

© А. А. МАШУКОВ^{1,2}, О. В. ЛУКЬЯНЧУК^{1,2}, В. Г. ДУБИНИНА¹, А. А. БИЛЕНКО¹, А. Г. ЛУРИН², А. Н. ЗГУРА², Д. В. РАЦИБОРСКИЙ², В. Е. МАКСИМОВСКИЙ³, Д. Н. ОСАДЧИЙ³, С. В. МЕРЛИЧ², И. В. ШИЛИН², С. Н. ЛИ²

Одесский национальный медицинский университет¹ (ОНМедУ)

КУ Одесский областной онкологический диспансер²

Центр реконструктивной и восстановительной медицины ОНМедУ³

Анализ выживаемости больных после радикальных операций при раке желудка

A. A. MASHUKOV^{1,2}, O. V. LUKYANCHUK^{1,2}, V. G. DUBININA¹, A. A. BILENKO¹, A. G. LURIN², A. N. ZGURA², D. V. RATZYBORSKIY², V. E. MAKSIMOVSKIY³, D. N. OSADCHIIY³, S. V. MERLICH², I. V. SHILIN², S. N. LI²

Odessa National Medical University¹

Odessa Regional Oncological Dispensary²

Center of Reconstructive and Recovery Medicine³

ANALYSIS OF PATIENTS' SURVIVAL AFTER RADICAL SURGERY FOR GASTRIC CANCER

Рассмотрена выживаемость больных с местно-распространенными стадиями рака желудка (РЖ), которым были выполнены различные варианты лимфатических диссекций. Сравнивалась выживаемость больных в зависимости от категорий Т и N (TNM-7). На основании критерия *p* выделены группы, где лимфодиссекции D2 были эффективны и увеличивали кумулятивную выживаемость больных: T4aN0M0 IIВ, T4aN1M0 IIIА, и группы больных, где D2 лимфодиссекции были неэффективны – T4bN0M0 IIIВ, T4bN1M0 IIIВ и T4aN2M0 IIIВ стадии. D2 операции эффективнее D1 операций при прорастании опухоли серозы (SE) до полости брюшины, а при прорастании опухоли в окружающие органы (SI) и/или наличии множественных регионарных метастазов (N2) D2 лимфодиссекции не дали больше положительных результатов, чем D1.

We consider the survival of patients with locally advanced stage of gastric cancer (GC), whom the various options of preventive lymph nodes dissections were performed. We compare the survival rates of patients depending on the staging criteria T and N (TNM-7). On the basis of the criteria "p" groups, where D2 lymph nodes dissections were effective and cumulative survival rates were increased T4aN0M0 IIВ, T4aN1M0 IIIА stages, and where D2 were ineffective in terms of survival – T4aN2M0, T4bN0M0 and T4bN1M0 (all IIIВ stage) group. D2 are more effective than D1 operations in the case of SE – invasion serosa up to the peritoneal cavity, but when SI – infiltration in the surrounding organs the D2 dissection did not give more positive results than D1.

Постановка проблемы и анализ последних исследований и публикаций. Целесообразность выполнения обширных профилактических удалений окружающих пораженный опухолью желудок лимфатических коллекторов давно перестала быть спорным вопросом в радикальной хирургии рака желудка [1, 3, 9, 11]. В целях стадирования используется субъективная классификация TNM, в которой для стадии пытаются отображать объективный критерий – выживаемость больных раком желудка (РЖ). Несмотря на постоянные изменения, классификация справляется с поставленной задачей, стратифицируя больных по различным прогностическим группам – стадиям [5, 13].

