

Г.В. Бондарь
Ю.В. Думанский
А.Ю. Попович
В.Г. Бондарь
А.В. Сидюк

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА

Донецкий областной
противоопухолевый центр

Донецкий национальный
медицинский университет
им. М. Горького, Донецк,
Украина

Ключевые слова: рак
желудка, диагностика,
внутриартериальная
химиотерапия.

Резюме. В статье представлены современные возможности скрининга, диагностики и лечения больных раком желудка (РЖ). Проведена оценка существующих методов химиотерапии при РЖ. Разработана методика внутриартериального введения химиопрепаратов при неоперабельном РЖ; изучение отдаленных результатов ее применения показало, что медиана выживаемости составила $11,0 \pm 0,6$ мес против $5,5 \pm 0,3$ мес в группе сравнения ($p < 0,05$). Сформулированы приоритетные проблемы отечественной онкологии, решение которых даст возможность добиться улучшения результатов лечения больных РЖ.

Рак желудка (РЖ) ежегодно поражает около 750–870 тыс. человек, на его долю приходится около 10% летальных исходов, обусловленных опухолевой патологией [1, 3, 8, 12]. Мужчины болеют чаще женщин: стандартизованные показатели заболеваемости РЖ составляют примерно 22,0 (на 100 тыс. населения) для мужчин и 10,0 для женщин [3, 8, 12]. Заболеваемость дистальным РЖ в большинстве стран снижается, в то время как частота рака проксимального отдела желудка в последние годы повышается [3].

В Украине в 2009 г. РЖ занимал 3-е (9,0%) место в структуре онкозаболеваемости мужчин (грубый показатель заболеваемости — 32,91, стандартизованный (мировой стандарт) — 22,36) и 6-е (5,6%) место у женщин (соответственно 18,83 и 9,15; в структуре онко смертности он находился на 2-м (11,8 и 9,3%) месте в обеих группах (грубые показатели смертности — 26,14 и 14,32, стандартизованные (мировой стандарт) — 17,78 и 6,92 соответственно) [4] (таблица).

Таблица

Динамика статистических показателей РЖ в Украине [1, 4]

Показатель	2001 г.	2009 г.
Заболеваемость	28,8 (м – 45,9; ж – 18,5)	25,32 (м – 32,9; ж – 18,8)
Количество больных в год	13 538	11 637
I–II стадия	39,3% (по областям 19,7–56,1)	36,4% ¹ (по областям 16,2–49,0)
III стадия	23,6% (по областям 12,0–31,3)	24,9% ¹ (по областям 9,4–37,5)
IV стадия	33,5% (по областям 26,2–48,1)	30,8% ¹ (по областям 18,3–49,8)
Лечение	хирургическое – 50,8% комбинированное – 26,1%	хирургическое – 44,3% комбинированное – 26,5%
Не прожили 1 года из числа впервые заболевших в указанном году	64,9% (по областям 56,0–71,7)	62,2% ¹ (по областям 50,6–70,7)

¹оперативная информация 2010 г. [4].

Несмотря на то что заболеваемость РЖ в Украине постепенно снижается, серьезные проблемы, связанные с этим заболеванием, остаются. За прошедшие 10 лет (см. таблицу):

- не снизилась заболеваемость женщин;
- снизился уровень диагностики РЖ I–II стадии, несмотря на удовлетворительное обеспечение эндоскопической аппаратурой;
- уменьшилось количество больных, получивших хирургическое и комбинированное лечение;
- остается высокой одногодичная летальность.

В связи с этим следовало бы определить ряд наиболее приоритетных направлений отечественной онкологии, на которых необходимо сосредоточить внимание и решение которых даст возможность добиться улучшения результатов лечения больных РЖ.

В Украине до сих пор преобладает совершенно неэффективный метод диагностики РЖ «по принципу обращаемости», поэтому почти в 70% случаев диагностируется распространенный опухолевый процесс. В связи с этим 5-летняя выживаемость больных РЖ не превышает 13,8% по сравнению с 50,0% в Японии [5, 9].

Что касается скрининга, то в связи с высокой стоимостью и сложностью скрининг РЖ проводится лишь в некоторых странах Юго-Восточной Азии с высокой заболеваемостью. Наиболее эффективными методами скрининга РЖ являются контрастная флюорография и фиброгастроскопия (ФГС). При этом выявление раннего РЖ с помощью ФГС в 3 раза дешевле, но требует высокой квалификации эндоскописта [4, 7, 9, 15]. В наших условиях внедрение системы рентгенологического скрининга нерационально, наиболее приемлемой была бы разработка программы эндоскопического скрининга, которая предполагает формирование «групп риска» с последующим диспансерным наблюдением.

