

УДК 616.33-066.6-089.197.6-085.849.1-085.277.8

Ю. В. Думанский, О. И. Балашова\*, А. В. Хоменко\*, Т. Л. Бердова\*,  
Ю. Д. Потоцкий\*, Д. Л. Власенко\*.

## НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА

*Донецкий областной противоопухолевый центр,*

*\*Днепропетровский областной клинический онкологический диспансер, Украина*

**Реферат.** С января 1995 года по декабрь 2002 года в Днепропетровском областном клиническом онкологическом диспансере получило лечение 345 больных раком нижней трети тела и антрального отдела желудка. Из них 91 пациент был пролечен комбинированным методом с применением в неоадьювантном режиме дистанционной гамматерапии. В статье представлены и проанализированы непосредственные результаты хирургического и комбинированного лечения этих пациентов.

**Ключевые слова.** Рак желудка, оперативное лечение, неоадьювантная лучевая терапия, непосредственные результаты лечения.

Рак желудка (РЖ), несмотря на неуклонное снижение заболеваемости, продолжает занимать ведущее место в структуре онкологической патологии населения в Украине и в мире [1, 10]. Украина входит в десятку стран мира с наиболее высокой заболеваемостью раком желудка: ежегодно заболевают РЖ 14-16 тыс. человек и умирают 10,5 – 12 тыс. человек [9, 10].

По СНГ, в среднем, пятилетняя выживаемость у больных раком желудка не превышает 4%, а продолжительность жизни от момента установления диагноза составляет около 9,5 месяцев [4, 6, 12].

Существуют два основных пути увеличения выживаемости при раке желудка (параллельно с решением социальных вопросов) – улучшение ранней диагностики и усовершенствование методов лечения. Актуальность ранней диагностики рака желудка связана с обратнопропорциональной зависимостью выживаемости от распространенности опухолевого процесса. Так, пятилетняя выживаемость при поражении только слизистой оболочки желудка составляет 90,3%, подслизистой – 71,3%, мышечной – 52,3%, серозной оболочки – 20,3% [11].

В Японии, вследствие проведения массового скрининга с применением комплекса современных диагностических методик, доля раннего рака желудка среди больных, поступающих в стационар для лечения, увеличилась до 50 % и более, а радикальные операции выполняются у 93% больных; в западных странах эти показатели составляют 8–15% и 50-75% соответственно [13, 16, 18].

В нашей стране в сформировавшихся сложных социально-экономических условиях при проведении профилактических осмотров комплексное применение современных методов диагностики недоступно, а обследование больных, уже предъявляющих жалобы, позволяет выявить РЖ на ранней стадии не более чем в 5% случаев [11, 8]. Таким образом, в Украине в 75% случаев рак желудка выявляется в III – IV стадиях, что предопределяет неудовлетворительные результаты лечения и плохой прогноз [7].

Расчет на увеличение выживаемости при раке желудка, исходя из возможностей улучшения ранней диагностики, имеет перспективу, однако на сегодняшний день комплексное применение терапевтических методик является более актуальным методом помощи больным «локальными» формами рака желудка.

Хирургический метод лечения рака желудка, имея в своем арсенале от эндоскопических резекций при раннем раке до расширенных радикальных гастрэктомий при местнораспространенных формах заболевания, как самостоятельный метод, приблизился к максимуму своего развития.

Крупные клинические исследования показали, что в структуре причин летальности от рака желудка на долю локорегионарного рецидивирования приходится 32–44%, перитонеальной диссеминации – 43-44%, гематогенных метастазов – 34-54% [16, 18].

Пути улучшения отдаленных результатов лечения рака желудка многие авторы закономерно связывают с разработкой комбинированных методов лечения, поскольку в этом направлении совершенно очевидна необходимость дополнить хирургическое лечение другими видами воздействия. Предупреждение рецидивов и развития метастазов во многом связано с возможностями изменения биологических свойств опухоли, что достигается с помощью лекарственных и лучевых методов, нарушающих потенцию опухолевых клеток к репродукции и имплантации.

Попытка повлиять на карциному желудка лучевой терапией была впервые предпринята в 1896 г. V. Desreignis [14], всего через год после открытия рентгеновских лучей. В дальнейшем, ввиду неудовлетворительных результатов рентгенотерапии рака желудка как с паллиативной целью, так и дополнительно к операции, и в связи с развитием значительных побочных реакций, установилось мнение о высокой радиорезистентности карциномы желудка.

