

Динамічна лімфаденектомія як складова мультидисциплінарного підходу під час оперативних втручань у хворих на рак підшлункової залози.

*Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О.Шалімова
НАМН України.*

*Відділ хірургії підшлункової залози, лапароскопічної та реконструктивної
хірургії жовчовивідних проток.*

Усенко О.Ю., Ничитайло М.Ю., Загрійчук М.С., Кропельницький В.В.,
Клочкова Н.Є. Романів Я.В., Підпригора О.О.,

Скрипка Д.М.

Реферат

Мета. Покращити результати лікування хворих на рак підшлункової залози шляхом модифікації об'ємів лімфаденектомії та використанням мультидисциплінарного підходу.

Матеріали і методи. Включено 16 пацієнтів з помірно диференційованою (G 2) аденокарциномою головки підшлункової залози з II стадією хвороби. Хворі були розподілені на дві групи по 8 в кожній. Всім виконана панкреатодуоденальна резекція. Всі в післяопераційному періоді отримали гемцитабін в комбінації з 5 фторурацилом. В основній групі проводилась динамічна персоналізована інтраопераційна лімфаденектомія за розробленою нами схемою, в групі порівняння лімфаденектомія виконана згідно з затвердженими об'ємами, тобто стандартна. Чоловіків було 10, жінок 8, середній вік склав 62,4 роки.

Результати. Середня тривалість операції 347 ± 48 хвилин. Тривалість лімфаденектомії в основній групі склала 42 ± 12 хвилин, в групі порівняння 31 ± 9 хвилин. Середня крововтрата 342 ± 272 мл, Середня тривалість

госпіталізації $8,2 \pm 4,3$ доби. Частота післяопераційних ускладнень в загальному склала 24,3% для обох груп. Летальних випадків 0.

В основній групі з 8 хворих клінічно значиму лімфорею, відмітили в 3 пацієнтів, в групі порівняння з 8 пацієнтів клінічно в 5. В основній групі середня кількість видалених вузлів склала 9 ± 2 , а в групі порівняння 13 ± 2 . В основній групі кількість вражених вузлів склала 7 ± 1 (77,7%). В групі порівняння 9 ± 2 (60%). Післяопераційна діарея в 4 випадках, 3 хворих з групи порівняння, і один з основної групи. Тривалість безрецидивного періоду в основній групі $18 \pm 2,3$ місяці, в групі порівняння $13 \pm 1,5$ місяці. Двохрічний період прожили 12 з 16 пацієнтів, що склало 75%, в основній групі помер один хворий, в групі порівняння 3 пацієнта. По групах 2х річна виживаємість склала 87,5% і 62,5% відповідно.

Висновки. Динамічна лімфаденектомія з використанням мультидисциплінарного підходу зменшує кількість видалених не вражених пухлиною лімфатичних вузлів, збільшує кількість видалених достовірно вражених лімфовузлів, зменшує частоту післяопераційних ускладнень та продовжує тривалість безрецидивного періоду.

Ключові слова: рак підшлункової залози, аденокарцинома підшлункової залози, панкреато-дуоденальна резекція, операція Віпла, лімфаденектомія, лімфодисекція.

Dynamic lymphadenectomy during surgical interventions in patients with pancreatic cancer.

National Institute of Surgery and Transplantology O.O.Shalimova NAMS of Ukraine.

Department of pancreatic surgery, laparoscopic and reconstructive surgery of bile ducts.

Usenko O.Y., Nichiatlo M.U., Zagriychuk MS, Kropelnyckiy V.V.,
Klochkova N.Y., Romaniv Ya.V., Podoprigora O.O., Skrypka D.M.

Abstract

Objective. Improve the results of treatment for patients with pancreatic cancer by modifying volumes of lymphadenectomy using a multidisciplinary approach.

Materials and methods. 16 patients with G 2 adenocarcinoma of the pancreas head with II stage of the disease were included. The patients were divided into two groups of 8 each. A pancreatoduodenal resection was performed for all. All in the postoperative period received gemcitabine in combination with 5 fluorouracil. In the main group, a dynamic personalized intraoperative lymphadenectomy was performed according to the scheme developed by us, in the comparison group lymphadenectomy performed according to the approved volumes, that is standard. Men were 10, women 8, the average age was 62.4 years.

