

Динамічна лімфаденектомія як складова мультидисциплінарного підходу під час оперативних втручань з приводу раку підшлункової залози

О. Ю. Усенко, М. Ю. Ничитайло, М. С. Загрійчук, В. В. Кропельницький, Н. Є. Клочкова,
Ю. В. Неженцева, Я. В. Романів, О. О. Підопригора, Д. М. Скрипка

Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України, м. Київ

Dynamical lymphadenectomy as a component of multidisciplinary approach while doing operative interventions for pancreatic cancer

O. Yu. Usenko, M. Yu. Nychytailo, M. S. Zagriichuk, V. V. Kropelnytskyi, N. E. Klochkova,
Yu. V. Nezhentseva, Ya V. Romaniv, O. O. Pidopryhora, D. M. Skrypka

Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kyiv

Реферат

Мета. Покращити результати лікування раку підшлункової залози шляхом модифікації об'ємів лімфаденектомії та використання мультидисциплінарного підходу.

Матеріали і методи. До дослідження включено 16 пацієнтів з помірно диференційованою (G2) аденокарциномою головки підшлункової залози (II стадія захворювання). Чоловіків було 10, жінок – 6. Середній вік пацієнтів становив 62,4 року. Хворих розподілили на дві групи – основну та порівняльну, по 8 у кожній групі. Всім хворим виконали панкреатодуоденальну резекцію. Всі хворі в післяопераційному періоді отримали гемцитабін в комбінації з 5-фторурацилом. Хворим основної групи виконували динамічну персоналізовану інтраопераційну лімфаденектомію за розробленою нами схемою, хворим порівняльної групи лімфаденектомія виконана згідно з затвердженими об'ємами, тобто стандартна.

Результати. Середня тривалість операції становила (347 ± 48) хв, лімфаденектомії – (42 ± 12) хв в основній групі, (31 ± 9) хв у порівняльній групі. Середній об'єм крововтрати становив (342 ± 272) мл. Середня тривалість госпіталізації становила (8,2 ± 4,3) доби, загальна частота післяопераційних ускладнень – 24,3% в обох групах. Після операції ніхто з пацієнтів не помер.

В основній групі клінічно значущу лімфорею спостерігали у 3 пацієнтів, у порівняльній групі – у 5. У пацієнтів основної групи в середньому було видалено 9 ± 2 лімфатичних вузлів, у пацієнтів порівняльної групи – 13 ± 2, уражених лімфатичних вузлів виявили 7 ± 1 (77,7%) та 9 ± 2 (60%) відповідно. Післяопераційна діарея виникла у 4 пацієнтів: у 3 – порівняльної і у 1 – основної групи. Тривалість безрецидивного періоду в основній групі становила (18 ± 2,3) міс, у порівняльній – (13 ± 1,5) міс. Два роки прожили 12 (75%) із 16 пацієнтів. В основній групі помер 1 хворий, у порівняльній групі – 3. Дворічна виживаність в основній групі становила 87,5%, у порівняльній – 62,5%.

Висновки. Динамічна лімфаденектомія як складова мультидисциплінарного підходу дає змогу зменшити кількість видалених неуражених пухлиною лімфатичних вузлів, збільшити кількість видалених достовірно уражених пухлиною лімфатичних вузлів, зменшити частоту післяопераційних ускладнень та подовжити тривалість безрецидивного періоду.

Ключові слова: рак підшлункової залози; аденокарцинома підшлункової залози; панкреатодуоденальна резекція; лімфаденектомія, лімфодиссекція.

Abstract

Objective. To improve the results of treatment of pancreatic cancer, using modification of volumes of lymphadenectomy and application of multidisciplinary approach.

Materials and methods. Into the investigation 16 patients, suffering a moderately differentiated (G2) adenocarcinoma of the pancreatic gland head (II stage of the disease) were included. There were 10 men and 6 women. The average age of the patients have constituted 62.4 yrs old. The patients were divided into two groups – the main and the comparative one, equally – by 8 of every group. In all the patients pancreaticoduodenal resection was done. All the patients in postoperative period have obtained gemcitabine in combination with 5-fluorouracyl. In patients of the main group a dynamical personalized intraoperative lymphadenectomy in accordance to our elaborated scheme, was performed. In patients of the comparison group lymphadenectomy was performed in accordance to the volumes adjusted, and it is called a standard one.

