

Роль эрадикационной терапии в лечении больных местно-распространенными формами рака желудка

М.А. Сеньчукова^{1,2}, Л.Р. Аминова²

^{1,2}Оренбургская ГМА, ²Оренбургский областной клинический онкологический диспансер

В настоящее время несомненна роль *Helicobacter pylori* (НР) в возникновении рака и MALT-лимфом желудка [3, 13]. Известно, что у НР-инфицированных лиц рак желудка развивается в 3–8 раз чаще, чем у НР-негативных [1, 10]. Эрадикация НР существенно снижает риск развития рака желудка на фоне язвенной болезни и хронического гастрита [11, 12]. В ряде работ показана целесообразность назначения антихеликобактерной терапии у больных с неинвазивными формами рака желудка. Так, эрадикация *Helicobacter pylori* у больных ранним раком желудка, которым была выполнена эндоскопическая резекция слизистой, снижает риск рецидива заболевания с 13% до 1% по сравнению с больными, которым эрадикация не проводилась [6, 8, 12]. Проведение антихеликобактерной терапии у больных с MALT-лимфомами желудка позволяет излечивать 40–80% больных этой патологией [5, 7, 9]. В то же время вопрос о целесообразности проведения антихеликобактерной терапии у больных с инвазивными формами рака желудка остается практически неизученным. Учитывая, что значительному числу больных со злокачественными новообразованиями желудка предварительно устанавливается диагноз язвенной болезни желудка или хронического гастрита и проводится эрадикационная терапия, решено проанализировать возможное влияние антихеликобактерной терапии на отдаленные результаты лечения больных раком желудка.

Цель исследования

Провести анализ влияния антихеликобактерной терапии, проводимой на догоспитальном этапе, на отдаленные результаты лечения больных раком желудка.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт 118 больных злокачественными новообразованиями желудка, пролеченных в Оренбургском областном клиническом онкологическом диспансере за период с июня 2005 по август 2006 года. Радикально прооперированы 84 пациента: субтотальная резекция желудка выполнена 57, гастрэктомия – 27 больным. Пал-

лиативные операции выполнены 34 больным. Все больные распределены на 3 группы. В 1 группу (n = 54) вошли радикально прооперированные больные, имеющие на июль 2009 года III клиническую группу, средний возраст (58,9 ± 3,5) года. Во 2 группу (n = 30) – умершие от диссеминации процесса или имеющие на данное время признаки прогрессирования заболевания, средний возраст (59,8 ± 4,1) года. Больные, которым были выполнены паллиативные операции (n = 34), составили 3 группу, средний возраст (60,1 ± 3,1) года. Распределение больных в группах по полу и локализации процесса представлено в табл. 1.

Инфильтративный характер роста первичной опухоли отмечен у 17 пациентов в 1 группе (31,5%), у 25 во 2 (83,3%) и у всех больных в 3 группе, что подтверждает данные литературы о негативном влиянии данного фактора на своевременность диагностики и отдаленные результаты лечения рака желудка.

Распределение больных в группах по гистологической структуре опухоли представлено в табл. 2.

Следует отметить более высокий процент больных с высокодифференцированной аденокарциномой желудка в 1 группе (25,9% – 13,3% – 8,8% соответственно в 1, 2 и 3 группах), и, напротив, преобладание менее дифференцированных форм рака желудка во 2 и 3 обследованных группах больных.

В табл. 3 показано распределение больных в исследуемых группах по размеру первичной опухоли.

Приведенные данные отражают увеличение объема поражения желудка опухолью у больных во 2 и особенно в 3 группах, что является вполне закономерным.

Распределение больных по стадии заболевания и наличию регионарных и отдаленных метастазов отражено в табл. 4.

На основании полученных данных можно предположить, что наличие метастазов в регионарных лимфоузлах явилось основной причиной прогрессирования заболевания во 2 группе больных (25,9% и 80% больных с метастазами в регионарных лимфоузлах соответственно в 1 и 2 группах). Паллиативный характер оперативных вмешательств в 3 группе больных в 67,6% был обусловлен наличием отдаленных метастазов, в остальных случаях – распространенностью первичной опухоли.