Results. The average duration of surgery is 347 ± 48 minutes. The duration of lymphadenectomy in the main group was 42 ± 12 minutes, in the comparison group 31 ± 9 minutes. Average blood loss 342 ± 272 ml, Average duration of hospitalization 8.2 ± 4.3 days. The frequency of postoperative complications in general was 24.3% for both groups. Fatal cases 0.

In the main group of 8 patients, clinically significant lymphorrhea was noted in 3 patients, in a comparison group of 8 patients clinically in 5. In the main group, the average number of removed nodes was 9 ± 2 and in the comparison group 13 ± 2 . In the main group, the number of affected sites was 7 ± 1 (77.7%). In the comparison group 9 ± 2 (60%). Postoperative diarrhea in 4 cases, 3 patients from the comparison group, and one of the main group. The duration of the non-recurrent period in the main group is 18 ± 2.3 months, in the comparison group 13 ± 1.5 months. The biennial period was lived in 12 out of 16 patients, which was 75%, in the main group one patient died, in a comparison group of 3 patients. In groups, the 2-year survival rate was 87.5% and 62.5% respectively.

Conclusion. Dynamic lymphadenectomy using a multidisciplinary approach reduces the number of removed lymph nodes that are not affected by the tumor, increases the number of severely damaged lymph nodes, reduces the frequency of postoperative complications, and increase the duration of the recurrent free period.

Key words: pancreatic cancer, pancreatic adenocarcinoma, pancreatoduodenal resection, Whipple procedure, lymphadenectomy, lymph node dissection.

Вступ. Злоякісні новоутворення підшлункової залози на сьогодні становлять серйозну проблему як для лікарів-онкологів, так і для хірургів [1]. Частота захворювань на злоякісні новоутворення підшлункової залози становить 5 – 12 випадків на 100 тисяч населення, з незначною тенденцією до збільшення [2]. Сьогодні всіма науковцями, задіяними в лікуванні та дослідженні результатів лікування раку підшлункової залози визнається теза про те, що максимальний лікувальний ефект можна досягти лише комбінацією хірургічних методик з післяопераційною (адьювантною) хіміотерапією [3]. Хоча останнім часом велика увага приділяється передопераційній (неoadьювантній) хіміотерапії, а також іншим видам лікування [4]. Тому дослідження методів лікування раку підшлункової залози продовжуються у всіх напрямках, хоча результати лікування ще далекі до задовільних, а 3- та 5-тирічна виживаемість рідко перевищує 10 – 12% [5]. Саме тому пошуки альтернативних лікувальних методик та вдосконалення вже існуючих має вирішальне значення для покращення результатів лікування пацієнтів, хворих на рак підшлункової залози [6]. Одним з таких напрямків на сьогодні залишається дослідження лімфогенного метастазування ракових клітин підшлункової залози, лімфатичних вузлів гепатопанкреатобіліарної зони, а також вивчення оптимальних об'ємів видалення лімфатичних вузлів (лімфаденектомії) при радикальних операціях [7]. На сьогодні однією з найпопулярніших методик вивчення, стадіювання та класифікації лімфовузлів є японська класифікація, яка пройшла вже 7 видань

і є найбільш вживаною в світі [8]. Але досить багато практикуючих хірургів та науковців, які оперують пацієнтів, хворих на рак підшлункової залози, відмічають труднощі у повсякденному використанні даних методик та класифікацій, а громіздкість та важкість в трактуванні тих чи інших груп лімфовузлів не сприяє консолідації наукових розробок та впроваджень. Це в свою чергу унеможливорює проведення мультицентрових рандомізованих досліджень щодо доцільності виконання різних об'ємів лімфаденектомії при раку підшлункової залози, що свідчить про актуальність пошуку більш простих схем класифікації лімфовузлів, зручних для повсякденного використання. На сьогодні об'єми лімфаденектомії в переважній більшості класифікацій стандартизовані та поділяються на стандартну, радикальну та розширену радикальну. Але такий поділ виключає персоналізований підхід до хворого, призводить до видалення великої кількості не вражених пухлинними клітинами лімфатичних вузлів. З іншого боку, обмеження лімфаденектомії стандартним об'ємом призводить до залишення в операційному полі тих лімфатичних вузлів, які вражені пухлинними клітинами, але візуально залишаються не ушкодженими. Саме тому виконання динамічної персоналізованої лімфаденектомії, на нашу думку, може покращити результати лікування як в найближчому, так і у віддаленому післяопераційному періоді.

