

И.В. МИХАЙЛОВ¹, В.Н. БЕЛЯКОВСКИЙ¹, А.Н. ЛУД², А.К. АЛЬ-ЯХИРИ¹

**ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ
МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННОГО РЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО РАКА ЖЕЛУДКА
IV СТАДИИ (T4N1-3M0) С ПРИМЕНЕНИЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ
ХИМИЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ**

УО «Гомельский государственный медицинский университет»¹,УО «Витебский государственный медицинский университет»²,

Республика Беларусь

Изучены отдалённые результаты комплексного лечения 79 больных местнораспространённым резектабельным раком желудка (РЖ) IV стадии (T4N1-3M0) с применением расширенно-комбинированных операций и послеоперационной химиолучевой терапии (ХЛТ), составивших I группу. В качестве контрольных групп изучены результаты лечения 132 больных, получивших послеоперационную химиотерапию (II группа) и 117 пациентов, перенесших только хирургическое вмешательство (III группа). Общая и безрецидивная 3-летняя выживаемость больных I группы составила 38,9% и 20,9%, пациентов II группы 22,9% и 3,4%, III группы – 24,4% и 10,5%, соответственно ($p < 0,003$). Наиболее эффективным было применение послеоперационной ХЛТ при эндофитных макроскопических формах РЖ, низко- и недифференцированных опухолях, при локализации опухоли в проксимальных отделах, субтотальном и тотальном поражении желудка. Проведение послеоперационной ХЛТ у больных местнораспространёнными формами РЖ обеспечивает высокую степень локального контроля опухолевого процесса. Местного рецидива у больных I группы не наблюдалось, тогда, как у пациентов II и III групп он был выявлен в 12,2% и 21,2% случаев соответственно.

Ключевые слова: рак желудка, послеоперационная химиотерапия, лучевая терапия

The long-term results of combined treatment of 79 patients with locally advanced resectable gastric cancer IV stage (T4N1-3M0) with the use of extended-combined operations and postoperative chemoradiotherapy (I group) were studied. As a control group we studied the results of treatment of 132 patients who received postoperative chemotherapy (II group) and 117 patients who underwent only surgery (III group). General and recurrence-free 3-year survival in group I composed 38,9% and 20,9%, group II – 22,9% and 3,4%, group III – 24,4% and 10,5%, respectively ($p < 0,003$). The use of postoperative chemoradiotherapy was the most effective for the Borrmann III-IV macroscopic forms of the tumors, low and undifferentiated cancer, with proximal localization, subtotal and total tumor of the stomach. Carry out of the postoperative chemoradiotherapy of locally advanced gastric cancer provides a high degree of local control of the tumor. Local recurrence in patients of group I wasn't observed, whereas in patients of II and III groups it was detected in 12,2% and 21,2% of cases respectively.

Keywords: gastric cancer, postoperative chemotherapy, radiotherapy

Актуальность

Рак желудка (РЖ) — одно из наиболее распространенных в мире злокачественных новообразований. В Беларуси, как и в большинстве регионов мира, данная патология находится в числе лидирующих в структуре онкологической заболеваемости и смер-

тности, что ставит её в разряд важных медицинских и социальных проблем. В большинстве стран, за исключением Японии, заболевание диагностируется преимущественно в III-IV стадии [1].

Хирургический метод является основным в лечении рака желудка, однако радикальность оперативных вмешательств по

поводу местнораспространённых форм РЖ условна, что находит своё отражение в высокой частоте прогрессирования опухолевого процесса после «радикального» лечения и низкой выживаемости [1, 2]. В последние десятилетия произошли существенные изменения в хирургической тактике и стратегии лечения рака желудка. Возросший уровень оперативной техники, более широкое применение комбинированных и расширенных операций с максимальным соблюдением онкологических принципов, позволили значительно улучшить непосредственные и отдалённые результаты лечения больных РЖ [3, 4, 5]. Однако, несмотря на очевидное повышение радикальности оперативных вмешательств, влияние расширения их объёма на отдалённые результаты лечения неоднозначно. Совершенствование хирургической техники при данном заболевании приближается к пределу своих возможностей, а прогноз при лечении рака желудка остаётся неутешительным: пятилетняя выживаемость при прорастании опухоли серозной оболочки или наличии метастазов в региональные лимфатические узлы составляет 20–35%. При сочетании этих факторов, а также при тотальном поражении желудка она не превышает 7–15% [2, 5, 6].

