

№8

Наукові праці

Видається з грудня 2001 року

Науково-методичний журнал



**Серія
«Техногенна безпека»**

**Випуск 175, 2012
Том 187**

Постановою Президії ВАК України від 10.03.2010 року № 1-05/2 цей журнал включено до переліку № 112 наукових фахових видань з технічних наук, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.

(Бюлетень ВАК України. – 2010. – № 4)

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ

Проведен анализ выживаемости больных раком желудка в зависимости от метода лечения. Наиболее эффективным является комбинированный метод. Увеличение дозы облучения перед операцией до 54-56 Гр достоверно увеличивает 5-летнюю выживаемость.

Ключевые слова: рак желудка, канцероцидная доза, комбинированное лечение, выживаемость.

Проведено аналіз виживаності хворих на рак шлунка залежно від методу лікування. Найбільш ефективним є комбінований. Збільшення дози опроміювання перед операцією до 54-56 Гр призводить до вірогідної 5-річної тривалості життя.

Ключові слова: рак шлунка, карцероцидна доза, комбіноване лікування, виживання.

The analysis of survival rate sick of a cancer of a stomach depending on a treatment method is carried out. The most effective is the combined method. The increase in a dose of an irradiation before operation Gr authentically increases till 54-56 5-year-old survival rate.

Key words: a stomach cancer, carcinogenic a dose, the combined treatment, survival rate.

В структуре онкозаболеваний в Украине рак желудка занимает III место после опухолей легких и кожи. Основным методом лечения является хирургический. Прогресс в хирургической технике (новые виды шовного материала, надежные сшивающие аппараты, электро- и плазменные коагуляторы), а также совершенствование методов общей анестезии и ведение послеоперационного периода позволили выполнять обширные, комбинированные вмешательства при низких показателях послеоперационной летальности и осложнений.

Вместе с тем этот прогресс не коррелирует с улучшением отдаленных результатов, особенно при лечении местно и регионарно распространенных опухолей.

Неутешительные результаты обусловлены имеющимися к моменту операции микрометастазами, которые не определяются клинически, не удаленными при операции опухолевыми комплексами и диссеминацией раковых клеток во время операции, в том числе и при лимфодиссекции.

Используя современные методы молекулярного анализа, показано, что после операции в крови у 33,3 % выявляются опухолевые клетки в сравнении с 8,8 % до операции [1]. Опухолевые клетки в крови или в костном мозге выявлены более чем у половины больных местнораспространенным раком желудка, которые были связаны с развитием рецидива [2; 3].

Изучая механизмы развития канцероматоза брюшины после оперативного лечения рака желудка, не прорастающего серозную оболочку, и D 2 лимфо-

диссекции в смывах с брюшины до начала операции ни у одного больного не обнаружили раковых клеток; после операции они определялись при T_{2a} в 27 %, T_{2b} – 46 % [4].

Таким образом, оперативное вмешательство играет существенную роль в процессе диссеминации раковых клеток как по системной циркуляции, так и интраперитонеально, увеличивая риск развития гематогенных метастазов и канцероматоза брюшины. Полученные данные исключительно важны для обоснования целесообразности неадекватной терапии у больных раком желудка, особенно местнораспространенных форм, так как только предоперационное воздействие способно повлиять на реализацию интраоперационного метастазирования, снизить биологический потенциал к адгезии и росту после их интраоперационной диссеминации.

Лучевая терапия является универсальным методом противоопухолевого воздействия, однако при раке желудка не находила широкого применения в связи с устоявшимся мнением о резистентности аденокарциномы, требующей доз, превышающих толерантность нормальных тканей и органов, а облучению должны подвергаться не только желудок, но и зона регионального метастазирования, что увеличивает количество противников предоперационной лучевой терапии, вызывает тревогу за исход оперативного вмешательства и осложнения в раннем и позднем послеоперационном периоде.

Накопленный опыт использования предоперационной лучевой терапии позволяет сделать вывод о ее совместимости с любыми по объему оперативными вмешательствами, включая расширенную лимфодиссекцию, она не влияет на частоту осложнений после операции и повышает 5-летнюю выживаемость при местно-распространенном раке желудка на 10-12 % [5; 6; 7; 8; 9].

