
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 616.33-006.6-089

МУЛЬТИЦЕНТРИЧНЫЙ РАННИЙ РАК ЖЕЛУДКА. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ

М.И. Давыдов, И.Н. Туркин

*ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, г. Москва
115448, г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: inturkin@mail.ru*

Мнения относительно прогностического значения фактора «мультицентрический рост» при раннем раке желудка противоречивы. Спорным является вопрос и о рациональном объеме хирургического лечения мультицентричного раннего рака. Одни авторы рекомендуют выполнять только гастрэктомию, другие считают, что в большинстве случаев адекватной является резекция желудка, третьи считают возможным выполнение в ряде случаев эндоскопической мукозэктомии. В настоящем исследовании использованы результаты обследования и лечения 394 больных ранним раком желудка, оперированных в период с 1990 по 2008 г. Мультицентричный характер роста диагностирован у 23 из 394 (5,5 %) больных ранним раком желудка. Все больные получили хирургическое лечение. Мультицентричный ранний рак желудка не сопровождается увеличением частоты лимфогенного метастазирования и ухудшением результатов хирургического лечения в сравнении с моноцентричным. Идентичные показатели выживаемости, независимо от числа очагов ранней карциномы желудка, указывают на отсутствие прогностической значимости мультицентрического характера роста для раннего рака желудка.

Ключевые слова: мультицентричный ранний рак желудка, хирургическое лечение, отдаленные результаты.

MULTICENTRIC EARLY GASTRIC CANCER: CURRENT APPROACHES TO SURGICAL TREATMENT

M.I. Davydov, I.N. Turkin

*N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow
24, Kashirskoye Shosse, 115448-Moscow, e-mail: inturkin@mail.ru*

Opinions regarding multicentric tumor growth as prognostic factor in early gastric cancer are contradictory. The question about the rational extent of surgery for multicentric early cancer is also controversial. Some authors recommend performing only gastrectomy, others consider that resection of the stomach is adequate in most cases and the third authors consider it is possible to perform endoscopic mucosectomy in some cases. The present study demonstrates treatment results of 394 patients with early gastric cancer who underwent surgery from 1990 to 2008. Multicentric tumor growth was diagnosed in 23 of 394 (5.5 %) patients. All patients received surgical treatment. Multicentric early gastric cancer showed no increase in the rate of lymphogenic metastasis and worsening of surgical treatment results in comparison with monocentric gastric cancer. Similar survival rates irrespective of the number of foci of early gastric carcinoma indicate no prognostic significance of multicentric growth for early gastric cancer.

Key words: multicentric early gastric cancer, surgical treatment, long-term results.

Частота мультицентричного роста в структуре раннего рака желудка (РРЖ) варьирует от 2 до 16 % [1, 13–16, 18]. Дооперационная диагностика сложна, что обусловлено, как правило, небольшими размерами очагов: при диаметре до 5 мм ошибка распознавания по данным Н. Isozaki et al. [9], составляет 84 %, при диаметре до 9 мм – 37 %. В исследовании F. Borie et al. [6] показано, что только у 1 из 32 больных диагноз мультицентричного РРЖ был установлен до операции.

Мнения относительно прогностического значения противоречивы. В исследовании И.Ю. Долгова [1] мультицентричность расценена как фактор, достоверно ухудшающий прогноз: 5-летняя выживаемость после хирургического лечения составила 62,6 % против 82,7 % при моноцентричном характере роста. Напротив, ряд зарубежных авторов считают, что фактор мультицентричности не оказывает существенного влияния на отдаленные результаты [6, 17, 18]. Спорным является вопрос

и о рациональном объеме хирургического лечения мультицентричного РРЖ. Одни авторы рекомендуют выполнять только гастрэктомию [4, 15, 16], другие считают, что в большинстве случаев адекватной является резекция желудка [5–8, 11, 12], третьи считают возможным выполнение в ряде случаев эндоскопической мукозэктомии [18].

