 7 (7): 503-7.
- 9. Nashimoto A., Nakajima T., Furukawa H., Kitamura M., Kinoshita T., Yamamura Y., Sasako M., Kunii Y., Motohashi H., Yamamoto S; Gastric Cancer Surgical Study Group, Japan Clinical Oncology Group. Randomized trial of adjuvant chemotherapy with mitomycin, Fluorouracil, and Cytosine arabinoside followed by oral Fluorouracil in serosa-negative gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group 9206-1. J Clin Oncol. 2003 Jun 15; 21 (12): 2282-7. doi: 10.1200/JCO.2003.06.103
- 10. Roukos D.H., Paraschou P., Lorenz M. Distal gastric cancer and extensive surgery: a new evaluation method based on the study of the status of residual lymph nodes after limited surgery. Ann Surg Oncol. 2000 Dec; 7 (10): 719-26.
- 11. Davydov M.I., Turkin I.N., Davydov M.M. Encyclopedia of surgery for gastric cancer. M., 2011; 536 p. [in Russian]
 12. Turkin I.N., Davydov M.I. What defines the extent of lymphodis-
- section for early gastric cancer. Siberian Journal of Oncology. 2013; 2: 12-17. [in Russian]
- 13. Karachun A.M., Belyaev A.M., Sinenko G.I., Pelipas Yu.A. Extent of lymph node dissection for gastric cancer (Literature review). Siberian Journal of Oncology. 2011; 5: 70-78. [in Russian] 14. *Chissov V.I., Daryalova S.L.* Clinical guidelines. Oncology. M.
- 2009; 213 p. [in Russian]

Received 1.12.16 Accepted 16.01.17

ABOUT THE AUTHORS

Baryshev Alexandr G., MD, DSc, Assistant Professor, Department of Oncology and Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; Deputy Chief Physician, S.V. Ochapovsky Research Institute – Regional Clinical Hospital № 1 (Krasnodar, Russia). E-mail: a.g.baryshev@ mail.ru. SPIN-code: 2924-1648.

Porkhanov Vladimir A., MD, DSc, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Chief Physician, S.V. Ochapovsky Research Institute − Regional Clinical Hospital № 1 (Krasnodar, Russia). E-mail: kkb0@mail.ru. SPINcode: 2446-5933.

Popov Arsen Yu., MD, Head of Surgery Department, S.V. Ochapovsky Research Institute – Regional Clinical Hospital № 1 (Krasnodar, Russia). E-mail: aquanavt07@icloud.com.

Lishchenko Alexey N., MD, PhD, Surgery Department, S.V. Ochapovsky Research Institute − Regional Clinical Hospital № 1 (Krasnodar, Russia). E-mail: lis 74@mail.ru.

Khachaturyan Nikolay V. MD, Physician, Coloproctology Department, S.V. Ochapovsky Research Institute − Regional Clinical Hospital № 1 (Krasnodar, Russia). E-mail: procto kkb1@mail.ru.

Valyakis Denis A., MD, Lecturer, Department of Department of Oncology and Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; Physician, Coloproctology Department, S.V. Ochapovsky Research Institute − Regional Clinical Hospital № 1 (Krasnodar, Russia). E-mail: walykis2580@mail.ru.

Bodnya Maxim V., MD, Resident, Surgery Department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: bodnyamax92@mail.ru.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests