

Ю.В. Думанский  
Д.Л. Власенко

Донецкий областной  
противоопухолевый центр,  
Донецк

Днепропетровский областной  
онкологический диспансер,  
Днепропетровск, Украина

**Ключевые слова:** рак желудка, предоперационная лучевая терапия, оперативное лечение, отдаленные результаты.

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА

**Резюме.** Цель исследования — сравнительная оценка эффективности комбинированного и хирургического лечения 345 больных раком дистального отдела желудка. Пациентам основной группы проводили предоперационную лучевую терапию (ПЛТ) в режиме среднего фракционирования дозы (СОД 40–43 Гр) с последующим оперативным вмешательством. Анализ эффективности ПЛТ в зависимости от клинических факторов прогноза показал, что проведение ПЛТ позволило статистически достоверно улучшить медиану выживаемости (МВ), 3- и 5-летнюю выживаемость пациентов с распространенностью опухолевого процесса Т3; МВ и 5-летнюю выживаемость при распространенности процесса N0; МВ, 3- и 5-летнюю выживаемость при II и III стадиях заболевания. ПЛТ приводит к наибольшему морфологическому регрессу опухолей G2- и G3-степени дифференцировки; у больных с G2- (I–II стадия) и G3- (I–III стадия) опухолями отмечено улучшение и отдаленных результатов лечения. При оценке важности основных прогностических критериев с помощью модели Кокса ПЛТ влияет на исход заболевания не менее чем на 26%.

### ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ), несмотря на снижение заболеваемости, в последнее десятилетие продолжает занимать ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний в Украине [1, 6]. Украина входит в десятку стран мира с наиболее высокой заболеваемостью РЖ; в 2006–2007 гг. заболело соответственно 12 808 и 11 768 человек, умерло от данного заболевания 9887 и 9308 больных, из числа установленных в 2006 г. не прожили 1 года 62,6% [5, 6]. В Японии, вследствие проведения массового скрининга с применением комплекса современных диагностических методик, доля раннего РЖ среди больных, поступающих в стационар для лечения, увеличилась до 50% и более, а радикальные операции выполняют в 93% случаев; в западных странах эти показатели составляют 8–15 и 50–75% соответственно [13, 16]. В нашей стране в сформировавшихся сложных социально-экономических условиях комплексное применение современных методов диагностики при проведении профилактических осмотров недоступно, а обследование больных, уже предъявляющих жалобы, позволяет, как известно [4, 7], выявлять РЖ на ранней стадии не более чем в 5% случаев. Таким образом, в Украине в 75% случаев РЖ выявляют в III–IV стадиях, что предопределяет неудовлетворительные результаты лечения и плохой прогноз [5].

Повышение выживаемости при РЖ, исходя из возможностей улучшения ранней диагностики [5],

имеет перспективу, однако на сегодня комплексное применение терапевтических методик является более актуальным методом помощи больным с местно-распространенными формами РЖ.

Хирургический метод лечения при РЖ, имея в своем арсенале диапазон от эндоскопических резекций при раннем раке до расширенных радикальных гастрэктомий при местно-распространенных формах заболевания, как самостоятельный метод приблизился к максимуму своего развития. Крупные клинические исследования показали, что в структуре причин летальности от РЖ на долю локорегионарных рецидивов приходится 32–44%, перитонеальной диссеминации — 43–44%, гематогенных метастазов (Мт) — 34–54% [13, 16]. Пути улучшения отдаленных результатов многие авторы закономерно связывают с разработкой комбинированных методов лечения, поскольку совершенно очевидно необходимо дополнить хирургическое лечение другими видами воздействия. Предупреждение развития рецидивов и Мт во многом связано с возможностями изменения биологических свойств опухоли, нарушением потенциала опухолевых клеток к пролиферации и имплантации, что достигается с помощью лекарственных и лучевых воздействий.

Попытка повлиять на карциному желудка применением лучевой терапии (ЛТ) была впервые предпринята в 1896 г. V. Despeignis (всего через год после открытия рентгеновских лучей). В дальнейшем ввиду неудовлетворительных результатов ЛТ при РЖ как с паллиативной целью, так и дополнитель-

но к операции и в связи с развитием значительных побочных реакций установилось мнение о высокой радиорезистентности РЖ. Однако в конце 60-х — начале 70-х годов XX века появились сведения о возможностях и перспективах развития ЛТ больных как с местно-распространенными, так и с генерализованными формами РЖ [2, 3]. На сегодня проведено большое количество клинических исследований с применением различных методик ЛТ при РЖ с положительными результатами.