Материал и методы

В исследовании использованы результаты обследования и лечения 394 больных РРЖ, оперированных в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН в период с 1990 по 2008 г. Диагноз во всех случаях был установлен на основании морфологического исследования биоптатов и операционного материала. Мультицентричный рак, согласно критериям Moertel et al. (1957), диагностирован у 23 больных (5,5 %): новообразования были разделены участком непораженной слизистой и не являлись отсевом из другого опухолевого очага. У 19 (82,6 %) больных опухолевые очаги располагались в одном, у 3 (13 %) – в двух, у 1 (4,3 %) пациента – в трех анатомических отделах желудка. У 17 (73,9 %) больных выявлено 2 опухолевых очага, у 2 (8,7 %) – 3, у 3 (13 %) – 4, у 1 (4,3 %) пациента – 6 очагов. Всего у 23 больных мультицентричным РРЖ выявлено 58 опухолевых очагов.

Все больные получили хирургическое лечение. Степень радикальности операций (R) устанавливалась согласно критериям UICC [19]. Субтотальная дистальная резекция желудка выполнена 8 (34,8 %) больным, из них – у 5 объем лимфодиссекции соответствовал D1, у 3 – D2. У 6 больных опухолевые очаги локализовались в нижней трети желудка, у 1 – в средней трети, у 1 – в нижней и средней трети. Гастрэктомию выполнена 13 (56,5 %) больным, из них – у 9 объем лимфодиссекции соответствовал D1, у 4 – D2. У 9 больных опухолевые очаги локализовались в средней трети, у 1 – в нижней, у 1 – в верхней, у 1 – в средней и верхней трети, у 1 больного – во всех трех анатомических отделах желудка. Субтотальная проксимальная резекция с диссекцией D2 была выполнена 1 (4,3 %) больному с локализацией двух очагов в верхней трети желудка. Одному (4,3 %) пациенту с наличием 2 опухолевых очагов по большой кривизне тела желудка выполнена клиновидная резекция.

Прогностическая роль и морфологические особенности мультицентричного РРЖ (n=23) сравнены с аналогичными характеристиками моноцен-

тричного РРЖ (n=371). Достоверность различий качественных показателей определялась по непараметрическому критерию χ^2 , либо, при значении ожидаемых чисел меньше пяти, по двухстороннему варианту точного критерия Фишера. Достоверность различий количественных показателей в двух группах оценивалась по критерию «t» Стьюдента. Для оценки критерия «выживаемость» использовался моментный метод E.L. Kaplan и P. Meier (1958). Для сравнения кривых кумулятивной выживаемости использовался log-rank тест. Уровень достоверности, необходимый для утвердительного ответа, составлял 95 % и более ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

В табл. 1 и 2 представлено распределение опухоли по отделам желудка, демографическим параметрам и морфологической характеристике у больных моно- и мультицентричным РРЖ. Локализация очагов при мультицентричном раннем раке чаще наблюдалась в средней (43,5 %) и нижней (30,4 %) трети желудка. При моноцентричном раке чаще поражались нижняя (48,8 %) и средняя (38,3 %) трети органа.

Согласно гипотезе Y. Seto et al. (1996), источником мультицентричного роста являются очаги кишечной метаплазии, трансформирующиеся, как правило, в высокодифференцированную аденокарциному. Этим, по его мнению, обуславливается достоверно большая частота мультицентричного РРЖ у больных пожилого и старческого возраста: средний возраст больных в его исследовании составил $61,3 \pm 11,5$ года при мультицентричном против $55,7 \pm 11,6$ года ($p < 0,01$) при моноцентричном раке [17]. В нашем исследовании, однако, значимая зависимость частоты мультифокального роста от возраста больных не прослеживается.

