

# Клинические исследования

## ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА IV СТАДИИ

В.И. Чиссов, Л.А. Вашакмадзе, А.В. Бутенко, А.С. Мамонтов, Д.В. Сидоров, М.В. Ложкин, О.В. Пикин

*Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена*

Проведен анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения 200 больных резектабельным раком желудка IV стадии, из них у 62 больных (31 %) диагностирован местнораспространенный процесс - T<sub>4</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub>, у 138 (69 %) имелись отдаленные лимфогенные и/или гематогенные метастазы. Послеоперационные осложнения развились у 78 (39 %) больных, умерло 20 пациентов (10%). Хирургическое лечение проведено 68 (34 %) больным, в сочетании с химиотерапией-132 (66 %). В целом показатели 1-, 3- и 5-летней выживаемости составили 52,14,6 и 11,1%. Наиболее благоприятные результаты получены при местнораспространенном раке, при R0 резекции 5-летняя выживаемость составила 18,3 %. Неблагоприятными прогностическими факторами оказались метастатическое поражение печени и перитонеальная диссеминация.

### WAYS OF IMPROVING THE TREATMENT RESULTS FOR PATIENTS WITH STAGE IV STOMACH CANCER

V.I. Chissov, L.A. Vashakmadze, A.V. Butenko, A.S. Mamontov, D.V. Sidorov, M.V. Lozhkin, O.V. Pikin

*P.A. Gertsen Moscow Cancer Research Institute, Moscow*

The analysis of short-and long-term treatment results of 200 patients with Stage IV respectable stomach cancer was carried out. Locally-advanced cancer (T<sub>4</sub>N<sub>2</sub>M ) was diagnosed in 62 patients (31%), distant lymphogenous and hematogenous metastases were detected in 138 patients (69 %). Postoperative complications were observed in 78 patients (39 %), 20 patients (10 %) died. Surgical treatment was performed to 68 patients (34 %) and surgery in combination with chemotherapy was performed to 132 patients (66%). One- three- and five-year survival rates were 52%, 14.6% and 11.1%, respectively. The most favourable results were obtained for patients with locally-advanced cancer. Five-year survival rate was 18.3 % in patients after R0 resection. Liver metastases and peritoneal dissemination were unfavourable prognostic factors.

Несмотря на стойкое снижение заболеваемости, рак желудка в структуре онкологической заболеваемости прочно занимает второе место [4]. Анализ данных о смертности в 24 экономически развитых странах мира показал, что на долю рака желудка приходится 50 % опухолей желудочно-кишечного тракта. По данным ВОЗ и американских статистиков, в мире ежегодно диагностируют 900 тысяч новых случаев рака желудка, чаще регистрируется только рак легкого [12]. У 60-90 % больных заболевание впервые выявляется в III—IV стадии, при этом удельный вес IV стадии не имеет тенденции к снижению и составляет 50-60 %. Прогноз в отношении распространенного рака желудка до сих пор остаётся неудовлетворительным [1,3,9]. Если при I-II стадиях 5-летняя и даже 10-летняя выживаемость составляет 80-95 %, то при

III стадии она снижается до 15-50 %, а при IV - 5-летняя выживаемость не превышает 4 % [2,13]. Таким образом, лечение больных раком желудка IV стадии представляет еще далекую от решения проблему в клинической онкологии. Это во многом объясняет обилие различных подходов и программ лечения.

Несмотря на очевидные успехи противоопухолевой терапии, хирургический метод является доминирующим в лечении больных раком желудка. Вопрос о целесообразности хирургического лечения больных раком желудка IV стадии остаётся открытым. Если при местнораспространенном процессе (T<sub>4</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub>) большинство хирургов придерживаются активной тактики, то наличие отдаленных метастазов в печень, перитонеальной диссеминации или метастазов в парааортальные лимфатические узлы нередко заставляет от-

казаться от попытки выполнения резекции желудка или гастрэктомии. Окончательно не решен вопрос о выполнении комбинированных операций. Одни авторы считают нецелесообразным выполнение комбинированных вмешательств, поскольку они сопровождаются высокими показателями осложнений и летальности. Другие убедительно показывают отсутствие различий в структуре осложнений и послеоперационной летальности. В пользу комбинированных операций при распространенном раке желудка свидетельствует тот факт, что удается добиться 5-летней выживаемости в 8,5-15 % случаев [5,7,14].

Неизученным остается вопрос о расширенных лимфаденэктомиях в объеме D2-D4 при местнораспространенном и диссеминированном раке желудка. В исследованиях H. Baba et al. [7] показано, что расширенная лимфаденэктомия в объеме D2/D3 при отсутствии метастазов в печень и обширной диссеминации по брюшине достоверно увеличивает продолжительность жизни больных в среднем до 23,6 мес по сравнению с 11,0 мес после лимфаденэктомии D1 в случае, если при плановом гистологическом исследовании операция классифицирована как нерадикальная. В случае резектабельного рака желудка с метастазами в печень и диссеминацией по брюшине расширенная лимфаденэктомия не увеличивает продолжительность жизни [9,14].

При метастатическом поражении печени средняя продолжительность жизни больных обычно составляет 1,8-6,1 мес [6,8]. Если после гастрэктомии с удалением солитарных метастазов в печень удастся достигнуть 5-летней выживаемости у 3-9 % больных, то при множественных метастазах лишь немногие пациенты переживают 10 мес [8,11,15]. Однако в ряде клиник даже множественные метастазы в печень расцениваются как резектабельные, включая и метастатическое поражение обеих долей печени [6,15].

Сложным представляется лечение больных раком желудка с диссеминацией по брюшине. Как правило, больные с перитонеальными метастазами имеют самую короткую продолжительность жизни, в среднем 1,2-4,5 мес [2,17]. Наиболее агрессивным подходом в лечении перитонеальной диссеминации при раке желудка отличаются Y. Yonemura et al., P.H. Sugarbaker et al. [16], которые после удаления опухоли и брюшины с диссеминатами проводят внутрибрюшинную химиотерапию в условиях гипертермии. Авторам удалось добиться 5-летней выживаемости даже у больных с обширной перитонеальной диссеминацией.

Несмотря на выполнение обширных расширенных и расширенно-комбинированных операций, хирургическое лечение, расцениваемое в процессе операции как радикальное, по существу носит сугубо

паллиативный характер. В этом аспекте становится актуальной разработка методик комбинированного лечения больных с местнораспространенным и диссеминированным раком желудка, поиск новых эффективных противоопухолевых препаратов и их комбинаций. Весьма перспективна иммунотерапия метастазов рака желудка с использованием интерлейкинов в комбинации с химиотерапией, моноклональных антител, комплексной терапии цитокинами [2].

В основу нашего исследования положены результаты лечения 200 больных резектабельным раком желудка IV стадии, находившихся в клинике абдоминальной онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена с 1982 по 2000 г. Согласно "Главным правилам по изучению рака желудка..." все операции классифицированы как относительно (99) или абсолютно нерадикальные (паллиативные -101)[10]. Паллиативными считали операции, после выполнения которых определялась макро- или микроскопическая резидуальная опухоль. Возраст больных колебался от 20 до 78 лет (средний - 56,2 года). Для стадирования опухолевого процесса использовано 4-е издание классификации TNM (1987). Перестадирование согласно новой классификации 1997 г. не производили из-за объективной трудности определения индекса N, поскольку расширенная лимфаденэктомия систематически выполняется лишь с 1991 г. Местнораспространенный рак желудка (T<sub>4</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub>) диагностирован у 62 больных, отдаленные метастазы (M1) выявлены у 138, причём отдаленные лимфогенные - у 57 (39 %), гематогенные в печень - у 21 (10,5 %) и перитонеальная диссеминация - у 50 (25 %). У 10 больных имелось сочетание различных отдаленных метастазов. Для определения степени метастатического поражения печени (H) и перитонеаль-

Т а б л и ц а 1  
Классификация перитонеальной диссеминации

Символ P	Характеристика
P1	Ограниченная диссеминация выше мезоколон
P2	Разрозненные диссеминаты в различных областях брюшной полости (сюда же относятся и случаи изолированных овариальных метастазов)
P3	Обширная диссеминация по брюшине

Т а б л и ц а 2

Классификация метастазов в печень [10]

Символ H	Характеристика
H1	Метастаз локализован в одной доле печени
H2	Редкие разрозненные метастазы в двух долях печени
H3	Множественные метастазы в двух долях печени

ной диссеминации (Р) мы в своей работе используем классификацию японского общества по изучению рака желудка (табл. 1 и 2). Распределение больных по категориям Н и Р представлено в табл. 3. Характеристика гистологических форм рака желудка представлена в табл. 4. Следует отметить, что при диссеминированном раке желудка подавляющее большинство составили больные с низкодифференцированным и перстневидноклеточной формами рака либо их сочетанием, в то время как при раке желудка с метастазами в печень преобладали высоко- и умеренно дифференцированные аденокарциномы.

