

*На правах рукописи*

**Максимов Максим Олегович**

**ОСОБЕННОСТИ ЛИМФОГЕННОГО  
МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ И ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА  
ПРИ ПРОКСИМАЛЬНОМ  
МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА**

14.01.12 - онкология

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Томск – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

**Научный руководитель:**

Тузииков Сергей Александрович  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

Зуков Руслан Александрович, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом последипломного образования, заведующий кафедрой.

Клоков Сергей Сергеевич, кандидат медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, ассистент кафедры

**Ведущая организация:**

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск

Защита состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017 года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 002.279.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, пер. Кооперативный 5

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Томского НИМЦ, адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017 года  
Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор



Фролова Ирина Георгиевна

## Общая характеристика диссертации

### **Актуальность проблемы**

В структуре заболеваемости и смертности рак желудка остается одним из самых распространенных, приводя ежегодно к гибели около полумиллиона человек. Вместе с тем за последние два десятилетия отмечается стойкий рост карциномы проксимальных отделов желудка (М.И.Давыдов, 2011; А.Ф.Черноусов, В.Ю, 2016).

Внедрение методов внутриполостной визуализации возлагали большие надежды на увеличение выявляемости ранних стадий рака желудка (О.Ю.Дорн, 2013). Но большинство пациентов начинает лечение с местнораспространенным процессом и одним из путей улучшения результатов их лечения, является совершенствование хирургической тактики за счет адекватного выбора объема операции (А.М. Машкин, 2014; Ф.Ш.Ахметзянов, 2014).

Без четкого определения стадии процесса невозможно успешное хирургическое лечение рака желудка.

Определение четких границ поражения при опухолях желудка представляет важную и в настоящее время нерешенную задачу не только до операции, но и во время оперативного вмешательства (Ф.Ш.Ахметзянов, 2014). С учетом закономерностей лимфогенного метастазирования рака желудка, ограничено интраоперационное определение метастатического поражения регионарных лимфоузлов, данной проблеме посвящены работы А.М. Карачуна, 2011, P.Guilherme, 2016.

При хирургическом лечении рака желудка лимфодиссекция D2 стала «золотым стандартом», однако ряд авторов дифференцируют виды диссекции в зависимости от локализации опухолевого очага в желудке, распространенности поражения, объема операции (М.И.Давыдов;М.Д.Тер-Ованесов М.Д.2003).

Если вопрос о выполнении расширенной лимфодиссекции при гастрэктомии по поводу рака тела желудка можно считать решенным, то выполнение расширенной лимфодиссекции при проксимальном раке при выполнении проксимальной субтотальной резекции желудка остается спорным (Т.Marutsuka, 2016)

В настоящее время назрела необходимость в методиках, обеспечивающих визуализацию лимфатических узлов во время операции как условия оптимальной лимфодиссекции (В.М.Седов, 2009).

Отсутствие малозатратных и доступных достоверных методов диагностики местнорегионарного распространения рака желудка и стандартной технологии оперативного вмешательства при проксимальном раке желудка, неудовлетворенность результатами лечения этой патологии определило актуальность темы и послужило мотивом для выполнения настоящей работы.

### **Степень разработанности темы исследования**

В последнее десятилетие встречается большое количество публикаций посвященных росту заболеваемости проксимальным раком желудка, отличающимся неблагоприятным прогнозом (A.Dassen, 2010, H.Brener, 2009, А.Ф.Лазарев, 2007). Основным в лечении рака желудка является хирургический метод, но увеличение объема хирургического вмешательства по поводу рака желудка сопряжено с увеличением количества послеоперационных осложнений, что отражают работы А.Ф.Черноусова с соавт. 2016, Ф.Ш.Ахметзянова, 2014, С.Г.Афанасьева, 2013, С.В.Волкова, 2013, А.Kobayashi 2006. Проблематике повышения эффективности хирургического лечения с учетом особенностей лимфогенного метастазирования РЖ посвящены работы А.А.Чернявского, 2015, М.И.Давыдова, 2013, И.Н.Туркина, 2013, А.З.Гусейнова, 2013, G.Faria, 2013, М.Д.Тер-Ованесова, 2012. Активно изучается возможность определения сторожевых лимфатических узлов при раке желудка в публикациях А.Ю.Летягина, 2012, А.А.Панкратова, 2015, А.В.Августинович, 2008. Однако, несмотря на достижения в решении ряда частных проблем, вопросы определения хирургического объема при лечении рака желудка с учетом особенностей местно-регионарного распространения остаются открытыми.

### **Цель исследования**

Разработать критерии выбора объема хирургического вмешательства в лечении проксимального местнораспространенного рака желудка, основываясь на закономерностях его лимфогенного метастазирования.

### **Задачи исследования**

1. Изучить эпидемиологические особенности проксимального рака желудка на территории Республики Хакасия
2. Оценить возможности методики пероральной пигментной лимфографии для интраоперационной визуализации регионарных

лимфоколлекторов желудка и оценке их метастатического поражения при проксимальном раке желудка.

3. Оценить возможность обсеменения опухолевыми клетками операционного поля в зависимости от продолжительности и объема хирургического вмешательства.

4. Определить влияние объема радикального хирургического вмешательства на показатели выживаемости при проксимальном местнораспространенном раке желудка.

5. Разработать алгоритм выбора объема радикального хирургического вмешательства при проксимальном местнораспространенном раке желудка.

### **Научная новизна**

Впервые изучены территориальные и временные особенности заболеваемости раком желудка в Республике Хакасия. На фоне снижения заболеваемости раком желудком в РФ, на территории республики за период 2002-2012 отмечается рост заболеваемости данной патологией. В структуре выявленных злокачественных новообразований желудка отмечается увеличение доли поражения опухолью проксимальных отделов желудка.

Впервые метод интраоперационной визуализации лимфоколлекторов применен при опухолях проксимального отдела желудка, и подтвердил постулирующие данные о вариабельности лимфогенного метастазирования при раке проксимального отдела желудка.

Выявлено, объем и продолжительность выполнения хирургического вмешательства при обширном местном распространении опухолевого процесса влияет на количество опухолевых клеток в операционном поле, что увеличивает риск прогрессирования заболевания в первые два года после операции. Предложенный метод контроля чистоты операционного поля позволит персонафицировать дальнейшее послеоперационное лечение.

Показано, что визуальное определение регионарных лимфатических узлов с оценкой их возможного метастатического поражения позволяет уменьшить количество необоснованных гастрэктомий и выполнить проксимальную субтотальную резекцию.

Изученные закономерности позволяют теоретически обосновать и сформировать алгоритм хирургического лечения рака желудка в

зависимости от лимфогенного метастазирования, что позволяет персонифицировать лечение.

### **Методология и методы исследования**

В основе методологии диссертационной работы – современные теоретические и практические основы отечественной и зарубежной онкологии. Диссертационное исследование состоит из двух разделов и выполнено с использованием диагностических, клинических, морфологических, аналитических и статистических методов.

В первом разделе оценена эпидемиологическая ситуация по заболеваемости раком желудка на территории Республик Хакасия, с оценкой изменения динамики проксимального рака желудка на территории субъекта.

Второй раздел работы имеет клиническую направленность, основан на клиническом материале и включает оценку результатов лечения 68 пациентов. В разделе проведена оценка результатов хирургического лечения проксимального местнораспространенного рака желудка и предложен алгоритм выбора объема хирургического вмешательства. Выбор объема хирургического вмешательства осуществлялся с учетом интраоперационной визуализации регионарных лимфоколлекторов желудка методом пигментной пероральной лимфографии. При этом отмечено, что персонифицированный подход при выборе объема хирургического лечения повышает эффективности лечения.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Для применения в практическом здравоохранении предлагается доступный и экономически не затратный метод интраоперационной визуализации регионарных лимфатических коллекторов желудка с возможностью оценки их метастатического поражения, позволяющий интраоперационно определить уровень лимфодиссекции.

Даны практические рекомендации по выбору объема хирургического вмешательства при проксимальном раке желудка, применимые в хирургических и онкологических стационарах, позволяющие улучшить ближайшие результаты хирургического лечения проксимального местнораспространенного рака желудка без ущерба для отдаленных результатов.

### **Положения, выносимые на защиту**

Проведенный эпидемиологический анализ показателей заболеваемости проксимальным раком желудка на территории Республики Хакасия показал, что в Республике Хакасия за последние 10 лет отмечается увеличение заболеваемости раком желудка, на фоне общего снижения российского показателя. Прослеживается рост количества опухолей проксимального отдела желудка с 10,7% от общего количества вновь выявленных пациентов с РЖ до 13,8%.

Лимфогенное метастазирование при РЖ имеет характер этапности в пределах регионарных групп лимфатических узлов в зависимости от локализации опухоли.

Выполнение субтотальной проксимальной резекции желудка у пациентов с местнораспространенным раком желудка с локализацией в проксимальных отделах желудка, и распространении  $T_{3-4b}N_{0-1}M_0$  является операцией выбора и не ухудшает отдаленные результаты лечения.

### **Степень достоверности результатов**

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом клинического материала, высоким методологическим уровнем с использованием современных методов исследования: клинических, диагностических, морфологических. Обоснованность полученных результатов подтверждается корректной статистической обработкой материала, так как в работе присутствовали выборки малого объема, достоверность отличий изучаемых данных проверяли с помощью непараметрических критериев (критерия Манна–Уитни, критерия Уилкоксона, теста Фишера, коэффициент корреляции Спирмана).

### **Апробация материалов диссертации**

Материалы диссертации доложены и обсуждены на 16-й межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицины» (Абакан, 2013), межрегиональной научно-практической конференции, посвященной юбилею онкологической службы Республики Хакасия (Абакан, 2016), 20-й межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (Абакан, 2017), межрегиональной научно-практической конференции «Современные стандарты и подходы к лечению онкологических заболеваний» (Абакан, 2017).

## **Внедрение результатов исследования в практику**

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в практику деятельности хирургического торакоабдоминального отделения ГБУЗ Республики Хакасия «Республиканский клинический онкологический диспансер».

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 3 статьи – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

## **Личный вклад автора**

Личный вклад соискателя состоит в самостоятельном изучении и анализе литературы по теме диссертационного исследования, в непосредственном участии в отборе пациентов вошедших в исследование, проведении им хирургического вмешательства. Автор самостоятельно проводил оценку результатов исследования, их обработку, интерпретацию, подготовку научных публикаций.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 112 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав (обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, и указателя литературы, включающего 223 источника, из них 132 отечественных и 91 иностранных. Работа содержит 13 таблиц и 13 рисунков.

## **Содержание работы**

### **Материалы и методы исследования:**

Основой для анализа эпидемиологических показателей раком желудка на территории Республики Хакасия являлся канцер-регистр и учетные формы (форма №7, форма 027-1/У, форма 027-2/У, форма 030-6/У) ГБУЗ РХ «Республиканский клинический онкологический диспансер». Динамика онкологической заболеваемости изучалась за десять лет (2002–2012 гг.). При формировании базы данных проводилась тщательная проверка исходного материала, уточнение официальной статистики. Структура онкологической заболеваемости

изучалась на основе экстенсивных показателей (%). Территориальные, временные и возрастные особенности заболеваемости РЖ исследовались с помощью повозрастных, интенсивных и стандартизованных показателей на 100 тыс. населения. При изучении динамики заболеваемости использовался метод, описывающий динамический процесс показателей заболеваемости с помощью уравнений линейной регрессии. Для оценки динамики заболеваемости использовался показатель темпа прироста.

Клиническая часть работы основана на анализе результатов лечения 68 пациентов с резектабельным местнораспространенным раком проксимальных отделов желудка, из них мужчины – 43 (63,2%) со средним возрастом  $62 \pm 17,2$  года, женщины – 25 (36,8%), средний возраст  $65,3 \pm 13,4$  года. Все пациенты получали лечение на базе хирургического торакоабдоминального отделения ГБУЗ Республики Хакасия «Республиканский клинический онкологический диспансер» в период с 2010 по 2015 год. У всех пациентов диагноз подтвержден морфологически. Больные, вошедшие в исследование, какому-либо специальному лечению до хирургического вмешательства не подвергались. Критерием включения в работу считали установленный местнораспространенный ( $T_{3-4}N_{0-3}M_0$ ) рак проксимального отдела желудка.

Выбор объема хирургического вмешательства при раке проксимального отдела желудка определяли совокупностью следующих факторов: локализация опухолевого процесса, форма роста опухоли, предоперационное морфологическое заключение, интраоперационные признаки лимфогенного метастазирования. С целью визуализации регионарных лимфоколлекторов желудка и оценки их метастатического поражения применяли метод пероральной пигментной лимфографии. Для исключения скрытой перитонийной диссеминации, а также контроля чистоты операционного поля проводили цитологическое исследование смывов с брюшной полости.

В соответствии с выполненным объемом хирургического вмешательства пациенты были разделены на 2 группы:

I - пациенты, которым выполнена гастрэктомия со стандартной D2 лимфодиссекцией (37 пациентов).

II - пациенты, которым выполнена проксимальная субтотальная резекция желудка (31 пациентов).

Распределение в группах по морфологическому типу опухоли и распространенности процесса было сопоставимо (Таблица 1, 2).

Таблица 1 – Распределение в группах по морфологическому типу опухоли

<b>Морфологический тип опухоли</b>	<b>I гр (ГЭ)</b>	<b>II гр (СПРЖ)</b>
Аденокарцинома высокой дифференцировки	2 (5,4%)	2 (6,5%)
Аденокарцинома умеренной дифференцировки	13 (35,1%)	11 (35,5%)
Аденокарцинома низкой дифференцировки	18 (48,6%)	17 (54,8%)
Перстневидноклеточный рак	4 (10,8%)	1 (3,2%)

В обеих группах чаще встречалась низкодифференцированная аденокарцинома и перстневидноклеточный рак, что характерно для опухолей проксимального отдела желудка.

Таблица 2 – Распределение в группах исследования по стадии

<b>Стадия</b>	<b>I гр (ГЭ)</b>	<b>II гр (СПРЖ)</b>
IIA (T3N0M0)	9 (24%)	8 (26%)
IIB (T3N1M0, T4aN0M0)	6 (16%)	4 (13%)
IIIA (T3N2M0, T4aN1M0)	12 (32%)	11 (35%)
IIIB (T4aN2M0, T4bN1M0)	8 (22%)	8 (26%)
IIIC (T4bN2M0)	2 (5%)	-

Морфологическое исследование выполняли после маркировки удаленного препарата. Проводили обозначение регионарных лимфатических узлов по группам, также выполняли маркировку краев резекции желудка и фрагментов органов с подозрением на инвазию опухолью.

Полученные результаты подвергались статистическому анализу. Отдаленные результаты оценивались с помощью программы Statistica 7.0, при оценке отдаленных результатов были исключены случаи послеоперационной летальности (в течении 60 дней с момента операции) и случаи летальных исходов не связанные с прогрессированием болезни.

## **Результаты исследования**

### **Эпидемиологические особенности рака желудка в Республике Хакасия.**

Рак желудка остается актуальной проблемой на территории Республики Хакасия. Заболеваемость в субъекте выше, чем в среднем по Российской Федерации (РХ – 30,4; РФ – 26,1), за период 2002-2012 гг. отмечается тенденция к увеличению заболеваемости вопреки мировым показателям. В структуре онкологической заболеваемости в Республике Хакасия в 2012 году рак желудка в мужской популяции занимал 3-е место с удельным показателем 8,8% (РФ – 4-е место, 11,5%), у женщин 4-е место с удельным показателем 7,9 % (РФ – 3-е место, 8,9%). За период 2002-2012гг. в Республике Хакасия увеличилась выявляемость рака желудка на I-II стадии, что послужило причиной снижения летальности на первом году жизни после установления диагноза и смертности от данной патологии. При этом за изучаемый промежуток времени отмечается рост количества опухолей проксимального отдела желудка, характеризующихся наиболее неблагоприятным прогнозом, за 10 лет до 13,8%, что согласуется с мировыми тенденциями.

### **Результаты хирургического лечения ПРЖ**

В 37 (54,4%) случаях хирургические вмешательства носили комбинированный характер, в большинстве случаев операцию на желудке сочетали со спленэктомией. Обязательным этапом операции была лимфодиссекция в объеме D-2. Учитывая особенность лимфооттока, и отнесение 10 группы лимфатических узлов при локализации опухоли в верхней трети желудка к первой группе метастазирования, мы ориентировались на результаты пигментной лимфографии. При отсутствии признаков метастатического поражения лимфатических узлов 1,2 группы, выполняли лимфодиссекцию в области ворот селезенки, при отсутствии прокрашивания – принципиально выполняли спленэктомию.

Учитывая тот факт, что вектор лимфогенного распространения при опухолях проксимального отдела желудка, имеет преимущественно абдоминальную направленность, а вероятность метастазирования в нижние параэзофагеальные и наддиафрагмальные лимфатические узлы по данным литературы от 4 до 8%, мы не применяли в рутинной практике удаление лимфатических узлов нижнего средостения.

Заключительным этапом хирургического вмешательства было восстановление непрерывности желудочно-кишечного тракта. При выполнении ГЭ, на этапе реконструкции использовали приводящую петлю тонкой кишки для укрытия передней линии швов с целью повышения его надежности. Также накладывали межкишечный анастомоз по Брауну. При выполнении СПРЖ реконструкцию осуществляли с помощью наложения эзофаго-гастроанастомоза в два ряда швов по типу «конец в бок», в ряде случаев для наложения анастомоза применяли механический шов с использованием циркулярного сшивающего аппарата.

При анализе продолжительности хирургического вмешательства, результаты показали, в первой группе продолжительность хирургического вмешательства была на 13 минут дольше, чем во второй,  $105,2 \pm 25,8$  и  $92,7 \pm 24,2$  минуты соответственно ( $p < 0,05$ ).

Послеоперационный период при радикальных операциях по поводу рака желудка отличается тяжелым течением и требует определенного времени наблюдения за пациентами в условия отделения реанимации и интенсивной терапии. Учитывая объемы хирургического вмешательства, имелись различия в длительности пребывания пациента на койке интенсивной терапии. Сравнительный анализ показал, что средняя продолжительность пребывания на койке интенсивной терапии в 1 группе составила –  $8,1 \pm 2,3$  дней, во 2 группе –  $5,2 \pm 1,4$  дней ( $p < 0,05$ ).

Анализ осложнений в ближайшем послеоперационном периоде показал, количество их в обеих группах исследования значительно не отличалось в процентном соотношении (таблица 3), но среди пациентов 1 группы, статистически чаще встречалось такое осложнение, как несостоятельность анастомоза – 18,9% и 9,7% ( $p > 0,05$ ) соответственно, оно же являлось наиболее клинически значимым, так как явилось причиной развития перитонита.

Таблица 3 – Осложнения хирургического лечения

<b>Осложнения</b>	<b>1 группа (n=37)</b>	<b>2 группа (n=31)</b>
Несостоятельность анастомоза	7 (18,9%)	3 (9,7%)
Кровотечение	1 (2,7%)	2 (6,5%)
Сердечно-сосудистая недостаточность	-	1 (3,2%)
Итого	8 (21,6%)	6 (19,4%)

При анализе послеоперационной летальности отмечено, основная причина летальности – перитонит на фоне несостоятельности анастомоза (80%). В одном случае, причиной летального исхода стала сердечно-сосудистая недостаточность. Общая летальность среди оперированных пациентов – 7,4%, в 1 группе –  $8,1 \pm 1,4\%$ ; во 2 группе –  $6,5 \pm 1,1\%$ .

Средняя длительность пребывания пациентов в стационаре составила  $17,1 \pm 4,2$  дней в первой группе, и  $12,8 \pm 3,2$  дней во второй группе ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, тяжесть послеоперационного периода и время лечения в стационаре имеет прямую связь с объемом хирургического вмешательства при лечении проксимального рака желудка.

### **Особенности лимфогенного метастазирования ПРЖ**

При прогнозировании результатов лечения важную роль имеет лимфогенное метастазирование. В работе проведен анализ частоты поражения метастазами лимфатических узлов в зависимости от местной распространенности опухоли, а также частоты морфологического подтверждения поражения лимфатических узлов в зависимости от количества удаленных лимфатических узлов.

После морфологического анализа операционного материала установлено, что в среднем, за одну операцию удалялось  $22,3 \pm 3,7$  регионарных лимфатических узла. Оценка закономерности поражения метастазами регионарных лимфатических узлов при проксимальном раке желудка проведена на основании морфологического изучения 1088 лимфатических узлов в соответствии с 16 группами лимфоузлов в 68 наблюдениях. Больных с Т3 было 34 (50%), с Т4 было 34 (50%). Во всех случаях выполнялась радикальная операция в соответствии с местной распространенностью, с отсутствием опухолевых клеток в крае резекции.

Из полученных результатов, достоверно чаще поражаются 1-4, 7, 10 группа регионарных лимфоузлов ( $p < 0,05$ ). При уровне инвазии Т4 поражение указанных групп лимфатических узлов происходит достоверно чаще, чем при местной распространенности Т3. Таким образом, стадию Т и N следует рассматривать как зависимые признаки.

Учитывая наличие теории о этапности метастазирования в зависимости от групп лимфатических узлов, был проведен анализ сопряженности этапов поражения в зависимости от группы лимфоузлов. По полученным результатам были определены зоны

лимфоколлекторов с высокой вероятностью синхронного поражения групп лимфоузлов, позволяющих рассматривать их как группы синхронного метастазирования ( $p < 0,05$ ):

1-4, 10 группы – 100%;

При дальнейшем анализе отмечено, что 7,8,9 группа лимфатических узлов желудка поражалась при наличии изменений в 1-4 группе ( $p < 0,05$ ), что подтверждает принцип отнесения их ко второму уровню метастазирования и не позволяет лимфоузлы 1-4, 10 и 7,8,9 групп объединять в один уровень метастатического поражения.

### **Факторы, влияющие на отдаленные результаты ПРЖ**

В работе путем, цитологического исследования смывов с брюшной полости, проведена оценка вероятности обсеменения опухолевыми клетками операционного поля в зависимости от объема хирургического вмешательства и распространенности процесса. Для контроля чистоты исследования выполнялось цитологическое исследование аспирата до начала этапа мобилизации желудка, и перед выполнением реконструктивного этапа.

При оценке обсеменения операционного поля после выполнения этапа мобилизации и удаления опухоли, отмечено преобладание случаев выявления опухолевых клеток в аспирате среди пациентов с выполненной гастрэктомией (I группа  $24,3 \pm 5,2\%$ , II группа  $19,4\% \pm 4,2$ ) ( $p > 0,05$ ). Также отмечено, что увеличение количества случаев обсеменения опухолевыми клетками операционного поля в ходе хирургической манипуляции связано с местным распространением, так инвазия опухоли желудка в соседние структуры увеличивает вероятность перитонеального обсеменения до  $50\%$  ( $p < 0,05$ ) (таблица 4).

Таблица 4 – Оценка обсеменения операционного поля в зависимости от распространенности опухолевого процесса

<b>Стадия</b>	<b>Смывы полож.</b>	<b>Смывы отриц.</b>
T3N0M0 (n=17)	1 (5,9%)	16 (96,1%)
T3N1M0 (n=8)	1 (12,5%)	7(87,5%)
T3N2M0 (n=9)	2 (22,2%)	7(77,8%)
T4aN0M0 (n=2)	-	2(100%)
T4aN1M0 (n=15)	6 (40,0%)	9(60,0%)
T4aN2M0 (n=9)	1 (11,1%)	8(88,9%)
T4bN1M0 (n=6)	3 (50,0%)	3(50,0%)
T4bN2M0 (n=2)	1 (50,0%)	1(50,0%)

Таким образом, вероятность обсеменения опухолевыми клетками операционного поля выше среди группы пациентов перенесших гастрэктомию, но вероятность обсеменения у данной группы имеет связь с местной распространенностью процесса.

### Отдаленные результаты лечения ПРЖ

При анализе отдаленных результатов лечения проксимального местнораспространенного рака желудка по итогам 3-х летнего периода установлено, общая выживаемость в группе с СПРЖ статистически значимо выше, чем в группе с ГЭ, что наглядно отражено на рисунке 1, и составила  $66,38 \pm 13,2\%$  и  $48,65 \pm 16,89\%$  соответственно ( $p < 0,05$ ). Медиана общей выживаемости у пациентов перенесших ГЭ – 12 месяцев (95% ДИ: 7,5 – 22 мес.), СПРЖ – 15 месяцев (95% ДИ: 11 – 28 мес.).

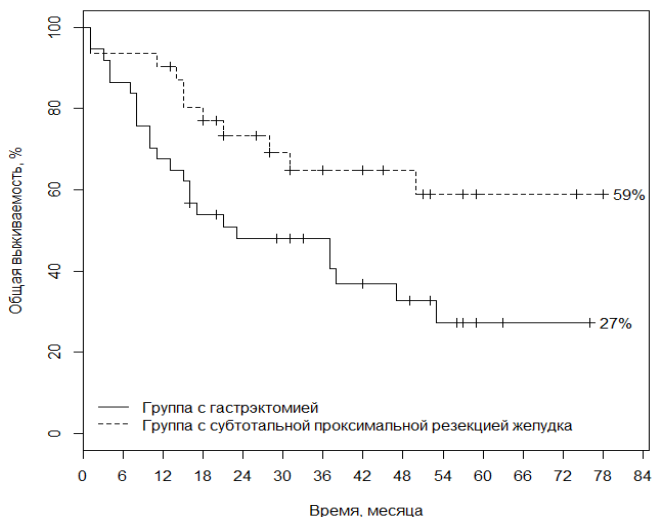


Рисунок 1 – Кумулятивная общая выживаемость в группах

Безрецидивная выживаемость по итогу трех лет наблюдения у пациентов с выполненной ГЭ  $34,75 \pm 8,56\%$ , СПРЖ –  $51,48 \pm 12,53\%$  ( $p > 0,05$ ) (рисунок 2).

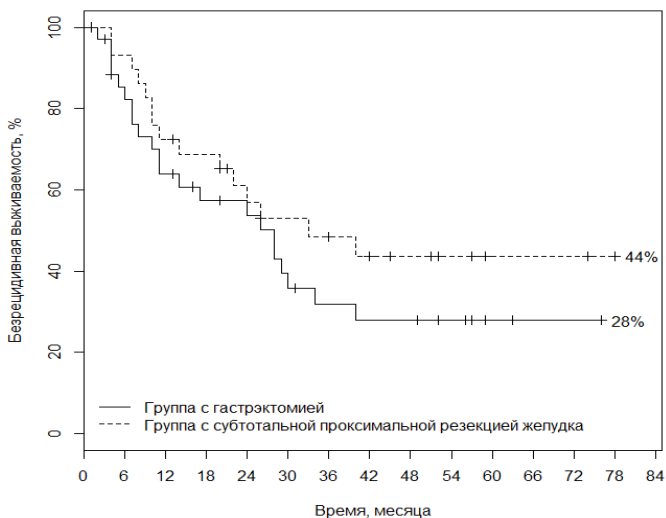


Рисунок 2 – Кумулятивная безрецидивная выживаемость в группах

Анализ показателей выживаемости пациентов с выявленными опухолевыми клетками в смывах с брюшной полости взятыми перед реконструктивным этапом, показал значительно худшие результаты по сравнению с пациентами без опухолевых клеток в смывах (рисунок 3).