Results. Average duration of the operation have constituted (347 ± 48) min, lymphadenectomy – (42 ± 12) min in the main group, and (31 ± 9) in the comparison group. Average volume of the blood loss have constituted (342 ± 272) ml. Average duration of hospitalization have constituted (8.2 ± 4.3) days, general rate of postoperative complications – 24.3% in both groups. After the operation the mortality was absent.

Clinically significant lymphorrhea was observed in 3 patients in the main group, and in 5 – from the comparison group. In patients of the main group 9 ± 2 lymph nodes were excised, and in a comparative one – 13 ± 2, there were revealed 7 ± 1 (77.7%) and 9 ± 2 (60%) lymph nodes affected, accordingly. Postoperative diarrhea have occurred in 4 patients: in 3 – from comparative group, and in 1 – from the main group. Duration of the recurrence-free period in the main group have constituted (18 ± 2.3) mo, and in a comparative one – (13 ± 1.5) mo. Two years have survived 12/16 (75%) patients. In the main group one patient died, and in a comparative one – 3. The two-year survival in the main group have constituted 87.5%, and in a comparative one – 62.5%.

Conclusion. Dynamical lymphadenectomy as a component of multidisciplinary approach gives possibility to reduce the quantity of the lymph nodes excised, unaffected by the tumor, to enhance the quantity of the excised lymph nodes trustworthily affected by the tumor, to lower the morbidity rate and to prolong the duration of the recurrence free period.

Keywords: pancreatic cancer; pancreatic adenocarcinoma; pancreaticoduodenal resection; lymphadenectomy, lymphnode dissection.

Злоякісні новоутворення підшлункової залози (ПЗ) є серйозною проблемою як для лікарів–онкологів, так і для хірургів [1]. Захворюваність на злоякісні новоутворення ПЗ становить 5 – 12 спостережень на 100 000 населення з незначною тенденцією до збільшення [2]. Всі науковці, задіяні в лікуванні та дослідженні результатів лікування раку ПЗ, визнаючи, що максимального лікувального ефекту можна досягти лише комбінованим застосуванням хірургічних методик з післяопераційною (ад'ювантною) хіміотерапією [3], останнім часом велику увагу приділяють передопераційній (неoad'ювантній) хіміотерапії, а також іншим видам лікування [4]. Тому вивчення методів лікування раку ПЗ триває у всіх напрямках. Оскільки результати лікування раку ПЗ ще далекі від задовільних, а три– та п'ятирічна виживаність рідко перевищує 10 – 12% [5], пошук нових альтернативних та вдосконалення вже існуючих лікувальних методик має вирішальне значення для їх покращення [6]. Один із таких напрямків – дослідження лімфогенного метастазування ракових клітин ПЗ, лімфатичних вузлів (ЛВ) гепатопанкреатобілярної зони, а також визнання оптимальних об'ємів видалення ЛВ (лімфаденектомії) під час радикальних операцій [7]. На сьогодні однією з найпопулярніших є японська класифікація ЛВ, яка витримала вже 7 видань і має найбільше застосування у світі [8, 9]. Але досить багато хірургів–практиків та науковців, які оперують хворих із раком ПЗ, вказують на труднощі у повсякденному використанні даної класифікації, пов'язані з громіздким та важким трактуванням тих чи інших груп ЛВ, що не сприяє консолідації наукових розробок та їх впровадженню [10]. Це у свою чергу унеможливує проведення мультицентрових рандомізованих досліджень щодо доцільності виконання лімфаденектомії різних об'ємів при раку ПЗ, що свідчить про актуальність пошуку більш простих класифікацій ЛВ. У переважній більшості існуючих класифікацій за об'ємом лімфаденектомію визначають як стандартну, радикальну та розширену радикальну. Але такий поділ, з одного боку, не передбачає персоналізованого підходу до хворого, не запобігає видаленню великої кількості неуражених пухлинними клітинами ЛВ, а з іншого боку, обмеження лімфаденектомії стандартним об'ємом призводить до залишення в операційному полі ЛВ, уражених пухлинними клітинами, які візуально визначають як неушкоджені. Саме тому виконання динамічної персоналізованої лімфаденектомії, на нашу думку, може покращити результати лікування як у найближчому, так і у віддаленому післяопераційних періодах.