По данным разных исследований [10, 12, 14, 15] среди оперированных больных опухоли тела желудка составляют от 12 до 46%. Отмеченный разброс связан как с недостаточно четким разграничением желудка на отделы вследствие мобильности и анатомической вариабельности органа, так и с относительностью трактовки понятий «субтотальное» и «тотальное» поражения. Вследствие этого отмечается значительная разница в данных о результатах лечения пациентов с поражением опухоли того или иного отдела желудка [8, 10–12]. Безусловно, основным фактором прогноза у больных РЖ является стадия опухолевого процесса, однако до настоящего времени задача дооперационного стадирования точно не решена. Эндосонография и компьютерная томография позволяют с определенной степенью достоверности определить глубину прорастания опухоли стенки желудка, однако эти методы не являются абсолютно точными и зачастую не доступны в рутинной работе онкологических учреждений. Даже интраоперационная ревизия не всегда позволяет оценить истинную распространенность опухолевого процесса. Таким образом, стадия заболевания и определяющие ее критерии (pT, pN, pM) точно устанавливают только после морфологического исследования удаленного препарата. Однако решение о необходимости проведения предоперационного воздействия необходимо принять до операции, когда известны только размеры опухоли и ее локализация.

Цель проведенного нами исследования — оценка эффективности и сравнение результатов комбинированного и хирургического лечения больных раком дистального отдела желудка в зависимости от стадии заболевания и степени дифференцировки опухоли.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ретроспективное исследование включено 345 больных раком нижней трети тела и антрального отдела желудка, которые получали лечение в период с 1995 по 2002 г. в Днепропетровском областном клиническом онкологическом диспансере. Из них 91 пациент был пролечен комбинированным методом с применением в неoadъювантном режиме дистанционной гамма-терапии (НДГТ) с последующим оперативным вмешательством (основная группа). Контрольную группу составили 254 пациента, которым НДГТ не проводили. Как видно из табл. 1, достоверных различий в распределении па-

циентов основной и контрольной групп по критериям Т и М, клинической стадии заболевания и степени дифференцировки опухоли не выявлено; в то же время в основной группе было достоверно больше пациентов с N0 и меньше с N2 (для обеих градаций  $p < 0,05$ ). НДГТ проводили при отсутствии противопоказаний (декомпенсированный стеноз привратника, выраженная кахексия и анемия, кровотечение из опухоли в анамнезе). Диагноз устанавливали 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 (ЛУ)) и малого таза.

**Таблица 1**  
Распределение (%) больных основной и контрольной групп в зависимости от стадии заболевания, распространенности опухолевого процесса и степени дифференцировки РЖ

Критерий	Группа	
	основная, % (n = 91)	контрольная, % (n = 254)
Клиническая стадия:		
I	19,8	15,5
II	20,9	14,7
III	26,4	34,7
IV	33,0	35,1
Распространенность, TNM:		
T1	1,1	4,8
T2	22,0	17,5
T3	47,3	46,6
T4	29,7	31,1
N0	39,6*	24,3
N1	48,4	43,8
N2	12,1*	31,9
M0	70,3	79,3
M1	29,7	20,7
Степень дифференцировки		
G1	4,4	4,8
G2	22,0	21,9
G3	50,5	55,8
G4	23,1	17,5

\* $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой.

Применяли методику широкопольного облучения с двух встречных противоположащих фигурных полей на аппарате «Рокс М» в режиме среднего фракционирования дозы (РОД 4 Гр 3 раза в неделю, 8 фракций до СОД 40–43 Гр). В поле облучения включали область первичной опухоли, пути регионарного метастазирования, парааортальные ЛУ и ЛУ ворот печени. Оперативное вмешательство выполняли через 21–28 сут после окончания НДГТ (в зависимости от переносимости последней и выраженности постлучевых реакций). Интраоперационно оценивали распространенность опухолевого процесса в брюшной полости с выполнением объема оперативного вмешательства в соответствии с полученными данными. Стадию и морфологию опухоли устанавливали у всех больных на основании гистологического исследования удаленного во время операции материала в соответствии с классификацией TNM 5-го издания.