Однако, в конце 60-х и начале 70-х годов XX века появились сведения о возможностях и перспективах развития лучевой терапии больных как с метнораспространенными так и с генерализованными формами опухолей желудка [2, 3, 5, 15, 17, 19]. На сегодняшний день проведено большое количество клинических исследований с применением различных методик лучевой терапии рака

желудка с положительными результатами.

Общей задачей исследования является оценка эффективности и сравнение результатов комбинированного и хирургического лечения рака нижней трети тела и антрального отдела желудка.

**Материал и методы**

В ретроспективное исследование включено 345 больных раком нижней трети тела и антрального отдела желудка, которые получали лечение в период с 1995 по 2002 гг. в Днепропетровском областном клиническом онкологическом диспансере. Из них 91 пациент был пролечен комбинированным методом с применением в неoadъювантном режиме дистанционной гамматерапии (НДГТ) с последующим оперативным вмешательством. Контрольную группу составили 254 пациента, которые получали только хирургическое лечение. Лучевая терапия проводилась пациентам с распространенностью опухолевого процесса Т3-4NХМ0, при отсутствии противопоказаний к проведению ДГТ (декомпенсированный стеноз привратника, выраженная кахексия и анемия, кровотечение из опухоли в анамнезе). Диагноз был установлен на основании данных анамнеза, клинической картины, фиброэзофагогастродуоденоскопии с гастробиопсией и гистологическим исследованием биоптата, рентгенографии желудка, рентгенографии органов грудной полости, сонологического исследования органов брюшной полости (печень, забрюшинные лимфоузлы) и малого таза.

Применялась методика широкопольного облучения с двухвстречных противоположащих фигурных полей на аппарате Рокус М в режиме среднего фракционирования дозы РОД = 4 Гр., 3 раза в неделю, 8 фракций до СОД ~ 40-43 Гр. В поле облучения включались область первичной опухоли, путей регионарного метастазирования, парааортальные лимфоузлы и лимфоузлы ворот печени. Оперативное вмешательство выполнялось через 21 - 28 дней после окончания лучевой терапии (в зависимости от переносимости последней и выраженной постлучевых реакций). Интраоперационно оценивалась распространенность опухолевого процесса в брюшной полости с выполнением объема оперативного вмешательства в соответствии с полученными данными. Стадия и морфология опухоли устанавливались у всех больных по классификации TNM 5-го издания на основании гистологического исследования удаленного во время операции материала. В работе анализировалась распространенность опухолевого процесса, объем и характер выполненных оперативных вмешательств, степень дифференцировки опухоли, показатели выживаемости пролеченных пациентов (общая, трехлетняя, пятилетняя, десятилетняя выживаемость, летальность до года), с учетом распределения больных по полу, возрасту и стадиям. Оценка достоверности различий полученных результатов осуществлялась с использованием непараметрического критерия Х2.

**Результаты и обсуждение**

В основную группу включен 91 пациент, в контрольную – 254 пациента. В основной группе достоверно преобладают лица мужского пола (р = 0,043) (таблица 1).

Таблица 1.

**Распределение по полу**

	Мужчины		Женщины	
	Абс. число	М ± м, %	Абс. число	М ± м, %
НДГТ + операция 1995-2002	67	73,6 ± 4,6	24	26,4 ± 4,6
Операция 1995-2002	155	61 ± 3,06	99	39 ± 3,06

При сравнительном анализе обеих групп достоверных различий по возрасту не выявлено. Преобладают пациенты в возрастной категории от 50 до 69 лет (таблица 2).

Таблица 2

**Распределение по возрасту**

Возраст пациентов	НДГТ + операция		Операция	
	Абс. число	М ± м, %	Абс. число	М ± м, %
20 -29	0		5	2 ± 0,87
30 – 39	1	1,1 ± 1,09	20	7,9 ± 1,7
40 – 49	15	16,5 ± 3,9	37	14,6 ± 2,21
50 – 59	31	34,1 ± 4,97	70	27,5 ± 2,8
60 – 69	35	38,5 ± 5,1	99	39 ± 3,06
70 – 79	9	9,8 ± 3,13	23	9 ± 1,8

До начала терапии в основной и контрольной группах болевой синдром имел место у 48

(52,75±5,23%) и 96 (37,8±3,04%)  $p = 0,016$ , похудание – 68 (74,73±4,56%) и 183 (72,05±2,82%), явления желудочной диспепсии – 21 (23,08±4,42%) и 63 (24,8±2,71%), пальпируемая опухоль в эпигастрии определялась у 5 (5,49±2,39%) и 11 (4,33±1,28%) пациентов соответственно.

