

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СООТНОШЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА: АНАЛИЗ ОДНОГО ЦЕНТРА

^{1,2}Н.П. Беляк, ^{1,3}С.И. Кутукова, ²Н.В. Смирнова, ^{1,2}А.В. Андросова, ²Е.А. Мгарь, ²А.А. Варанкина, ²Л.А. Ксанаева, ^{1,2}Р.В. Орлова, ²Ю.В. Пелитась

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Классификация по системе TNM является основной системой стадирования рака желудка (РЖ) и инструментом оценки прогноза для выживаемости пациентов. Неoadъювантная химиотерапия (НАХТ) является стандартным вариантом комплексного лечения местнораспространенного рака желудка, однако клиническая оценка резидуальной опухоли имеет некоторые недостатки. Критерий для выбора группы больных, которым интенсификация адъювантной терапии особенно необходима, окончательно не ясен. Соотношение лимфатических узлов (LNR), определяемое как соотношение между метастатическими лимфатическими узлами и общим количеством удаленных лимфатических узлов, умноженное на 100, в послеоперационном материале, может использоваться независимо от типа лимфаденэктомии и считаться важным прогностическим фактором.

Цель. Оценка связи между соотношением метастатических регионарных лимфатических узлов при местнораспространенном раке желудка LNR и выживаемостью у пациентов, перенесших периоперационную терапию и радикальную операцию по поводу РЖ.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 210 пациентов с верифицированным местнораспространенным раком желудка, получавших лечение и наблюдение в СПб ГБУЗ ГКОД в период с 2020 по настоящее время.

В исследуемой когорте больных было 117 (55,7%) женщин и 93 мужчины (44,3%) в возрасте от 28 лет до 81 года, медиана возраста составила 64,0 года [58,0–70,0].

Результаты. У большинства пациентов ($p < 0,00001$) первично было поражено тело желудка — 128 (61,0%), у 52 (24,8%) пациентов первичная опухоль локализовалась в выходном отделе желудка, у 30 (14,3%) — в кардиальном отделе.

При проведении морфологического исследования у 171 (81,4%) была верифицирована аденокарцинома, что значимо ($p < 0,00001$) превышало частоту выявления перстневидно-клеточного рака, который был выявлен у 38 (18,1) пациентов, и муцинозного рака — у 1 (0,5%). У 99 (46,1%) пациентов опухоль имела низкую дифференцировку (Grade 3; $p < 0,00001$), у 49 (23,3%) — умеренную, у 42 (20,0%), у 20 (9,5%) — степень дифференцировки опухоли определена не была. При проведении ИГХ-исследования только у 29 (13,9%) пациентов была выявлена гиперэкспрессия HER2 ($p < 0,00001$).

При первичном стадировании у большинства пациентов дискриптор T соответствовал cT3 — 134 (63,8%) ($p < 0,00001$), cT1 был определен у 2 (1,0%) пациентов, cT2 — у 24 (11,4%), cT4a — у 47 (22,4%) и cT4b — у 3 (1,4%) пациентов. Поражение регионарных лимфоузлов клинически отсутствовало (cN0) у большинства больных 107 (51,0%) ($p = 0,0016$), cN1 было выявлено у 75 (35,7%) пациентов, cN2 — у 12 (5,7%), cN3 — у 9 (4,3%). Поражение регионарных лимфоузлов при первичном стадировании было не определено (cNx) у 7 (3,3%) пациентов.

Все пациенты получали НАХТ: 125 (59,4%) пациентов получали НАХТ в режиме FLOT, 85 (40,5%) — в режиме FOLFOX ($p = 0,0001$). Количество циклов НАХТ варьировало от 1 до 9, медиана количества циклов НАХТ составила 4 [4–4].

После НАХТ всем пациентам было проведено хирургическое вмешательство с последующей морфологической оценкой лечебного патоморфоза опухоли по Mandard и рестадированием. Полный лечебный патоморфоз (TRG1) зарегистрирован в 19 (9,1%) образцах, TRG2 — в 32 (15,3%), TRG3 — в 62 (29,7%), TRG4 — в 80 (38,8%) и TRG5 — в 16 (7,7%) образцах; у значимого числа пациентов даже после проведенной НАХТ опухолевые элементы преобладали над фиброзными ($p < 0,00001$) или оставалось большое количество сохраненных опухолевых клеток на фоне преобладания фиброза ($p = 0,0004$).