Все это определило целесообразность поиска путей улучшения отдалённых результатов лечения распространённых форм РЖ. В первую очередь это касается разработки методов комбинированного и комплексного лечения [6, 7]. В то же время целесообразность применения лучевой терапии (ЛТ) и химиотерапии (ХТ) сторонниками выполнения расширенно-комбинированных хирургических вмешательств при РЖ подвергается сомнению [3, 4]. В связи с этим представляет интерес исследование результатов применения послеоперационной химиолучевой терапии (ХЛТ) у больных местнораспространёнными формами

РЖ, после выполнения комбинированных операций с расширенной лимфодиссекцией в объёме D2.

Цель работы – изучить отдалённые результаты комплексного лечения местнораспространённого резектабельного РЖ IV стадии (T4N1-3M0) с применением расширенно-комбинированных оперативных вмешательств и послеоперационной ХЛТ.

Материал и методы

Объектом исследования стали 328 больных местнораспространённым (T4N1-3M0) резектабельным РЖ IV стадии, оперированных в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере в период с 1998 по 2007 г.

Все больные были разделены на 3 группы. Основную (I) группу составили 79 больных, которым проведена послеоперационная химиолучевая терапия (ХЛТ). Контрольные группы составили 132 пациента, получившие послеоперационную ХТ (II группа), и 117 больных, которым проведено только оперативное лечение (III группа). Все операции у больных исследуемых групп относились к условно-радикальным (категория B) согласно классификации Японской ассоциации рака желудка (JGCA) [8]. В исследование не включались больные после паллиативных вмешательств, в том числе с наличием опухолевых клеток по линиям резекции. Также не включались больные с первично-множественным синхронным и метахронным раком, раком культи желудка и больные, умершие в раннем послеоперационном периоде.

В ходе статистического анализа различия показателей, характеризующих состояние больных в группах, а также частоты послеоперационных осложнений и летальности оценивались с помощью критерия Хи-квадрат. При множественных сравнении

ях применялась поправка Бонферрони. Для сравнения малых чисел использовался точный критерий Фишера. Анализ отдалённой выживаемости больных проведён методом множительных оценок Каплана-Мейера. За точку отсчёта принимали дату выполнения операции. Для оценки достоверности различий показателей выживаемости пациентов применялись критерии Гехана-Вилкоксона, Хи-квадрат. Расчёты проводились на персональном компьютере с использованием программного пакета Statistica 6.0 (StatSoft).

Исследуемые группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, степени распространённости опухолевого процесса, частоте выраженной сопутствующей патологии. Средний возраст больных I, II и III групп составил 60,4, 67,1 и 60,3 года, соответственно ($p > 0,05$), во всех группах преобладали мужчины – 64,55%, 72,72% и 65,71% ($p < 0,05$). У всех больных наблюдалось распространение опухолевого процесса на смежные органы и структуры (T4), в сочетании с поражением регионарных лимфатических узлов различной степени (N1-3), без отдалённых метастазов (M0), что позволяло, согласно 6 изданию TNM-классификации 2002 г. квалифицировать опухолевый процесс как местнораспространённый РЖ IV стадии. Сопутствующая патология, потребовавшая проведения соответствующей подготовки в предоперационном периоде, наблюдалась у 30 (37,9%), 35 (26,5%) и 43 (36,7%) больных I, II и III групп ($p < 0,05$).

