

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА

М. Д. Джураев, О. А. Рахимов, Т. М. Жуманазаров, С. С. Худояров, М. Б. Ибрагимова
Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан

Ключевые слова: рак желудка, местнораспространенный, резектабельный, неадыювантный, комбинированный.

Таянч сўзлар: меъда саратони, маҳаллий тарқалган, резектабел, неадыювант, комбинирлашган.

Key words: gastric cancer, locally advanced, resectable, non-adjuvant, combined.

По данным ВОЗ 2022г в структуре онкопатологии рак желудка занимает 5 место, а по смертности 4 место. Цель исследования: улучшить результаты хирургического лечения местнораспространенного рака желудка путем применения в комбинации смешанной и длительной внутриартериальной регионарной химиотерапии. Материалы и методы: с 2020 по 2024гг в отделении хирургии центра находились на стационарном обследовании и лечении 102 больных с местнораспространенным раком желудка 3 стадии [T3-4/ N+]. В зависимости от метода лечения больные распределены на 2 группы. 1гр n=53 всем больным выполнена комбинированная операция+адыювантная химиотерапия. 2гр n=48 Неадыювантная химиотерапия+радикальная операция + адыювантеая химиотерапия. Результаты: послеоперационные осложнения наблюдались у 11 [10.8%] больных, терапевтического характера. Летальных исходов не было. В 1 группе 1 годичная выживаемость составила 77.3%, 3х-летняя выживаемость 37.7% и 5-летняя 5.6%. Во 2 группе 1 годичная 90.9%, 3х-летняя 45.4%, и 5-летняя 16.9%. Вывод: Применение неадыювантной химиотерапии в комбинации с хирургическим лечением не увеличивает число послеоперационных осложнений и достоверно увеличивает отдаленную выживаемость пациентов.

МАҲАЛЛИЙ ТАРҚАЛГАН ОШҚОЗОН САРАТОНИДА ЗАМОНАВИЙ ТЕКШИРИШ ВА ДАВОЛАШ УСУЛЛАРИ

М. Д. Джураев, О. А. Рахимов, Т. М. Жуманазаров, С. С. Худояров, М. Б. Ибрагимова
Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт маркази,
Тошкент, Ўзбекистон

ЖССТнинг 2022 йилги маълумотларига кўра, онкопатология тузилмасида ошқозон раки 5-ўринни, ўлим кўрсаткичи бўйича эса 4-ўринни эгаллайди. Тадқиқот мақсади: Ошқозоннинг маҳаллий таралган саратонида жаррохлик муолажаси натижаларини яхшилаш мақсадида комбинирлашган ва узок муддатли минтақавий эндоартериал кимётерапияни қўллаш. Материаллар ва усуллар: 2020–2024 йиллар давомида марказнинг жаррохлик бўлимида 3-боскичдаги маҳаллий таралган ошқозон саратони (T3-4/N+) ташхиси қўйилган 102 бемор стационар ташхис ва даво олган. Даволаш усулига қараб беморлар 2 гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳ (n=53): барча беморларга комбинирланган операция + адыювант кимётерапия қўлланилди. 2-гуруҳ (n=48): неадыювант кимётерапия + радикал операция + адыювант кимётерапия амалга оширилди. Натижалар: Операциядан кейин 11 (10,8%) беморда терапевтик хусусиятга эга бўлган асоратлар кузатилган. Ўлим ҳолатлари қайд этилмаган. 1-гуруҳда: 1 йиллик яшовчанлик муддати–77,3% 3 йиллик яшовчанлик муддати– 37,7% 5 йиллик яшовчанлик муддати– 5,6% 2-гуруҳда: 1 йиллик яшовчанлик муддати– 90,9% 3 йиллик яшовчанлик муддати– 45,4% 5 йиллик яшовчанлик муддати– 16,9%. Хулоса: Неадыювант кимётерапияни жаррохлик даволаш билан биргаликда қўллаш, операциядан кейинги асоратлар сонини оширмайди ва беморларнинг узок яшовчанлик муддатини кўрсаткичларини ишончли равишда оширади.