Анализировали 3- и 5-летнюю выживаемость, медиану выживаемости (МВ) пациентов с учетом распространенности опухолевого процесса, стадии, степени дифференцировки опухоли. Анализ проводили с

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

использованием методики построения кривых выживаемости Kaplan — Meier с помощью пакета программ статистического анализа Statistica 6.0 (StatSoft, Inc.) [9]. Оценивали степень влияния каждого из названных выше факторов на продолжительность жизни больных с помощью построения моделей Кокса.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При дооперационной оценке распространенности опухолевого процесса по критерию Т основывались на размерах первичной опухоли (более 5 см при ее расположении в дистальном отделе желудка) и имеющихся дополнительно признаках ее распространения на соседние органы по данным УЗИ, гастроскопии или рентгенографии желудка; по критерию N — на сонологических и косвенных эндоскопических данных (вдавнение стенки желудка извне). При отборе в группу для проведения НДГТ пациентов с местно-распространенным РЖ стремились к сочетанию критериев T4Nx или T3N+. И в основной, и в контрольной группах подавляющее большинство (соответственно 70,3 и 79,3%, см. табл. 1) составляли пациенты, не имеющие отдаленных Мт (M0).

Следует отметить также, что при оценке непосредственных результатов лечения пациентов основной группы признаки лечебного патоморфоза в наивысшей степени были выражены в опухолях с умеренной и низкой степенью дифференцировки. Учитывая все изложенное, анализ отдаленных результатов лечения проводили с учетом критериев Т и N, стадии заболевания и степени дифференцировки опухоли.

При анализе выживаемости в зависимости от критерия Т достоверные различия между основной и контрольной группами отмечены только при распространенности процесса Т3. При Т3-опухолях отмечено достоверное улучшение как МВ, так и показателей 3- и 5-летней выживаемости в основной группе (табл. 2, рис. 1) за счет улучшения показателей после 20 мес наблюдения.

Таблица 2

Отдаленные результаты лечения больных РЖ при категории Т3

Показатель	Группа		р
	основная (n = 43)	контрольная (n = 117)	
МВ, мес	29	16	< 0,01
Выживаемость, %			
3-летняя	46,5	17,1	< 0,001
5-летняя	32,6	7,7	< 0,001

Столь значительная разница выживаемости, по нашему мнению, в существенной мере связана с различием подгрупп Т3 по категории N. В Т3-подгруппе основной группы отмечено меньшее количество пациентов с распространенностью N2 (11,6 против 30,8% в контроле) и большее количество пациентов с N0 (37,2 против 18,8%). Для оценки результатов лечения при Т3 нами были дополнительно рассчитаны показатели, стандартизированные по объединенным клиническим стадиям II—IV. При такой стандартизации сохранилось статистически достоверное улучшение МВ (30,6 против 21,2 мес,  $p = 0,04$ ), 3-летней (41,8

против 20,3%,  $p < 0,001$ ) и 5-летней выживаемости (26,8 против 10,2%,  $p = 0,005$ ) в основной группе.