Предоперационная лучевая терапия (ЛТ) переносилась пациентами удовлетворительно. В ходе лучевого лечения у 12 (13,19±3,55%) пациентов отмечалось проявление синдрома тошноты и рвоты, который купировался введением антиэметиков за 15 – 20 минут до сеанса ЛТ, явления лучевого энтероколита имели место у 4 (4,4±2,15%) пациентов, у 85 (93,41±2,6%) на коже наблюдались проявления сухого эпителиита. На момент проведения оперативного вмешательства все постлучевые реакции были купированы. В результате проведения НДГТ отмечалось значительное снижение выраженности клинической симптоматики. После реализации эффекта лучевой терапии к моменту проведения оперативного вмешательства болевой синдром отмечался у 32 (35,16±5,01%) пациентов в сравнении с 48 до лечения ( $p=0,025$ ), 18 пациентов набрали в весе 5 кг и более, явления желудочной диспепсии имели место у 8 (8,79±2,97%) пациентов в сравнении с 21 до лечения ( $p=0,015$ ), пальпируемая опухоль в эпигастрии определялась у 5 пациентов без изменений.

Объем оперативного вмешательства зависел от интраоперационных данных. В резектабельных случаях выполнялась субтотальная дистальная резекция желудка (СРЖ) или гастрэктомия (ГЭ), при нерезектабельном процессе – диагностическая (лапаротомия (ЛТ)) или симптоматическая операции (таблица 3).

Таблица 3

## Объемы выполненных оперативных вмешательств

Резектабельные случаи			
	Всего	СРЖ	ГЭ
НДГТ + операция	65 71,43±4,74%	4 45,05±5,22%	1 26,37±4,62%
Операция	172 67,72±2,93%	133 52,36±3,13%	39 15,35±2,26%
Нерезектабельные случаи			
	Всего	ЛТ	Симптоматические операции
НДГТ + операция	26 28,57±4,74%	19 20,88±4,26%	7 7,69±2,79%
Операция	82 32,28±2,93%	54 21,26±2,57%	28 11,02±1,97%

Достоверного увеличения количества резектабельных случаев в группе пациентов, получавших НДГТ, не отмечается ( $p = 0,601$ ). Однако, отмечается статистически значимое преобладание количества гастрэктомий при I – II стадиях ( $p = 0,049$ ) в основной группе (26,37±4,62% против 15,35±2,26% ,  $p = 0,04$ ).

В структуре послеоперационных осложнений и летальности достоверных различий в обеих группах не отмечается (таблица 4).

Таблица 4

## Послеоперационные осложнения

Осложнение	НДГТ + операция		Операция	
	Абс. число	М ± м, %	Абс. число	М ± м, %
Несостоятельность швов анастомоза	3	3,3±1,87	7	2,76±1,03
Несостоятельность швов культи ДПК	0		0	
Перитонит	1	1,1±1,09	5	1,97±0,87
Абсцесс брюшной полости	1	1,1±1,09	3	1,18±0,68
Нагноение лапаротомной раны	4	4,4±2,15	11	4,33±1,28

Кровотечение	2	2,2±1,54	3	1,18±0,68
Пневмония	7	7,69±2,79	30	11,81±2,03
Плеврит	2	2,2±1,54	7	2,76±1,03
Панкреатит	0		1	0,39±0,39
Спаечная кишечная непроходимость	1	1,1±1,09	0	
ТЭЛА	2	2,2±1,54	5	1,97±0,87
Послеоперационная летальность	2	2,2±1,54	6	2,36±0,95

Несостоятельность швов анастомоза имела место при выполнении восьми оперативных вмешательств в объеме гастрэктомии, и лишь в двух случаях после субтотальной резекции желудка. При выполнении гастрэктомии с наложением эзофагоэноанастомоза по методике Г. В. Бондаря несостоятельности швов не было. В двух случаях (по одному в каждой группе) исходом несостоятельности швов явилось формирование абсцесса в брюшной полости. Еще два случая абсцесса в контрольной группе явились следствием неадекватного дренирования левого поддиафрагмального пространства после спленэктомии. Возникновение в одном случае панкреатита связано с выполнением комбинированной гастрэктомии со спленэктомией и резекцией поджелудочной железы. Один случай плеврита в основной группе и три в контрольной отмечались на фоне формирования поддиафрагмальных абсцессов. Послеоперационная летальность связана преимущественно с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) (оба летальных исхода в основной группе и пять из шести в контрольной).