Мета дослідження: покращити результати лікування раку підшлункової залози шляхом модифікації об'ємів лімфаденектомії та використання мультидисциплінарного підходу.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження включили 16 пацієнтів з помірно диференційованою (G2) аденокарциномою головки ПЗ, які перебували на лікуванні у відділенні хірургії підшлунко-

Стадіювання захворювання згідно з 7-ю редакцією Японських рекомендацій щодо лікування раку підшлункової залози

Стадія	M0				M1
	N0	N1	N2	N3	
T1a	I	II	III	IVa	IVb
T1b	II	II	III	IVa	
T2	III	III	IVa	IVb	
T3	IVa	IVa	IVb	IVb	

вої залози, лапароскопічної та реконструктивної хірургії жовчовивідних проток Інституту з 2015 по 2019 р. З метою максимальної стандартизації були відібрані пацієнти з II стадією захворювання. Для стадіювання використали 7-му редакцію Японських рекомендацій щодо лікування раку підшлункової залози – 7 Edition of General Rules for the Study of Pancreatic Cancer by Japan Pancreas Society (див. таблицю).

Хворих розподілили на дві групи – основну та порівняльну, по 8 хворих у кожній групі. Чоловіків було 10, жінок – 6. Середній вік пацієнтів становив 62,4 року. Всім пацієнтам виконали панкреатодуоденальну резекцію як основний метод радикального лікування. В основній групі пацієнтам застосували динамічну персоналізовану інтраопераційну лімфаденектомію за розробленою нами схемою, у порівняльній групі – лімфаденектомію згідно з затвердженими об'ємами, тобто стандартну. Лімфаденектомію виконували як на етапі мобілізації панкреатодуоденального комплексу, так і після його видалення перед реконструктивним етапом. Для видалення ЛВ та навколишніх тканин у всіх спостереженнях використовували вітчизняну електрозварювальну установку «Патонмед». Усі хворі в післяопераційному періоді отримали хіміотерапевтичне лікування за схемою гемцитабін в комбінації з 5-фторурацилом.

Якщо пухлина локалізувалась у головці ПЗ, першими видаляли групи ЛВ у проксимальному напрямку: 8a – ЛВ спереду печінкової артерії; 12a2 – нижні ЛВ печінкової артерії; 12b2 – нижні ЛВ загальної жовчної протоки; 12p2 – нижні ЛВ ворітної печінкової вени; 12c – ЛВ навколо міхурової протоки.

Препарати, відповідно промарковані, направляли на гістологічне експрес–дослідження. Якщо видалені ЛВ були не уражені, лімфаденектомію в даному напрямку припиняли, а якщо вони були уражені, то видаляли такі групи ЛВ:

8p – ЛВ позаду печінкової артерії; 12h – ЛВ воріт печінки; 12a1 – верхні ЛВ печінкової артерії; 12b1 – верхні ЛВ загальної печінкової протоки; 12p1 – верхні ЛВ ворітної печінкової вени.

У дистальному напрямку першими видаляли такі групи ЛВ: 14a – ЛВ безпосередньо біля вустя верхньої брижової артерії; 14V – ЛВ навколо верхньої брижової вени.

Якщо за даними гістологічного експрес–дослідження видалені ЛВ були не уражені, лімфаденектомію в цьому напрямку зупиняли, а якщо виявляли ознаки пухлинно-

го ураження, то видаляли такі групи ЛВ: 14b – ЛВ біля вустя нижньої панкреатодуоденальної артерії; 14c – ЛВ біля вустя середньої ободової артерії; 14d – ЛВ біля вустя верхніх тонкокишкових артерій.

