

© Лукавецький Н.О.

УДК: 616.333-006.6.-089

Лукавецький Н.О.

Кафедра онкології та медичної радіології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна 79010)

КЛІНІЧНІ ФАКТОРИ ПРОГНОЗУ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ МІСЦЕВО-РОЗПОВСЮДЖЕНОГО РАКУ СТРАВОХОДУ ТА КАРДІАЛЬНОГО ВІДДІЛУ ШЛУНКА

Резюме. Метою роботи є визначення прогностичних факторів у хірургічному лікуванні пацієнтів з пухлинами стравоходу і кардіального відділу шлунка. Ступінь диференціювання пухлини та класифікація *Vogtmap* не мають прогностичного значення. Показано, що похилий вік пацієнтів є незалежним прогностичним фактором, а медіана тривалості життя таких пацієнтів, за умови адекватного хірургічного лікування, є кращою, ніж у більш молодшої вікової групи хворих. Оскільки пацієнти похилого віку мають статистично кращу виживаність (медіана тривалості життя 20,2 міс.), порівнюючи з молодшими пацієнтами (медіана тривалості життя 15,4 міс.), радикальне хірургічне лікування необхідно застосовувати в повному об'ємі. Встановлено, що хірургічні втручання, які передбачають торако-абдомінальний доступ, забезпечують кращу виживаність у порівнянні з внутрішньо-абдомінальними операціями.

Ключові слова: рак стравоходу, рак кардіального відділу шлунка, прогноз перебігу захворювання.

Вступ

Протягом останніх десятиріч пухлини стравохідно-шлункового сполучення демонструють сталу тенденцію до зростання [Барвінська та ін., 2004; Crew, Neugut, 2004; Cronin-Fenton et al., 2008]. Незважаючи на суттєвий прогрес в клінічній онкології, основним і єдиним радикальним методом лікування хворих на пухлини цих локалізацій залишається оперативний. Предметом дискусій є хірургічне лікування пухлин кардіального відділу шлунка в залежності від типу пухлини згідно класифікації Siewert [2005].

Пограничне розташування стравохідно-шлункового сполучення між грудною і черевною порожнинами ускладнює адекватний контроль радикальності операції та збільшує ризик післяопераційних ускладнень [Collard, Giulì, 1999; Omloo et al., 2007]. Тенденція останніх років - це індивідуалізація лікування пацієнтів на основі доказової медицини [Stassen et al., 2000]. Питання прогнозу при цьому набуває особливої ваги. Аналіз літературних джерел дає підстави стверджувати, що прогноз пацієнтів не можливо однозначно оцінити традиційними характеристиками пухлинного процесу, що широко застосовується в рутинній практиці (гістологічним типом пухлини, ступенем диференціації чи формою росту пухлини) а необхідно більш глибоке дослідження особливостей кожного підвиду пухлин [Блинов, 2001; Siewert et al., 1987; Wang et al., 1999; Stassen et al., 2000; Siewert et al., 2001; Mariette et al., 2003; Gospodarowicz, OSullivan, 2003; Randen et al., 2005]. Навіть однорідна за стадійністю пухлинного процесу група пацієнтів з позиції прогнозу є гетерогенною, тому існує потреба в ідентифікації нових факторів прогнозування.

Таким чином, незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених різним аспектам діагностики, лікування раку стравоходу і шлунка пошук прогностичних чинників з перспективою клінічного застосування і досі залишається актуальною проблемою клінічної онкології.

Мета роботи. Визначити та оцінити прогностичне

значення деяких клінічних факторів у хворих на рак стравоходу та кардіального відділу шлунка.

Матеріали та методи

Клінічну групу склали 75 хворих на рак стравоходу та 135 хворих на рак кардії шлунка, які оперовані протягом 2002-2011рр. Чоловіків було 91,0 % а жінок 9,0 % віком від 32 до 74 років (середньо 63,3 роки). Плоскоклітинний рак мали 13,6 % пацієнтів, решта - аденокарциному. Більшість пацієнтів (85,19%) на момент лікування мали місцево-розповсюджений рак, а 36,36% усіх пацієнтів мали Т4. Рак кардії першого типу за Siewert був діагностований у 31,8% хворих, рак другого типу виявлено у 36,36% і у 31,84% - третього.