Перспективным в этом плане следует признать и внедрение серологического скрининга на основе определения уровня пепсиногена I и антител к *H. pylori* для выделения групп риска развития дистального РЖ с последующим диспансерным (эндоскопическим) наблюдением за пациентами [16, 9].

Результаты лечения РЖ прямо зависят от распространенности опухолевого процесса. При раннем РЖ возможно полное излечение больного хирургическим путем — 5-летняя выживаемость после эндоскопической мукоэктомии, по данным японских авторов, составляет 99% [9, 11, 12, 14].

Одним из достижений хирургии РЖ являются лапароскопические операции (ЛО): резекции желудка и гастрэктомии. К настоящему времени в Японии выполнены десятки тысяч ЛО с лимфодиссекцией стандартного объема [10]. По результатам сравнительных рандомизированных исследований, ЛО имеют ряд преимуществ перед обычными операциями: меньшие кровопотери и число осложнений, раннее восстановление больного, сокращение числа послеоперационных койко-дней, лучший косметический эффект. При этом 5-летняя выживаемость больных практически одинакова: 57,3 и 58,9% [10, 13].

В Украине у 56,7% больных диагностируется местно-распространенный РЖ (МРРЖ) в III–IV стадии (T2–4N0–3M0), из них у 20,0% может быть канцероматоз брюшины (для Украины это составляет в среднем 1300 больных в год). По данным различных авторов, у 10–64% больных МРРЖ выявляют свободные опухолевые клетки в брюшной полости, которые могут быть потенциальной причиной развития рецидива и метастазов. При этом частота выявления опухолевых клеток при T3 коррелирует с площадью поражения серозной оболочки желудка: 10 см² — 17,3%, 20 см² — 68,5%. Наличие свободных опухолевых клеток в брюшной полости является признаком диссеминации опухолевого процесса и определяет паллиативный характер хирургического вмешательства и плохой прогноз. Поэтому многие авторы настаивают на необходимости проведения профилактической гипертермохимиотерапии (ГТХТ) в этой группе больных. Показаниями для ГТХТ являются: инфильтративный характер опухоли, выход на серозную оболочку — T3–4 (III, IV тип роста по Vogtmann); низкодифференцированные опухоли с выходом на серозную оболочку (T3–4); метастатическое поражение забрюшинных (чревных) лимфатических узлов; выявление свободных опухолевых клеток при интраоперационном лаваже [17]. Применение этого метода терапии в Украине показано значительной группе больных и может существенно улучшить результаты лечения. Поэтому создание нескольких центров, в которых могут применяться подобные методики лечения МРРЖ, — актуальная, не требующая больших финансовых затрат и вполне реальная задача.

В настоящее время все больше исследователей склоняются к мысли о необходимости комбинированной пред- и послеоперационной химиолучевой терапии при распространенном РЖ. На сегодняшний день в рандомизированных исследованиях показано достоверное значительное улучшение результатов лечения больных операбельным РЖ и нижнегрудного отдела пищевода при применении предоперационной и адьювантной химиоте-

рапии (ХТ). Метаанализ 9 рандомизированных исследований 1970–2006 гг. (с участием 1700 больных) показал, что предоперационная лучевая терапия и послеоперационная химиолучевая терапия с высокой достоверностью увеличивают 5-летнюю выживаемость пациентов [18]. Учитывая то, что у большинства (64%) больных в Украине диагностируется III–IV стадия РЖ, разработка и применение методов комбинированной терапии для этой группы пациентов являются важными и необходимыми.

С учетом того, что многие больные после комбинированного лечения живут многие годы, актуальной остается проблема хирургической профилактики функциональных осложнений и, особенно, восстановления трудоспособности и качества жизни больных, перенесших резекции желудка и гастрэктомию. Это позволяет вновь, на более высоком уровне, вернуться к проблеме хирургической реабилитации больных, перенесших резекцию или полное удаление желудка [1, 6, 7, 8].

В клинике онкологии Донецкого областного противоракового центра (ДОПЦ) за 40 лет накоплен опыт выполнения 4205 гастрэктоми и 2836 резекций желудка. В клинике традиционно применяют функционально замещающую методику гастрэктоми с антирефлюксным муфтообразным пищеводно-тонкокишечным анастомозом и поперечно-продольным межкишечным соустьем и ее модификации [1]. Кроме того, разработаны и практически применяются в течение многих лет методики постгастрэктомической реконструкции с формированием проксимального и дистального тонкокишечных резервуаров и методика с включением в пассаж двенадцатиперстной кишки. Надежность и эффективность разработанных методик позволяет минимизировать количество функциональных нарушений пищеварения и практически не приводит к увеличению количества послеоперационных осложнений и летальности.