Т а б л и ц а 3  
Распределение больных по категориям Н и Р

Метастазы в печень (Н)						Диссеминация по брюшине (Р)					
Н1		Н2		Н3		Р1		Р2		Р3	
Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
13	62	6	28,5	2	9,5	30	60	16	32	4	8
Всего... 21						50					

Т а б л и ц а 4  
Гистологические формы рака желудка

Гистологическое строение опухоли	Количество больных	
	Абс.	%
Высокodифференцированная аденокарцинома	15	7,5
Умеренно дифференцированная аденокарцинома	29	14,5
Низкодифференцированная аденокарцинома	40	20,5
Муцинозная аденокарцинома	6	3
Перстневидноклеточный рак	9	4,5
Аденосквамозный рак	2	1
Карциноид	2	1
Недифференцированный рак	5	5
Рак сложного строения	91	45,5
Всего...	200	100

Осложнённое течение опухолевого процесса отмечено у 170 (85 %) больных. Наиболее часто наблюдали стеноз кардии - у 68 (34 %), пилоростеноз - у 46 (23%), кровотечение из опухоли - у 29 (14,5 %) больных.

Полное удаление опухоли, регионарных и отдалённых метастазов удалось осуществить у 99 больных (R0 резекция), микроскопически резидуальная опухоль (установленная при плановом морфологическом исследовании) обнаружена у 14 пациентов (R1 резекция), макроскопическая опухолевая ткань оставлена у 87 больных (R2 резекция).

Дистальная субтотальная резекция желудка (ДСРЖ) выполнена 78 (39 %) больным, гастрэктомия (ГЭ) - 109 (54,5 %), проксимальная субтотальная ре-

зекция желудка (ПСРЖ) - 13 (6,5 %). Операции носили комбинированный характер у 32 % больных. Чаще выполняли спленэктомию, резекцию поджелудочной железы, печени, брыжейки поперечной ободочной кишки, диафрагмы. При выявлении отдалённых метастазов в брюшной полости стремились к максимально полному их удалению за счёт расширения вмешательства на путях лимфооттока, резекции смежных органов и иссечения перитонеальных диссеminatов.

Послеоперационные осложнения констатированы у 78 (39 %) больных. Наиболее грозными из них явились: несостоятельность швов пищеводно-кишечного анастомоза - у 9 (7,4 %) из 122 больных, перенесших ГЭ и ПСРЖ, панкреатит - у 16 (8 %), формирование внутрибрюшных абсцессов - у 15 (7,5 %), острая кишечная непроходимость - у 8 (4 %). Существенных различий в частоте послеоперационных осложнений после стандартных, расширенных и комбинированных вмешательств не отмечено. В послеоперационном периоде умерло 20 больных. Таким образом, летальность составила 10%.

Хирургическое лечение в самостоятельном виде проведено 68 (34 %) больным, различные варианты химиотерапии использованы у 132 (66 %).

Отдалённые результаты лечения прослежены у 165 (91,7 %) из 180 больных, выписанных из клиники. В целом по группе показатели 1-, 3- и 5-летней выживаемости составили 52,14,6 и 11,1 %. При сравнении результатов лечения больных раком желудка IV стадии выявились определённые закономерности. Так, в группе больных, которым была проведена химиотерапия как этап комбинированного лечения, показатели 1-, 3- и 5-летней выживаемости составили 58,4, 24,6 и 18,1 %, в то время как после хирургического лечения - лишь 42,3,9,2 и 3 % соответственно (рис. 1).