Глубина инвазии при мультицентричном раке в сравнении с моноцентричным чаще соответствовала слизистому слою – 63,8 % против 50,1 % соответственно ($p = 0,07$, различия незначимые). Однофакторный анализ морфологических характеристик продемонстрировал достоверные различия между моноцентричным и мультицентричным РРЖ только по размерам опухолевых очагов и степени их дифференцировки. Размеры при мультицентричном характере роста оказались достоверно меньше, чем при моноцентричном раке – $2,1 \pm 1,5$ см против $2,7 \pm 1,5$ см соответственно ($p < 0,01$). При мультицентричном раке значимо чаще

Таблица 1

Частота поражения различных анатомических отделов при моноцентричном и мультицентричном раннем раке желудка

Локализация опухоли	Моноцентричный рак (n=371)	Мультицентричный рак (n=23)	p
Нижняя треть	181(48,8 %)	7 (30,4 %)	0,13
Нижняя и средняя трети	-	1 (4,3 %)	-
Средняя треть	142 (38,3 %)	10 (43,5 %)	0,78
Средняя и верхняя трети	-	2 (8,7 %)	-
Верхняя треть	48 (12,9 %)	2 (8,7 %)	0,79
Все три отдела	-	1 (4,3 %)	-

Таблица 2

Демографические показатели и морфологическая характеристика у больных моноцентричным и мультицентричным ранним раком желудка

Факторы	Моноцентричный рак (n=371)	Мультицентричный рак (n=23)	p
Возраст, лет	57,2 ± 11,5	60,4 ± 8,18	0,19
Глубина инвазии			
M	186 (50,1 %)	37 (63,8 %)	0,07
SM	185(49,9 %)	21 (36,2 %)	
Дифференцировка			
Высокая	91 (24,5 %)	23 (39,7 %)	0,02
Умеренная	59 (15,9 %)	11 (19 %)	0,69
Низкая	221 (59,6 %)	24 (41,4 %)	0,01
Размер опухоли, см	2,7 ± 1,5	2,1 ± 1,5	<0,01

встречалась аденокарцинома высокой степени дифференцировки (p=0,02) и значимо реже – низкодифференцированные опухоли (p=0,01).

Лимфодиссекция D1 выполнена в 14 (60,9 %), D2 – в 8 (34,8 %) наблюдениях. У 1 (4,3 %) больного, перенесшего клиновидную резекцию желудка, объем лимфодиссекции оценен как D0.

Число поражений лимфоузлов не оказалось в числе значимых факторов риска лимфогенного метастазирования: ее частота при мультицентричном характере роста составила 13 % (3 из 23 наблюдений), при моноцентричном – 12,1 % (45 из 371 наблюдения). Различия статистически не значимы (p=0,84).

Во всех случаях (n=3) мультицентричного рака с наличием лимфогенных метастазов наибольшая глубина инвазии соответствовала подслизистому слою. Также во всех случаях опухоль была представлена двумя очагами (у 2 пациентов они локализовались в средней трети желудка и у 1 – в верхней и средней трети). У одного больного отмечено поражение только лимфоузлов малого сальника

(группа № 3), у двух других – малого и большого сальников (группы №№ 3 и 4sb). Среднее количество пораженных лимфоузлов при мультицентричном раке составило $2,3 \pm 1,2$, при моноцентричном РРЖ – $2,2 \pm 1,6$ (p=0,91).

Значимые факторы риска и соответствующая им частота лимфогенного метастазирования, представленные в табл. 3, характерны как для моноцентричного, так и для мультицентричного РРЖ. Размеры опухоли, ее макроскопический тип и переход на пищевод определялись при эндоскопическом исследовании. Эндосонография позволяла уточнить глубину инвазии опухоли. Лимфатическая и венозная инвазия определялись после операции. До операции это также возможно – после эндоскопической резекции пораженной слизистой оболочки.