Радикальность оперативного вмешательства при РЖ зависит от объема диссекции лимфатических узлов. Выделено три вида гастрэктомий в зависимости от вида диссекции. Выполнение стан-

дартной гастрэктомии означает удаление парагастральных лимфатических узлов, которые находятся в связочном аппарате самого желудка (№ 1–6; уровень лимфодиссекции D1). Радикальная стандартная гастрэктомия с лимфатической диссекцией D2 подразумевает совместное одновременное удаление групп коллекторов № 1–6 и удаление забрюшинных лимфоузлов, расположенных по ходу чревного ствола (№ 9) и его ветвей – левой желудочной артерии (№ 7), общей печеночной артерии (№ 8), селезеночной артерии (№ 11) и лимфоузлов ворот селезенки (№ 10). И, наконец, термин "расширенная радикальная" гастрэктомия (что соответствует D3 лимфодиссекции) применим в отношении коллекторов гепатодуоденальной связки (№ 12), ретропанкреатодуоденальных лимфоузлов (№ 13), лимфатических узлов верхней брыжеечной арте-

рии (№ 14), лимфоколлекторов средней ободочной артерии (№ 15), парааортальных лимфоузлов, расположенных на уровне брюшной аорты (№ 16) [1, 3, 11].

Лимфодиссекция D2 определена как стандартный объем радикального хирургического вмешательства при раке желудка. Подходы к выполнению D2 и более высоких степеней лимфатической диссекции при раке желудка давно разработаны [3], однако есть определенные трудные вопросы, на которые обращает внимание ежедневная практика врача-онколога. Итак, есть ли необходимость выполнения D2 лимфодиссекций в случае полного прорастания опухолью желудка всей стенки органа? Вопрос актуальный, ведь у пациентов без макроскопических признаков диссеминации брюшины, в случае отсутствия злокачественных клеток в перитонеальной жидкости, пятилетняя выживаемость составляла 49,3 %, при позитивном ответе – 15,4 % [3]. При гистологически подтвержденном прорастании серозной оболочки желудка или распространении на окружающие органы пятилетняя выживаемость в отсутствие перитонеальных злокачественных клеток в брюшной полости составляет 33,8 %, при выявлении – 8,3 % [3].

Таблица 2. Распределение прооперированных больных РЖ по стадиях и объему лимфатических диссекций

Диссекция	Стадия (TNM-7)				
	T4aN0M0, IIB	T4aN1M0, IIIA	T4bN0M0, IIIB	T4bN1M0, IIIB	T4aN2M0, IIIB
D1	16	10	20	8	16
D2	19	9	16	12	8
Всего больных	35	19	36	20	24

Всего выполнено 126 гастрэктомий и 62 дистальных субтотальных резекции. Гастрэктомии выполнялись по методике Бондаря с формированием терминолатерального петлевого муфтообразного позадиободочного эзофагоеноанастомоза и анастомоза с межкишечным соустьем по Брауну. Дистальные субтотальные резекции заканчивались в большинстве случаев формированием позадиободочного гастроэнтероанастомоза по Бильрот-II в модификации Гофмейстера-Финстерера.

Изучалась продолжительность жизни больных РЖ. Информация была получена из областного канцер-регистра, обновление данных осуществлялось раз в 3 месяца. Далее строились таблицы дожития для каждой группы, стадии и использованного метода лечения. Выживаемость изучалась при помощи построения модели регрессии пропорциональных интенсивностей рисков Кокса (1972) по формуле:

$$h_1(t) = h_0(t) \times e^{b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_3 X_3 + \dots + b_n X_n},$$

где $h_0(t)$ – исходная опасность;

Материалы и методы. Нами проанализирована выживаемость больных РЖ, которым были выполнены стандартные D2 диссекции лимфатических узлов. Группа контроля представляла больных, которым были выполнены D1 и D1+ (+ спленэктомия) лимфатические диссекции.

Всего в исследование включено 188 больных (мужчин – 120, женщин – 68), оперированных по поводу рака желудка в период 2007–2011 гг. Исследование включало только радикально или условно-радикально прооперированных больных. Средний возраст пациентов: (60,6±10,5) года (табл. 1, 2).

Таблица 1. Распределение больных раком желудка по возрастным группам

Возрастная группа	Количество больных
30–39 лет	7
40–49 лет	21
50–59 лет	54
60–69 лет	63
70–79 лет	35
80–90 лет	8
Всего:	188

$b_1 \dots b_n$ – коэффициенты регрессии;
 $X_1 \dots X_p$ – прогностические факторы.

Когда $b=0$, отношение опасности равно 1.