MODERN METHODS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER M. D. Juraev, O. A. Rakhimov, T. M. Zhumanazarov, S. S. Khudoyarov, M. B. Ibragimova

Republican specialized scientific and practical medical center of oncology and radiology, Tashkent, Uzbekistan

According to WHO data in 2022, gastric cancer ranks 5th in the structure of oncopathology, and 4th in mortality. The purpose of the study is to improve the results of surgical treatment of locally advanced gastric cancer by using a combination of mixed and long-term intra-arterial regional chemotherapy. Materials and methods: from 2020 to 2024, 102 patients with locally advanced gastric cancer stage 3 [T3-4/N+] were examined and treated in the surgery department of the center. Depending on the treatment method, the patients were divided into 2 groups. 1 group n=53 all patients underwent combined surgery + adjuvant chemotherapy. 2 group n=48 Neoadjuvant chemotherapy + radical surgery + adjuvant chemotherapy. Results: postoperative complications were observed in 11 [10.8%] patients, of a therapeutic nature. There were no fatal outcomes. In group 1, 1-year survival was 77.3%, 3-year survival 37.7% and 5-year survival 5.6%. In group 2, 1-year 90.9%, 3-year 45.4%, and 5-year 16.9%. Conclusion: The use of neoadjuvant chemotherapy in combination with surgical treatment does not increase the number of postoperative complications and significantly increases the long-term survival of patients.

Введение: Рак желудка является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований. По данным GLOBOCAN 2020 г., среди наиболее распростра-

ненных видов рака, рак желудка занимает 5 место (1,09 млн случаев), уступая раку молочной железы, раку легких, раку толстой и прямой кишки, раку предстательной железы и раку кожи. Также по случаям смертности занимает 4 место (769 тыс случаев смерти), уступая раку легких, раку толстой и прямой кишки и раку печени.

По данным РИОваРИАТМ РУз 2023г в республике ежегодно регистрируется около 2200 больных раком желудка и 1378 умерших. [5]

Наряду с этим вызывает тревогу увеличение числа больных поступивших в специализированные учреждения с запущенной 3 и 4 стадией, которая по данным различных авторов составляет от 48 до 70%. [6.7]

По данным РИОваРИАТМ от 2021 года рак желудка в 3 и 4 степени в целом составлял 68,6% и 1 и 2 степени 31,4%, что в 2015 г составил 79% и 20,9% соответственно. За 6 лет благодаря принятым последним мерам по улучшению ранней диагностики рака по республике уровень запущенности по раку желудка снизился на 10 %.[5]

На сегодняшний день при рассмотрении вопросов тактического лечения больных РЖ не вызывает сомнений, что ведущим методом лечения по-прежнему остается хирургический.

Но несмотря на совершенствование хирургической техники, результаты только оперативного лечения больных местнораспространенным РЖ остаются малоудовлетворительными [2,4].

В частности в некоторых зарубежных исследованиях [3,6,8,10] было показано, что при начальной стадии РЖ (T1-2NoMo) после выполнения радикального оперативного вмешательства 5-летняя выживаемость колеблется от 64 до 81%.

С увеличением распространенности процесса T3NoMo этот показатель снижается до 30%, а при метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов не превышает 20%. [9,11,12].

В этой связи возникает необходимость изучения дополнительных возможностей комбинации хирургического метода с системным противоопухолевым лечением.

Цель исследования улучшение результативности лечения местно-распространенного рака желудка путём применения комбинированного и комплексного методов лечения.

Материалы и методы. В отделении абдоминальной онкохирургии РСНПМЦОиР в период с 2020 по 2024 год на стационарном обследовании и лечении находились 102 больных с местно-распространенным раком желудка III степени (T3-4/N+) в возрасте 33 до 80 лет. Средний возраст (63,8/60) лет у мужчин 67 (65,7%) и женщин 35 (34,3%).