Результаты и обсуждение

Период наблюдения за больными после операции составил от 4 до 200 мес (табл. 4). Умерли 5 из 23 пациентов. Показатель общей летальности составил 21,7 %. Структура летальности при

Таблица 3

Факторы риска лимфогенного метастазирования РРЖ

Фактор и его ранговое место	Коэффициент информативности	Частота лимфогенного метастазирования	p
1. Лимфатическая инвазия	0,1726	47,2 %	<0,001
2. Субмукозная инвазия	0,0499	18,7 %	<0,001
3. Размер опухоли >4,0 см	0,0432	31 %	=0,021
4. Венозная инвазия	0,0429	44,1 %	<0,001
5. Переход опухоли на пищевод	0,0244	38,5 %	=0,007
6. Макроскопический тип 0 I 0 III	0,0241	21,2 % 16,9 %	=0,041
7. Низкая степень дифференцировки	0,0055	15,1 %	=0,007

Таблица 4

Отдаленные результаты хирургического лечения больных мультицентричным ранним раком желудка (n=23)

Живы без признаков прогрессирования	18 (78,3 %)
Умерли:	5 (21,7 %)
от прогрессирования	1 (4,3 %)
от неопухолевых заболеваний	3 (13,0 %)
от другой опухоли	1 (4,3 %)

мультицентричном РРЖ отражает закономерности, характерные для раннего рака в целом, большая часть больных умирает от причин, не связанных с прогрессированием. Прогрессирование опухоли было отмечено только у одного больного после нерадикальной операции – клиновидной резекции желудка.

При мультицентричном РРЖ первично-множественные злокачественные опухоли зарегистрированы в 1 (4,3 %) наблюдении, вторая опухоль была представлена метакронным раком тела матки, диагностированным через 30 мес после D1 гастрэктомии по поводу мультицентричного РРЖ с локализацией двух опухолевых очагов в средней и верхней трети желудка. Большая оперирована в объеме экстирпации матки с придатками. Через 47,8 мес после гастрэктомии и 18 мес после экстирпации матки наступил летальный исход от прогрессирования рака тела матки. От неопухоловой патологии умерли 3 больных, которым ранее была выполнена гастрэктомия. Продолжительность их жизни составила 4, 46 и 57 мес. Общая 5- и 10-летняя выживаемость больных мультицентричным РРЖ составила 84,9 % и 76,4 %, что

значимо не отличалось от аналогичных показателей выживаемости при моноцентричном раннем раке – 85,6 % и 72,6 % соответственно (p=0,71) (рис. 1). Практически идентичные показатели выживаемости указывают на отсутствие прогностической значимости мультицентрического характера роста для РРЖ.

Стратегия хирургического лечения больных мультицентричным РРЖ продолжает оставаться предметом дискуссий. Одним из аспектов проблемы является выбор оптимального объема резекции желудка. Всегда ли необходима гастрэктомия? Ряд отечественных и зарубежных авторов при диагностированном до операции мультицентричном РРЖ рекомендуют выполнять гастрэктомию, независимо от анатомической локализации опухолевых очагов [2–4, 10, 15, 16]. Существует и другая точка зрения: при концентрации всех опухолевых очагов в нижней или верхней трети желудка субтотальная дистальная или проксимальная резекция являются онкологически адекватными вмешательствами [5–8, 12]. В исследовании F. Borie et al. [5] 5-летняя выживаемость больных, оперированных в объеме субтотальной резекции желудка по поводу моно-

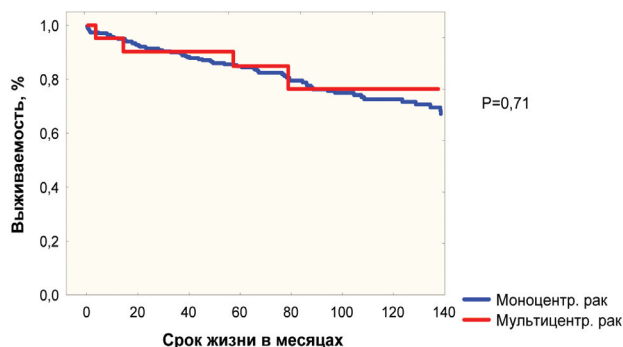


Рис. 1. Показатели выживаемости больных моноцентричным и мультицентричным ранним раком желудка после хирургического лечения