Наблюдения были цензурированы: для тех больных РЖ, с кем удавалось поддерживать контакт, цензор = 0, если же больной умирал, цензор был = 1. При анализе выживаемости изучалась частота события во времени – медиана выживаемости больных, то есть время, за которое популяция больных РЖ сокращалась вдвое. Точкой отсчета являлась дата операции, шкала времени – месяцы жизни больных, событие – смерть больного.

Областной канцер-регистр является примером так называемой цензурированной выборки. То есть выборки, которую необходимо математически проанализировать, но которая, в силу объективных и субъективных причин, не содержит полной информации. Метод Каплана-Майера, как и метод построения таблиц дожития и другие методы, имеет дело с цензурированными выборками. У него всего

один минус: он не позволяет оценить достоверность различий между двумя кривыми выживаемости.

Стандартно учитывалось правое цензурирование – выбытие больного из-под наблюдения, либо смерть от других причин; и левое отсечение – неравномерность включения больных в исследование (больные включались в исследование в 2007, 2008, 2009 и т. д. годах). При построении графиков шкала Y включала процент выживших больных S, а шкала X – месяцы наблюдения. Преимущество модели Кокса заключается в возможности добавления ковариант, отсутствии необходимости корректно стратифицировать группы, обосновывать правильность стратификации, как в логранговой (метод логистической регрессии) и каплан-майеровской математических моделях. Расчёты производились при помощи он-лайн калькулятора <http://statpages.org/prophaz2.html> Cox Proportional Hazards Survival Regression – метод построения регрессии пропорциональных рисков дожития/недожития.

Пример расчёта: цензор “0” означает, что больной спустя 24, 38, 61, 26 месяцев все еще находится под наблюдением. Информация о нем поддерживается и регулярно обновляется районным онкологом каждые 3 месяца. Дефиниция “2, 61, 0” означает, что 2 из 188 больных раком желудка с критерием T4 находятся после радикального лечения в КУ ООД на протяжении уже 61 месяца. Цифры “13, 45, 1” означают, что 13 из 188 больных выбыли из-под наблюдения (умерли) к 45 месяцу. “Этапность” расчёта продолжительности жизни также определяет компьютер. В вычислениях отражены узловые 36 месяцев (3 года) и 60 месяцев (5 лет).

Наиболее не освещены в отечественной литературе такие показатели выборок пациентов, как Chi square, показатель Hazard ratio и 95 % CI

(confidence interval – доверительный интервал). Как правило, рассчитывается критерий достоверности отличий *p*, а расчет достоверности различий производится по Стьюденту без математической констатации однородности распределения признака в выборке, поскольку критерий *t* применим лишь для Гауссова распределения признака.

Hazard ratio, или отношение рисков, или ОР – величина относительного риска, рассчитанного для кривых выживаемости. Таким образом, это важная характеристика самих этих кривых (в английском – arms). ОР определяется как отношение текущей величины риска в момент времени *t* нарастающим итогом при изменении независимых исходных событий к величине риска в исходных условиях.

В исследовании изучались такие показатели, как Chi square и 95 % CI, сравнивались результаты, выявленные двумя различными способами на одной выборке больных. При этом табличные данные преобразовывали в значения Microsoft Excel, необходимые для построения диаграммы типа “ящик с усами”.

Результаты исследований и их обсуждение.

В нашей модели рассматривались больные, имеющие признаки прорастания всей стенки желудка (классификация TNM-7), что соответствует категории T4 – это ситуация, когда опухоль прорастает серозную оболочку и (или) прорастает в окружающие желудок органы. Категория T4 подразделяется на два подтипа T4a и T4b, которые более кратко могут быть обозначены двухбуквенными сокращениями: аббревиатура SE (serosa exposed) – прорастание опухолью серозы до полости брюшины, SI (serosa infiltrating) – прорастание опухоли в окружающие органы (рис. 1–5).