Матеріали і методи дослідження. В дослідження було включено 16 пацієнтів з помірно диференційованою (G 2) аденокарциномою головки підшлункової залози, які лікувались у відділі хірургії підшлункової залози, лапароскопічної та реконструктивної хірургії жовчовивідних проток НІХТ ім. О.О. Шалімова в період з 2015 по 2019 роки. Для максимальної стандартизації були відібрані пацієнти з II стадією захворювання. Стадіювання проводилось згідно 7 редакції Японських рекомендацій лікування раку підшлункової залози – ***7 Edition of General Rules for the Study of Pancreatic Cancer by Japan Pancreas Society*** (таблиця 1).

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

Хворі були розподілені на дві рівнозначні групи по 8 в кожній з них. Всім пацієнтам була виконана панкреатодуоденальна резекція як основний метод радикального лікування. Всі хворі в післяопераційному періоді отримали хіміотерапевтичне лікування за схемою гемцитабін в комбінації з 5 фторурацилом. В основній групі пацієнтам проводилась динамічна персоналізована інтраопераційна лімфаденектомія за розробленою нами схемою, в групі порівняння лімфаденектомія виконана згідно з затвердженими об'ємами, тобто стандартна. Чоловіків було 10, жінок 8, середній вік склав 62,4 роки. Лімфаденектомія виконувалась як на етапі мобілізації панкреато-дуоденального комплексу, так і після його видалення перед реконструктивним етапом. Для видалення лімфовузлів та оточуючих тканин у всіх випадках використовували вітчизняну електрозварювальну установку «Патонмед».

При локалізації пухлини в головці першими видаляли групи:

В проксимальному напрямку:

8a – спереду від печінкової артерії

12a2 – нижні лімфовузли печінкової артерії

12b2 – нижні лімфовузли загального жовчного протоку

12p2 – нижні лімфовузли ворітної вени

12c – навколо міхурової протоки

Препарати відповідно промарковані відправляли на експрес гістологію. Якщо лімфовузли були не вражені, то лімфаденектомію в даному напрямку

припиняли. Якщо були вражені, то видаляли лімфовузли, які знаходяться далі, тобто:

8p – позаду від печінкової артерії

12h – ворота печінки

12a1 – верхні лімфовузли печінкової артерії

12b1 – верхні лімфовузли загальної печінкової протоки

12p1 – верхні лімфовузли ворітної вени

В дистальному напрямку першими видаляли наступні групи:

14a – безпосередньо біля устя верхньої брижової артерії

14V – навколо верхньої брижової вени

Якщо за даними експрес гістологічного дослідження вузли були не вражені, то зупинялись. Якщо були ознаки пухлинного враження, то видаляли наступні групи:

14b – біля устя нижньої панкреато-дуоденальної артерії

14c – біля устя середньої ободової артерії

14d – біля устя верхніх тонко кишкових артерій

Операцію закінчували дренажуванням, для чого встановлювали дренажі типу «Редон» 8.0 в правому та лівому підребер'ї, які підводили до зони операції, тобто до пухлинного ложа, де виконувалась лімфаденектомія. В середньому видаляли 13 – 16 лімфовузлів. Результати оцінювали за такими показниками, як наявність лімфореї, її інтенсивність (об'єм лімфи за добу) та тривалість, частота інших ускладнень, тривалість безрецидивного періоду.