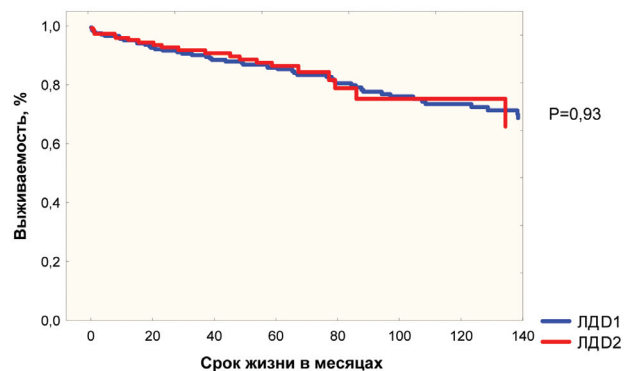


Рис. 2. Общая выживаемость больных ранним раком желудка в зависимости от объема лимфодиссекции

мультицентричного РРЖ, значимо не отличалась – 92 % против 90 % ($p=0,8$), а частота интралиуминарных рецидивов при моноцентричном раке составила 3 %, при мультицентричном – 5 % ($p=0,6$). Возможность парциальной резекции при мультицентричном РРЖ подтверждает также вывод Т. Kosaka et al. [11] о том, что очаги мультицентричного опухолевого роста более чем в 80 % локализируются в одном анатомическом отделе желудка. В нашем исследовании очаги мультицентричного роста были сосредоточены в одном из отделов желудка у 19 больных из 23, что составило 82,6 %.

Все больные, перенесшие субтотальную дистальную резекцию желудка по поводу мультицентричного рака ($n=8$), живы в сроки от 41 до 200 мес. У 6 из них опухолевые очаги локализовались в нижней трети желудка, у 1 – в средней трети, у 1 – в нижней и средней трети желудка. Проксимальная резекция была выполнена у 1 больного с локализацией 2 опухолевых очагов в верхней трети желудка. Больной продолжает наблюдаться без признаков прогрессирования (срок наблюдения – 48 мес).

После гастрэктомии ($n=12$, из анализа исключен 1 пациент с ПМЗО) 5- и 10-летняя выживаемость составила 81,8 % и 65,5 % соответственно. В этой группе 3 пациентов умерли в сроки 4, 46 и 57 мес от неопухолевых причин. Остальные 9 больных наблюдаются в сроки от 47 до 120 мес. У 8 больных опухолевые очаги локализовались в средней трети желудка, у 1 – в нижней трети, у 1 – в верхней трети, у 1 – в средней и верхней трети, у 1 – во всех трех отделах. Таким образом, гастрэктомия является операцией выбора при мультицентричном РРЖ с локализацией опухоле-

вых очагов в средней трети, а также при поражении более чем одного анатомического отдела желудка. Дистальная субтотальная резекция может выполняться при мультицентричном раке с поражением только нижней трети желудка, подтвержденным скрупулезным эндоскопическим исследованием, включающим эндосонографию, современные методики окрашивания слизистой оболочки, и отсутствием тяжелой дисплазии в биоптатах слизистой других анатомических отделов желудка. Высказаться о целесообразности проксимальной субтотальной резекции при мультицентричном раннем раке проксимального отдела желудка не позволяет малое число наблюдений.

Показатели общей выживаемости не зависели от объема лимфодиссекции: 5- и 10-летняя выживаемость после D2 лимфодиссекции составили 86,5 % и 75,3 % против 85,9 % и 73,5 % после D1 соответственно ($p=0,93$) (рис. 2). Однако общая частота прогрессирования опухоли в группе больных, перенесших D2, оказалась значимо ниже, чем при D1, – 1,3 % против 6,7 % ($p<0,05$). Различия в частоте локорегионарных рецидивов также оказались статистически значимыми – 0 % после D2 и 4,3 % после D1 диссекции ($p<0,05$).

