

ризует нарушение закономерностей течения опухолевого процесса и свидетельствует о прогрессии карциномы.

### **Заключение**

Таким образом, с высокой степенью вероятности можно говорить о том, что факторами, достоверно ухудшающими прогноз течения заболевания и свидетельствующими о потенциальной возможности прогрессирования, являются наличие регионарных метастазов, а также отсутствие экспрессии PR. Прогностическое значение СЗ, размера и распространения опухоли прослеживается на уровне тенденции, что можно объяснить относительно небольшим размером выборки наблюдений с прогрессированием карциномы. Характер корреляционных связей между клинико-морфологическими и иммуногистохимическими показателями имеет определенные закономерности, которые отражают особенности течения канцерогенеза и потенциальную способность опухолевой ткани к прогрессированию. Имеется принципиальная разница в характере корреляционных связей между группами больных без прогрессирования и с развившимся ранним прогрессированием рака молочной железы. При прогрессировании заболевания наблюдается значительное сокращение корреляционных связей между клинико-морфологическими и иммуногистологическими характеристиками опухолевой ткани.

### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Заболеваемость населения России злокачественными новообразованиями в 2000 г. / В. В. Старинский [и др.] // Российский онкологический журнал. — 2003. — № 3. — С. 39–44.
2. Злокачественные новообразования в Беларуси 1995–2005 гг. / С. М. Поляков, Л. Ф. Левин, Н. Г. Шибко; под ред. А. А. Граковича, И. В. Залуцкого. — Мн.: БЕЛЦМТ, 2006. — 194 с.
3. *Путырский, Л. А.* Рак молочной железы / Л. А. Путырский. — Мн.: Вышэйшая школа, 1998.
4. *Кушлинский, Н. Е.* Современные возможности молекулярно-биохимических методов оценки биологического «поведения» рака молочной железы / Н. Е. Кушлинский, Е. С. Герштейн // Вестн. РАМН. — 2001. — № 9. — С. 65–70.
5. Duffy, M.J. Biochemical markers in breast cancer: which ones are clinically useful. / M.J. Duffy // Clin. Biochem. — 2001. — Vol. 34(5). — P. 347–352
6. Взаимоотношения между рецепторами стероидных гормонов, плоидностью опухоли, показателями клеточной пролиферации при различных гистологических вариантах рака молочной железы / Г. Н. Зубрихина [и др.] // Арх.пат. — 1989. — Вып. 3. — С. 10–16.
7. *Ермилова, В. Д.* Роль современной патоморфологии в характеристике рака молочной железы / В. Д. Ермилова // Практическая онкология. — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 15–20.
8. *Боровиков, В.* СТАТИСТИКА. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов / В. Боровиков. — 2-е изд. — СПб.: Питер, 2003. — 688 с.
9. *Пожарисский, К. М.* Прогностическое и предсказательное значение иммуногистохимических маркеров при онкологических заболеваниях. / К. М. Пожарисский, Е. Е. Леенман. // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ: Минск, 25–28 мая, 2004 г. В 2 ч. Ч. 1. — Мн.: ОДО «Тонпик», 2004. — 424 с.

*Поступила 23.01.2007*

**УДК 616.33-006.6-089.168.1:**

## **ПРИМЕНЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА**

**А. К. Аль-Яхири, И. В. Михайлов, В. М. Бондаренко, В. Н. Беляковский**

**Гомельский государственный медицинский университет  
Гомельский областной клинический онкологический диспансер**

Изучены непосредственные и отдаленные результаты комплексного лечения 24 больных местнораспространенным РЖ IV стадии (T4N2-3M0), проведенного в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере в период с 1996 по 2002 гг. Всем больным выполнены комбинированные операции с лимфодиссекцией в объеме не менее D2, проведен послеоперационный курс лучевой терапии (ЛТ) суммарной очаговой дозой 40–60 Гр и 4–6 курсов адъювантной химиотерапии 5-фторурацилом. Анализ отдаленных результатов лечения показал, что использование послеоперационной химиолучевой те-

рапии не приводит к развитию тяжелых осложнений и обеспечивает удовлетворительные отдаленные результаты лечения больных РЖ IV стадии: пятилетняя выживаемость во всей группе составила  $16,7 \pm 7,6\%$ .