Поражение проксимального отдела с переходом на ½ пищевода у 46 (45,1%), поражение тела и проксимального отдела 37 (36,3%), поражения антрального отдела и тела желудка у 9 (8,8%) и тотальное поражение у 10 (9,8%). По гистологической структуре низкодифференцированная аденокарцинома выявлена у 54 (52,9%) больных умеренно дифференцированная аденокарцинома у 27 (26,4%) и перстневидно-клеточный рак у 21 (20,6%). Прорастание в соседние органы диагностировано у всех больных, из них в поджелудочную железу у 32 (31,4%), в поперечно-ободочную кишку и ее брыжейку—30 (29,4%), инфильтрация внепеченочных желчных протоков и ворот печени—у 12 (11,7%), в проксимальный отдел двенадцатиперстной кишки—у 11 (10,8%) и одномоментное прорастание нескольких органов у 17 (16,7%) больных. По стадиям T4bN1-2M0 у 89 (87,3%) и T4bN3M0 у 13 (12,7%).

В зависимости от методов лечения больные разделены на 2 группы:

1 группа пациентов: 53 проведена комбинированная операция без предоперационной химиотерапии+ адьювантная химиотерапия от 4 до 6 курсов.

2 группа пациентов: 49 неоадьювантная химиотерапия + операция + адьювантная химиотерапия от 4 до 6 курсов.

Для диагностики и определения степени распространенности процесса, кроме традиционных методов диагностики, использованы PET-СТ у 86,84,3% больных 134 раз. Во второй группе больные получали неоадьювантную химиотерапию, проводили PET-СТ зачастую два раза, до и после химиотерапии. По всем прогностическим факторам обе группы были идентичными.

В первой группе из 53 больных в 14 (26,4%) случаев выполнена стандартная гастрэктомия с гемипанкреэктомией и спленэктомией. В 15 (28,3%) случаев гастрэктомия с резек-

цией поперечно-ободочной кишки, 13 (25,0%) случаев проводилась гемиколэктомия. В 5 (9,4) случаях гастрэктомия с резекцией элементов ворот желчи и в 6 (11,3%) случаев гастрэктомия с нижней резекцией 12-перстной кишки. Из них в 7 (13,2%) случаях произведена комбинированная гастрэктомия с резекцией до 5 смежных органов. В послеоперационном периоде 6 больным не была проведена адьювантная химиотерапия из-за отказа или из-за слабой послеоперационной реабилитации. Остальным 47 пациентам проведена адьювантная химиотерапия в объеме 4-6 курсов по схеме FLOT.

Во второй группе всем 48 больным проведена неoadьювантная химиотерапия по схеме FLOT в объеме 4 курсов. Контрольные рентгено-эндоскопические исследования проводили с применением ультразвуковой методики (УЗИ) и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастированием. У 34 пациентов (70,8%) наблюдалось нерегулируемое частичное уменьшение опухолевого процесса со степенью регрессии от 50% до 80%. У 14 пациентов (29,2%) отмечен высоко сенсibilизированный процесс с тенденцией к прогрессированию. Этим больным проведено по 2 курса длительной регионарной эндоартериальной химиотерапии по той же схеме путем катетеризации чревного ствола по методу Сельдингера, которым по особенности архитектоники омывает все верхние этажи органов брюшной полости. В адьювантном режиме все больные получали от 4 до 6 курсов системной химиотерапии.

Результаты. Всем больным выполнена комбинированная гастрэктомия с резекцией смежных органов. При формировании эзофагоеюноанастомоза используется инновационный способ, разработанный в клинике с использованием современных оборудования и шовных материалов. Всего наблюдались осложнения терапевтического характера у 11 (10,8%) больных. Левосторонний плеврит у 3 больных, гематома в области прокола паховой области после катетеризации бедренной артерии дренированием брюшной полости у 3 и сердечная недостаточность в виде тахикардии у 2 больных, послеоперационным у 2 больных, и гипостатическая пневмония с дыхательной недостаточностью у 1 больного. Летальных исходов не наблюдалось.