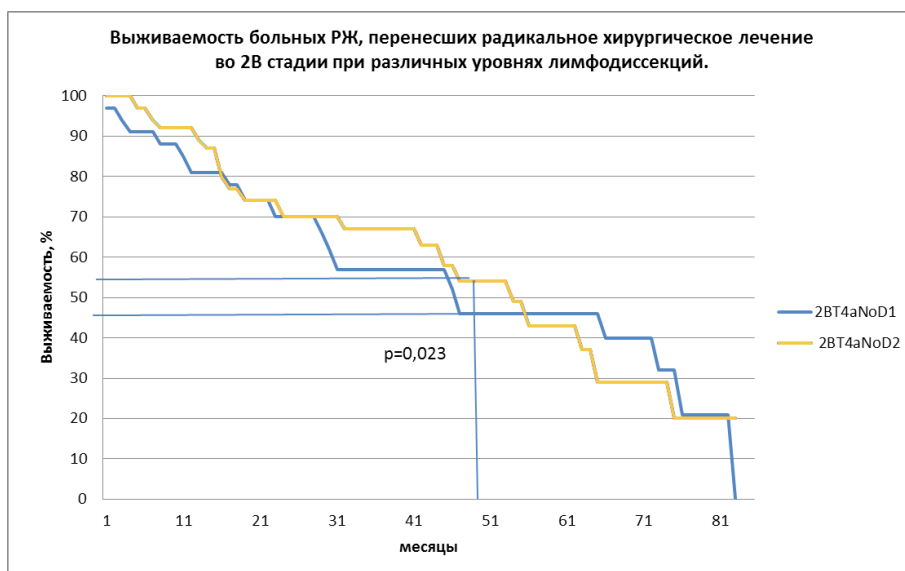


Рис. 1. Сравнение выживаемости больных РЖ во IIВ стадии (T4aN0M0) при лимфодиссекциях D1 и D2.

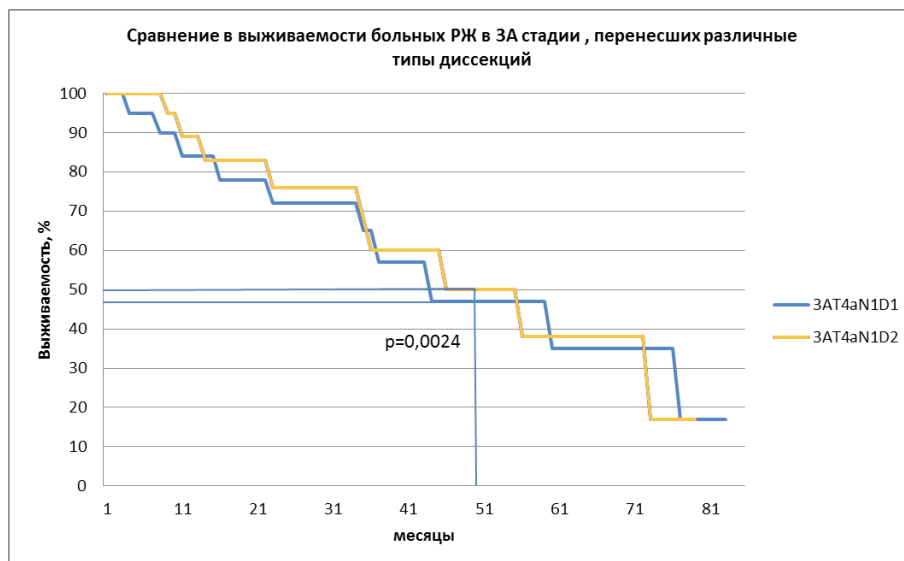


Рис. 2. Сравнение выживаемости больных РЖ в IIIA стадии (T4aN1M0) при лимфодиссекциях D1 и D2.