После стадирования процесса обращает на себя внимание в основной группе большее количество пациентов I стадии (18,68±4,09% в сравнении с 11,02±1,97% в контрольной  $p < 0,1$ ) и меньшее количество пациентов III B стадии (5,49±2,39% в сравнении с 12,2±2,05%,  $p = 0,1$ ) за счет достоверно большего количества в основной группе пациентов с распространенностью опухолевого процесса pN0 (39,56±5,13% в сравнении с 23,62±2,67%,  $p = 0,006$ ) и меньшего количества пациентов pN2 (12,09±3,42% в сравнении с 31,89±2,92%,  $p < 0,0001$ ). При этом достоверных различий в группах по критерию T не выявлено. В структуре основной и контрольной групп T3 – T4 опухолевые процессы составляют 76,92±4,42% и 78,35±2,58% соответственно. В основной группе представлено меньшее число пациентов III – IV стадии (59,34±5,15% в сравнении 70,8±2,87%,  $p = 0,081$ ). Учитывая первичный критерий для отбора пациентов в основную группу (распространенность опухоли T3-4), полученные результаты могут быть связаны с эффектом уменьшения стадии после проведенной лучевой терапии. Отмечается снижение показателей летальности до года при проведении НДГТ, особенно в зависимости от степени дифференцировки опухоли. Летальность до года при G111 составляет 24% в основной группе в сравнении с 34,62% в контрольной, при G2 5,88% в сравнении с 14,71% соответственно.

Методика комбинированного лечения рака нижней трети тела и антрального отдела желудка с применением НДГТ позволяет достоверно снизить выраженность клинических проявлений опухолевого заболевания.

Лучевое лечение переносится удовлетворительно на фоне симптоматической коррекции.

Проведение предоперационной дистанционной гамматерапии не повлияло на течение послеоперационного периода.

Несмотря на то, что первичный отбор пациентов в основную группу проводился по критерию T3-4, при послеоперационном стадировании по системе TNM у большинства пациентов из этой группы установлен диагноз I – II стадии, что может свидетельствовать об эффекте понижения стадии после проведенной лучевой терапии.

Отмечается снижение показателей летальности до года при проведении НДГТ, особенно с учетом степени дифференцировки опухоли.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е. М., Двойрин В. В., Трапезников Н. Н. Заболеваемость злокачественными заболеваниями и смертность от них населения стран СНГ в 1995 г. – М., 1996. – 286 с.
2. Андросов Н. С., Фирсова П. П., Андросова Р. А. Применение лучевой терапии в комплексном лечении рака желудка // Материалы V съезда рентгенологов и радиологов Укр. ССР, 30 мая – 1 июня 1972. Харьков. – К., 1972. – с. 238-240.
3. Корнев И. И., Барканов А. И., Попова З. П. Лучевая терапия как один из методов лечения рака культи желудка // Вест. хирургии им. Грекова. – 1972. - № 2. – с. 40-43.
4. Лемешко З.А. Ультразвуковое исследование желудка // Руководство по гастроэнтерологии: В 3т. Т. 1. Болезни пищевода и желудка / Под ред. Комарова Ф.И., Гребенева А.Л., Шептулина А.А. М.: Медицина, 1995. с. 313 – 331.