Для визначення впливу вікового чинника усі пацієнти були поділені на дві підгрупи - похилого (понад 65 років) та молодого (65 і менше років) віку. У групі пацієнтів старшого віку було 68 пацієнтів, середній вік яких був 69,23±3,8, максимальний вік становив 75 років. Натомість було 142 хворих у групі молодших пацієнтів, середній вік яких був 53,87±2,7, мінімальний вік становив 32 роки. Розподіл пацієнтів обох груп за основними характеристиками наведено у табл. 1.

Результати. Обговорення

Фактори пов'язані з морфологією пухлини.

Враховуючи те, що морфологічні типи пухлин шлунково-кишкового тракту тісно пов'язані з розташуванням пухлини ми дослідили зв'язок фактору локалізації пухлини на прогноз. Вивчення залежності виживання хворих ми проводили окремо для пухлин стравоходу (усі пухлини плоскоклітинні карциноми) і кардії шлунка (усі аденокарциноми, що були відповідно поділені на три типи за Siewert) (рис. 1).

При порівнянні тривалості виживання пацієнтів з раком кардії ми виявили, що кращі показники щодо прогнозу виживання спостерігалися у групі хворих з

пухлиною другого типу (за Siewert), потім (в порядку погіршення показника) - першого, і найгірше третього типу: ($p_{2,3}=0,03$, $p_{1,3}=0,09$, $p_{1,2}=0,23$) (табл. 2).

Натомість переформатувавши групу пухлин стравоходу на підгрупу пухлин середньогрудного відділу стравоходу (усі плоскоклітинні карциноми) та підгрупу пухлин нижньогрудного відділу стравоходу (плоскоклітинні карциноми і аденокарциноми) ми встановили, що медіана виживання для пухлин нижньогрудного відділу стравоходу є значно кращою в порівнянні з пухлинами верхніх відділів стравоходу ($p=0,012$), ще більш значуща відмінність при порівнянні середньогрудного відділу з кардією шлунка ($p<0,012$) (табл. 3).

Таким чином, отримані результати дають підстави стверджувати, що власне гістологічна форма пухлини не може бути незалежним прогностичним чинником а є рубіжним фактором поділу цих пухлин. Локалізація пухлини та її морфологічна форма це відмінні між собою характеристики і тому оцінені окремо з точки зору вибору тактики лікування і його прогнозу.

Дослідження зв'язку ступеня диференціації кардіоезофагеальних пухлин та виживання пацієнтів виявив певні тенденції - медіана виживання в групі пацієнтів з низькодиференційованими пухлинами дещо нижча (12 місяців) у порівнянні з хворими з високо - (17,5 місяців) та помірнодиференційованими (16 місяців) пухлинами, однак відмінність незначуща і складає $p=0,74$.

Необхідно зауважити, що серед досліджуваної групи пацієнтів переважають пацієнти з високо-диференційованими пухлинами. Причому аналіз прогностичного впливу диференціації пухлин у різних вікових підгрупах пацієнтів виявив споріднені результати. Більшість пухлин в обох вікових групах - хворих молодого (менше 65 р.) віку (61,54%) і старшого (понад 65 р.) віку (69,23%) були високо - та помірно диференційовані, а сам ступінь диференціації не мав прогностичного впливу на виживання, ані в молодшій групі ані в групі пацієнтів похилого віку ($p>0,05$).

Вплив обсягу оперативного втручання на виживання пацієнтів

В 91,0% пацієнтів була виконана радикальна операція (R0), у решти (9,0%) - R1. Післяопераційні ускладнення виникли у 18,5% пацієнтів, післяопераційна летальність складала 7,4%. Розподіл пацієнтів в залежності від типу хірургічного втручання наведено у (табл. 4).

Порівнюючи операцію за Гарлоком (гастректомія з резекцією нижньогрудного відділу стравоходу торако-абдомінальним доступом) і комбіновану гастректомію (абдомінальну) наші результати свідчать, що резекція за Гарлоком має кращий результат ($p=0,036$, рис. 2).