Показатели выживаемости, стратифицированные по критерию $pN_0/pN+$ (рис. 3 и 4), указывают на некоторые преимущества D2 лимфодиссекции только при наличии регионарных лимфогенных метастазов при РРЖ. У больных без лимфогенных метастазов (pN_0) в группе D1 уровень общей 5- и 10-летней выживаемости составил 89,8 % и 76,7 %, в группе D2 – 87,5 % и 75,8 % соответственно ($p=0,46$). Частота прогрессирования и локорегионарных рецидивов

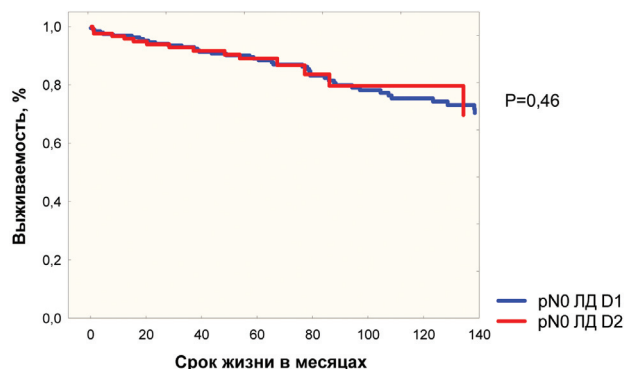


Рис. 3. Общая выживаемость больных ранним раком желудка в зависимости от объема лимфодиссекции (ЛД) при pN_0

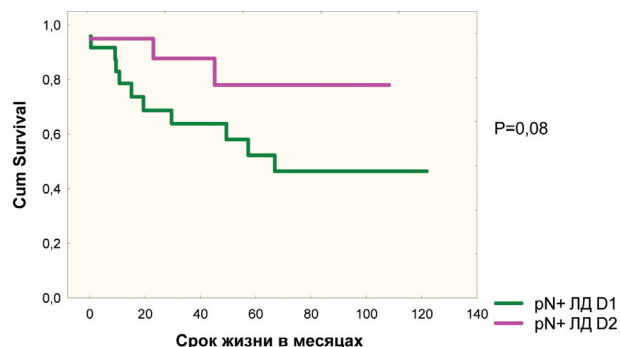


Рис. 4. Общая выживаемость больных ранним раком желудка в зависимости от объема лимфодиссекции (ЛД) при pN_+

после лимфодиссекции D1 равнялись 2,7 % и 2,1 %, после D2 – 0 %. Различия не значимы.

Продолжительность жизни в группе больных с лимфогенными метастазами (pN_+) после D2 лимфодиссекции оказалась несколько выше, чем после D1: 5-летняя выживаемость составила 78,1 % и 51,6 % соответственно, 10-летняя – 78,1 % и 45,9 % ($p=0,08$). В то же время частота прогрессирования после D2 диссекции составила 9,5 %, после D1 – 39,1 % ($p<0,05$), частота локорегионарных рецидивов – 0 % и 26 % соответственно ($p<0,05$).

У больных с подслизистой инвазией опухоли и наличием лимфогенных метастазов 5-летняя продолжительность жизни после D2 диссекции равнялась 73,6 %, после D1 – 35,9 % ($p=0,03$). Частота прогрессирования в этой же подгруппе после D2 лимфодиссекции составила 11,1 %, после D1 – 43,8 % ($p<0,05$), частота локорегионарных рецидивов – 0 % и 25 % соответственно ($p<0,05$).

Выводы

1. Мультицентричный РРЖ не сопровождается увеличением частоты лимфогенного метастазирования и ухудшением результатов хирургического лечения в сравнении с моноцентричным.

2. Гастрэктомия является операцией выбора при мультицентричном раннем раке с локализацией опухолевых очагов в средней трети, а также при поражении более одного анатомического отдела желудка. Дистальная субтотальная резекция может выполняться при мультицентричном РРЖ с поражением нижней трети желудка.