Поскольку больные с IV стадией заболевания представляют собой разнородную группу, то мы проана-

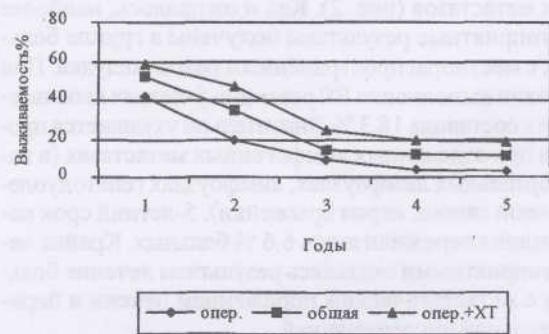


Рис. 1. Выживаемость больных в зависимости от метода лечения

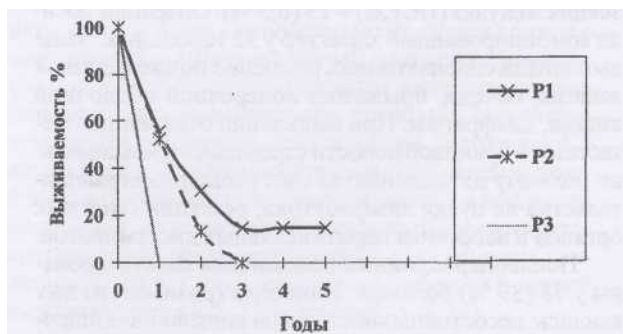


Рис. 2. Выживаемость больных в зависимости от категории перитонеальной диссеминации

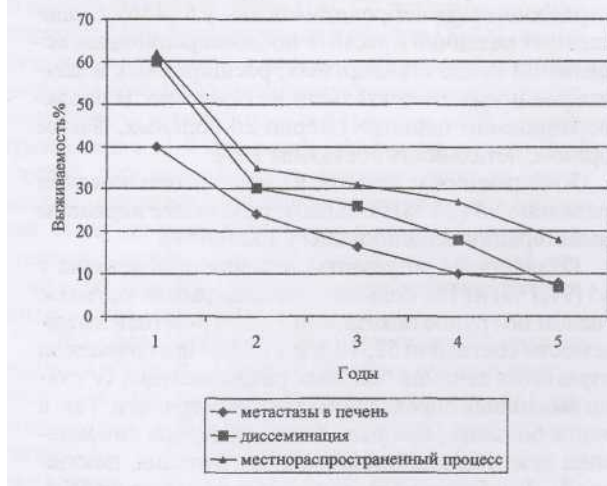


Рис. 3. Показатели выживаемости в зависимости от локализации отдаленных метастазов

лизировали результаты лечения при местнораспространенном процессе, а также при наличии отдаленных метастазов (рис. 2). Как и ожидалось, наиболее благоприятные результаты получены в группе больных с местнораспространенным раком желудка. При условии выполнения R0 резекции 5-летняя выживаемость составила 18,3 %. Значительно ухудшается прогноз при отдаленных лимфогенных метастазах (в парааортальных лимфоузлах, лимфоузлах гепато дуоденальной связки, корня брыжейки). 5-летний срок наблюдения пережили лишь 6,6 % больных. Крайне неблагоприятными оказались результаты лечения больных с метастатическим поражением печени и перитонеальной диссеминацией.

Большинство больных с метастазами в печень погибло в течение 1 года после операции (60 %). Из 9

больных, выписанных из стационара, перенесших резекцию печени, прослежены 7, из них 1 потерян, 6 умерли в сроки от 2 до 16 мес, 1 жив 85 мес без признаков прогрессирования. Средняя продолжительность жизни 9,6 мес. Из 10 больных, выписанных из стационара без резекции печени, прослежены 9, из них 1 потерян, 7 умерли в сроки от 1 до 26 мес, 1 умер через 54 мес с момента операции. Средняя продолжительность жизни-11,4 мес.

Отдаленные результаты лечения больных с перитонеальной диссеминацией: сведения получены о 41 из 47. выписанных из стационара пациентов. В течение 1 года после операции от прогрессирования заболевания умерли 15 больных, в сроки от 1 года до 2 лет-11, от 2 до 3 лет-4. Пятилетний срок наблюдения пережили 4 пациента, причём у всех была ограниченная диссеминация P1. Шесть больных живы в сроки до 1 года, и 1 больной наблюдается в течение 32 мес без признаков генерализации опухолевого процесса. Следует отметить, что из 4 больных с диссеминацией P1, переживших 5-летний срок наблюдения, у 3 циторедуктивная операция была дополнена внутривнутрибрюшинной химиотерапией. При диссеминации P2 и P3 результаты лечения оказались малоутешительными. Лишь 1 больная с диссеминацией P2 прожила 37 мес после операции. Динамика показателей выживаемости при различных категориях перитонеальной диссеминации представлена на рис. 2.