Водночас виживання пацієнтів, що перенесли стандартну (абдомінальну) гастректомію є гіршим чим пацієнтів після комбінованої (абдомінальної) гастректомії ($p=0,05$, рис. 2).

Вік, як фактор прогнозу

В обидвох вікових групах переважним морфологі-

Таблиця 1. Порівняльна характеристика пацієнтів двох вікових груп.

	>65	%	<65	%
Кількість пацієнтів	68	32,14	142	67,86
Співвідношення чоловіки : жінки	12:1		14:1	
Пухлина стравоходу	22,7		47,8	
Пухлина шлунка	77,3		52,2	
Гістологія	84,62		60,0	
Аденокарцинома плоскоклітинний	15,38		40,0	
Siewert				
1	38,46		20,0	
2	38,46		30,0	
3	23,08		50,0	
pT				
1+2	30,42		6,67	
3	46,15		53,33	
4	23,08		40,0	
pN				
N0	38,46		40,0	
N+	61,54		60,0	
Ступінь диференціації				
1-2	69,23		61,54	
3-4	30,77		38,46	
Ендоскопічно за Borman				
1	23,08		28,57	
2	15,38		14,23	
3	30,77		35,77	
4	30,77		21,43	

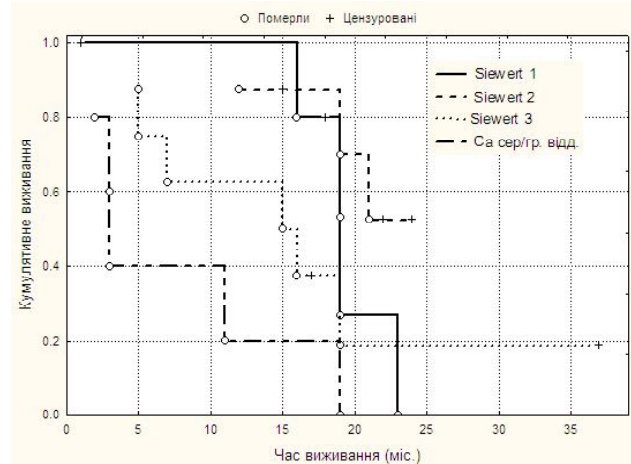


Рис. 1. Виживання пацієнтів в залежності від морфологічної форми та розташування пухлини.

Таблиця 2. Медіана виживання залежно від типу пухлини кардії.

Тип пухлини за Siewert	Медіана виживання, місяців
пухлина надкардії	18
2 - пухлина "чистої" кардії	20
3 - пухлина субкардії	15,5

чним типом пухлини як для раку стравоходу так і шлунка була аденокарцинома, але в групі пацієнтів похилого віку відрив був більший. Аденокарциноми кардії серед пацієнтів похилого віку переважно були 1 і 2 типу

Таблиця 3. Вживання в залежності від розташування пухлини.

Тип пухлини	Медіана виживання, місяців
Середньогрудний стравохід	3
Нижньогрудний стравохід	18
Рак кардії шлунка	16,5

Таблиця 4. Характеристика проведеного оперативного лікування.

Тип операції	%
Просту (абдомінальну) гастректомію	9,0
Комбіновану (абдомінальну)	27,27
Гастректомію з резекцією нижньогрудного відділу стравоходу торакоабдомінальним доступом (за Гарлоком)	27,27
Резекція стравоходу за Люїсом	36,46

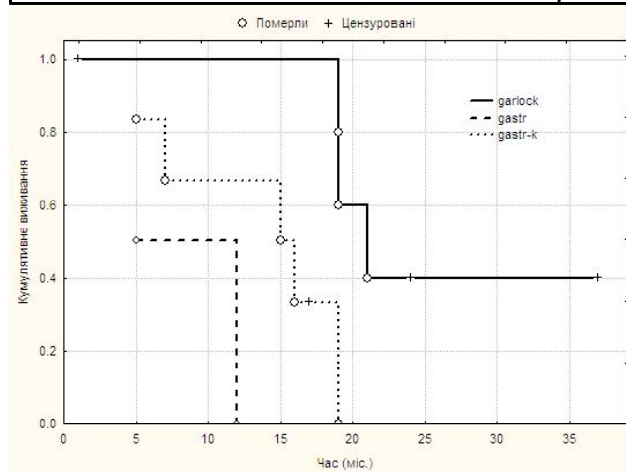


Рис. 2. Вживання пацієнтів в залежності від проведеного оперативного втручання.