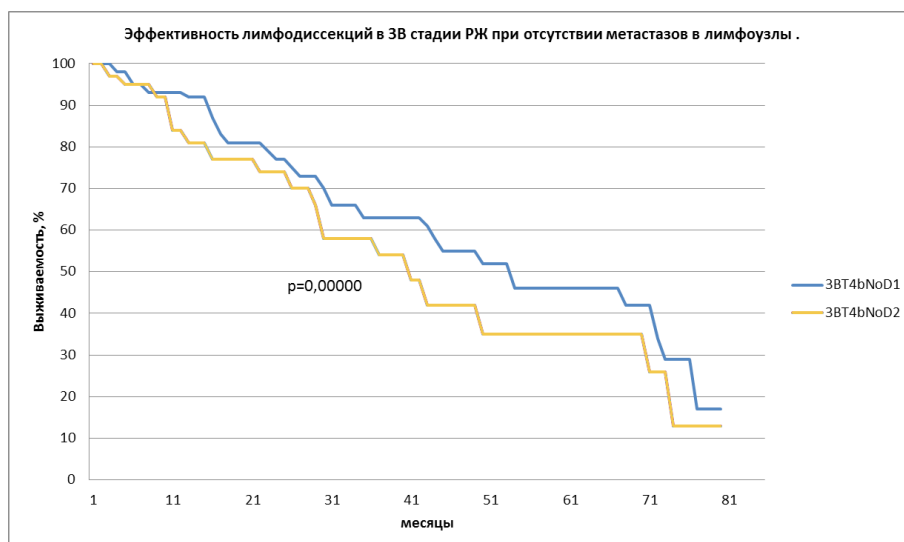


Рис. 3. Сравнение выживаемости больных РЖ в IIIB стадии (T4bN0M0) при лимфодиссекциях D1 и D2.

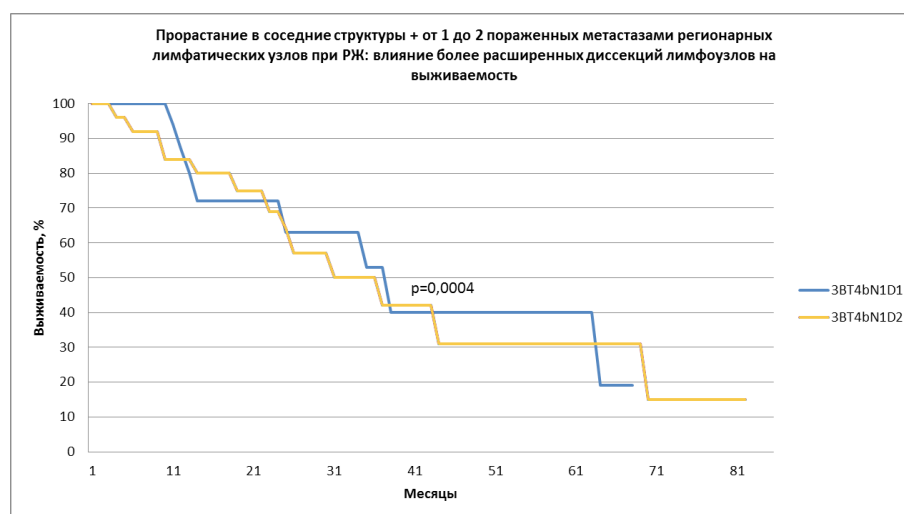


Рис. 4. Сравнение выживаемости больных РЖ в IIIB стадии (T4bN1M0) при лимфодиссекциях D1 и D2.

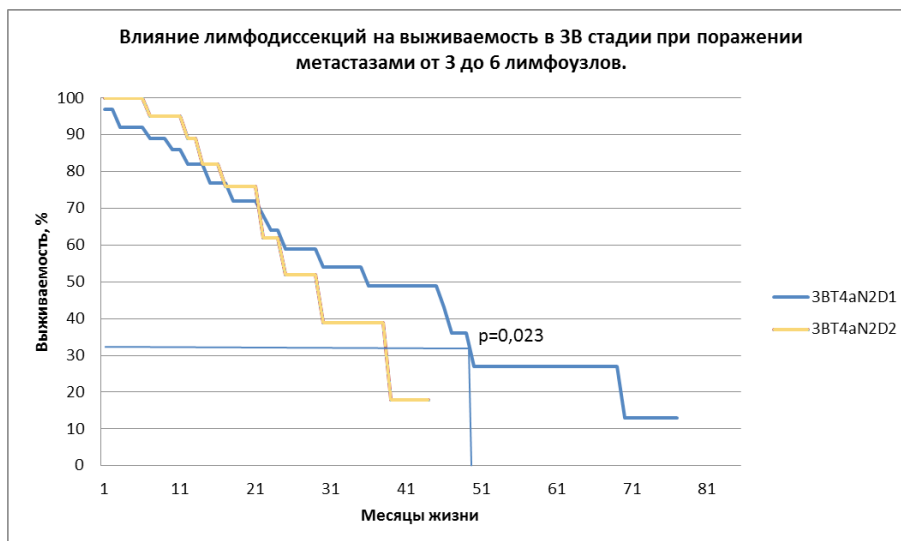


Рис. 5. Сравнение выживаемости больных РЖ в IIIA стадии (T4aN2M0) при лимфодиссекциях D1 и D2.