**Ключевые слова:** рак желудка, местнораспространенный, комплексное лечение, послеоперационная лучевая терапия.

## APPLICATION POSTOPERATIVE CHEMIORADIATION THERAPIES IN COMPLEX TREATMENT OF THE CANCER OF THE STOMACH

A. K. Al-Yahairi, I. V. Mikhailov, V. M. Bondarenko, V. N. Beliakovski

Gomel State Medical University,  
Gomel Regional Clinical Oncological Center

The immediately and long-term results of complex treatment 24 patients with locally-advanced (T4N2-3M0) cancer of the stomach, carried out in the Gomel regional clinical oncological dispensary during the period with 1996 on 2002 are investigated. All patient were treated using the combined operations with lymph node dissection not less D2, the postoperative radiation therapy in a total dose 40–60 Gy and 4–6 courses adjuvant chemotherapy 5-FU is carried out. The analysis of the long results of treatment has shown, that use postoperative chemioradiation therapy does not lead to the development of seriously complications and provides satisfactory of therapy patients with gastric cancer IV stage: the five years' survival rate in all group has made  $16,7 \pm 7,6\%$ .

**Key words:** gastric cancer, locally-advanced, complex therapy, postoperative radiation therapy.

Рак желудка (РЖ) занимает третье место в структуре онкологической заболеваемости и второе место в структуре смертности от злокачественных новообразований, что связано с несвоевременной диагностикой и неудовлетворительными результатами лечения распространенных форм данного заболевания [1]. Повышение эффективности лечения РЖ остается одной из важных проблем современной онкологии. На сегодня существуют две принципиальные, но, к сожалению, часто взаимоисключающие стратегии лечения распространенных форм РЖ. Сторонники хирургического лечения РЖ настаивают на агрессивной хирургической тактике и не придают другим методам большого внимания, зачастую отрицая целесообразность применения химиотерапии и лучевой терапии при данной патологии [2, 3]. Наоборот, сторонники комбинированного лечения делают акцент на применении лучевой терапии и нередко отказываются от выполнения комбинированных и расширенно-комбинированных операций, ограничивая радикализм хирургического этапа лечения [4, 5].

Попытки объединить эти подходы в лечении местнораспространенного РЖ до

настоящего времени не предпринимались. Хирургический метод является основным в лечении РЖ. В последние десятилетия произошли существенные изменения в хирургической технике и стратегии лечения рака желудка. Прежде всего это связано с расширением объема оперативных вмешательств — удалением внесвязочных групп лимфатических узлов, расширением показаний к резекции окружающих желудок органов и тканей с целью удаления явных и потенциальных очагов опухолевой инфильтрации. Однако, несмотря на очевидное повышение радикальности оперативных вмешательств, влияние расширения их объема на отдаленные результаты лечения неоднозначно [1, 6]. При распространенных формах заболевания хирургическое вмешательство носит условно-радикальный характер. Это находит отражение в высокой частоте развития рецидивов и метастазов уже в первые месяцы и годы после операции. Пятилетняя выживаемость больных при прорастании опухоли серозной оболочки в сочетании с метастазами в регионарные лимфатические узлы составляет 7–15% [7, 8]. Учитывая неутешительный прогноз, мож-

но считать оправданным применение при местнораспространенных формах РЖ «агрессивного» комплексного лечения, включающего выполнение расширенно-комбинированной операции, лучевой терапии и химиотерапии.

**Целью исследования** явилась оценка эффективности и безопасности разработанного способа комплексного лечения местнораспространенного РЖ IV стадии.

#### **Материал и методы**

Изучены непосредственные и отдаленные результаты комплексного лечения 24 больных местнораспространенным РЖ IV стадии (T4N2-3M0), проведенного в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере в период с 1996 по 2002 гг. Всем больным выполнены комбинированные операции с лимфодиссекцией в объеме не менее D2, проведен послеоперационный курс лучевой терапии (ЛТ) суммарной очаговой дозой 40–60 Гр и 4–6 курсов адьювантной химиотерапии (ХТ) 5-фторурацилом.

Средний возраст больных составил 55,8 года, мужчин было 14, женщин — 10. У 11 пациентов опухоль локализовалась в нижней трети желудка, у 2 — в верхней трети и у 1 — в средней трети, у 2 больных опухоль вовлекала среднюю и верхнюю треть желудка, у 6 — имело место тотальное поражение органа. Два пациента были оперированы по поводу рака культи желудка после перенесенной ранее дистальной ре-

зекции. В 3 случаях макроскопически определялось распространение опухоли на абдоминальный отдел пищевода и в 2 — на двенадцатиперстную кишку. Распространенность первичной опухоли у всех больных соответствовала категории T4 (табл. 1), N2-поражение лимфоузлов наблюдалось у 23 пациентов, N3 — у 1; отдаленные метастазы отсутствовали у всех больных.