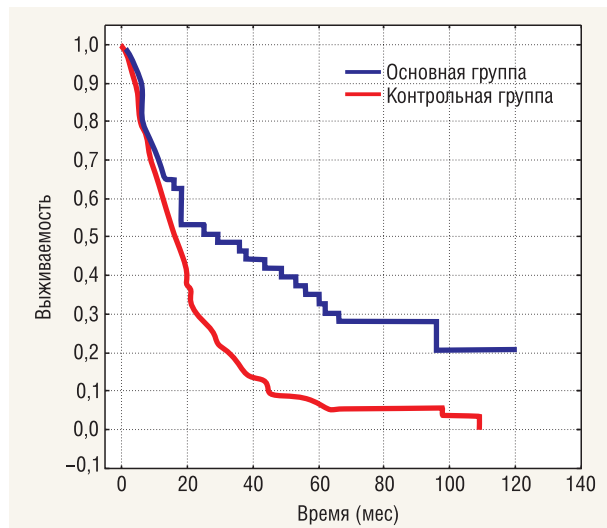


Рис. 1. Кривые выживаемости при категории Т3

Как приведено выше (см. табл. 1), по критерию N отмечены достоверные различия в структуре обеих групп за счет достоверно большего количества пациентов с N0 и достоверно меньшего количества — с N2 в основной группе ( $p < 0,05$ ). При N1 и N2 достоверных различий в показателях выживаемости не отмечали, хотя при N1 имеется тенденция к улучшению показателя 3-летней выживаемости в основной группе (18,2 по сравнению с 13,6%). При распространенности N0 отмечено достоверное улучшение в основной группе МВ (81 против 58 мес,  $p < 0,05$ ) за счет показателей после 36 мес наблюдения, а также улучшение 5-летней выживаемости (табл. 3, рис. 2).

Таблица 3

Отдаленные результаты лечения больных РЖ при категории N0

Показатель	Группа		р
	основная (n = 36)	контрольная (n = 61)	
МВ, мес	81	58	< 0,05
Выживаемость, %			
3-летняя	75	75,4	0,965
5-летняя	69,4	50,1	0,062

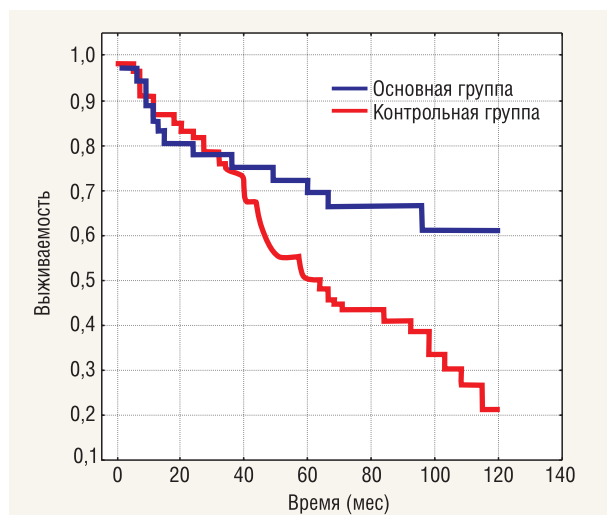


Рис. 2. Кривые выживаемости при категории N0



Интегральной характеристикой распространенности опухолевого процесса является стадия заболевания. Каждый из определяющих ее критериев (как было показано выше для Т и N) сам по себе является важным прогностическим признаком. Однако распространенность опухолевого заболевания и его исход в большей мере определяет сочетание критериев. Учитывая, что наибольший интерес для нашего исследования, с точки зрения предоперационного воздействия, представляли местно-распространенные опухолевые процессы, мы уделили основное внимание изучению результатов лечения пациентов II–IV стадии. У пациентов II стадии в основной группе МВ составила 70 против 39 мес в контрольной, 3-летняя выживаемость — 77,8 против 54,1%, 5-летняя выживаемость — 63,2 против 37,8%; различия всех показателей статистически достоверны ( $p < 0,006–0,102$ ). При III стадии в основной группе МВ составила 18 против 15 мес в контрольной, 3-летняя выживаемость — 29,2 и 9,2%, 5-летняя выживаемость — 12,5 и 2,3% соответственно; различия показателей выживаемости статистически достоверны ( $p < 0,008–0,277$ ). При II и III стадии заболевания различия в показателях выживаемости отмечали спустя 20 мес после хирургического вмешательства. При IV стадии болезни достоверных различий в результатах лечения не отмечали.

Для оценки значимости степени дифференцировки опухоли были проанализированы показатели выживаемости в зависимости от этого параметра. При анализе не отмечено четко выраженной связи между степенью дифференцировки опухоли и стадией заболевания, тем не менее учитывая прогностическую значимость последней, мы анализировали (при наличии достаточного числа наблюдений) показатели выживаемости пациентов различных G-подгрупп, стандартизированные по стадиям. При G2 в основной группе отмечено повышение МВ (42,9 мес против 37,8 мес в контроле), 3-летней (50,7 против 43,5%) и 5-летней (43,5 против 26,3%) выживаемости. Разница показателей статистически не достоверна, однако учитывая выраженный морфологический регресс опухолей после НДГТ можно оценить полученные данные как клиническое подтверждение эффективности лучевого воздействия.