Рассматривая полученные данные, имеется прирост выживаемости при T4aN0M0 для группы D2 диссекции лимфатических узлов в промежутке 3–6–9–12–24–36 месяцев. После 48 месяца D2 диссекции лимфатических узлов не дают прироста продолжительности жизни. Трехлетняя и пятилетняя выживаемость в группе была достаточно высокой и составила для D1 и D2 радикальных операций, соответственно, 57, 67 % и 46, 43 % что, несомненно, является высокими показателями в хирургии местно-распространенной стадии при раке желудка. Для обеих групп T4aN1M0 превосходство более обширных диссекций сказалось в сроки от 3 до 72 месяцев. Для групп T4bN0M0 никаких преимуществ D2 лимфатической диссекции не было. Та же ситуация наблюдалась и в группе T4bN1M0 – длительность жизни после стандартных операций была выше, чем после стандартных радикальных (D1 > D2).

Таким образом, более широкое удаление лимфатических коллекторов не изменяет выживаемость больных раком желудка при прорастании опухоли в соседние структуры (SI), в то время как при инвазии серозной оболочки (SE) опухолью выполнение D2 лимфодиссекции улучшает выживаемость больных (при N0–N1).

Как известно, критерии Chi square и 95 % CI и сравнение достоверности отличия кривых по критерию p – две стороны одной медали вариантов расчета эффективности предложенной модели лечения. В то же время, различные методики расчета достоверности могут давать различные результаты при статистической обработке данных.

Несмотря на тот факт, что гистограммы имеют большую наглядность по сравнению с такими диаграммами, как “ящик с усами” (Box Plot,

“box&whiskers”), боксплот-диаграммы позволяют показывать на одном графике большее количество данных. На них лучше видна медиана, как и наглядность отличий между группами. В медицинских исследованиях данный тип диаграмм получает все большую популярность, так как дает возможность уместить большее количество информации в один слайд и придать исследованию законченный вид. Как продемонстрировано выше, на одном графике типа “ящик с усами” показано почти столько же информации, как и на пяти последующих гистограммах. К тому же на гистограммах близость кривых друг к другу подчас вызывает сомнения в правильности рассчитанного показателя вероятности отличий кривых p , в то время как сдвиг “ящиков” на боксплотах обычно ни у кого не вызывает сомнения. Таким образом, “сдвигнутость ящиков” – главный визуальный критерий “чистоты” полученных данных.

Медиана – это время, за которое группа исследуемых больных РЖ сокращается на 50 %. Показатели, формирующие боксплот, выражают в квартилях или же процентилях, как это показано в таблице 3.

Наука построения BoxPlot полностью построена на определении так называемых процентилей – единиц распределения Chi square в медицинской статистике. Процентиль X – это такое цифровое значение, ниже которого расположено $X\%$ наблюдений данной группы. Например, 50-й процентиль – это такое значение шкалы времени, к которому от группы останется 50 %. Размеры “ящика” – это 25 и 75 процентиля, центр – медиана, усы – минимальное и максимальное значение выживаемости. 25 и 75 процентиля по-другому также называются квартилями. Используется также терминология

Таблица 3. Данные медианы и обоих квартилей, адаптированные для дальнейших вычислений

	D	Минимум	25 процентилей	Медиана	75 процентилей	Максимум
T4aN0M0 IIВ	D1	40	69	54	38	97
	D2	20	73	52	27	97
T4aN1M0 IIIА	D1	17	71	47	33	95
	D2	38	74	47	35	89
T4bN0M0 IIIВ	D1	42	77	53	40	98
	D2	26	72	40	24	95
T4bN1M0 IIIВ	D1	40	70	40	0	94
	D2	15	67	31	13	96
T4aN2M0 IIIВ	D1	13	62	32	11	92
	D2	39	60	0	0	95

типа второй, третий, пятый, седьмой “дециль” – для описания значений, ниже которых находится 20, 30, 50, 70 % наблюдений. Сложность в том, что стандартный пакет Microsoft Exel крайне плохо визуализирует боксплоты, поэтому приходится использовать программы сторонних разработчиков, например Smith’s Statistical Package.