Всем больным были выполнены оперативные вмешательства в объёме субтотальной дистальной резекции желудка или гастрэктомии. Оперативные вмешательства в большинстве случаев сопровождались лимфодиссекцией в объёме D2. При этом, наряду с перагастральными лимфатическими узлами удалялась клетчатка с лимфоузлами и париетальной брюшиной

вокруг общей печёночной артерии, левой желудочной артерии, селезёночной артерии, чревного ствола, а при дистальных локализациях – также в области печёчно-двенадцатиперстной связки (группы лимфатических узлов № 1–12 согласно классификации JGCA) [8]. При выполнении гастрэктомии лишь в ряде случаев объём лимфодиссекции был уменьшен до D1 за счёт сохранения визуально неизменённых лимфоузлов ворот селезёнки при локализации опухоли по малой кривизне желудка. Показанием к спленэктомии мы считали наличие опухоли в верхней трети и по большой кривизне желудка, инфильтрацию гастролиенальной связки, макроскопические изменения лимфоузлов ворот селезёнки; в остальных случаях ограничивались срочным гистологическим исследованием одного из них. При этом мы учитывали низкую частоту метастатического поражения лимфоузлов данной группы при локализации РЖ в дистальной трети или по малой кривизне [2, 5], а также повышение риска гнойно-септических осложнений, таких, как поддиафрагмальный абсцесс, панкреатический свищ и пневмония, при выполнении спленэктомии [5]. Резекцию окружающих желудок органов производили при макроскопической картине вовлечения их в опухолевый процесс. Среди комбинированных операций наиболее часто выполнялась резекция ободочной кишки, дистальная резекция поджелудочной железы, резекция левой доли печени и спленэктомия.

У больных I группы после интраоперационного морфологического подтверждения степени распространения РЖ, соответствующего категориям T4N1-3M0, область предстоящего облучения, включающую ложе опухоли и зону вероятного, с учётом данных интраоперационной ревизии, лимфогенного её распространения, помечали металлическими скрепками.

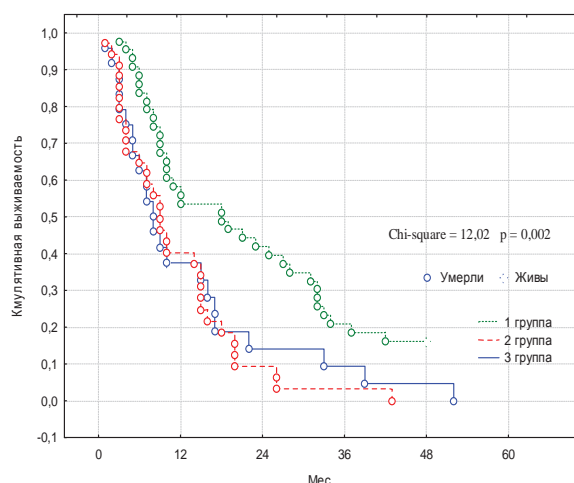


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость больных исследуемых групп

Поле ЛТ у всех больных включало ложе опухоли, зону анастомоза, область ретропанкреатических и парааортальных (от ножек диафрагмы до нижнего края поджелудочной железы) лимфоузлов. При проксимальной локализации опухоли в поле ЛТ была включена нижняя треть пищевода с параэзофагеальными лимфоузлами, при дистальной – область гепатодуоденальной связки.

ЛТ в суммарной очаговой дозе 50 Гр проводилась в режиме классического фракционирования, разовой очаговой дозой 2 Гр, 5 раз в неделю. Облучение проводилось на линейном ускорителе «Mevatronе». Через 1 месяц после окончания курса лучевой терапии все пациенты получили первый курс химиотерапии. Всего больным

проводилось 6 пятидневных курсов полихимиотерапии (ПХТ) 5-фторурацилом и лейковорином в стандартных дозировках с интервалом 4 недели.

Результаты и обсуждение

Общая выживаемость при различных методах лечения была выше среди пациентов I группы. Данные представлены в таблице 1. При этом повышение выживаемости больных при проведении послеоперационной ХЛТ достигнуто на всех оцениваемых временных отрезках. Различия в отдалённых результатах оказались ещё более наглядными при анализе безрецидивной выживаемости (рис. 1). В I группе 3-летняя безрецидивная выживаемость больных составила 20,9%, во II – 3,4%, в III – 10,5%. Медиана выживаемости составила 34,0; 17,1 и 13,2 мес. соответственно. Таким образом, отмечено значительное и достоверное увеличение общей и безрецидивной трёхлетней выживаемости у больных, получивших комплексное лечение с послеоперационной ХЛТ, по отношению к пациентам других групп.