Результати. Середня тривалість операції в обох групах склала 347 ± 48 хвилин. Тривалість етапу лімфаденектомії в основній групі склала 42 ± 12 хвилин, в групі порівняння 31 ± 9 хвилин. Середня крововтрата 342 ± 272 мл, при чому в обох групах вона була приблизно однаковою. Середня тривалість госпіталізації $8,2 \pm 4,3$ доби. Частота післяопераційних ускладнень в загальному склала 24,3% для обох груп. Серед основних ускладнень

відмічали гастростаз (4 пацієнтів), неспроможність панкреато-єюноанастомозу (3 хворих), нагноєння післяопераційної рани – 3 хворих, неспроможність гепатикоєюно-анастомозу – 1 випадок, арозивна кровотеча з культі панкреато-дуоденальної артерії – 1 пацієнт, відповідно релапаротомія в одному випадку, післяопераційні діареї різного ступеню в 4 пацієнтів. Летальних випадків не спостерігали.

Більш детально оцінювали наслідки, пов'язані саме з лімфаденектомією. Зокрема, в основній групі з 8 хворих клінічно значиму лімфорею, тобто виділення по дренажах більше 100 мл/добу лімфи відмітили в 3 пацієнтів. Тривалість її в двох випадках склала 4 доби, а в 1 випадку 8 діб. Максимальний об'єм лімфи, який виділявся за добу склав 850 мл, що спостерігалось в одного хворого. В двох інших випадках середній добовий об'єм лімфи склав 350 мл. У двох пацієнтів дренажі були видалені на 5 добу, в одного на 9 день. В той же час в групі порівняння з 8 пацієнтів клінічно значиме підтікання лімфи по дренажу спостерігали в 5 хворих. Тривалість її в трьох випадках склала 4 доби, в 1 випадку 7 діб а в одному 11 діб. Максимальний об'єм лімфи, який виділявся за добу склав 950 мл, що спостерігалось в одного хворого. В чотирьох інших випадках середній добовий об'єм лімфи склав 450 мл. У трьох пацієнтів дренажі були видалені на 5 добу, в одного на 8 день та в одного на 12 добу.

Щодо кількості видалених лімфатичних вузлів, то в основній групі середня кількість склала 9 ± 2 вузла, а в групі порівняння 13 ± 2 вузла. Але звертає на себе увагу кількість вражених пухлинними клітинами вузлів в обох групах. Зокрема, в основній групі кількість вражених вузлів склала в середньому 7 ± 1 вузол, що склало 77,7%. В той же час в групі порівняння середня кількість вражених лімфатичних вузлів склала 9 ± 2 вузла, що в склало 60%. Ще одне ускладнення, пов'язане з лімфаденектомією, це клінічно значима післяопераційна діарея, яка виникає при масивній травмі нервових волокон, які розміщені в зоні правого краю верхньої брижової артерії, тобто в проекції

14 групи лімфовузлів. Таке ускладнення мало місце в 4 випадках, при чому 3 хворих були з групи порівняння, і лише один з основної групи. При цьому в групі порівняння з трьох пацієнтів лише в одному випадку видалені лімфовузли 14 групи були вражені, що склало 33,3%, в той час як в основній групі видалені лімфовузли даної групи в єдиного хворого були з ознаками пухлинного враження. Тривалість безрецидивного періоду в основній групі склала $18 \pm 2,3$ місяці, в той час як в групі порівняння $13 \pm 1,5$ місяці. Двохрічний період прожили 12 з 16 пацієнтів, що склало 75%, при цьому в основній групі помер один хворий, в той час як в групі порівняння 3 пацієнта. По групах 2х річна виживаємість склала 87,5% і 62,5% відповідно.