Во 2 группе все больные неадьювантную химиотерапию перенесли удовлетворительно. Из 48 больных после 4-х курсов неадьювантной химиотерапии полный регресс не наступил ни у кого, частичная регрессия от >30 до <80 % наступил у 34 (70,8%), стабилизацией процесса у 14 (29,2%) больных. Всем 34 больным в связи со значительной регрессией произведена операция—типичная радикально стандартная гастрэктомия. Только у 3 (8,9%) больных пришлось делать комбинированную гастрэктомию, из них в 2-х случаях спленэктомия за счет инфильтрации ворот печени и в одном случае гемипанкреатэктомия со спленэктомией. В 14 (29,2%) случаях из за стабилизации процесса с целью улучшения эффективности лечения нами использован метод ДВАРХ 2 курса с перерывом 2 недели между курсами. Оценка эффективности проведена через 2 недели после лечения прохождением комплексного обследования.

Согласно полученным данным регрессия опухоли от 30 до 40% у 57,1% больных, от 40 до 50% у 3 (21,4%) и стабильное состояние, то есть регрессия до 25% у остальных 3-х (21,4%) больных. Прогрессирование не наблюдалось, спустя от 2 до 3х недель проведено хирургическое вмешательство у 10 (85,7%) больных. Из них типичная стандартная радикальная операция выполнена 6 (42,8%) больным, комбинированная гастрэктомия у 4 (28,6%). В 1 (7,1%) признак интраоперационной больным и в 3 (28,4%) случаях после проведенной диагностической лапаротомии из-за наличия диссеминации больным в дальнейшем назначено химия-иммунотерапия.

В первой группе после комбинированной операции у 7 пациентов (13,2%) при гисто-

Таблица 1.

Сравнительная оценка выживаемости больных в зависимости от методов лечения.

Общая выживаемость	Комбинир+адьювант х/т n=53	Неадьювант х\т+хир+адьювант х\т n=48
1 год	41—77.3%	40—90.9%
3 летняя	20—37.7%	20—45.%
5 летняя	3—5.6%	5—16.9%
HR 95%	0,76*95% ДИ 0,64*89	

логическом исследовании по линии резекции обнаружены опухолевые клетки. Во второй группе R1 выявлены у 2 пациентов (4,5%). В обоих случаях больным были проведены комбинированные операции. Ранний рецидив в течение трёх лет в первой группе возник у 13 пациентов (24,5%), летальный поздний — у 4 пациентов (7,5%), в общей сложности — у 17 пациентов (32,1%). Безрецидивная выживаемость составила $19,2 \pm 0,3$ месяца.

Во второй группе ранний рецидив появился на третий год у двух пациентов, поздних рецидивов не зафиксировано. Безрецидивная выживаемость составила $29,2 \pm 0,4$ месяца.

Основной проблемой и причиной смерти в обеих группах было метастазирование, как гематогенным, так и лимфогенным путём: в 41,5% случаев в первой группе и в 45,5% случаев во второй группе.

Отдалённые результаты лечения больных с местно-распространённым раком желудка до сих пор остаются неудовлетворительными. Как показывают исследования последних десяти лет, проведение комбинированных операций с удалением лимфоузлов N1 и N3 не привело к значительному улучшению выживаемости и качества жизни пациентов.

Роль адъювантной химиотерапии после радикальной операции считается значимой. Однако, согласно проведённым данным, её эффективность остаётся низкой — уровень пятилетней выживаемости при применении адъювантной химиотерапии составил около 4%.

В то же время, эффективность неoadъювантной химиотерапии в комбинации с хирургическим лечением и её влиянием на улучшение отдалённых результатов не вызывает сомнений. Клинические исследования, включающие радиологические методы диагностики, а также многолетний опыт Республиканского онкологического научного центра, подтверждают, что предоперационная химиотерапия способна улучшить отдалённые результаты лечения местнораспространённого рака желудка.