Среди макроскопических форм РЖ преобладали прогностически неблагоприятные диффузно-инфильтративные (10 случаев) и инфильтративно-язвенные (8 случаев), блюдцеобразные опухоли выявлены только у 6 пациентов. При гистологическом исследовании в большинстве случаев (13) выявлена низкодифференцированная (солидная) аденокарцинома, в 1 случае — умеренно дифференцированная тубулярная, в 5 — перстневидноклеточная и в 1 — муцинозная аденокарцинома; у 4 пациентов обнаружен недифференцированный рак. Диффузный тип РЖ выявлен в 11 случаях, интестинальный — в 5, у 8 пациентов был смешанный тип опухоли.

У 11 пациентов опухолевый процесс был осложнен стенозом выходного отдела желудка (в 6 случаях декомпенсированным), у 6 — анемией. Различная сопутствующая патология (наиболее часто — заболевания сердечно-сосудистой системы) была выявлена у 14 пациентов.

**Таблица 1**

#### **Распространение опухоли желудка на смежные структуры**

Анатомические структуры и органы	Число больных	Удельный вес (%)
Печень, поджелудочная железа, диафрагма	1	4,17
Поджелудочная железа, селезенка, мезоколон	1	4,17
Поджелудочная железа, мезоколон	1	4,17
Капсула поджелудочной железы, парапанкреатическая клетчатка	1	4,17
Поджелудочная железа	4	16,67
Печень	1	4,17
Селезенка	1	4,17
Желчный пузырь	1	4,17
Диафрагма	2	8,33
Мезоколон	5	20,83
Забрюшинная клетчатка	6	25,0
Всего	24	100,0

### Структура операций. Послеоперационная лучевая терапия и химиотерапия

В структуре операций преобладала гастрэктомия ( $n = 12$ ), в 3 случаях — с резекцией абдоминального отдела пищевода и в 1 — с резекцией верхней горизонтальной ветви двенадцатиперстной кишки. Дистальная субтотальная резекция желудка выполнена 10 больным, в том числе в 1 случае с резекцией двенадцатиперстной кишки, экстирпация культи желудка — 2. Всем больным произведено моноблочное удаление или резекции органов и структур, во-

влеченных в опухолевый процесс. Структура комбинированных операций представлена в таблице 2. Операции были относительно радикальными (без остаточной опухоли — R0) лишь у 19 (79,2%) пациентов исследуемой группы. У 5 (20,8%) больных они носили паллиативный (R1) характер, так как при плановом гистологическом исследовании были выявлены комплексы рака в крае резекции пищевода (5 случаев), в 2 случаях в сочетании с опухолевым ростом в крае резекции двенадцатиперстной кишки.

Таблица 2

### Структура комбинированных операций

Комбинированная операция	Количество	
	n	%
Дистальная резекция ПЖ со спленэктомией, резекция диафрагмы и левой доли печени	1	4,17
Дистальная резекция ПЖ со спленэктомией, резекция мезоколон, эпинефрэктомия	1	4,17
Дистальная резекция ПЖ со спленэктомией, резекция мезоколон	1	4,17
Резекция мезоколон	5	20,83
Резекция диафрагмы	1	4,17
Резекция забрюшинной клетчатки	6	25,0
Плоскостная резекция ПЖ	5	20,83
Спленэктомия	4	16,67
Всего	24	100,0

*Примечание.* ПЖ — поджелудочная железа.

Всем больным проведен послеоперационный курс ЛТ, который начинали с 10–14 суток после операции и проводили в режиме классического фракционирования, до суммарной очаговой дозы 40–60 Гр. Границы полей облучения маркировали рентгенконтрастными метками интраоперационно: справа — область ворот печени, слева — ворота селезенки, сверху — ножки диафрагмы и снизу — нижний край поджелудочной железы. При выявлении опухолевого роста в крае резекции пищевода поле облучения включало область пищеводно-кишечного анастомоза. Всем пациентам за 30 минут до сеанса ЛТ в качестве радиомодификатора внутривенно вводили 5-фторурацил в дозе 250 мг, до курсовой дозы 4500–5500 мг. Таким образом, первый курс ХТ проводили на фоне ЛТ. Следующий курс послеоперационной ХТ проводили через 3–4 недели после окончания ЛТ. В 23 случаях проведено от 4 до 6 циклов послеоперационной ХТ 5-фторурацилом в

курсовой дозе 4500–5500 мг, одному пациенту — 4 курса полихимиотерапии митомином С и 5-фторурацилом. С целью профилактики лучевых осложнений все больные с момента поступления в стационар и до окончания курса ЛТ получали антиоксидантный комплекс витаминов «АК», содержащий высокие дозы витаминов А, Е и С.