Обговорення. Рак підшлункової залози на сьогодні є одним із самих агресивних злоякісних новоутворень черевної порожнини. Пізня діагностика, раннє метастазування, важка доступність органа для діагностичних і лікувальних маніпуляцій, низька обізнаність не лише пацієнтів, але й переважної більшості медичних спеціалістів загальної практики – це ті фактори, які сприяють високій та ранній смертності від цього захворювання. Переважна більшість робіт за даною темою протягом останнього десятиліття вказують на важливість мультидисциплінарного підходу, так як лікування раку підшлункової залози не обмежується якимось одним етапом. Але вдосконалення окремих етапів лікування, зокрема техніки хірургічних операцій, обґрунтування доцільності видалення певної кількості лімфатичних вузлів, пошуки оптимальних об'ємів лімфаденектомії можуть в комплексі покращити результати лікування таких пацієнтів. Видалення лімфовузлів разом з панкреато-дуоденальним комплексом призвело до покращення тривалості як безрецидивного періоду, так і п'ятирічної виживаємісті. Але в результаті впровадження великих за об'ємом лімфодисекцій виникло ряд суттєвих ускладнень, таких як лімфорея, післяопераційна діарея, тощо. Саме тому виникла потреба в методиці, яка дала б можливість виділяти лише вражені лімфатичні вузли, тобто за чіткими показами. Адже видалення здорових лімфатичних колекторів знижує загальну опірність організму

протистояти раковому захворюванню і сприяє більш швидкому метастазуванню пухлинних клітин вже в лімфатичні вузли другого порядку. З іншого боку, залишення в операційному полі вражених лімфатичних вузлів призводить до виконання R1 резекцій, і такі операції вже не вважаються радикальними, а показники ефективності такого лікування набагато менші. На наш погляд, саме динамічна лімфаденектомія як складова мультидисциплінарного підходу дає можливість видалити максимальну кількість вражених лімфатичних вузлів та залишити максимальну кількість здорових лімфатичних колекторів, здатних принаймні на деякий час протистояти лімфогенному метастазуванню. Не останнє значення має частота та важкість ускладнень в найближчому післяопераційному періоді, таких як лімфо рея, діарея, післяопераційний больовий синдром та інші. Використання на етапі лімфодисекції вітчизняної технології зварювання живих м'яких тканин з допомогою установки «Патонмед» значно знижує прояви лімфореї, але й залишення не вражених вузлів також веде до зниження як частоти такого ускладнення, так і його інтенсивності. В літературі дискутується питання щодо необхідної мінімальної кількості видалених лімфовузлів, що на нашу думку не зовсім коректно, адже основною метою має бути видалення виключно вражених лімфатичних вузлів. Саме тому стандартизовані різноманітними класифікаціями об'єми лімфодисекції не можуть вважатись оптимальними, адже такі підходи не відповідають поняттю персоналізованого лікування. В залежності від локалізації та поширеності пухлини при однаковій стадії захворювання в різних хворих можуть бути вражені абсолютно різні лімфатичні вузли, які часто взагалі не включені в стандартні об'єми. З іншого боку, в тому напрямку, в якому пухлина має мінімальний розвиток видаляються зовсім не вражені лімфатичні колектори, так як це вказано в необхідних стандартних об'ємах та рекомендаціях щодо кількості видалених вузлів.

Наше дослідження на прикладі двох спів ставних груп довело, що синхронна робота хірургів та патоморфологів може забезпечити максимально

ефективний підхід на етапі лімфаденектомії. Так, частота та важкість післяопераційних ускладнень в основній групі значно нижча, кількість видалених вражених вузлів більша, а кількість видалених інтактних вузлів менша. Відповідно, кращі результати щодо тривалості безрецидивного періоду та 2х річної виживаємості. Цілком очевидно, що кращі віддалені результати не можна пов'язувати лише з запропонованим нами способом видалення лімфатичних вузлів, але без сумнівів в комплексному лікуванні дана методика має значення поряд із вчасною та персоналізованою хіміотерапією призначеною відповідно до аналізу чутливості на всіх етапах лікування, своєчасністю та правильністю хірургічного лікування, тощо. Очевидно, що потрібні подальші наукові дослідження по всіх можливих напрямках, в тому числі і щодо оптимальних видів та об'ємів видалених лімфатичних вузлів. І без сумніву, подальше покращення результатів лікування пацієнтів з раком підшлункової залози можливе виключно із застосуванням мультидисциплінарного підходу не лише в лікуванні, але й під час наукових досліджень патогенезу, профілактики та лікування раку підшлункової залози.

Висновки.