Операцію закінчували дренажуванням, для чого встановлювали дренажі типу «Редон» 8.0 у правому та лівому підбер'ях, які підводили до зони операції, тобто до пухлинного ложа, де була виконана лімфаденектомія. В середньому видаляли 13 – 16 ЛВ. Результати оцінювали за такими показниками: наявність лімфореї, її інтенсивність (об'єм лімфи, виділеної за добу) та тривалість, частота інших ускладнень, тривалість безрецидивного періоду.

Результати

Середня тривалість операцій в обох групах становила (347 ± 48) хв, етапу лімфаденектомії – (42 ± 12) хв в основній групі та (31 ± 9) хв у порівняльній групі. Середній об'єм крововтрати становив (342 ± 272) мл, причому в обох групах об'єм крововтрати був приблизно однаковий. Середня тривалість госпіталізації становила ($8,2 \pm 4,3$) доби, загальна частота післяопераційних ускладнень – 24,3% в обох групах. Серед основних ускладнень спостерігали гастростаз (у 4 пацієнтів), неспроможність швів панкреато-єюноанастомоза (у 3), нагноєння післяопераційної рани (у 3), неспроможність швів гепатикоєюноанастомоза (у 1), арозивну кровотечу з кукси панкреатодуоденальної артерії (у 1), післяопераційну діарею різного ступеня (у 4). Релапаротомію виконали в одному спостереженні. Після операції ніхто з пацієнтів не помер.

Більш детально оцінювали наслідки, пов'язані саме з лімфаденектомією. Зокрема, в основній групі клінічно значущу лімфорею, тобто виділення по дренажах більше 100 мл лімфи на добу, спостерігали у 3 пацієнтів, у 2 із них така лімфорея тривала 4 доби, у 1 – 8 діб. Максимальне виділення лімфи за добу в об'ємі 850 мл спостерігали у 1 хворого. У 2 інших хворих у середньому за добу виділялось по 350 мл лімфи. У 2 пацієнтів дренажі видалили на 5-ту добу, у 1 – на 9-ту добу. У порівняльній групі клінічно значуще виділення лімфи по дренажах спостерігали у 5 хворих: у 3 воно тривало 4 доби, у 1 – 7 діб, ще у 1 – 11 діб. Виділення лімфи за добу в максимальному об'ємі 950 мл спостерігали у 1 хворого. У 4 хворих у середньому за добу виділялось по 450 мл лімфи. У 3 пацієнтів дренажі видалили на 5-ту добу, у 1 – на 8-му, ще у 1 – на 12-ту добу.

В основній групі в середньому було видалено 9 ± 2 ЛВ, у порівняльній – 13 ± 2 ЛВ. Звертала на себе увагу кількість уражених пухлинними клітинами ЛВ в обох групах. Зокрема, в основній групі кількість уражених ЛВ становила в середньому 7 ± 1 (77,7%), у порівняльній групі – 9 ± 2 (60%).

Ще одним ускладненням, пов'язаним з лімфаденектомією, була клінічно значуща післяопераційна діарея, яку спричиняє масивна травма нервових волокон, розміщених у зоні правого краю верхньої брижової артерії, тобто в проекції 14-ї групи ЛВ. Таке ускладнення спостерігали у 4 хворих, причому у 3 хворих порівняльної групи

і лише у 1 хворого основної групи. Варто наголосити, що із 3 пацієнтів порівняльної групи лише у 1 (33,3%) видалені ЛВ 14-ї групи були уражені, а в основній групі видалені ЛВ даної групи у єдиного хворого мали ознаки пухлинного ураження.

Тривалість безрецидивного періоду в основній групі становила ($18 \pm 2,3$) міс, у порівняльній групі – ($13 \pm 1,5$) міс. Два роки прожили 12 (75%) із 16 пацієнтів. В основній групі помер 1 хворий, у порівняльній – 3 хворих. Дворічна виживаність в основній групі становила 87,5%, у порівняльній – 62,5%.