(за Siewert). У групі молодих пацієнтів найчисельнішим був 3 тип (рис. 3).

У переважній більшості пацієнтів новоутвір був презентований на стадії місцево-поширеної пухлини, хоча у третини пацієнтів похилого віку розмір первинної пухлини був невеликий (рис. 4), однак ураження лімфовузлів, що виявляли у пацієнтів різних вікових груп не відрізнялись між собою (рис. 5).

Ступінь диференціації пухлин стравоходу і кардії шлунка незначно відрізнявся у досліджуваних вікових групах і таким чином не встановлено його впливу на виживання пацієнтів. Більшість пухлин в обох вищевказаних групах були високої та помірної диференціації.

Розподіл пухлин за критеріями ендоскопічної класифікації Borjman був подібним у двох вікових групах хворих, однак у старшій віковій групі перевага в частоті виявлення інфільтративних та змішаних пухлин над поліповидними та виразковими була більш відчутною ніж у молодшій групі пацієнтів (рис. 6).

Усім пацієнтам на рак стравоходу проведена резекція стравоходу з одномоментною пластиком шлунком за Люїсом. Натомість пацієнтам на рак кардіального відділу шлунка проводили як операції, що передбача-

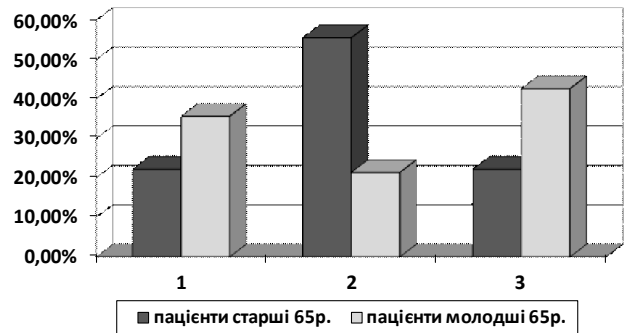


Рис. 3. Поділ пухлин кардії згідно класифікації Siewert серед хворих різних вікових груп.

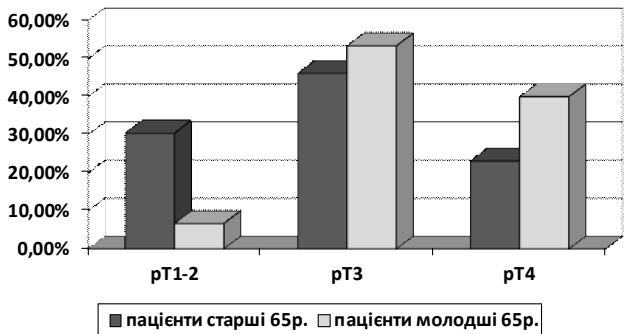


Рис. 4. Розподіл пацієнтів похилого і молодого віку за розміром пухлини.

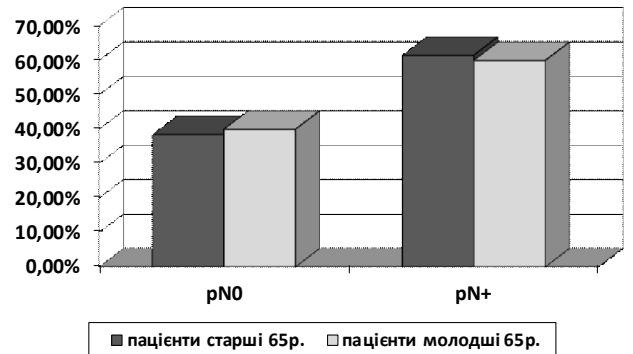


Рис. 5. Частота ураження лімфовузлів у пацієнтів різних вікових груп.