Нами проведён анализ отдалённых результатов лечения больных сравниваемых групп в зависимости от локализации опухоли, степени регионарного метастазирования, макроскопической формы роста и степени дифференцировки опухоли, а так-

Таблица 1

Показатели общей выживаемости пациентов исследуемых групп

Выживаемость		Исследуемые группы			*F _[4,60]	P
		I	II	III		
1-годичная	Средняя	82,4	66,9	61,1	355,45	< 0,01
	95% CI	74,53–90,21	59,11–74,79	51,25–70,85		
2-летняя	Средняя	69,1	37,3	27,7	126,07	< 0,01
	95% CI	57,31–80,83	29,45–45,13	17,92–37,52		
3-летняя	Средняя	38,9	22,9	24,4	45,65	< 0,01
	95% CI	25,18–52,62	15,04–30,72	14,55–34,15		

Примечание: *Критическое значение F для исследуемых групп – 4,60

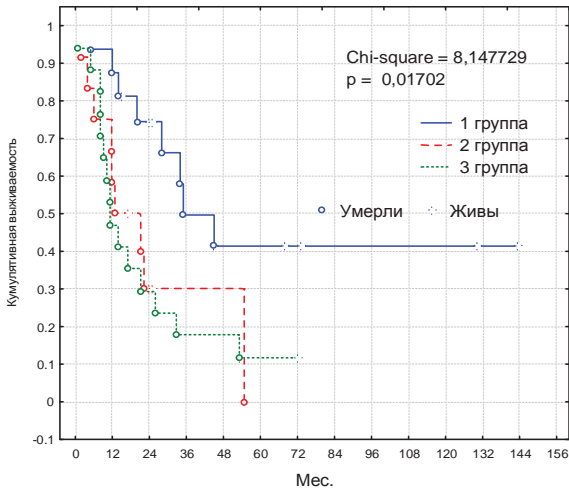


Рис. 2. Общая выживаемость больных в зависимости от характера проведённого лечения при локализации опухоли в верхней трети желудка

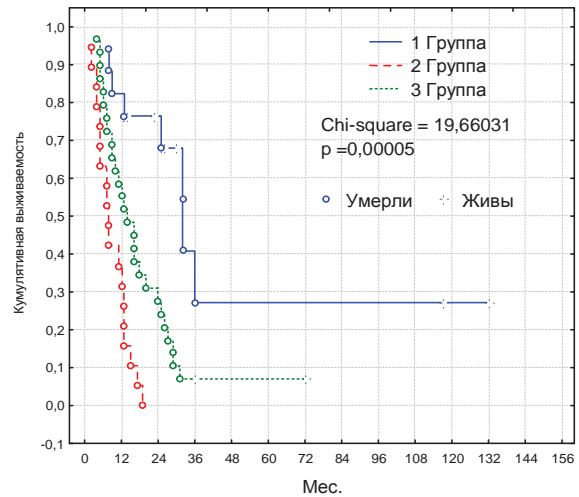


Рис. 3. Общая выживаемость больных в зависимости от характера проведённого лечения при субтотальном и тотальном поражении желудка

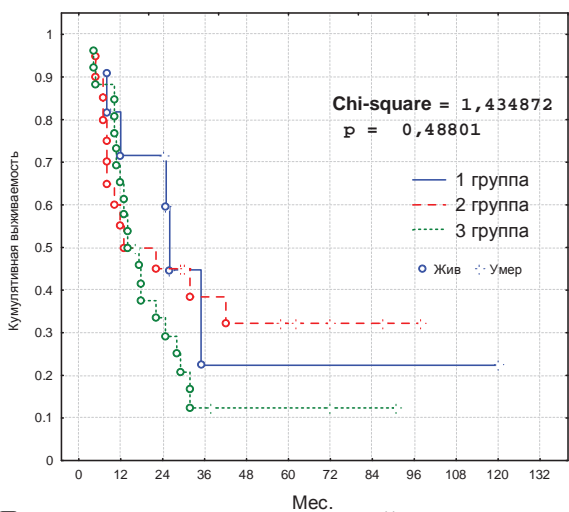
же пола и возраста пациентов. Это позволило выделить ряд прогностических факторов для пациентов с распространенным (T4N1-3M0) РЖ.