Целью послеоперационной химиотерапии является воздействие на имеющиеся субклинические метастазы, а также опухолевые комплексы, диссеминированные в процессе оперативного вмешательства. Преимуществом послеоперационного применения терапии является достоверно известная стадия опухолевого процесса, т. е. проведение ее у больных с высоким риском развития рецидива. Однако небольшое преимущество по общей выживаемости, которое соответствует абсолютному выигрышу около 4 %, не является доказательной базой, позволяющей признать целесообразным проведение адьювантной химиотерапии [10].

В настоящее время ни европейские рекомендации ESMO, ни американские NCCN не предлагают ее проведение вне рамок клинических исследований.

Низкая эффективность послеоперационной химиотерапии и ее плохая переносимость послужили толчком к изучению предоперационной химиотерапии при раке желудка. Преимуществом ее является возможность уменьшения размера опухоли и повышение резектабельности, раннее воздействие на микрометастазы, возможность оценки эффекта лечения *in vivo*, лучшая переносимость.

Рандомизированные исследования показали достоверное улучшение результатов лечения больных операбельным раком желудка при применении предоперационной химиотерапии, с хорошей переносимостью [11; 12].

Исследование, посвященное роли послеоперационной химио-лучевой терапии при местно-распространенном РЖ в двух рандомизированных группах, показало, что лечение в группе хирургии оказалось достоверно хуже, чем при химиолучевом лечении [13].

Нерандомизированное исследование на значительном по объему (900 больных) подтвердило достоверность увеличения выживаемости при включении в схему лечения послеоперационной химио-лучевой терапии для каждой из стадий опухолевого процесса [14].

Цель настоящей работы – изучить общую выживаемость больных раком желудка в зависимости от метода лечения.

Материалы и методы

Проведен анализ общей выживаемости 478 больных раком желудка, пролеченных хирургическим методом, 116 больным после операции была проведена химиотерапия. Лечение проводилось в Днепропетровском областном и городском онкологических диспансерах в 2000-2005 году. Метод лечения определяли в зависимости от результатов обследования до и после операции (эндоскопических, рентгенологических, УЗИ, КТ-исследований и данных патогистологического заключения).

Выживаемость сравнивали с результатами комбинированного лечения 178 больных, пролеченных в 1985-1990 годах, когда диагностические возможности были ограничены. Предоперационную лучевую

терапию получали больные, у которых не было противопоказаний (кровотечения из опухоли в анамнезе, анемия, выраженная астения, кахексия). Возраст больных, сравниваемых групп, колебался от 28 до 76 лет, преобладали лица мужского пола – 479 (62 %), женщины – 293 (38 %). Наиболее часто встречалась аденокарцинома – 635 (82,2 %), недифференцированный рак – 89 (11,6 %) и перстневидноклеточный – 48 (6,2 %) случаев.

Распределение больных по стадиям в разных группах, согласно классификации TNM в редакции 6-го пересмотра 2005 г. и клинических рекомендаций Европейского общества медикаментозной онкологии (ESMO), представлено в табл. 1.

Таблица 1
Распределение больных в зависимости от стадии

Стадия	Хирургич. n = 478	Комбинир. n = 178	Хирургич. + х/т n = 116
I	156 (32,6 %)	55 (30,9 %)	18 (15,5 %)
II	157 (32,9 %)	47 (26,4 %)	27 (23,3 %)
III	145 (30,3 %)	56 (31,2 %)	67 (57,8 %)
IV	20 (4,2 %)	20 (11,2 %)	4 (3,4 %)

Как видно из представленных в таблице данных наиболее благоприятная по степени распространенности опухолевого процесса группа хирургического лечения, где I ст. встречалась в 2 раза чаще, чем с адьювантной химиотерапией. Ст. III-IV почти в 2 раза (61,2 %) чаще встречалась в группе больных, которым проводили адьювантную химиотерапию и более чем в 1,5 раза – при комбинированном лечении в сравнении с больными, пролеченными только одним хирургическим методом. Такие различия обусловлены более тщательным отбором больных для операции и более качественной диагностикой в дооперационном периоде.

Глубина прорастания опухоли стенок желудка представлена в табл. 2.