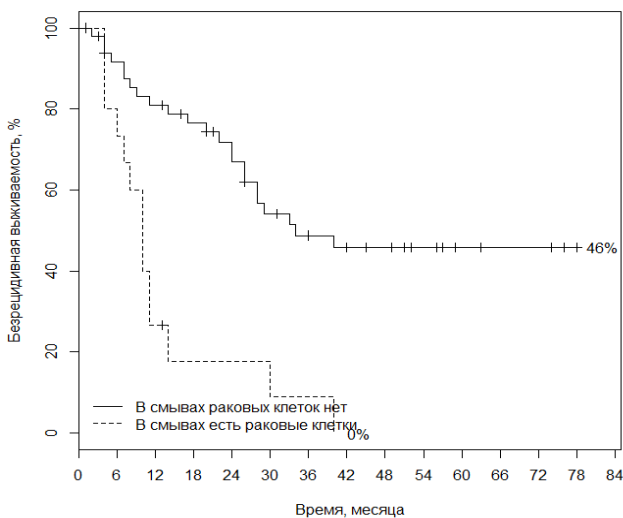


Рисунок 3 – Кумулятивная общая выживаемость в зависимости от результатов смывов с брюшной полости

Смертность по итогу двух лет наблюдения составила в группе с положительными смывами 60%, кумулятивная общая выживаемость  $26,67 \pm 4,82\%$ , при отсутствии клеток опухоли смертность –  $13,95 \pm 3,71\%$ , кумулятивная общая выживаемость  $69,81 \pm 9,03\%$  ( $p < 0,05$ ).

В исследовании проведен анализ результатов лечения в зависимости от локализации опухоли. Как видно из рисунка 4, общая выживаемость достоверно лучше при локализации опухоли в верхней трети тела желудка (С16.2), по итогам трехлетнего периода составила  $69,42 \pm 11,63\%$ , для сравнения: С16.1 за аналогичный период –  $25 \pm 6,62\%$ , С16.0 –  $47,64 \pm 12,14\%$  ( $p < 0,05$ ). Таким образом, можно сделать вывод, что наиболее благоприятные по прогнозу опухоли локализуются в верхней трети тела желудка.

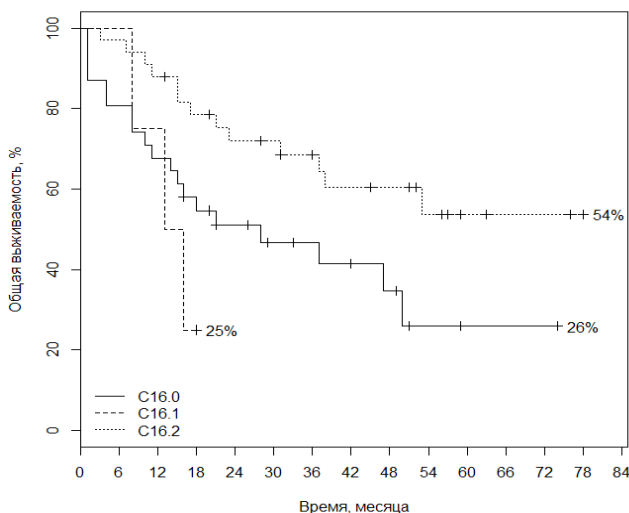


Рисунок 4 – Кумулятивная общая выживаемость в зависимости от локализации первичной опухоли

Учитывая выше описанные результаты, отдельно оценена общая и безрецидивная выживаемость в группе пациентов с локализацией опухоли в верхней трети тела желудка в зависимости от выполненного объема. По графикам на рисунке 5 и рисунке 6 видно, что у пациентов перенесших СПРЖ результаты в отношении общей выживаемости более благоприятные (ГЭ –  $61,11 \pm 15,8\%$ , СПРЖ –  $79,44 \pm 13,35\%$ ), в то

время как безрецидивная выживаемость не отличалась (ГЭ – 52,96±9,23%%, СПРЖ - 52,5±9,96%).