Особенно важно отметить роль длительного лечения осложнений эндоартериальной химиотерапии ДВАРХ в повышении эффективности терапии местнораспространённого рака желудка.

Согласно последним данным, применение данного метода химиотерапии при стабилизации процесса у 14 больных после адъювантной химиотерапии позволило добиться регрессии опухолевого процесса у 11 пациентов в диапазоне от 30% до 50%. Это способствовало переводу заболевания из нерезектабельного состояния в резектабельное, и позволило выполнить радикальные операции у 10 (71,4%) из 14 которым была зафиксирована стабилизация процесса.

Заключение. Лечение местнораспространённого рака желудка является трудной задачей. Однако проводимые сегодня исследования указывают на то, что в лечении больных в стадии T4bN2,3M0 можно добиться лучшей выживаемости, используя комбинированный подход.

Для этой цели необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований, с большой выборкой пациентов сравнивающих различные методы лечения.

Использованная литература:

1. GLOBOCAN 2020 <https://gco.iarc.fr/today/> Дата доступа 22.04.2021.
2. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.А. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой – Москва 2021.
3. В L Li, Miao, Z Y Li. Progres in gastric cancer with positive peritoneal cytology .Zghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. 2021 May 25 ;24 (9); 458-462.
4. Путова М. В. Носкова К. К. Семенов Н. Е. Хомерики С. Г. Определение свободных опухолевых клеток в перитонеальных смывах при раке желудка – стандарттзасия этапов пробоподготовки. Лабораторная служба 2021 : 10 (1) : 17 -23 .
5. Состояние онкологической помощи населению республики Узбекистан в 2011.
6. Хомяков В.М., Рябов А.Б., Болотина Л.В., Соболев Д.Д., Уткина А.Б., Кузнецова О.С. Лечение больных раком желудка с канцероматозом брюшины. Современный взгляд и перспективы. Онкология. Журнал им. П.А. Гер -цена. 2017 ; 6 (6) : 4–13.
7. Yasufuku I, Nunobe S, Ida S, Kumagai K, Ohashi M, Hiki N, Sano T. Conversion therapy for peritoneal lavage cytology-positive type 4 and large type 3 gastric cancer patients selected as candidates for R0 resection by diag-

- nostic staging laparoscopy. *Gastric Cancer* 2020 ; 23 : 319–327.
8. Nakamura M, Ojima T, Nakamori M, et al Conversion surgery for gastric cancer with peritoneal metastasis based on the diagnosis of second-look staging laparoscopy [J]. *J Gastrointest Surg*, 2019, 23 (9) : 1758–1766.
 9. Jamel S, Markar SR, Malietzis G, Acharya A, Athanasiou T, Hanna GB. Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in staging gastric cancer : systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2018 ; 21 : 10–18.
 10. Shim HJ, Kim HJ, Lee SH, Bae WK, Hwang EC, Cho SH, Chung IJ, Bang HJ, Hwang JE. Observational Study of Peritoneal Washing Cytology-Positive Gastric Cancer without Gross Peritoneal Metastasis in Patients, who Underwent Radical D2 Gastrectomy. *Sci Rep* 2020 ; 10 : 9549.
 11. Komatsu S, Shioaki Y, Furuke H, Ohta A, Tsuji R, Tanaka S, Kumano T, Imura KI, Shimomura K, Ikeda J, Taniguchi F, Ueshima Y, Lee CJ, Deguchi E, Ikeda E, Otsuji E. Is curative gastrectomy justified for gastric cancer with cytology positive as the only stage IV factor? *Langenbecks Arch Surg* 2019 ; 404 : 599–604.
 12. de Bree E, Michelakis D, Stamatidou D, Romanos J, Zoras O. Pharmacological principles of intraperitoneal and bidirectional chemotherapy. *Pleura Peritoneum* 2017 ; 2 : 47–62.