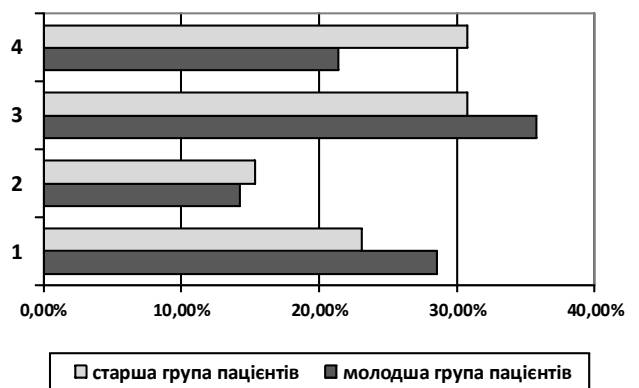


Рис. 6. Частота виявлення ендоскопічних форм (по Borjman) раку верхніх відділів травного тракту у різних вікових групах хворих.

Таблиця 5. Характеристика проведених оперативних втручань у пацієнтів з пухлинами кардіального відділу шлунка.

Тип оперативного втручання	Пацієнти старшого віку (>65р.)	Пацієнти молодшого віку (<65р.)
Операції тільки в черевній порожнині гастректомія	0	19
гастректомія з резекцією діафрагми і/або суміжних органів	20	37
Операції в грудній та черевній порожнинах операція Гарлока	22	35
операція Люїса	2	0

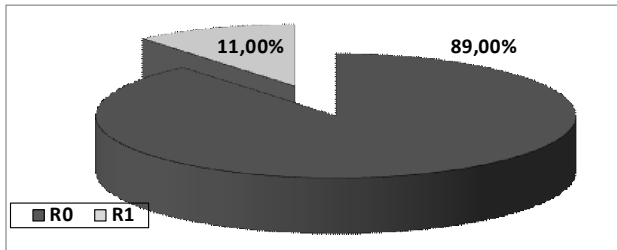


Рис. 7. Радикальність хірургічного лікування у пацієнтів старшого віку.

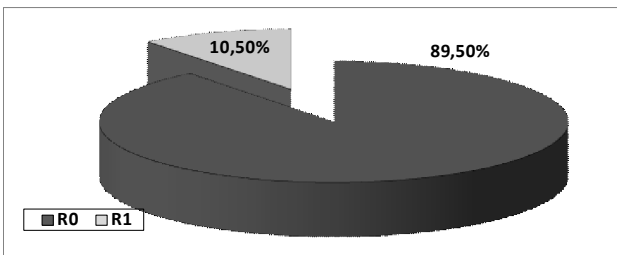


Рис. 8. Радикальність хірургічного лікування у пацієнтів молодшого віку.

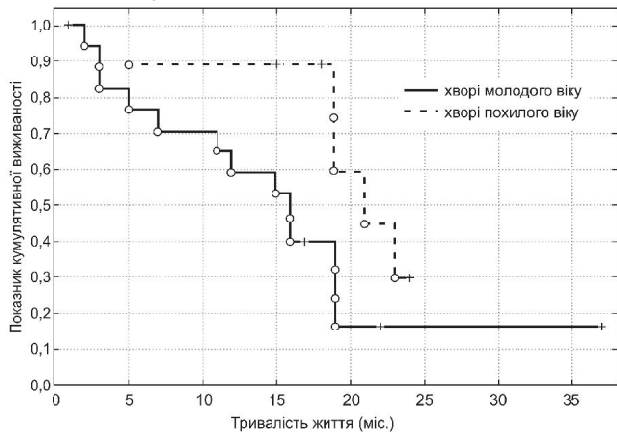


Рис. 9. Криві загальної виживаності хворих похилого та молодого віку (оцінка за Капланом-Майером).

ють виключно абдомінальний доступ, так і операції у двох порожнинах - грудній і черевній. Розподіл проведених оперативних втручань у пацієнтів двох вікових груп на рак кардіального відділу шлунка наведено у

Список літератури

Блинов Н.Н. Прогностические факторы в онкологии / Блинов Н.Н. // Вопр. Онкологии. - 2001. - Т. 47, №3.