Например, выживаемость групп больных IIВ, IIIА и IIIВ стадий можно продемонстрировать всего лишь одной диаграммой, где будут учитываться D1 и D2 наблюдения (рис. 6).

Таким образом, при сравнении бокспотов получаем вывод, что единственная группа, где больные жили дольше после D2 операций – это T4aN1M0 IIIА ст. На основании критерия *p* группами, где D2 были эффективны и увеличивали кумулятивную выживаемость, были группы T4aN0M0 IIВ ст., T4aN1M0 IIIА ст., и где D2 были неэффективны с точки зрения выживаемости: T4aN2M0 IIIВ, T4bN0M0 IIIВ и T4bN1M0 IIIВ

(все IIIВ стадии). Таким образом, D2 операции эффективнее D1 операций при прорастании опухоли серозы до полости брюшины (SE) и отсутствии множественных метастазов в регионарные лимфатические узлы. В случае прорастания опухоли в окружающие органы (SI) и/или наличия множественных регионарных метастазов, D2 лимфодиссекции, на нашем материале, не дали большего прироста выживаемости, чем D1. Вероятным, но не единственным, объяснением выявленной тенденции может быть включение париетального пути диссеминации РЖ при инвазии в соседние структуры.

Проведенное нами исследование ни в коем случае не ставит под сомнение целесообразность выполнения D2 лимфатических диссекций при раке желудка. Исследовательский интерес был вызван самой возможностью получения результатов, вероятно, отличных от стандартных подходов.

Сравнение в выживаемости больных РЖ

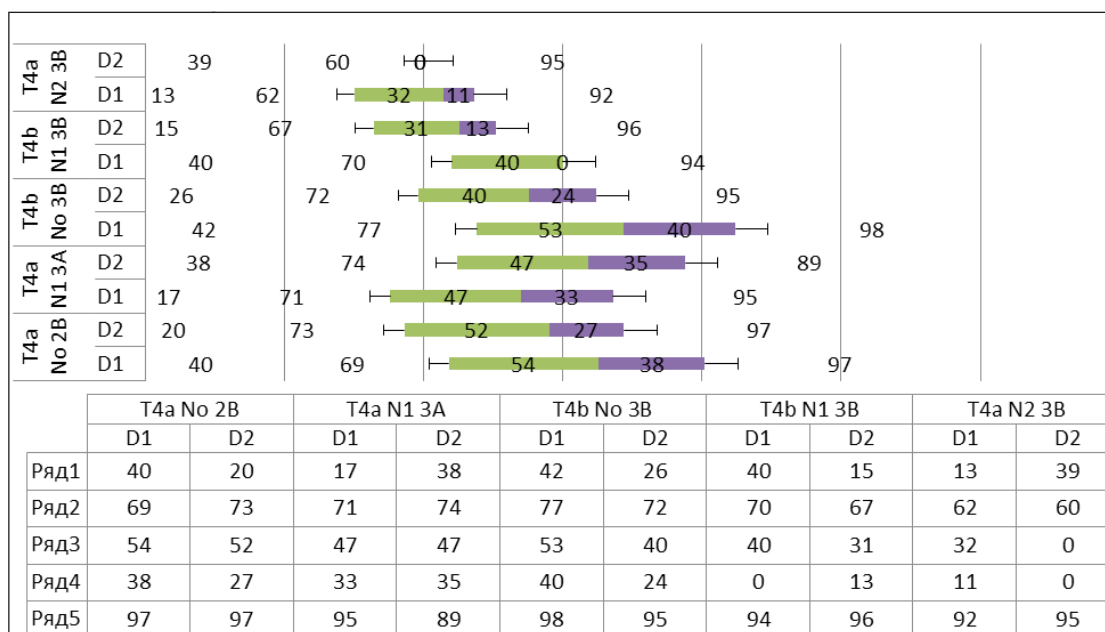


Рис. 6. Сравнение выживаемости 5 групп больных РЖ в зависимости от стадии и типа лимфодиссекции (D1, D2).