На основании проведённого исследования установлено, что при локализации опухоли в верхней трети, субтотальном и тотальном поражении желудка у больных I группы показатели общей трех- и пятилетней выживаемости значительно превышали таковые у пациентов II и III групп

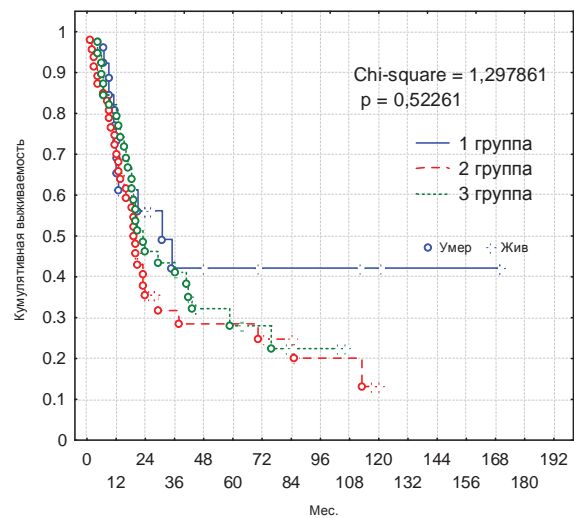
(рис. 2, 3).

Такие результаты можно объяснить особенностями лимфогенного метастазирования опухолей проксимальных отделов желудка (более частое поражение экстраабдоминальных лимфоузлов) [3, 5], а также преобладанием эндофитных форм РЖ при локализации в проксимальном отделе, а особенно при субтотальном поражении желудка. Тотальное поражение органа наблюдалось исключительно при эндо-

Рис. 4. Общая выживаемость больных раком средней и нижней трети желудка в зависимости от характера проведенного лечения



Локализация опухоли в средней трети желудка



Локализация опухоли в нижней трети желудка

Таблица 2

Медиана выживаемости больных исследуемых групп в зависимости от степени лимфогенного распространения РЖ

N	Медиана выживаемости, мес.			χ^2	p
	I Группа	II Группа	III Группа		
N1	34,6	18,0	17,0	6,428579	0,04020
N2	25,7	12,5	12,1	4,041412	0,13258
N3	25,0	9,5	9,0	11,07558	0,00394

фитном РЖ. Опухолям, относящимся к диффузному морфологическому типу, свойственна наиболее высокая частота локорегионарного рецидива [4, 5, 6], что и объясняет целесообразность применения дополнительных методов локального контроля. В то же время при локализации опухоли в нижней и средней трети желудка нами не выявлено статистически значимых преимуществ в показателях общей выживаемости при проведении ХЛТ (рис. 4).

Результаты анализа показателей выживаемости больных РЖ в зависимости от степени метастатического поражения регионарных лимфатических коллекторов представлены в таблице 2.

Выживаемость при поражении от 1 до 6 лимфатических узлов (pN1) оказалась

статистически значимо лучше в I группе ($\chi^2=6,43$, $p=0,04$), нежели в II-ой и III-ой группах. При поражении от 7 до 15 лимфатических узлов (pN2) во всех группах отмечается значительное ухудшение выживаемости по сравнению с pN1. При этом наблюдается тенденция к повышению выживаемости у больных I группы. У пациентов с поражением более 15 лимфатических узлов (pN3) отдалённые результаты также оказались лучше при проведении послеоперационной ХЛТ.

При анализе отдалённых результатов в зависимости от макроскопической формы опухоли (рис. 5) особенно отчётливо преимущество ХЛТ проявляется при эндофитных (инфильтративно-язвенной и диффузно-инфильтративной) формах РЖ

Рис. 5. Общая выживаемость больных РЖ при экзофитных и эндофитных формах опухоли в зависимости от характера проведённого лечения