Таблица 2
Распределение больных в зависимости от глубины инвазии опухоли

Глубина инвазии	Хирургич. n = 478	Комбинир. n = 178	Хирургич. + х/т n = 116
T ₁₋₂	177 (37,0 %)	25 (14 %)	24 (20,7 %)
T ₃	245 (51,3 %)	83 (46,7 %)	65 (56,0 %)
T ₄	56 (11,7 %)	70 (39,3 %)	27 (23,3 %)

По глубине инвазии группа больных, пролеченных хирургическим методом, существенно отличается. Инфильтрация слизистой и подслизистой слоя более чем в 2 раза реже встречалась при комбинированном методе в сравнении с хирургическим (14 % и 37 %) и в 1,5 раза при дополнении хирургического метода адьювантной химиотерапией (14 % и 20,7 %). Прорастание опухоли всех стенок желудка в группе комбинированного лечения и хирургического с химиотерапией в 20 % случаев чаще наблюдали, чем при хирургическом. Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении метастатического поражения лимфатических узлов (табл. 3).

Таблица 3
Распределение больных в зависимости от состояния лимфатических узлов

Состояние л/у	Комбинир. n = 178	Хирургич. n = 478	Хирургич. + х/т n = 116
N ₀	96 (53,9 %)	329 (68,8 %)	53 (45,7 %)
N ₁₋₂	82 (46,1 %)	149 (31,2 %)	63 (54,3 %)

У 68,8 % больных, пролеченных хирургическим методом, метастазы в лимфатических узлах отсутствовали, в отличие от комбинированного лечения, где отсутствие метастазов наблюдали у 53,9 %, а в группе адьювантной химиотерапии – у 45,7 %. На эффективность лечения и прогноз влияет локализация опухоли.

Распределение больных раком желудка в зависимости от локализации, представлено в табл. 4.

Таблица 4

Распределение больных раком желудка в зависимости от локализации опухоли

Метод лечения	Верхняя треть желудка	Средняя треть желудка	Нижняя треть желудка	Более двух отделов
Комбинир. n = 178	42 (23,6 %)	47 (26,4 %)	46 (25,8 %)	43 (24,1 %)
Хирургич. n = 478	89 (18,6 %)	186 (38,9 %)	196 (41,0 %)	7 (1,5 %)
Хирургич. + ХТ n = 116	11 (9,5 %)	48 (41,4 %)	51 (44,0 %)	6 (5,1 %)

Локализацию опухоли в верхнем отделе, которая является наименее благоприятным прогностическим фактором, чаще наблюдали при комбинированном методе (23,6 %). Более благоприятная локализация в нижнем отделе почти в 1,5 раза выявлена реже, чем в других группах, а поражение более чем в двух отделах в 4 раза превышало частоту поражения в сравнении с другими методами. Предоперационную лучевую терапию проводили больным при отсутствии противопоказаний к ее проведению.

Облучение больных проводили на гамма-терапевтических аппаратах АГАТ-Р и Рокус-М в статическом режиме с двух встречных фигурных полей (абдоминального и вертебрального) размером 14-16 и 16-20 см при расстоянии источник-поверхность 75 см. В зону 80-90 % изодозы включали желудок и регионарные лимфатические узлы: перигастральные, брыжеечные, ворот печени, селезенки и парааортальные.

Режим облучения – 4 Гр через день, 3 раза в неделю до СОД 32-44 Гр за 8-11 фракций, что соответствует 40-56 Гр в перерасчете на классическое фракционирование (2 Гр 5 раз в неделю). Оперативное лечение выполняли через 2,5-3 недели.

В адьювантном режиме химиотерапию проводили по схеме: 5-фторурацил 425 мг/м² и лейковорин 30 мг/м² 1-5 дней или цисплатин 100 мг/м² в 1-й день и фторурацил 425 мг/м² 1-5 дней с интервалом между курсами 28 дней, всего 4-6 курсов.

Результаты и обсуждение

Наше исследование не носило рандомизированный характер, в связи с чем в группах сравнения имелись существенные различия по таким прогностическим факторам, как глубина прорастания опухоли стенки желудка, стадия, локализация, величина опухоли.