## Заключение

Полученные результаты свидетельствуют, что выявление у больного IV стадии заболевания далеко не всегда предопределяет печальный исход. Если по итогам комплексного обследования отсутствуют данные о нерезектабельности первичной опухоли, нет абсолютных функциональных противопоказаний к оперативному вмешательству, то следует ставить вопрос о выполнении паллиативной резекции или гастрэктомии. В случае обнаружения отдаленных метастазов в брюшной полости необходимо стремиться к максимально полному их удалению за счёт расширения вмешательства на путях лимфооттока, резекции органов и иссечения перитонеальных диссеминатов. Использование агрессивной хирургической тактики с последующей современной химиотерапией позволило добиться 5-летней выживаемости у 18,1% больных резектабельным раком желудка IV стадии.

## Литература

1. Винник Ю.А. Современные тенденции лечения рака желудка // Международный медицинский журнал. 1997. № 4. С. 67-70.
2. Кишвец ОМ. Лечение больных раком желудка IV стадии // Вопросы онкологии. 1991. Т. 37, № 9-10. С. 907-916.
3. Попович А.Ю. Лечение местнораспространенного рака желудка // Международный медицинский журнал. 1998. № 1. С. 104-106.
4. Старинский В.В., Петрова Г.В., Чиссов В.И. и др. Заболеваемость населения России злокачественными новообразованиями в 2000 г. // Российский онкологический журнал. 2002. № 3. С. 39-44.
5. Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А., Бутенко А.В. и др. Перитонеальная диссеминация при раке желудка: возможности лечения // Российский онкологический журнал. 2001. № 2. С. 21-23.
6. Aoyagi K., Koufuji K., Yano W.I. et al. Long-term survival after gastric cancer with liver metastases: a report of two cases // Kurume Med. J. 2001. Vol. 48, № 4. P. 335-338.
7. Baba H., Maehara Y, Inutsuka S. et al. Effectiveness of extended lymphadenectomy in noncurative gastrectomy // Am. J. Surg. 1995. Vol. 169, № 2. P. 261-265.
8. Chow L.W., Lim B.H., Leung S.Y. et al. Gastric carcinoma with synchronous liver metastases: palliative gastrectomy or not? // Aust. N. Z. J. Surg. 1995. Vol. 65, № 10. P. 719-723.
9. Doglietto G., Pacelli K, Caprino P. et al. Palliative surgery for far-advanced gastric cancer: a retrospective study on 305 consecutive patients // The American Surgeon. 1999. Vol. 65, № 4. P. 352-355.
10. Japanese Research Society for Gastric Cancer. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology // Jpn. J. Surg. 1981. Vol. 11. P. 127-145.
11. Kajwara K., Ishikawa H., Ahama F. et al. Treatment and prognosis of patients with gastric cancer which had metastasized to the liver // J. Jap. Soc. Cancer Ther. 1995. Vol. 30, № 2. P. 378.
12. Landis S.H., Murray T., Bolden S., Wingo P.A. Cancer statistics. 1999, Ca 1999. P. 48-49.
13. Lawrence W., Herman R., Menck I., et al. The national cancer data base report for gastric cancer // Cancer. 1995. Vol. 75, № 7. P. 1734-1744.
14. Lee J.H., Noh S.H., Lah K.H. et al. The prognosis of stage IV gastric carcinoma after curative resection // Hepatogastroenterology. 2001. Vol. 48, № 42. P. 1802-1805.
15. Rafiqe M., Adachi W., Kajikawa S. et al. Management of gastric cancer patients with synchronous hepatic metastasis: a retrospective study // Hepatogastroenterology. 1995. Vol. 42, № 5. P. 666-671.
16. Sugarbaker P.H., Yonemura Y. Palliation with a glimmer of hope: management of resectable gastric cancer with peritoneal carcinomatosis // Hepatogastroenterology. 2001. Vol. 48, № 41. P. 1238-1247.
17. Yonemura Y., Fujinura T., Fushida S. et al. A new surgical approach (peritonectomy) for the treatment of peritoneal dissemination // Hepatogastroenterology. 1999. Vol. 46. P. 601-609.

Поступила 7.02.05