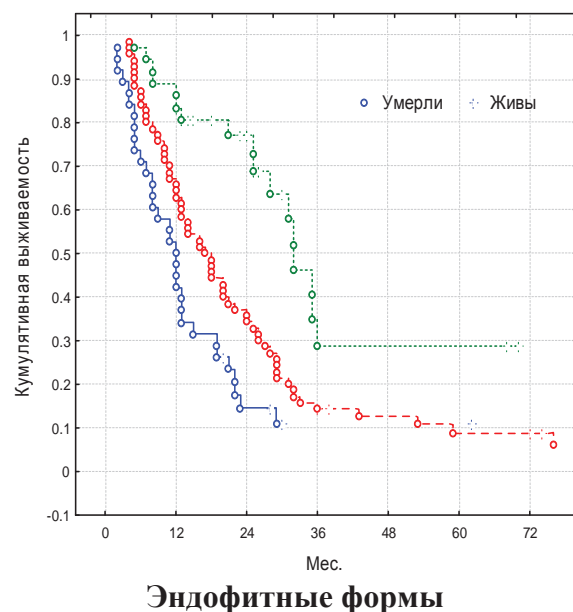
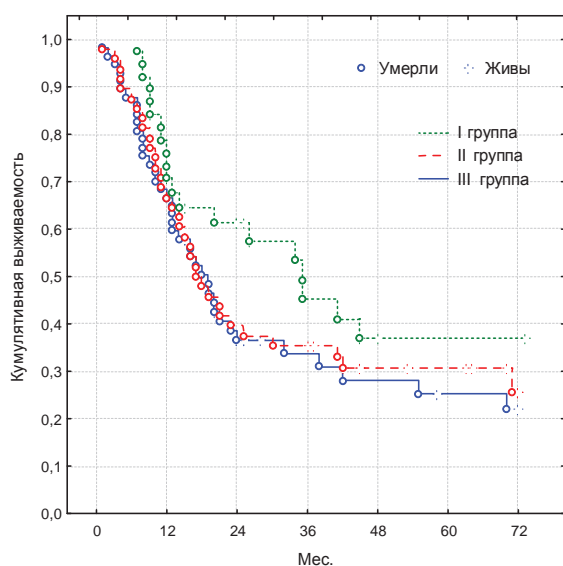


Таблица 3

Медиана выживаемости в зависимости от степени дифференцировки опухоли у больных исследуемых групп

Степень дифференцировки	Медиана выживаемости, мес.			χ^2	p
	I Группа	II Группа	III Группа		
G1-G2	20	21	20	0,10	0,61
G3-G4	24	17	13	20,17	0,00

($\chi^2=23,66$, $p=0,00004$). При экзофитных (блюдцеобразных) формах опухоли также наблюдается тенденция к повышению выживаемости у больных I группы ($\chi^2=3,28$, $p=0,19$).

При анализе выживаемости больных в зависимости от степени дифференцировки РЖ преимущество послеоперационной ХЛТ выявлено при анаплазированных формах опухолей, представленных солидной, перстневидноклеточной, муцинозной аденокарциномой и недифференцированным раком. При степени дифференцировке G3–G4 медиана выживаемости (таблица 3) оказалась выше у пациентов I группы в сравнении со II и, особенно, III группой ($\chi^2=20,17$, $p=0,001$).

Статистически значимого влияния на выживаемость больных исследуемых групп характера оперативного вмешательства на желудке, вида комбинированной операции, количества резецированных органов, пола и возраста пациентов не выявлено.

Из 328 прослеженных больных от прогрессирования опухолевого процесса умерли 212. Из них в 110 случаях характер прогрессирования был установлен при обследовании в ГОКОД.

Нами был проведен анализ характера прогрессирования РЖ у этих пациентов. Диагностика рецидива осуществлялась с помощью УЗИ, КТ, эндоскопических, рентгенологических и радионуклидных методов исследования, гистологического и цитологического исследования.

Из 110 больных, у которых было проведено детальное изучение характера прогрессирования РЖ, локальный рецидив имел место у 12 больных, причём в 9 случаях он был единственным проявлением прогрессирования опухолевого процесса. Регионарный «рецидив» выявлен у 34 больных, отдалённые метастазы – у 64 больных всех исследуемых групп.