#### Непосредственные результаты лечения

Послеоперационные осложнения развились у 2 (8,3%) больных исследуемой группы. В 1 (4,2%) случае диагностирована пневмония, в другом — несостоятельность культи двенадцатиперстной кишки (произведена релапаротомия, дуоденостомия и дренирование брюшной полости). В обоих случаях наступило выздоровление. Лучевые осложнения развились у 5 (20,8%) больных. В 2 (8,3%) случаях к концу курса ЛТ развился лучевой энтерит. У 2 (8,3%) пациентов возник лихорадочный синдром неустановленного генеза, который был ку-

пирован назначением противовоспалительных препаратов и антибиотиков. У 1 (4,4%) развилась анемия, потребовавшая проведения гемотрансфузий и медикаментозной терапии. Летальных исходов не было. При проведении последующих курсов химиотерапии тяжелых осложнений, требовавших прекращения лечения, не наблюдалось.

#### Отдаленные результаты лечения

Отдаленные результаты лечения прослежены у всех больных со сроком наблюдения от 4 до 10 лет. Наблюдаемая выживаемость больных рассчитывалась методом множительных оценок Каплана-Мейера. Достоверность различий показателей выживаемости оценивалась методом Гехана - Вилкоксона. Одногодичная выживаемость в исследуемой группе составила  $54,0 \pm 10,0\%$ , двухлетняя —  $25,0 \pm 8,0\%$ , трех- и пятилетняя —  $16,7 \pm 7,0\%$ . После условно-радикальных (R0) операций (при исключении больных с опухолевым ростом в краях резекции) одногодичная выживаемость составила  $47,0 \pm 11,0\%$ , двухлетняя  $21,0 \pm 9,0\%$ , трех- и пятилетняя —  $16,0 \pm 7,6\%$  ( $p > 0,05$ ). После паллиативных (R1) операций 1 из 5 больных (20%) прожила более 10 лет. Отсутствие значительного влияния на отдаленные результаты наличия опухолевых комплексов в краях резекции может объясняться опережающим развитием перитонеальных и лимфогенных метастазов у больных исследуемой группы, имеющих весьма распространенный опухолевый процесс. При анализе выживаемости в зависимости от характера операции статистически значимых различий также не выявлено. Пятилетняя выживаемость после гастрэктомии составила  $14,3 \pm 9,0\%$ , а после дистальной субтотальной резекции желудка —  $20,0 \pm 12,0\%$  ( $p > 0,05$ ).

Среди морфологических факторов наиболее значимое влияние на отдаленные результаты лечения в исследуемой серии больных оказывал морфологический тип опухоли, согласно классификации P. Laugen. При диффузном типе РЖ пятилетняя выживаемость составила 0,0% (все больные умерли в течение первых 2 лет), а при интестинальном и смешанном типах опухолей данный показатель составил  $30,8 \pm 12,8\%$  ( $p = 0,02$ ).

#### Выводы

1. Применение послеоперационной химиолучевой терапии в указанных дозах не приводит к развитию тяжелых осложнений,

требующих прекращения лечения, и обеспечивает удовлетворительные отдаленные результаты лечения больных РЖ IV стадии: пятилетняя выживаемость во всей группе составила  $16,7 \pm 7,0\%$ .

2. Статистически значимое влияние на отдаленные результаты лечения больных местнораспространенным РЖ оказывает морфологический тип опухоли. При диффузном типе все больные умерли в течение первых 2 лет, тогда как при интестинальном и смешанном типах опухолей пятилетняя выживаемость составила  $30,8 \pm 12,8\%$ .

3. В связи с высокой частотой выявления опухолевых комплексов в краях резекции пищевода (20,8%) и двенадцатиперстной кишки (8,3%) при эндофитных формах РЖ обязательным является их срочное интраоперационное гистологическое исследование.