При рестадировании процесса по результатам морфологического исследования урТ3 было выявлено у 88 (41,9%) пациентов, что значимо превышало остальные варианты дискриптора урТ: урТis было выявлено у 19 (9,0%) пациентов, урТ1 — у 26 (12,4%), урТ2 — у 49 (23,3%), урТ4a — у 17 (8,1%) и урТ4b — у 11 (5,2%) пациентов. После проведенной НАХТ произошло значимое снижение индекса дискриптора «Т» — $p < 0,001$. Поражение регионарных лимфоузлов — дискриптор «N» — после проведенной НАХТ также значимо снизился — $p = 0,039$. У большинства больных поражения регионарных лимфоузлов выявлено не было (урN0) — 110 (52,4%), урN1 было выявлено у 46 (21,9%) пациентов, урN2 — у 31 (14,8%), cN3a — у 22 (10,5%), cN3b — у 1 (0,5%) пациента. По результатам рестадирования нами было зарегистрировано значимое снижение стадии заболевания (down staging): у 116 (55,2%) down staging произошел ($p = 0,0331$), у 94 (44,8%) пациентов — нет.

С целью выявления факторов, увеличивающих риск прогрессирования заболевания, нами была произведена оценка состояния регионарных лимфоузлов по данным морфологического исследования: оценены количество исследованных лимфоузлов, количество пораженных лимфоузлов и рассчитано отношение пораженных к исследованным лимфоузлам, умноженное на 100, — индекс LNR. Количество исследованных лимфоузлов варьировало от 1 до 61, медиана исследованных лимфоузлов составила 24 [19–30]. Количество пораженных лимфоузлов варьировало от 0 до 20, медиана составила 0 [0–2]. Индекс LNR варьировал 0 до 300, медиана составила 0 [0–10,7].

Далее с помощью ROC-анализа и индекса Yoden было определено оптимальное пороговое значение (cut-off) индекса LNR, оказывающее значимое влияние на ВБП больных — данный показатель составил $> 7,14$, дискриптора. урТ > 1 и дискриптора урN > 1 .

С помощью процедуры Каплана–Майера произведена оценка влияния уровня LNR на показатели ВБП и ОВ у пациентов с местнораспространенным раком желудка, получивших НАХТ. Медиана ВБП пациентов, индекс LNR у которых превышал 7,14, составила 13,0 месяцев (95% ДИ 10,0–24,0), что было значимо меньше медианы ВБП у тех пациентов, значение LNR у которых не превышало порогового значения 7,14 и на момент среза данных не достигнута ($p < 0,0001$; ОР 0,09 (95% ДИ 0,05–0,18)). Медиана ОВ у пациентов, индекс LNR у которых не превышал пороговое значение на момент среза данных, также не достигнута и значимо превышает медиану ОВ в группе больных, индекс LNR у которых превышает значение 7,14, где она составила 48,0 месяцев (36,0–50,0) ($p < 0,00001$; ОР 0,11; 95% ДИ 0,04–0,32).

При проведении многофакторного анализа с помощью оценки пропорциональных рисков Кокса была получена значимая ($p = 0,0082$) модель, а факторами негативного прогноза, увеличивающими риск прогрессирования у пациентов с местнораспространенным раком желудка, явились урТ2–3 ($p = 0,0488$), урN2–3 ($p = 0,0220$) и уровень LNR $> 7,14$ ($p = 0,0059$).

Заключение. Наше исследование показало, что высокий индекс LNR ($> 7,14$) был значимо связан с ухудшением безрецидивной и общей выживаемости у пациентов, перенесших периперационную химиотерапию и радикальную гастрэктомию. Соотношения метастатических регионарных лимфатических узлов (LNR) можно использовать в качестве независимого прогностического фактора у пациентов с резектабельным РЖ.