Лечение неоперабельного и метастатического РЖ сводится в основном к полихимиотерапии (ПХТ). Несмотря на то что, по общему мнению, РЖ малочувствителен к цитостатикам, больные с диссеминированными формами РЖ, не имеющие противопоказаний, должны получать ПХТ как единственное средство для улучшения качества жизни и увеличения ее продолжительности с 4–5 до 10–12 мес по сравнению с симптоматическим лечением. К сожалению, возможности лекарственного лечения при РЖ ограничиваются низкой эффективностью химиопрепаратов; с другой стороны — непосредственная эффективность ПХТ при РЖ не коррелирует с увеличением выживаемости [2].

В последние годы проведены несколько рандомизированных исследований по изучению эффективности современных схем ПХТ. По сравнению со стандартной на сегодняшний день схемой (цисплатин+флуороурацил) в рандомизированных исследованиях только схемы, включающие капецитабин (ХР (капецитабин+цисплатин), ЕОХ (эпи-

рубидин+оксалиплатин+капецитабин)), позволили получить медиану выживаемости более 10 мес при меньшей токсичности и условии улучшения качества жизни пациентов.

Определенным прорывом можно считать результаты исследования «ToGA», посвященного применению трастузумаба у больных HER2/neu-позитивным РЖ (они составляют 22–30% от общего числа). Выживаемость оказалась значительно выше в основной группе пациентов, получавших в сочетании с ХТ трастузумаб; особенно впечатляющие результаты получены в подгруппе с более высокими уровнями экспрессии HER2/neu: медиана общей выживаемости достигла 16,0 мес. Установлено, что трастузумаб хорошо переносится в сочетании с ХТ и не приводит к увеличению количества токсических осложнений, связанных с ПХТ.

Наряду с этим в настоящее время имеет смысл обратить более пристальное внимание и на другие способы введения химиопрепаратов, такие как эндолимфатический и внутриартериальный, позволяющие добиться большей эффективности ПХТ, не повышая токсичности и стоимости лечения. За последние 10 лет в ДОПЦ внутриартериальная химиотерапия (ВАХТ) использована у 74 пациентов с неоперабельным РЖ, которые вошли в основную группу. В контрольную группу включены 133 пациента с аналогичной распространенностью опухолевого процесса, получавшие системную (внутривенную) ХТ. В основной группе пациенты получали от 3 до 6 курсов ХТ флуороурацилом, который вводили внутриартериально в дозе 10–15 мг/кг массы тела в течение 5 дней. Курсы повторяли с интервалом в 21 день.

Распределение больных по полу и возрасту в основной и контрольной группе статистически значимо не различалось. Распределение больных по возрасту в группах проведено в соответствии с принятыми принципами возрастной периодизации. Возраст больных основной группы колебался от 32 до 80 лет, средний возраст — 62,4 года. Гистологическая структура опухолей чаще всего была идентифицирована как аденокарцинома (различной степени дифференцировки), что составило в обеих группах 80 и 86% соответственно. Наиболее часто имело место тотальное (в контрольной группе — 29%, в основной — 28%) и субтотальное поражение желудка (24 и 37% соответственно); достоверных различий в объеме поражения у больных обеих групп не выявлено. Чаще всего встречалось прорастание опухоли в поджелудочную железу: в контрольной группе — 46%, в основной — 43%. 92% больных во время интраоперационных ревизий имели отдаленные метастазы. Статистически значимых различий в локализации отдаленных метастазов у больных основной и контрольной групп не выявлено.

Таким образом, сравнительный анализ больных обеих групп по большинству наиболее важных прогностических признаков показал однородность клинического материала, что свидетельствует о возможности сравнения результатов применения двух

предлагаемых способов лечения больных распространенным РЖ.

Изучение отдаленных результатов лечения показало, что медиана выживаемости в основной группе составила 11,0±0,6 мес, в группе сравнения — 5,5±0,3 мес, различие является статистически значимым.

При изучении качества жизни (динамика болевого синдрома, слабости, потери аппетита и тошноты) установлено, что пациенты основной группы отмечали лучшие показатели в сравнении с больными в контрольной группе.

Задачами ПХТ при РЖ в настоящее время являются: поиск новых препаратов, схем и методов ХТ, усовершенствование наиболее эффективных схем лечения; разработка методов и режимов ПХТ, сочетающих эффективность, низкую токсичность и сохранение качества жизни пациентов; поиск факторов прогноза эффективности ПХТ; индивидуализация лечения [2]. В этой связи следует признать необходимыми дальнейшие исследования по разработке методов внутриартериальной и эндолимфатической ХТ, поиск факторов прогноза эффективности различных терапевтических режимов.

ВЫВОДЫ

1. На сегодняшний день в Украине не решены некоторые важные проблемы, касающиеся ранней диагностики и лечения РЖ и определяющие результаты лечения этого заболевания.