Рефлюксна хвороба стравоходу : посібник / під ред. П. Місюни ; пер. з польської А.С.Барвінська, В.В.Ва-

щук, І.Д.Герич (заг. редакція) [та ін.] - Львів : Галицька видавнича спілка, 2004. - Випуск 2. - 176 с.

таблиці 5.

Абсолютній більшості пацієнтів було проведено радикальне хірургічне лікування (R0) в об'ємі резекції стравоходу і/або шлунка, відсоток R1 не відрізнявся в обидвох вікових групах (рис. 6 і рис. 7).

Аналізуючи структуру нерадикальних операцій виявлено, що у групі молодших пацієнтів це були виключно резекції стравоходу за Люїсом. Натомість у групі пацієнтів похилого віку було порівно нерадикальних операцій - торакоабдомінальних гастректомій з приводу раку кардії та резекцій стравоходу за Люїсом. Варто зауважити, що жодному пацієнту ані у групі похилого віку ані молодих пацієнтів не було проведено операцію з рівнем радикальності R2.

Вивчення значення вікового чинника у тривалості життя показало, що медіана тривалості життя молодших пацієнтів є меншою, ніж хворих старшого віку, і складає, відповідно, 15,4 і 20,2 місяців. Криві загальної виживаності пацієнтів старшого та молодшого віку оцінені за методом Каплана-Майєра (рис. 9).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Встановлена відмінність у тривалості життя пацієнтів на рак верхніх відділів травного тракту в залежності від гістологічної форми пухлини та її локалізації: плоскоклітинні пухлини стравоходу, що локалізуються у середній його третині, мають найгірший прогноз - медіана тривалості життя складає 3 міс. Натомість, при локалізації пухлини у нижній третині стравоходу не залежно від її гістологічної будови, виживаність є значно кращою - медіана тривалості життя складає 18 міс. У хворих з аденокарциномою зони стравохідно-шлункового сполучення найкраща виживаність спостерігається при її локалізації у кардії (Siewert 2) - медіана тривалості життя 20 міс., потім, за низхідною, в нижній третині стравоходу (Siewert 1) - медіана тривалості життя 18 міс., і в субкардіальному відділі (Siewert 3) - медіана тривалості життя 15,5 міс.

Проведене дослідження не виявило прогностичного значення макроскопічної форми пухлини і ступеня її диференціювання.

Вік є незалежним прогностичним фактором в хірургії пухлин стравоходу і кардіального відділу шлунка - пацієнти віком менше 65 років мають гірший прогноз порівняно із старшими пацієнтами (медіана тривалості життя 15,4 міс. проти 20,2 міс., $p=0,03$).

Хірургічні втручання у пацієнтів на рак кардіального відділу шлунка, що передбачають торако-абдомінальний доступ з високим (у грудній клітці) проксимальним краєм резекції забезпечують краще виживання в порівнянні з внутрішньо-абдомінальними операціями.