1. Динамічна персоналізована лімфаденектомія дозволяє знизити частоту пов'язаних з видаленням лімфовузлів ускладнень, збільшити ефективність даного етапу операції шляхом збільшення кількості видалених вражених лімфовузлів та продовжує тривалість безрецидивного періоду після ПДР з приводу аденокарциноми G 2.
2. Лише мультидисциплінарний підхід, із залученням в лікувально – діагностичний процес всіх спеціалістів, таких як радіологи, патоморфологи, хіміотерапевти, хірурги та анестезіологи, дає змогу досягти персоналізованого лікування та виконати динамічну лімфаденектомію в кожному конкретному випадку.\

3. Для подальшого узагальнення результатів та формування статистично достовірних висновків необхідні подальші 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 з раком підшлункової залози.

References.

1. Ann Surg Treat Res. 2017 Jun; 92(6):411-418. doi: 10.4174/astr.2017.92.6.411. Epub 2017 May 29. Extended versus peripancreatic lymph node dissection for the treatment of left-sided pancreatic cancer. Lee H1, Heo JS2, Choi SH2, Choi DW2.
2. Ann Surg. 2017 Jun; 265(6):E74-E75. doi: 10.1097/SLA.0000000000001308. Reply to "Different Ideas of Nodal Grouping in Standard and Extended Lymphadenectomy During Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Head Cancer". Jang JY1, Kang MJ, Kim SW.
3. Ann Surg. 2017 Jun;265(6):E73-E74. doi: 10.1097/SLA.0000000000001232. Different Ideas of Nodal Grouping in Standard and Extended Lymphadenectomy DuringPancreaticoduodenectomy for Pancreatic Head Cancer. Paiella S1, Butturini G, Bassi C.
4. PLo SOne. 2017 Mar 7;12(3):e0173374. doi: 10.1371/journal.pone.0173374. eCollection 2017. Challenges in pancreatic adenocarcinoma surgery – National survey and current practice guidelines. D hayat SA1, Mirgorod P1, Lenschow C1, Senninger N1, Anthoni C1, Vowinkel T1.
5. Br J Surg. 2017 Apr;104(5):608-618. doi: 10.1002/bjs.10472. Epub 2017 Feb 14. Staging of pancreatic cancer based on the number of positive lymph nodes. Tarantino I1, Warschkow R2,3, Hackert T1, Schmied BM3, Büchler MW1, Strobil O1, Ulrich A1.

6. Cancer Lett. 2016 Nov 28;382(2):259-265. doi: 10.1016/j.canlet.2016.01.042. Epub 2016 Jan 29. Surgical resection of pancreatic head cancer: What is the optimal extent of surgery? Kang MJ1, Jang JY1, Kim SW2.
7. J Gastrointest Surg. 2016 Dec;20(12):1966-1974. Epub 2016 Oct 6. Prognostic Value of Lymph Node Status and Extend of Lymphadenectomy in Pancreatic Neuroendocrine Tumors Confined To and Extending Beyond the Pancreas. Conrad C1, Kutlu OC2, Dasari A3, Chan JA4, Vauthey JN5, Adams DB2, Kim M5, Fleming JB5, Katz MH5, Lee JE5.
8. World J Surg Oncol. 2016 Sep 20;14(1):248. doi: 10.1186/s12957-016-1005-3. Factors predicting adequate lymph node yield in patients undergoing pancreatoduodenectomy for malignancy. Sierzega M1, Bobrzyński Ł2, Matyja A2, Kulig J2.
9. World J Gastroenterol. 2016 Jul 28;22(28):6424-33. doi: 10.3748/wjg.v22.i28.6424. Re-evaluation of classical prognostic factors in resectable ductal adenocarcinoma of the pancreas. Åkerberg D1, Ansari D1, Andersson R1.
10. Int J Surg. 2016 Jul;31:58-62. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.05.069. Epub 2016 Jun 1. Survival advantage with paraaortic lymphadenectomy in peri-ampullary cancer: A retrospective cohort study. Hafeez Bhatti AB1, Dar FS2, Sahaab E2, Khan NY2, Zia H2, Rana A3, Salih M4, Shah NH4.
- 11.