Частота развития местного рецидива в зависимости от характера проведённого лечения приведена в таблице 4. Местный рецидив выявлялся у пациентов, получивших хирургическое лечение (III группа), причём во всех случаях он был изолированным и у больных, получивших послеоперационные курсы ПХТ (II группа). У больных, получивших после операции ХЛТ (I группа), случаев местного рецидива выявлено не

Таблица 4

Частота развития местного рецидива у больных исследуемых групп

Группы больных	Общие количество больных с прогрессированием РЖ (n=110)	Удельный вес больных с местным рецидивом	
		абс.	%
I	36	–	–
II	41	5* (3)	12,2* (7,3)
III	33	7	21,2

Примечание: * в скобках – местный рецидив в сочетании с отдалёнными метастазами.

было ($p=0,01$).

Частота развития местных рецидивов в зависимости от количества поражённых регионарных лимфатических узлов была выше у больных с поражением лимфатических узлов N1. У больных с N3 местного рецидива не было, что можно объяснить ранней манифестацией отдалённых метастазов. При анализе в зависимости от характера перенесённой операции, в структуре местного рецидива преобладали пациенты, перенёвшие гастрэктомию (8 из 12 больных, 67%), что объясняется доминированием у них прогностически неблагоприятных эндофитных форм РЖ.

Выводы

1. Применение послеоперационной ХЛТ привело к повышению общей и безрецидивной 3-летней выживаемости больных местнораспространённым резектабельным раком желудка (РЖ) IV стадии. Показатели общей выживаемости у больных I, II и III групп составили 38,9%, 22,9% и 24,4%; безрецидивной – 20,9%, 3,4% и 10,5%, соответственно ($\chi^2=12,02$, $p=0,003$).

2. Наиболее эффективным было применение послеоперационной ХЛТ при эндофитных макроскопических формах РЖ, низко- и недифференцированных опухолях, при локализации опухоли в проксимальных отделах, субтотальном и тотальном поражении желудка.

3. Проведение послеоперационной ХЛТ у больных местнораспространёнными формами РЖ обеспечивает высокую степень локального контроля опухолевого процесса. Местного рецидива у больных I группы не наблюдалось, тогда, как у пациентов II и III групп он был выявлен в 12,2% и 21,2% случаев соответственно ($p=0,01$).

4. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности внедрения послеоперационной ХЛТ у больных местно-

распространённым резектабельным раком желудка (РЖ) IV стадии в клиническую практику, особенно при эндофитных, низкодифференцированных формах РЖ и при локализации опухоли в проксимальных отделах, субтотальном и тотальном поражении желудка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006 / J. Ferlay [et al.] // Ann. Oncol. – 2007. – Vol. 18. – P. 581-582.
2. Расширенные лимфаденэктомии при раке желудка: аргументы за и против / В. И. Чиссов [и др.] // Рос. онкол. журнал. – 1999. – № 1. – С. 4-6.
3. Рак желудка: что определяет стандарты хирургического лечения / М. И. Давыдов [и др.] // Практич. онкол. – 2001. – № 3 (7). – С. 18-24.
4. Хирургическое лечение распространенных форм рака желудка / В. А. Тарасов [и др.] // Практич. онкол. – 2001. – № 3 (7). – С. 52-58.
5. Черноусов, А. Ф. Хирургия рака желудка / А. Ф. Черноусов, С. А. Поликарпов, Ф. А. Черноусов. – М.: ИздАТ, 2004. – 560 с.
6. Скоропад, В. Ю. Рецидивы рака желудка: закономерности развития, профилактика и лечение / В. Ю. Скоропад, Б. А. Бердов // Рос. онкол. журнал. – 2005. – № 6. – С. 47-52.
7. Multi-Institutional Trial of Preoperative Chemoradiotherapy in Patients With Potentially Resectable Gastric Carcinoma / J. A. Ajani [et al.] // Journal of clinical oncology. – 2004. – Vol. 22. – N 14. – P. 2774-2780.
8. Japanese Classification of Gastric Cancer // Gastric Cancer / Gastric Cancer Association. – 2nd English ed. Japanese. – 1998. – Vol. 1. – P. 10-24.

Адрес для корреспонденции

246012, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Медицинская, д. 2,
Гомельский государственный медицинский университет, кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии,
тел. раб.: +375 232 49-11-54,
e-mail: mikhailov_iv@mail.ru,
Михайлов И.В.

Поступила 25.04.2009 г.