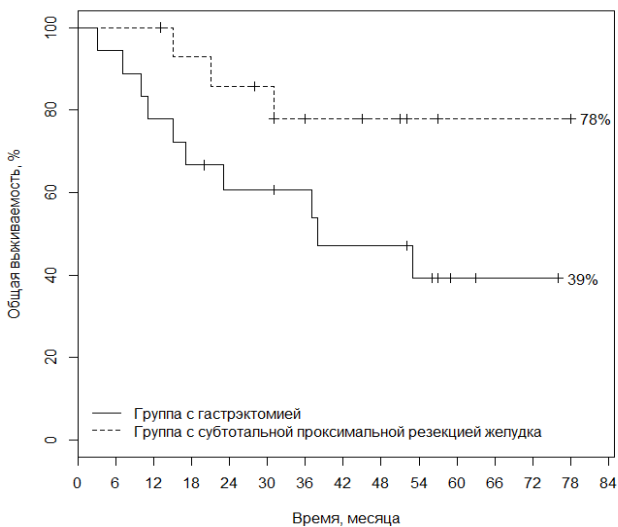


Рисунок 5 – Кумулятивная общая выживаемость в группах при С16.2

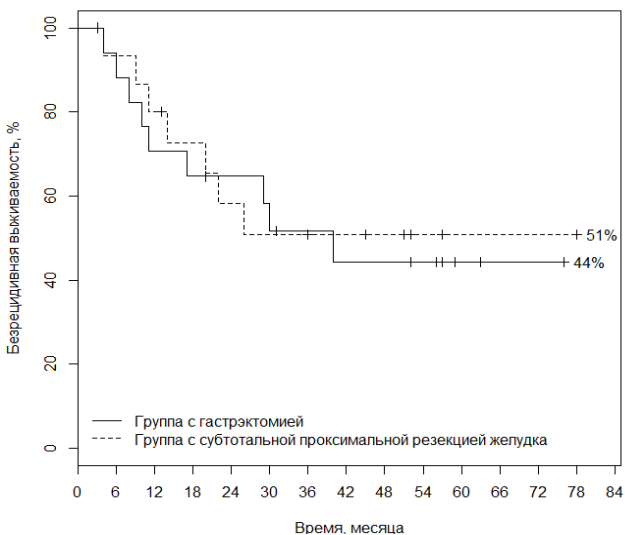


Рисунок 6 – Кумулятивная безрецидивная выживаемость в группах при С16.2

## **Хирургическая тактика при проксимальном раке желудка на основе пигментной лимфографии**

Для интраоперационной визуализации и оценки метастатического поражения лимфатических узлов желудка нами применялась разработанная в Хакасском республиканском онкологическом диспансере методика пероральной пигментной лимфографии. Методика основывается на свойствах лимфатических узлов, не пораженных метастазами, окрашиваться лимфотропным красителем (1,0% раствор метиленовой сини).

Количество и временной интервал введения красителя был проведен путем отбора, полученные результаты показали, что достаточная доза для выполнения метода – 10 мл 1,0% раствора метиленовой сини за 2 часа до операции перорально. Приведенная методика применяется в учреждении с 1997 года.

Референтной методикой подтверждения (отсутствия) метастатического поражения лимфатических узлов считали морфологическое исследование узлов.

Результаты показывают, что точность установления метастатического поражения лимфоузлов при раке желудка у методики составляет 93,4%. Прогностическая ценность положительного результата – 86,2%, отрицательного – 99,3%, т.е. прокрашенные по данной методике узлы в 99% не поражены метастазами.

На основании результатов применяемого метода пероральной пигментной лимфографии, оцененных закономерностей лимфогенного метастазирования, временных критериев пребывания в стационаре, послеоперационных осложнений и отдаленных результатов в зависимости от выполненного объема хирургического лечения, предложен алгоритм выбора объема операции при проксимальном местнораспространенном раке желудка проиллюстрированный на рисунке 7.

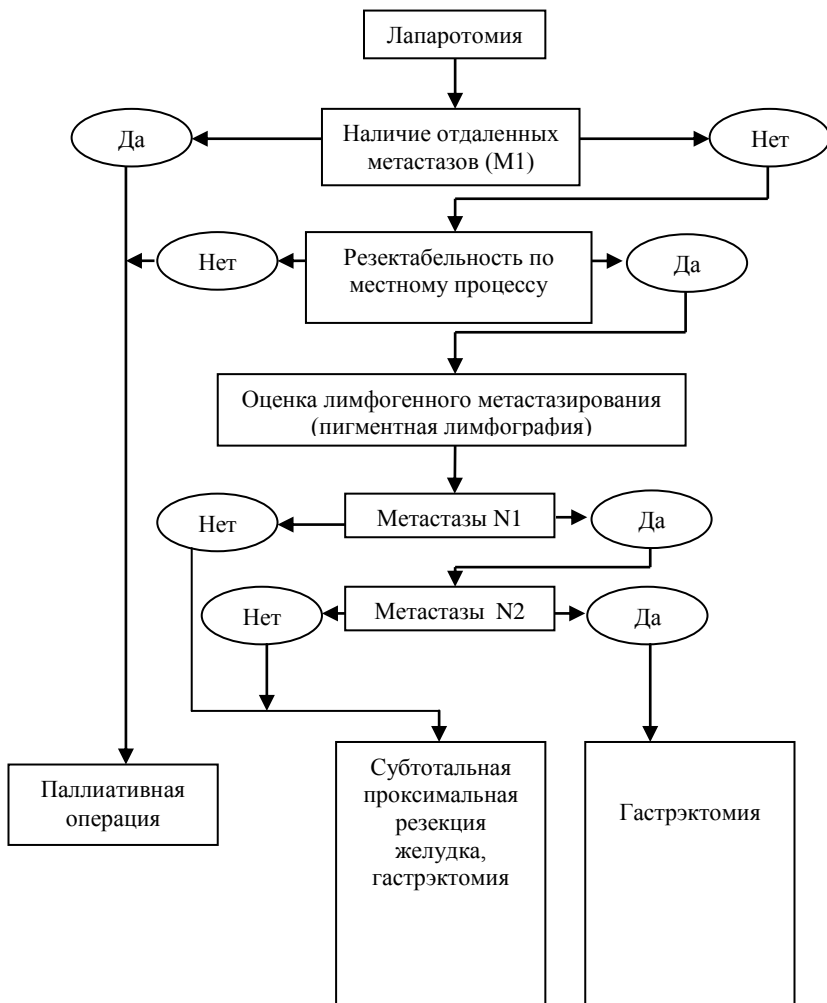


Рисунок 7 – Алгоритм выбора объема операции при проксимальном местнораспространенном раке желудка

Таким образом, проведенное исследование показывает, что применение пероральной пигментной лимфографии позволяет визуализировать регионарные лимфоколлекторы желудка, оценить вероятность их метастатического поражения, в последствии подтверждаемое морфологическим исследованием удаленных узлов, и определить объем хирургического вмешательства: гастрэктомия или субтотальная проксимальная резекция желудка.

Эффективность предложенного алгоритма оценена по отдаленным результатам хирургического лечения больных в сопоставимой по стадии группах. Анализ отдаленных результатов подтверждает эффективность предложенного алгоритма хирургического лечения.

### **Выводы**

1. За рассматриваемый период заболеваемость раком желудка на территории Республики Хакасия имела тенденцию к снижению в период 2002-2006 гг., к 2012 году, вопреки общему российскому показателю, выросла с 26,0 до 30,4 на 100 000 населения. На территории Хакасии за последние годы прослеживается стойкое увеличение доли проксимального рака желудка с 10,7% до 13,8% от общего количества вновь выявленных пациентов с раком желудка.