Таблица 1. Распределение больных по полу и локализации процесса

| | 1 группа (n = 54) | | 2 группа (n = 30) | | 3 группа (n = 34) | |
|--------------------------------------|-------------------|------|-------------------|------|-------------------|------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Распределение больных по полу | | | | | | |
| Мужчины | 37 | 67,3 | 17 | 59,4 | 25 | 73,5 |
| Женщины | 17 | 32,7 | 13 | 40,6 | 9 | 26,5 |
| Локализация опухоли | | | | | | |
| Верхняя треть | 12 | 22,2 | 6 | 20 | 8 | 23,5 |
| Средняя треть | 9 | 16,7 | 6 | 20 | 4 | 11,8 |
| Нижняя треть | 29 | 53,7 | 13 | 43,3 | 9 | 26,5 |
| Тотальное и субтотальное поражение | 4 | 7,4 | 5 | 16,7 | 13 | 38,2 |

Таблица 2. Распределение больных по гистологической структуре опухоли

| | 1 группа (n = 54) | | 2 группа (n = 30) | | 3 группа (n = 34) | |
|---|-------------------|------|-------------------|------|-------------------|------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Высокодифференцированная аденокарцинома | 14 | 25,9 | 4 | 13,3 | 3 | 8,8 |
| Умеренно дифференцированная аденокарцинома | 16 | 29,6 | 8 | 26,7 | 16 | 47,1 |
| Низкодифференцированная аденокарцинома и недифференцированный рак | 11 | 20,4 | 11 | 36,7 | 4 | 11,7 |
| Перстневидноклеточный рак | 9 | 16,7 | 4 | 13,3 | 11 | 32,4 |
| Другие | 4 | 7,4 | 3 | 10 | 0 | 0 |

Не отмечено принципиальных отличий в количестве и характере послеоперационных осложнений у больных 1 и 2 групп. Послеоперационные осложнения воспалительного характера имели место у 14 больных 1 группы (25,9%) и у 7 пациентов 2 группы (23,3%). Послеоперационный период в 3 группе больных протекал без осложнений.

Дополнительное лечение в виде послеоперационной лучевой терапии потребовалось 4 больным 1 группы (7,4%) и 1 больному 2 группы (2,9%) в связи с развившимся анастомозитом. Химиотерапия в адъювантном режиме проведена 2 больным 1 группы (3,7%) и 5 больным 2 группы (16,7%).

Прогрессирование основного заболевания во 2 группе больных в 3 случаях (10%) было связано с рецидивом заболевания. Диссеминация процесса в сроки до года от момента операции зафиксирована у 12 больных (40%), от 1 до 2 лет – у 6 (20%) и позднее 2 лет – у 13 (43,3%) пациентов. Вторая локализация злокачественной опухоли в различные сроки после операции установлена у 2 больных 1 группы (рак почки и рак простаты) и у 2 больных 2 группы (рак толстой кишки и рак молочной железы). 6 больных (20%) с диссеминацией процесса оставались живы на момент проведения исследования.

Для анализа возможного влияния антихеликобактерной терапии на отдаленные результаты лечения больных раком желудка в обследуемых группах выделены пациенты, которым на этапе общеклинической диагностики проводилась эрадикационная терапия по поводу предварительного диагноза язвенной болезни желудка или хронического гастрита продолжительностью не менее 7 дней с назначением 2 и более антибактериальных препаратов. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием критерия Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

При анализе историй болезни и амбулаторных карт больных раком желудка установлено, что антибактериальную терапию на доклиническом этапе получили 33 (61,1%) больных 1 группы, 5 пациентов (16,7%) 2 группы и 7 обследованных (20,6%) в 3 группе. Думаем, что полученные цифры напрямую связаны с объективными сложностями диагностики при небольших размерах злокачественной опухоли и при инфильтративном характере ее роста.

Учитывая неоднородный состав групп по стадии заболевания и гистологической структуре опухоли, в исследуемых группах проведен анализ клинических характеристик опухолевого процесса у больных, получивших эрадикационную терапию. Результаты представлены в табл. 5.

На наш взгляд, очень важным фактором является то, что независимо от стадии заболевания и гистологической структуры опухоли в 1 группе преобладали больные, которым на доклиническом этапе проводилась эрадикационная терапия. Интересно, что из 2 больных, которым были выполнены циторедуктивные операции (в связи с диссеминацией опухоли по брюшине), больной, получивший до операции 2-недельный курс антихеликобактерной терапии, до настоящего времени находится в III клинической группе (операция была выполнена 17.08.2006). Что касается пациентов 3 группы, то из 7 больных, получивших антихеликобактерную терапию, более 1,5 года (max 3,5 года) прожили 4 (57,1%), тогда как из 27 больных, не получивших антибактериального лечения, до этого срока не дожил ни один из обследованных.