4. Показатели выживаемости больных исследуемой группы, у которых операции носили паллиативный (R1) характер в связи с наличием опухолевых комплексов в крае резекции пищевода или двенадцатиперстной кишки, не отличались от таковых у больных, перенесших условно-радикальные (R0) операции. Это позволяет рассматривать послеоперационное химиолучевое лечение как альтернативу повторному хирургическому вмешательству у больных с высокой степенью операционного риска.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Скоропад, В. Ю.* Адьювантная химиотерапия и химиолучевая терапия операбельного рака желудка: современное состояние проблемы / В. Ю. Скоропад, Б. А. Бердов // Вопросы онкологии. — 2004. — Т. 50, № 5. — С. 524–531.
2. Рак желудка: что определяет стандарты хирургического лечения / М. И. Давыдов [и др.] // Практическая онкология: избранные лекции; под ред. С. А. Тюляндина, В. М. Моисеенко. — СПб.: Центр ТОММ, 2004. — С. 473–483.
3. *Лалетин, В. Г.* Топографоанатомические аспекты расширенной лимфаденэктомии при раке желудка / В. Г. Лалетин С. П. Чикотеев А. В. Белоногов // Вопросы онкологии. — 1990. — Т. 36. — С. 460–463.
4. *Важенин, А.В.* Радиационная онкология: организация, тактика, пути развития / А. В. Важенин. — М.: РАМН, 2003. — 236 с.
5. Radiotherapy in cancers of the stomach / H. Bleiberg [et al.] // Cancer. — 1997. — Vol. 84. — P. 913–916.
6. Пред- и интраоперационная лучевая терапия в сочетании с расширенной лимфодиссекцией при

лечении местнораспространенного рака желудка: результаты второй фазы клинического исследования / В. Ю. Скоропад [и др.] // Вопросы онкологии — 2004. — Т. 50, № 5. — С. 585–589.

7. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC random-

ized surgical trial / A. Cuschieri [et al.] // Brit. J. Cancer. — 1999. — Vol. 79. — P. 1522–1530.

8. Relevant prognostic factors in gastric cancer. Ten-years results of the German gastric cancer study / J. R. Sievert [et al.] // Ann. Surg. — 1998. — Vol. 228. — P. 449–461.

*Поступила 02.02.2007*

**УДК 616.33-006:616-073**

**МОДАЛЬНЫЙ КЛАСС ПОПУЛЯЦИИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК  
КАК ОБЪЕКТИВНОЕ ОТРАЖЕНИЕ СТЕПЕНИ КАТАПЛАЗИИ  
РАКА ЖЕЛУДКА**

**А. С. Ягубов, И. Г. Богущ, С. В. Малашенко, А. Ю. Крылов**

**Научно-исследовательский институт канцерогенеза  
ГУ РОНЦ им. Н. Н.Блохина РАМН**

**Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро  
Белорусская медицинская академия последипломного образования**

В работе проведен сравнительный количественный анализ ряда светооптических и ультраструктурных характеристик различных гистологических форм рака желудка и различной тяжести дисплазии слизистой оболочки этого органа. Особое внимание уделено модальному (превалирующему) классу клеток в каждой изученной популяции. Показано, что между традиционными светооптическими параметрами и количественными показателями ультраструктурной организации клеток при изученных процессах существуют прямые корреляции, носящие стабильный статистический характер. При этом модальный (превалирующий) класс клеток объективно отражает степень дифференцировки опухоли или тяжесть диспластического процесса.

Ключевые слова: рак и дисплазия желудка, светооптические и ультраструктурные характеристики, модальный класс опухолевых клеток.

**MODAL CLASS OF THE TUMOR CELLS POPULATION  
AS OBJECTIVE REFLECTION OF STOMACH CANCER CATAPLASIA DEGREE**

**A. S. Jagubov, I. G. Bogush, S. V. Malashenko, A. Yu. Krylov**

**N. N. Blokhin Russian Cancer Research Centre affiliated  
to the Russian Academy of Medical Sciences**

**Vitebsk Regional Clinical Bureau of Pathology  
Belarussian Medical Academy of Post-Qualifying Education**

The comparative quantitative analysis of several light-optical and ultra structural characteristics of different histological forms of the stomach cancer and various degree of stomach mucous membrane dysplasia was carried out in this work. The special attention was given to a modal (prevailing) class of cells in each investigated population. It was shown that, between traditional light-optical parameters and quantity indicators of the ultra structural organization of cells, there were direct correlations carrying a stable statistical property at the studied processes. Thus the modal (prevailing) class of cells reflected objectively the degree of tumor differentiation or dysplasia severity.

Key words: Cancer and Dysplasia of a stomach, light-optical and ultra structural characteristics, model class of tumor cells.