- Collard J.-M. Surgical and multimodal approaches to cancer of the esophagus: state of the art / Collard J.-M., Giulini R. // Acta gastro-enterologica Belgica. - 1999. - Vol. 62. - P. 272-282.
- Crew K.D. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies / Crew K.D., Neugut A.I. // Seminars Oncol. - 2004. - №31. - P. 450-464.
- Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid / distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial / Omloo J.M. [et al.]. // Ann. Surg. - 2007. - Vol. 246, №6. - P. 992-1000.
- Extent of oesophageal resection for adenocarcinoma of the oesophagogastric junction / Mariette C., Castel B., Balon J.M., [et al.] // Europ J. Surg. Oncol. - 2003. - №29. - P. 588-593.
- Gospodarowicz M. Prognostic factors in cancer / Gospodarowicz M., O'Sullivan B. // Seminars Surg. Oncol. - 2003. - Vol. 21. - №1. - P. 13-18.
- Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world / Siewert J.R., Stein H.J., Feith M. [et al.] // Ann. Surg. - 2001. - Vol. 234, №3. - P. 367.
- Kardiakarzinom: versuch einer therapeutisch relevanten Klassifikation / Siewert J.R., Holscher A.H., Becker K., Gosser W. // Chirurgia. - 1987. - № 58. - P. 25-34.
- Prognosis of esophageal squamous cell carcinoma: analysis of clinicopathological and biological factors / Wang L.S., Chow K.C., Chi K.H. [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. - 1999. - Vol. 94, №7. - P. 1933-1940.
- Randen B. Carcinoma of the cardia: classification as esophageal or gastric cancer? / Randen B., Feith M., Stein H. // Int. J. Colorectal. Dis. - 2005. - Vol. 20, №2. - P. 89-93.
- Recurrence and survival after resection of adenocarcinoma of the gastric cardia. Rotterdam Esophageal Tumor Study Group / Stassen L.P., Bosman F.T., Siersema P.D. [et al.] // Dis Esophagus. - 2000. - Vol. 13, №1. - P. 32-38.
- Siewert J.R. Biologic and clinical variations of adenocarcinoma at the esophagogastric junction: relevance of a topographic-anatomic subclassification / Siewert J.R., Feith M., Stein H.J. // J. Surg. Oncol. - 2005. - Vol. 90, №3. - P. 139-146.
- Treatment and survival in a population-based sample of patients diagnosed with gastroesophageal adenocarcinoma / Cronin-Fenton D.P., Mooney M.M., Clegg L.X. [et al.] // World J. Gastroenterol. - 2008. - Vol. 14, №20. - P. 3165-3173.

Лукавецкий Н.А.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПИЩЕВОДА И КАРДИАЛЬНОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА

Резюме. Целью работы является исследование прогностических факторов в хирургическом лечении больных раком пищевода и кардиального отдела желудка. У больных с плоскоклеточными опухолями пищевода отмечена более короткая продолжительность жизни, чем у больных с аденокарциномами пищеводно-желудочной зоны. При локализации плоскоклеточной опухоли в средней трети пищевода прогноз пациентов был существенно хуже (медиана продолжительности жизни 3 мес.) чем в нижней его трети (медиана продолжительности жизни 18 мес.). Учитывая классификацию опухолей кардиального отдела желудка по Siewert, наибольшая продолжительность жизни наблюдалась у пациентов с опухолями Siewert 2 (медиана продолжительности жизни 20 мес.), потом Siewert 1 (медиана продолжительности жизни 18 мес.) и Siewert 3 (медиана продолжительности жизни 15,5 мес.). Макроскопическая форма опухоли и степень ее дифференцировки - важные факторы выбора тактики хирургического лечения (то есть являются предиктивными факторами), но проведенное исследование не показало их прогностического значения. Показано, что возраст пациентов является независимым прогностическим фактором. Медиана продолжительности жизни пациентов старшей возрастной группы (больше 65 лет), которым проведено адекватное хирургическое лечение, выше, чем у более молодых пациентов в аналогичной группе. Установлено, что операции, предусматривающие торакоабдоминальный доступ с высоким (в грудной клетке) проксимальным краем резекции у пациентов с местнораспространенными опухолями пищеводно-желудочного соединения, сопровождаются большей продолжительностью жизни больных по сравнению с внутриабдоминальными операциями.

Ключевые слова: рак пищевода, рак кардиального отдела желудка, прогноз течения заболевания.

Lukavetsky N.

CLINICAL PROGNOSTIC FACTORS OF ADVANCED ESOPHAGEAL AND GASTRIC CARDIA CANCER SURGERY

Summary. The aim of our study is detection of prognostic factors in esophageal and gastric cancer surgery. Grade of tumor differentiation and Borrmann classification did not influence survival. However elderly patients have statistically significant better survival (median 20,2 month) compared with younger patients (median 15,4 month) radical surgery can be performed at acceptable risk in elderly patients. Extended gastrectomy with thoracotomy is the better choice of surgical treatment of gastric cardia cancer compared with standart abdominal gastrectomy.

Key words: esophageal cancer, gastric cardia cancer, prognosis of clinical outcome.

Стаття надійшла до редакції 01.10.2013 р.

Лукавецкий Назар Олексійович - доцент кафедри онкології і медичної радіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; +38 067 96-52-401.