Обговорення

Рак ПЗ є одним із найагресивніших злоякісних новоутворень черевної порожнини. Пізня діагностика, раннє метастазування, важка доступність органа для діагностичних і лікувальних маніпуляцій, низька обізнаність щодо захворювання не лише пацієнтів, а й переважної більшості медичних спеціалістів загальної практики – всі ці фактори призводять до високої та ранньої смертності від цього захворювання. У переважній більшості робіт на дану тему протягом останнього десятиліття вказується на важливість мультидисциплінарного підходу, оскільки лікування раку ПЗ не обмежується якимось одним етапом. Але вдосконалення окремих етапів лікування, зокрема техніки хірургічних операцій, обґрунтування доцільності видалення певної кількості ЛВ, пошуки оптимальних об'ємів лімфаденектомії можуть у комплексі покращити результати лікування таких пацієнтів. Після видалення ЛВ разом з панкреатодуоденальним комплексом збільшувались як тривалість безрецидивного періоду, так і п'ятирічна виживаність. Але впровадження великих за об'ємом лімфодисекцій супроводжувалось рядом суттєвих ускладнень, таких як лімфорея, післяопераційна діарея тощо. Саме тому виникла потреба в напрацюванні методики, яка б уможливила видалення лише уражених ЛВ, тобто за чіткими показаннями. Адже видалення неуражених лімфатичних колекторів призводить до зниження загальної опірності організму раковому захворюванню і прискорення метастазування пухлинних клітин уже в ЛВ другого порядку. З іншого боку, залишення в операційному полі уражених ЛВ означає, що резекція виконана в об'ємі R1, і тоді операцію вже не вважають радикальною, а показники ефективності такого лікування набагато нижчі.

На наш погляд, саме динамічна лімфаденектомія як складова мультидисциплінарного підходу дає можливість видалити максимальну кількість уражених ЛВ та залишити максимальну кількість здорових лімфатичних колекторів, здатних принаймні на деякий час забезпечити можливість організму протистояти лімфогенному метастазуванню.

Не останнє значення має частота та тяжкість ускладнень в найближчому післяопераційному періоді, таких як лімфорея, діарея, післяопераційний больовий синдром тощо. У разі використання на етапі лімфодисекції вітчизняної технології зварювання живих м'яких тканин за допомогою установки «Патонмед» значно знижуються прояви

лімфореї, але й залишення неуражених ЛВ також сприяє зниженню як частоти такого ускладнення, так і його інтенсивності. В літературі дискутується питання щодо необхідної мінімальної кількості видалених ЛВ, що, на нашу думку, не зовсім коректно, адже основною метою має бути видалення лише уражених ЛВ. Саме тому стандартизовані різноманітними класифікаціями об'єми лімфодисекції не можна вважати оптимальними, адже такі підходи не відповідають поняттю персоналізованого лікування. В залежності від локалізації та поширеності пухлини за наявності однакової стадії захворювання у різних хворих можуть бути уражені абсолютно різні ЛВ, які часто взагалі не включені в стандартні об'єми. З іншого боку, в тому напрямку, в якому пухлина має мінімальний розвиток, видаляють зовсім не уражені лімфатичні колектори, оскільки це вказано в необхідних стандартних об'ємах та рекомендаціях щодо кількості видалених ЛВ.

У нашому дослідженні на прикладі двох порівнянних груп доведено, що синхронна робота хірургів та патоморфологів може забезпечити максимально ефективний підхід на етапі лімфаденектомії. Так, частота та тяжкість післяопераційних ускладнень в основній групі були значно нижчі, кількість видалених уражених ЛВ більша, а видалених інтактних ЛВ – менша, що забезпечило кращі результати щодо тривалості безрецидивного періоду та дворічної виживаності. Цілком очевидно, що кращі віддалені результати не можна пов'язувати лише із запропонованим нами способом видалення ЛВ, але безсумнівно в комплексному лікуванні дана методика має значення поряд із вчасною та персоналізованою хіміотерапією, призначеною відповідно до даних чутливості на всіх етапах лікування, своєчасністю та правильністю хірургічного лікування тощо. Очевидно, що потрібні подальші наукові дослідження за всіма можливими напрямками, в тому числі і щодо оптимальних видів та об'ємів видалених ЛВ. І незалежно, що подальше покращення результатів лікування раку ПЗ можливе виключно шляхом застосування мультидисциплінарного підходу, в тому числі під час наукових досліджень патогенезу, профілактики та способів лікування даного захворювання.