2. Предлагаемый для интраоперационной визуализации регионарных лимфоколлекторов метод пигментной лимфографии показал эффективность при проксимальном местнораспространенном раке желудка. Прогностическая ценность положительного результата – 86,2%, отрицательного – 99,3%. Из полученных результатов, стадию T и N следует рассматривать как зависимые признаки. Лимфатические узлы желудка 7,8,9 группы поражаются при наличии изменений метастатического характера в 1-4, 10 группе ( $p < 0,05$ ), что подтверждает принцип отнесения их ко второму уровню метастазирования и не позволяет перечисленные группы объединять в один уровень метастатического поражения.

3. Выполнение расширенных объемов хирургического лечения несет более высокий риск обсеменения опухолевыми клетками операционного поля. Вероятность обсеменения у данной группы имеет прямую связь с местной распространенностью процесса, при стадии T<sub>4</sub> вероятность обсеменения опухолевыми клетками операционного поля увеличивается до 50% (T<sub>3</sub> – 5,9%). Кумулятивная общая выживаемость при наличии опухолевых клеток в смывах после

операции  $26,67 \pm 4,82\%$ , при отсутствии клеток опухоли –  $69,81 \pm 9,03\%$  ( $p < 0,05$ ).

4. В группе пациентов с выполненной проксимальной субтотальной резекцией желудка отмечается более короткий срок пребывания на койке круглосуточного стационара, в том числе на койке интенсивной терапии. При выборе объема оперативного вмешательства с учетом размеров первичной опухоли, местно-регионарного распространения процесса, отдаленные результаты лечения у пациентов, перенесших субтотальную резекцию желудка, не отличаются от группы пациентов, перенесших гастрэктомию, безрецидивная выживаемость в I группе  $52,96 \pm 9,23\%$ , во II группе –  $52,5 \pm 9,96\%$ .

5. Разработан эффективный алгоритм хирургического лечения больных проксимальным раком желудка, позволяющий персонафицировать тактику хирургического лечения.

### **Практические рекомендации**

1. Выбор объема операции при резектабельном проксимальном местнораспространенном раке желудка должен выполняться только после интраоперационной диагностики метастатического поражения лимфоузлов первого этапа метастазирования.

2. Метод пероральной пигментной лимфографии доступен, достаточно эффективен, позволяет интраоперационно визуализировать регионарный лимфоколлекторы желудка и оценить вероятность их метастатического поражения.

3. Отсутствие метастатического поражения лимфатических узлов первого этапа метастазирования у больных проксимальным местнораспространенным раком желудка позволяет ограничиться проксимальной субтотальной резекцией желудка без ущерба для радикальности вмешательства.

4. Выполнение цитологического исследования аспирата из брюшной полости перед ушиванием раны позволит персонафицировать дальнейшее лечение с учетом риска перитонияльного прогрессирования.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Максимов, М.О. Анализ эпидемиологических показателей рака желудка в Республике Хакасия с 2002 по 2012 гг. [текст] / М.О. Максимов, Г.Н. Стрижаков, О.И. Хабарова // Забайкальский медицинский вестник. - 2014. - № 2. С. 111-113.

2. Максимов, М.О. Выбор хирургической тактики при проксимальном местнораспространенном раке желудка на основе пигментной лимфографии [текст] / М.О. Максимов, С.А. Тузиков, Г.Н. Стрижаков, Е.О. Родионов, С.В. Миллер// Сибирский онкологический журнал. – 2017. – № 2 (16). – С. 13-18.

3. Максимов, М.О. Результаты лечения проксимального рака желудка в зависимости от объема хирургического вмешательства [текст]/М.О.Максимов, С.А. Тузиков, Г.Н. Стрижаков, Е.О. Родионов // Сибирский онкологический журнал. – 2017. – № 5 (16). – С. 5-11.

4. Стрижаков, Г.Н. Рак желудка: анализ заболеваемости в республике Хакасия [текст] / Г.Н. Стрижаков, М.О. Максимов// Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием «Совершенствование онкологической помощи в современных условиях». – Барнаул, 2008 – С.63-64.

5. Стрижаков, Г.Н. Анализ заболеваемости раком желудка в республике Хакасии [текст] / Г.Н. Стрижаков, М.О. Максимов// Материалы XI межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины». – Абакан, 2008 – С.126-127.

6. Максимов, М.О. Опыт хирургического лечения проксимального рака желудка [текст] / М.О. Максимов, С.А. Тузиков, Г.Н. Стрижаков // 43-я научная сессия ЦНИИГ «От традиции к инновации». Сборник тезисов. – Москва, 2017. – С. 74-75.

7. Максимов, М.О. Опыт выполнения субтотальной проксимальной резекции желудка при местнораспространенном раке желудка [текст] / М.О. Максимов С.А.Тузиков, Г.Н. Стрижаков// Актуальные вопросы в онкологии: Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием. – Барнаул, 2017. – С. 249-250.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГЭ	– гастрэктомия
ПРЖ	– проксимальный рак желудка
ПСРЖ	– проксимальная субтотальная резекция желудка
РЖ	– рак желудка

*Типография*

---

**Максимов Максим Олегович**

**Особенности лимфогенного метастазирования и  
хирургическая тактика при проксимальном  
местнораспространенном раке желудка**

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание учёной степени  
*кандидата медицинских наук*

*Подписано в печать \_\_\_\_\_ . Формат 60×90/16.*

*Тираж \_\_\_\_ экз. Заказ № \_\_\_\_*

Название типографии:

Контакты типографии:

Адрес

Телефон

Ел почта