Из анализа отдаленных результатов были исключены больные при паллиативном характере операции, умершие в раннем послеоперационном периоде, утерянные из-под наблюдения, сочетались с другими локализациями, умерли от других болезней.

В работе проведен анализ не индивидуальных данных, а лишь объединение результатов самих исследований.

Анализируя результаты лечения больных раком желудка в зависимости от метода лечения, следует отметить, что на первый взгляд, дополнительные

методы лечения не повлияли на 3- и 5-летнюю выживаемость. 3- и 5-летняя выживаемость после хирургического метода составила 48,3 ± 2,3 % и 39,9 ± 2,2 %; после комбинированного лечения – 43,8 ± 3,7 % и 38,2 ± 3,6 %; при сочетании операции и химиотерапии – 38,8 ± 4,5 % и 32,0 ± 4,3 %.

Медиана выживаемости после хирургического метода составила 1,9 года, при комбинированном – 2,3, при сочетании хирургического метода с адьювантной химиотерапией – 2,2 года.

При более детальном изучении выявлено, что у больных с I стадией, пролеченных комбинированным методом, 5-летняя выживаемость на 15 % выше, чем при хирургическом методе и при сочетании его с химиотерапией (76,4 % и 60,9, 61,0 %). Применение дополнительных методов противоопухолевого воздействия на 11 % увеличило 5-летнюю выживаемость больных с III стадией. Так, при хирургическом методе 5 и более лет прожили 14,5 %, при комбинированном и хирургическом методе в сочетании с химиотерапией 25 % и 25,4 % соответственно, при том, что больных с III стадией в группе с адьювантной химиотерапией на 28 % было больше, чем при хирургическом методе. Однако эти отличия не достоверны.

Оценивая результаты лечения больных при различных методах лечения в зависимости от глубины инвазии 5-летняя выживаемость при инфильтрации опухоли в подслизистый и мышечный слои на 8 % выше после комбинированного лечения в сравнении с хирургическим и на 20 % выше при сочетании операции с адьювантной химиотерапией (65,9 %, 57,6 % и 45,8 %). При инвазии опухоли стенки желудка до серозного слоя ни один из дополнительных методов не повлиял на 3- и 5-летнюю выживаемость. При хирургическом методе 3- и 5-летняя выживаемость составила 38,0 и 29,8 %; при комбинированном и сочетании операции с химиотерапией – 30,2 %, 21,7 % и 32,3 %, 26,1 %, однако это без учета других прогностических признаков: величины опухоли, состояния лимфатических узлов, величины дозы.

При метастатическом поражении лимфатических узлов 5-летняя выживаемость на 8 % выше после комбинированного метода в сравнении с другими методами (25 % и 16,8 %, 15,9 %). Предоперационная лучевая терапия достоверно улучшила 3-летнюю выживаемость в сравнении с адьювантной химиотерапией. После комбинированного метода больше 3-х лет прожило 40 % больных, после адьювантной химиотерапии – 22,2 % (t = 2,35; p < 0,02). Аналогичная тенденция и 5-летней выживаемости (25 % и 15,9 %).

Сочетание неблагоприятных признаков прогноза: инвазии опухоли серозного слоя и поражения лимфатических узлов – 5-летняя выживаемость достоверно выше после комбинированного метода, чем после хирургического (25,0 ± 5,1 % и 10,7 ± 3,0 %) (t = 2,38; p < 0,02). Пятилетняя выживаемость выше и после сочетания с адьювантной терапией, хотя отличия недостоверны (10,7 % и 18,2 %).

Оценивая влияние дозы на выживаемость больных раком желудка без учета других факторов, следует отметить, что повышение предоперационной дозы

об'єднання до почти канцероцидній – 54-56 Гр дозволяю на 13 % збільшити 5-літню виживаемість в порівнянні з адьювантною хіміотерапією (45,6 % і 32,0 %). Медіана виживаемості у больних, які перед операцією отримували лучеву терапію в дозі 40-42 Гр, склала 2,6 роки, після дози 54-56 Гр – 3,8 роки.

Висновки. Застосування додаткових протипухлинних методів впливу покращує результати

хірургічного методу при місечно-розповсюдженому раку шлунка.