Висновки

1. Динамічна персоналізована лімфаденектомія дає змогу знизити частоту пов'язаних з видаленням ЛВ ускладнень, збільшити ефективність даного етапу операції шляхом збільшення кількості видалених уражених ЛВ та продовжити тривалість безрецидивного періоду після панкреатодуоденальної резекції з приводу аденокарциноми G2.

2. Лише застосовуючи мультидисциплінарний підхід із залученням у лікувально-діагностичний процес усіх спеціалістів, таких як радіологи, патоморфологи, хіміотерапевти, хірурги та анестезіологи, можна досягти персоналізованого лікування та виконати динамічну лімфаденектомію в кожному конкретному спостереженні.

3. Для подальшого узагальнення результатів та формування статистично достовірних висновків необхідні до-

даткові дослідження в цьому напрямку та об'єднання зусиль провідних центрів з метою більш детального вивчення ефективності та доцільності як лімфаденектомії, так і інших етапів комбінованого лікування хворих із раком ПЗ.

Підтвердження

Фінансування. Власним коштом.

Інформація про внесок кожного учасника. Внесок кожного автора в цю роботу однаковий.

Інформація про конфлікт інтересів. Автори декларують, що вони не мають конфлікту інтересів.

Згода на публікацію. Всі автори прочитали і схвалили остаточний варіант рукопису та дали згоду на його публікацію.

References

1. Lee H, Heo JS, Choi SH, Choi DW. Extended versus peripancreatic lymph node dissection for the treatment of left-sided pancreatic cancer. *Ann Surg Treat Res.* 2017;92(6):411–8. doi: 10.4174/ast.2017.92.6.411.
2. Jang JY, Kang MJ, Kim SW. Reply to «Different Ideas of Nodal Grouping in Standard and Extended Lymphadenectomy During Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Head Cancer». *Ann Surg.* 2017;265(6):74–5. doi: 10.1097/SLA.0000000000001308.
3. Paiella S, Butturini G, Bassi C. Different Ideas of Nodal Grouping in Standard and Extended Lymphadenectomy During Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Head Cancer. *Ann Surg.* 2017;265(6):73–4. doi: 10.1097/SLA.0000000000001232.
4. Dhayat SA, Mirgorod P, Lenschow C, Senninger N, Anthoni C, Vowinkel T. Challenges in pancreatic adenocarcinoma surgery – National survey and current practice guidelines. *PLoS One.* 2017;12(3):e0173374. doi: 10.1371/journal.pone.0173374.e.
5. Tarantino I, Warschkow R, Hackert T, Schmied BM, Büchler MW, Strobel O, et al. Staging of pancreatic cancer based on the number of positive lymph nodes. *Br J Surg.* 2017;104(5):608–18. doi: 10.1002/bjs.10472.
6. Kang MJ, Jang JY, Kim SW. Surgical resection of pancreatic head cancer: What is the optimal extent of surgery? *Cancer Lett.* 2016;382(2):259–65. doi: 10.1016/j.canlet.2016.01.042.
7. Conrad C, Kutlu OC, Dasari A, Chan JA, Vauthey JN, Adams DB, et al. Prognostic Value of Lymph Node Status and Extend of Lymphadenectomy in Pancreatic Neuroendocrine Tumors Confined To and Extending Beyond the Pancreas. *J Gastrointest Surg.* 2016;20(12):1966–74. doi: 10.1007/s11605-016-3243-7/
8. Sierzega M, Bobrzyński Ł, Matyja A, Kulig J, World J. Factors predicting lymph node yield in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for malignancy. *Surg Oncol.* 2016 Sep 20;14(1):248. doi: 10.1186/s12957-016-1005-3.
9. Åkerberg D, Ansari D, Andersson R, World J. Re-evaluation of classical prognostic factor sinresectable ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Gastroenterol.* 2016;22(28):6424–33. doi: 10.3748/wjg.v22.i28.6424.
10. Hafeez Bhatti AB, Dar FS, Sahaab E, Khan NY, Zia H, Rana A, et al. Survival advantage with paraaortic lymphadenectomy in periampullary cancer: A retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2016;31:58–62. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.05.069.

Надійшла 12.05.19