5. Переслегин И. А., Саркисян Ю. Х. Возможности и перспективы развития лучевой терапии опухолей желудочно-кишечного тракта. // Мед. Радиология. – 1974. № 4. – с. 7-12.
6. Пиманов С.И., Крылов Ю.В. Совершенствование ультразвуковой диагностики рака желудка // Вопр. онкологии. – 1991, № 5. – с. 588 – 592.
7. Поддубный Б. К., Кувшинов Ю. П., Кашин С. В. И др. Современные эндоскопические методики диагностики и лечения предопухоловой патологии и раннего рака желудка // Российский журнал гастроэнтерологии, гематологии, колопроктологии. Том 12, № 3., 2002. – с. 52 - 56.
8. Пономарев В. А. Возможности различных методов обследования в диагностике рака желудка. В кн.: Злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта. Челябинск, 1987, с.14-18.
9. Попович А. Ю., Бондарь В. Г., Заика А. И. Рак желудка сегодня: профилактика, диагностика, лечение // Межд. Мед. Журн. - Том 8, № 4. - 2002. с. 118-123.
10. Рак в Украине 2003-2004 гг.// Бюллетень национального канцер-регистра Украины. - № 6. – Киев 2005 г.
11. Симонов Н.Н., Гуляев А.В., Правосудов И.В., Халтурин В.Ю. и др. Приоритетные направления и перспективы в лечении рака желудка // Вопросы онкологии. – 1998. – Т. 44, № 2. – С.246-250.
12. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные заболевания в России в 2002 г. (заболеваемость и смертность). М., 2004. с. 4.
13. Cuschies A., Weeden S., Fielding J. et al. Patient survival after D1 resection for gastric cancer: long-term results of the MKC randomized surgical trial // Brit J. Cancer. – 1999. – Vol. 79. – P. 1522-1530.
14. Despeignes V. Observation concernant uncas cancer de l'estomac traite par les rayons Rentgen // Lyon med. – 1896. – V. 82. – P. 428-503.
15. Grauss G., Reisner K., Haase W. Die Strahlentherapie des inoperablen Magen Karzinoms. // Stahlen therapic. – 1982. V. 158. – P. 524.
16. Maechara Y., Hasuda S., Koda T. et al. Postoperative outcome and sites of recurrence in patients following curative resections of gastric cancer // Brit. J. Surg. – 2000. – Vol. 87. – P. 353-357.
17. Mantell B. S. Radiotherapy for dysphagia den to gastric carcinoma // Brit. J. Surg. – 1982. V. 69. - № 2. – P. 69-70.
18. Yoo C. Y., Noh S. H., Shin D. W. et al. Reccurens following curative resection for gastric carcinoma // Brit. J. Surg. – 2000. – Vol. 87. – P. 236-242.
19. Zuppinger A. Spezielle Strahlentherapie maligner tumoren. – Springer, Berlin – Heidelberg – New York, 1972. – 543 s.

*Ю.В. Думанський, О.І. Балашева, А.В. Хоменко, Т.Л. Бердова, Ю.Д. Потоцький, Д.Л. Власенко*

## **РЕЗУЛЬТАТИ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ РАКУ ДІСТАЛЬНОГО ВІДДІЛУ ШЛУНКУ**

*Донецький обласний протипухлинний центр,  
Дніпропетровський обласний клінічний онкологічний диспансер, Україна*

**Реферат.** З січня 1995 року по грудень 2002 року у Дніпропетровському клінічному онкологічному диспансері отримали лікування 345 хворих на рак нижньої третини та антрального відділу шлунку. Із них 91 пацієнт був пролікований комбінованим методом із використанням у неoad'ювантному режимі дистанційної гаматерапії. В статті викладені та проаналізовані безпосередні результати комбінованого та хірургічнолікування цих пацієнтів.

**Ключові слова.** Рак шлунку, оперативне лікування, неoad'ювантна променева терапія, безпосередні результати лікування.

*U.V.Dumanskiy, O.I.Balashева, A.V. Homenko, T.L. Berdova, U.D. Potockiy, D.L.Vlasenko*

## **DIRECT RESULTS OF THE KOMBINED TREATMENT OF THE CANCER DISTAL PART OF THE STOMACH**

*Donetsk regional antitumor center,  
Dnepropetrovsk regional clinical oncological center*

**Abstract.** Since January 1995 till December 2002 in Dnepropetrovsk regional oncological hospital have been treated 345 patients with cancer of distal part of stomach. 91 patient from this group received combined treatment with neoadjuvant tele- $\gamma$ -therapy and following operation. In the article presented and analyzed results of combined and surgical treatment of this patients.

**Key words.** Gastric cancer, operative treatment, neoadjuvant tele- $\gamma$ -therapy, results of treatment.