Комбінований метод більш ефективний при поєднанні несприятливих ознак: інвазії всіх стінок шлунка і ураженні лімфатичних вузлів, ніж хірургічний метод і хірургічний в поєднанні з хіміотерапією.

Повищення дози на 20-25 % сприяє достовірному збільшенню 5-літньої виживаемості.

ЛІТЕРАТУРА

1. Miyazono F., Natsugoe S., Takao S. et al. Surgical maneuvers enhance molecular detection of circulating tumor cells during gastric cancer surgery // *Ann Surg.* – 2001. – Vol. 233. – № 2. – P. 189-194.
2. Macadam R., Sarela A., Wilson J. et al. Bone marrow micrometastases predict early post-operative recurrence following surgical resection of oesophageal and gastric carcinoma // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2003. – Vol. 29. – P. 450-454.
3. Popielca T., Kulig J., Czupryna A. et al. Efficiency of adjuvant immunochemotherapy following curative resection in patients with locally advanced gastric cancer // *Gastric Cancer.* – 2004. – Vol. 7. – P. 240-245.
4. Marutsu T., Sbinada S., Sbinori K. et al. Mechanisms of peritoneal metastasis after operation for non-serosa-invasive gastric carcinoma: an ultrarapid detection system for intraperitoneal free cancer cells and a prophylactic strategy for peritoneal metastasis // *Clin. Cancer Res.* – 2003. – Vol. 9. – P. 678-685.
5. Отдаленные результаты клинического исследования эффективности пред- и интраоперационной лучевой терапии в комбинированном лечении рака желудка [Бердов Б. А., Мардынский Ю. С., Скоропад В. Ю. и др.] // *Вопросы онкологии.* – 2006. – № 5. – С. 515-520.
6. Сравнительный анализ отдаленных результатов комбинированного и хирургического лечения рака желудка [Скоропад В. Ю., Бердов Б. А., Мардынский Ю. С., Титова Л. Н.] // *Вопросы онкологии.* – 2007. – № 4. – С. 427-435.
7. Ретроспективна оцінка прогностичних факторів при комбінованому лікуванні місечнопоширеного раку шлунка [Хворостенко М. І., Сембер М. В., Хворостенко Ю. М., Кіхтенко І. М.] // *Український радіологічний журнал.* – 2003. – № 2. – С. 233-234.
8. Fiorica F., Carci F., Enea M. et al. The impact of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: a meta-analysis of literature data // *Cancer Treat Rev.* – 2007. – Vol. 33. – P. 729-740.
9. Zhang Z.X., Gu X.Z., Yin W.B. et al. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC) report on 370 patients // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1998. – Vol. 42. – P. 929-934.
10. Трахвін А. А. Лечение местнораспространенного рака желудка: роль химиотерапии / А. А. Трахвін // *Практическая онкология.* – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 36-40.
11. Gunningham D., Allum W.H., Stenning S.P. et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 11-20.
12. Ycbou M., Pignon J.P., Lasser P. et al. Phase III Preliminary results of preoperative fluorouracil (F) and cisplatin (C) versus surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNCLCC 94012-FFCD 9703 trial // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24 (18S): Abstract 4026.
13. MacDonalds J. S., Smalley S., Benedetti J. et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 725.
14. Kim S., Lim D. H., Lee J. et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – Vol. 63. – P. 1279-1285.

Рецензенти: *Солодянникова О. І.*, д. мед. н., професор;
Томілін Ю. А., д. б. н., професор.

© Хворостенко М. І.,

Хворостенко Ю. М., Кисліцина В. С., 2012

Дата надходження статті до редколегії: 27.04.2012 р.

ХВОРОСТЕНКО М. І. – д. мед. н., професор кафедри онкології та мед. радіології ДЗ «ДМА МОЗ України».
Коло наукових інтересів: радіомедицина.

ХВОРОСТЕНКО Ю. М. – к. мед. н., ДЗ «ДМА МОЗ України».
Коло наукових інтересів: медична радіологія.

КИСЛІЦИНА В. С. – Дніпропетровська державна медична академія, м. Дніпропетровськ, Україна.
Коло наукових інтересів: радіомедицина.