В структуре основной и контрольной G3-подгрупп по стадиям достоверных различий не выявлено, хотя в основной группе больше пациентов с I–II стадией и меньше с III стадией заболевания. При I–II стадии в основной G3-подгруппе отмечено повышение МВ (64 против 40 мес в контроле), 3-летней (62,5 против 54,1%) и 5-летней (50 против 32,4%) выживаемости, но различия статистически не достоверны ( $p > 0,2$ ). При III стадии заболевания в основной группе достоверно лучше показатели МВ (18,5 и 13 мес соответственно,  $p < 0,05$ ) и 3-летней выживаемости (37,5 и 6,3% соответственно,  $p = 0,005$ ). К 5-летнему периоду наблюдения статистически

различия нивелируются. Столь существенные различия показателей 3-летней выживаемости связаны, по нашему мнению, с большим количеством в контрольной группе пациентов с ПВ стадией (36,5 против 18,8% в основной). При оценке результатов лечения больных с IV стадией опухолей G3 различий между группами нет. Стандартизированные по стадиям показатели выживаемости в основной и контрольной G3-подгруппах также показали достоверное улучшение МВ (28,0 и 18,4 мес соответственно) и 3-летней (33,7 и 18,1% соответственно) выживаемости при проведении НДГТ. Достоверные различия 5-летней выживаемости при стандартизации показателей отсутствуют.

По структуре групп с опухолями G4 по стадиям достоверных различий нет. При анализе результатов лечения пациентов, объединенных I + II и III + IV стадии, отмечены достоверные различия в показателях МВ. При I + II стадии МВ достоверно лучше в основной группе (76 против 65 мес,  $p < 0,05$ ), а при III + IV стадии результат лучше в контрольной группе (6 против 5 мес,  $p < 0,05$ ). Стандартизированные по стадиям показатели в основной и контрольной подгруппах G4 показывают тенденцию к улучшению МВ (20,0 и 18,7 мес соответственно), 3-летней (17,9 и 15,7% соответственно) и 5-летней (17,9 и 10,8% соответственно) выживаемости при проведении НДГТ.

Учитывая зависимость исхода опухолевого процесса от многих факторов, нами была оценена с помощью построения моделей Кокса степень влияния каждого из рассмотренных выше критериев (в том числе метода лечения) на продолжительность жизни больных РЖ. Установлено, что основное влияние ( $K = 53,6\%$ ) на выживаемость оказывает стадия болезни, влияние степени дифференцировки опухоли, T-, N- и M-критериев колеблется в диапазоне 16–20%. Степень влияния предоперационной НДГТ — около 26% ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о достаточно высокой эффективности лучевого воздействия (табл. 4).

Таблица 4  
Относительное влияние значимых факторов на результат лечения

Оцениваемый критерий	Степень влияния, %	
	Модель 1	Модель 2
Метод лечения	26,7	26,0
Степень дифференцировки опухоли	19,8	19,8
Стадия процесса	53,6	—
T	—	17,6
N	—	16,0
M	—	20,6

## Выводы

1. Проведение НДГТ позволяет статистически достоверно улучшить показатели МВ, а также 3-х и 5-летней выживаемости пациентов с распространенностью опухолевого процесса T3.

2. Проведение НДГТ приводит к улучшению МВ (за счет пациентов, проживших более 36 мес) и показателей 5-летней выживаемости при распространенности процесса N0.

3. НДГТ позволяет добиться достоверного улучшения показателей МВ, 3- и 5-летней выживаемости у пациентов со II и III стадией заболевания; при IV стадии — не влияет на отдаленные результаты лечения.

4. НДГТ приводит к наибольшему морфологическому регрессу опухолей G2 и G3. У больных с G2- (I–II стадия) и G3- (I–III стадия) опухолями отмечено улучшение и отдаленных результатов лечения; при III стадии G3-опухолей выявленное улучшение статистически достоверно.

5. При оценке важности основных прогностических критериев с помощью модели Кокса НДГТ влияет на исход заболевания не менее чем на 26%.