3. Выполнение D2 лимфодиссекции у больных РРЖ при наличии факторов риска лимфогенного метастазирования позволяет значимо снизить

частоту рецидивов и улучшить результаты хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долгов И.Ю. Ранний рак желудка (диагностика, лечение, прогноз): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1992. 25 с.
2. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А., Годжелло Э.А. Ранний рак и предопухолевые заболевания желудка. М.: ИздАт, 2002. 253 с.
3. Черноусов А.Ф., Черноусов Ф.А., Селиванова И.М. Радикальное хирургическое лечение раннего рака желудка // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2004. № 7. С. 4–8.
4. Чернявский А.А., Шарандов Е.А. Ранний рак (in situ) желудка и его хирургическое лечение // Анналы хирургии. 2001. № 6. С. 59–64.
5. Borie F, Plaisant N, Millat B. et al. M.D. for the French Association for Surgical Research. Appropriate Gastric Resection with Lymph Node Dissection for Early gastric Cancer // Ann. Surg. Oncol. 2004. Vol. 11 (5). P. 512–517.
6. Borie F, Plaisant N, Millat B. et al. Treatment and prognosis of early multiple gastric cancer // Eur. J. Surg. Oncol. 2003. Vol. 29 (6). P. 511–514.
7. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G. et al. Total Versus Subtotal Gastrectomy: surgical morbidity and mortality rates in a Multicenter Italian Randomized Trial. The Italian Gastrointestinal Tumor Study Group // Ann. Surg. 1997. Vol. 5. P. 613–620.
8. Endo M., Habu H. Clinical studies of early gastric cancer // Hepato-gastroenterology. 1990. Vol. 37. P. 408–410.
9. Iozaki H., Okajima K., Hu X. et al. Multiple early gastric carcinomas. Clinicopathologic features and histogenesis // Cancer. 1996. Vol. 78 (10). P. 2078–2086.
10. Kitamura K., Yamaguchi T., Okamoto K. et al. Total gastrectomy for early gastric cancer // J. Surg. Oncol. 1995. Vol. 60 (2). P. 83–88.
11. Kosaka T., Miwa K., Yonemura Y. et al. A clinicopathologic study on multiple gastric cancers with special reference to distal gastrectomy // Cancer. 1990. Vol. 65. P. 2602–2605.
12. Lawrence M., Shiu M.H. Early gastric cancer. Twenty-eight year experience // Ann. Surg. 1991. Vol. 213. P. 327–334.
13. Moertel C.G., Borgen J.A., Soule E.H. Multiple gastric cancers: review of the literature and study of 42 cases // Gastroenterology. 1957. Vol. 32. P. 1095.
14. Ohta H., Noguchi Y., Takagi K. et al. Early gastric carcinoma with special reference to Macroscopic classification // Cancer. 1987. Vol. 60. P. 1099–1106.
15. Oliveira F.J., Ferrao H., Furtado E. et al. Early gastric cancer: Report of 58 cases // Gastric Cancer. 1998. Vol. 1. P. 51–56.
16. Piso P., Werner U., Benten D. et al. Early gastric cancer-excellent prognosis after curative resection in 87 patients irrespective of submucosal

infiltration, lymph node metastases or tumor size // *Langenbeck's Arch. Surg.* 2001. Vol. 386. P. 26–30.

17. *Seto Y., Nagawa H., Muto T.* Treatment of Multiple Early Gastric Cancer // *Jpn. J. Clin. Oncol.* 1996. Vol. 26. P. 134–138.

18. *Takeshita K., Tani M., Honda T. et al.* Treatment of Primary Multiple Early Gastric Cancer: From the Viewpoint of Clinicopathologic Features // *World J. Surg.* 1997. Vol. 21. P. 832–836.

19. *UICC.* TNM Classification of malignant tumors / Eds. L.Y. Sobin, Ch. Wittekind. 6th ed. New-York: Wiley-Liss, 2002.

Поступила 13.03.13