Выводы. 1. Лимфодиссекции D2 были эффективны и увеличивали кумулятивную выживаемость больных с РЖ при стадиях T4aN0M0 IIB, T4aN1M0 IIIA, при опухолях T4aN2M0, T4bN0M0, T4bN1M0 (все IIB стадии) D2 лимфодиссекции не были эффективнее по сравнению с D1 лимфодиссекциями.

2. D2 операции эффективнее D1 операций при прорастании опухолью серозы (SE) до полости

брюшины, а при прорастании опухоли в окружающие органы (SI) и/или наличии множественных регионарных метастазов (N2), D2 лимфодиссекции не дали больше положительных результатов, чем D1.

3. Использование графического метода построения диаграммы типа Box Plot (“ящик с усами”) позволяет проиллюстрировать изменение выживаемости сразу всех групп больных РЖ на одном графике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Объем лимфодиссекции при раке желудка: общепринятый стандарт или предмет для дискуссий : обзор литературы / А. М. Карачун, А. М. Беляев, Г. И. Синенченко, Ю. В. Пелипась // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 5 (47). – С. 70–78.
2. Атлас онкологических операций / под ред. В. И. Чиссова, А. Х. Трахтенберга, А. И. Пачеса. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 293 с.
3. Давыдов М. И. Современная стратегия хирургического лечения рака желудка / М. И. Давыдов, М. Д. Тер-Ованесов. – Современная онкология. – 2000. – Т. 2, № 1, – С. 4–10.
4. Шпарик Я. В. Справочник онколога. Выпуск третий. Классификация TNM, 6-е издание / Я. В. Шпарик. – Львов : Галицкое издательское сообщество, 2002. – 33 с.
5. Japanese Classification of Gastric Carcinoma – 2nd English Edition – Japanese Gastric Cancer Association. Gastric Cancer. – 1998. – Vol. 1. – P. 10–24.
6. Immunohistochemical evaluation of the tumor neoangiogenesis as a prognostic factor for gastric cancers / D. Lazăr, S. Tăban, M. Raica [et al.] // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2008. – Vol. 49 (2). – P. 137–148.
7. The role of histological investigation in prognostic evaluation of advanced gastric cancer. Analysis of histological structure and molecular changes compared with invasive pattern and stage / A. M. Chiaravalli, M. Cornaggia, D. Furlan [et al.] // Virchows Arch. – 2001. – Vol. 439 (2). – P. 158–169.
8. Lymph node involvement in gastric cancer for different tumor sites and T stage: Italian Research Group for Gastric Cancer (IRGGC) experience / A. Di Leo, D. Marrelli, F. Roviello [et al.] // J. Gastrointest. Surg. – 2007. – Vol. 11(9). – P. 1146–1153.
9. Total gastrectomy for gastric cancer: can the type of lymphadenectomy condition the long-term results? / N. Di Martino, G. Izzo, A. Cosenza [et al.] // Suppl. Tumori. – 2005. – Vol. 4 (3). – P. 84–85.
10. Experience in the use of cuff-like esophago-small intestine anastomosis in gastrectomy for cancer / A. A. Klimenkov, G. V. Bondar, V. P. Zvezdin [et al.] // Khirurgiia (Mosk). – 1989. – Vol. 5. – P. 109–111.
11. Long term postoperative survival of a gastric cancer patient with numerous paraaortic lymph node metastases / T. Inada, Y. Ogata, I. Ozawa [et al.] // Gastric Cancer. – 1999. – Vol. 2. – P. 235–239.
12. <http://translate.academic.ru/Hazard%20ratio/en/ru/1>
13. Washington K. 7th Edition of AJCC Cancer Staging Manual / K. Washington // Stomach. Ann. Surg. Oncol. – 2010. – Vol. 17. – P. 3077–3079.

Получено 26.10.16

*Рецензент: проф. Ігор Йосифович Галайчук,
д-р мед. наук, завідувач кафедри онкології,
променевої діагностики і терапії та
радіаційної медицини ТДМУ*