2. Основными на сегодняшний день мы считаем следующие задачи:

— разработка и постоянная коррекция программы мероприятий, направленных на решение в Украине актуальных проблем РЖ, с учетом реальных потребностей государства;

— ранняя и своевременная диагностика РЖ (несмотря на достаточное техническое оснащение отечественного здравоохранения, у около 65% больных заболевания выявляют в III–IV стадиях); кардинальное изменение ситуации возможно только при улучшении выявляемости больных в ранних стадиях и требует, прежде всего, организационных решений и создания эффективной системы раннего выявления РЖ и других опухолевых заболеваний, в том числе и на основе информированной заинтересованности пациентов;

— постоянное совершенствование стандартов комбинированного лечения больных РЖ, соответствующих уровню современных мировых требований и базирующихся на лучших отечественных разработках. При условии открытости результатов деятельности онкокlinik это явится гарантией доступности современной онкологической помощи всем слоям населения и мощным стимулом постоянного повышения ее качества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вибрані лекції з клінічної онкології./ Під заг ред.: ГВ Бондаря і СВ Антипової / Луганськ, 2008. 580 с.

2. **Волков НМ.** Лекарственная терапия метастатического рака желудка. *Практ онкол* 2009; **10** (1): 41–8.
3. **Малихова ОА, Кувшинов ЮП, Стилиди ИС.** Эндоскопическая резекция слизистой и подслизистой слоев желудка как диагностический и лечебный метод в онкологии. *Практ онкол* 2009; **10** (1): 8–11.
4. Рак в Україні, 2009–2010. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюл нац канцерреєстру України* 2011; (12): 1, 22, 37–8.
5. **Стилиди ИС, Неред СН.** Современные представления об основных принципах хирургического лечения местно-распространенного рака желудка. *Практ онкол* 2009; **10** (1): 20–7.
6. **Шалимов АА, Саенко ВФ.** Хирургия пищеварительного тракта. Здоровье, 1987. 568с.
7. **Давыдов МИ, Вышковский ГЛ и др.** Энциклопедия клинической онкологии. Руководство для практикующих врачей. Москва: РЛС, 2005. 1536 с.
8. **Янкин А.В.** Скрининг рака желудка. *Практ онкол* 2010; **11** (2): 96–101.
9. **Crew KD, Neugut AI.** Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006; **12**: 354–62.
10. **Kitano S, Shiraishi N, Fujii K.** Randomized controlled trial comparing open vs laparoscopy assisted distal gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: an interim report. *Surgery.* 2002; **131**: S306–11.
11. **Kojima T, Blanco A, et al.** Outcome of endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: review of the Japanese literature. *Gastrointest Endosc* 1998; **48**: 550–4.
12. **Lochhead P, El Omar EM.** Gastric cancer. *Brit Med Bull* 2008; **85**: 87–100.
13. **Parkin DM.** International variation. *Oncogene.* 2004; **23**: 6329–40.
14. **Takekoshi T, Baba Y, Ota H, et al.** Endoscopic resection of early gastric carcinoma: results of a retrospective analysis of 308 cases. *Endoscopy* 1994; **26**: 352.
15. **Tashiro A, Sano M.** Comparing mass screening techniques for gastric cancer in Japan. *World J Gastroenterol* 2006; **12** (30): 4873–4.

16. **Oishi Y, Kiyohara Y, Kubo M, et al.** The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer. *Amer J Epidemiol* 2006; **163**: 629–37.

17. **Mezhir JJ, et al.** Positive Peritoneal Cytology in Pts with GC: natural history and Outcome of 291 Pts. *Ann Surg Oncol* 2010; (17): 3173–80

18. **Fiorica F, Cartei F, Enea M, et al.** The impact of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: a metaanalysis of literature data. *Cancer Treat Rev* 2007; **33**: 729–40.

MODERN POSSIBILITIES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF GASTRIC CANCER

*G.V. Bondar, Yu.V. Dumanskiy, A. Yu. Popovich,
V.G. Bondar, A.V. Sydiuk*

Summary. *Modern possibilities of screening, diagnostics and treatment of gastric cancer are presented in the article. Comparative statistical information is presented at this pathology in Ukraine and countries of Europe and Asia. The estimation of existent methods of chemotherapy of gastric cancer is conducted and the method of endarterial conduct of chemotherapy is developed at the inoperable gastric cancer. The study of remote results of treatment rotined that the median of survivability at an endarterial chemotherapy had made $11 \pm 0,6$ months.*

Key words: gastric cancer, diagnostics, endarterial chemotherapy.

Адрес для переписки:

Бондарь Г.В.

83092, Донецк, ул. Полоцкая, 2 А

Донецкий областной противоопухолевый центр