6. Предоперационная ЛТ при раке дистального отдела желудка — эффективный метод лечения, который позволяет улучшить показатели выживаемости.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель ЕМ, Двойрин ВВ, Трапезников НН. Заболеваемость злокачественными заболеваниями и смертность от них населения стран СНГ в 1995 г. Москва, 1996. 286 с.
2. Барканов АИ, Голдобенко ГВ, Роттенберг ВИ, Сафудин АМ. Роль лучевой терапии в лечении рака желудка. В: Европейская школа онкологов. Москва, 1990: 1–5.
3. Неводник ВИ, Короленко АС, Чекан СН и др. Морфологические критерии эффективности гипоксирадитерапии рака желудка. В: Современные методы оценки эффективности лучевой терапии. Обнинск, 1988: 64–6.
4. Пономарев ВА. Возможности различных методов обследования в диагностике рака желудка. В кн: Злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта. Челябинск, 1987: 14–8.
5. Попович АЮ, Бондарь ВГ, Заика АИ. Рак желудка сегодня: профилактика, диагностика, лечение. Междунар мед журн 2002; 8 (4): 118–23.
6. Рак в Україні, 2006–2007. Захворюваність, смертність показники діяльності онкологічної служби. Бюл Нац канцерреєстру України. Київ, 2008; 9: 21–2.
7. Симонов НН, Гуляев АВ, Правосудов ИВ и др. Приоритетные направления и перспективы в лечении рака желудка. Вопр онкол 1998; 44 (2): 246–50.
8. Таласев МИ, Старинский ВВ, Ковалев ПН и др. Результаты комбинированного лечения рака антрального отдела и тела желудка. Вопр онкол 1990; 36: 1485–8.
9. Юнкеров ВИ, Григорьев СГ. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Санкт-Петербург: ВМедА, 2002. 266 с.
10. Borch K, Jonsson B, Tarpilla E, et al. Changing pattern of histological type, location, stage and outcome of surgical treatment of gastric carcinoma. Brit J Surg 2000; 87: 618–26.
11. Cuschies A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 resection for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Brit J Cancer 1999; 79: 1522–30.

12. Hundahl SA, Macdonald JS, Benedetti J, Fitzsimmons T. Surgical treatment variation in a prospective, randomized trial of a chemotherapy in gastric cancer: the effect of undertreatment. Ann Surg Oncol 2002; 9: 278–86.

13. 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; 87: 353–7.

14. Nakamura K, Keyama T, Yao T, et al. Pathology and prognosis of gastric carcinoma. Findings in 10 000 patients who underwent primary gastrectomy. Cancer 1992; 70: 1030–7.

15. Stipa S, Giorgio A, Ferri M, Botti C. Results of curative gastrectomy for carcinoma. J Amer Coll Surg 1994; 179: 567–72.

16. Yoo CY, Noh SH, Shin DW, et al. Recurrences following curative resection for gastric carcinoma. Brit J Surg 2000; 87: 236–42.

## REMOTE RESULTS OF COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY DISSEMINATED DISTAL GASTRIC CANCER

Y.V. Dumansky, D.L. Vlasenko

**Summary.** The study was aimed to compare the efficacy of combined treatment and surgery in 345 patients with distal gastric cancer. The main group patients were exposed to pre-surgery radiation therapy (PRT) with medium dose fractionation (total dose 40–43 Gy) and subsequent surgery. Analysis of the PRT efficiency depending on clinical factors showed that PRT statistically significantly improved the median survival rate (MSR), 3 and 5 year survival rates in patients with disseminated tumor process T3; MSR and 5 year survival rate in disseminated process N0; MSR, 3 and 5 year survival rates at stages II and III. PRT results in the biggest morphologic regression of G2 and G3 tumors; in patients with G2 (stages I–II) and G3 (stages I–III), remote results improved as well. Assessment of the significance of main prognostic criteria using Cox model showed that PRT's impact on the outcome of disease is no less than 26%.

**Key Words:** gastric cancer, pre-surgery radiation therapy, surgery, remote results.

### Адрес для переписки:

Власенко Д.Л.  
49055, Днепропетровск, ул. Гавриленко, 1  
Днепропетровский областной  
онкологический диспансер  
E-mail: dvlaskenko@gala.net