Для лучшей сопоставимости полученных результатов проведен анализ влияния эрадикационной терапии на отдаленные результаты лечения в сходных по стадии и гистологической

Таблица 3. Распределение больных по размеру первичной опухоли

| | 1 группа (n = 54) | | 2 группа (n = 30) | | 3 группа (n = 34) | |
|------------------------------------|-------------------|------|-------------------|------|-------------------|------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Поверхностные формы рака | 5 | 9,2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| До 2 см | 13 | 24,1 | 3 | 10 | 0 | 0 |
| От 2 до 5 см | 23 | 42,6 | 9 | 30 | 1 | 2,9 |
| Больше 5 см | 9 | 16,7 | 13 | 43,3 | 20 | 58,8 |
| Тотальное и субтотальное поражение | 4 | 7,4 | 5 | 16,7 | 13 | 38,3 |

Таблица 4. Распределение больных по стадии заболевания, наличию регионарных и отдаленных метастазов

| | 1 группа (n = 54) | | 2 группа (n = 30) | | 3 группа (n = 34) | |
|--|-------------------|------|-------------------|------|-------------------|------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Стадия заболевания | | | | | | |
| I стадия | 11 | 20,4 | 1 | 3,3 | 0 | 0 |
| II стадия | 12 | 22,2 | 4 | 13,4 | 0 | 0 |
| III стадия | 30 | 55,6 | 24 | 80 | 0 | 0 |
| IV стадия | 1 | 1,8 | 1 | 3,3 | 34 | 100 |
| Наличие регионарных и отдаленных метастазов | | | | | | |
| Nx | 0 | 0 | 0 | 0 | 17 | 50 |
| N0 | 40 | 74,1 | 6 | 20 | 0 | 0 |
| N1-2 | 14 | 25,9 | 24 | 80 | 17 | 50 |
| M+ | 1 | 1,8 | 1 | 3,3 | 23 | 67,6 |

структуре опухоли группах больных, которым были выполнены радикальные операции. Результаты приведены в табл. 6.

Как видно из таблицы, различия в отдаленных результатах лечения особенно показательны в группе больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах. При наличии в анамнезе антихеликобактерной терапии 76,9% радикально оперированных больных раком желудка с метастазами в регионарных лимфоузлах имели на момент проведения исследования III клиническую группу, тогда как при отсутствии эрадикационной терапии – только 16,7%. Создается также впечатление, что эффект эрадикационной терапии в определенной степени зависел и от гистологической структуры опухоли. Так, при умеренно дифференцированной аденокарциноме желудка и перстневидноклеточном раке отдаленные результаты лечения радикально оперированных больных, получивших антихеликобактерную терапию, достоверно лучше, чем у больных, такую терапию не получивших (91,7% и 41,7% при умеренно дифференцированной аденокарциноме желудка соответственно, и 80% и 20% при перстневидноклеточном раке).

Таким образом, результаты данного исследования позволяют предположить, что даже у больных с местно-рапространенными

формами рака желудка проведение антихеликобактерной терапии может способствовать улучшению неудовлетворительных отдаленных результатов лечения этой патологии. Считаем, что требуются дополнительные клинические и экспериментальные исследования, для того чтобы окончательно решить вопрос о целесообразности эрадикационной терапии у больных раком желудка. При этом следует учитывать и тот факт, что последние исследования инфицированности больных раком желудка [2] позволяют предположить наличие у *Helicobacter pylori* способности к транслокации, то есть к прохождению жизнеспособных бактерий из желудочно-кишечного тракта через слизистую оболочку в кровь и экстраинтестинальные органы. Вероятнее всего, это свойство характерно для кокковых форм бактерий, которые, как известно [4], отличаются высокой резистентностью к антибактериальным препаратам. Таким образом, весьма актуальным может быть вопрос не только о схемах антибактериальной терапии у больных раком желудка, времени ее проведения и длительности лечения, но и необходимости системной антибактериальной терапии.

По вопросам использованной авторами литературы обращайтесь в редакцию.

Таблица 5. Распространенность опухолевого процесса и гистологическая структура опухоли у больных, получивших эрадикационную терапию на догоспитальном этапе

| | 1 группа (n = 54) | | | 2 группа (n = 30) | | | 3 группа (n = 34) | | |
|---|-------------------|----|------|-------------------|----|------|-------------------|----|------|
| | n | n* | % | n | n* | % | n | n* | % |
| Стадия заболевания | | | | | | | | | |
| T1-2N0M0 | 18 | 11 | 61,1 | 4 | 2 | 50 | 0 | 0 | 0 |
| T3N0M0 | 21 | 11 | 52,4 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| T2-4N1-2M0 | 14 | 10 | 71,4 | 23 | 3 | 13,1 | 21 | 3 | 14,3 |
| T2-4N1-2M+ | 1 | 1 | 100 | 1 | 0 | 0 | 13 | 4 | 30,8 |
| Гистологическая структура опухоли | | | | | | | | | |
| Высокодифференцированная аденокарцинома | 14 | 8 | 57,1 | 4 | 2 | 50 | 3 | 1 | 33,3 |
| Умеренно дифференцированная аденокарцинома | 16 | 11 | 68,7 | 8 | 1 | 12,5 | 16 | 1 | 6,2 |
| Низкодифференцированная аденокарцинома и недифференцированный рак | 11 | 5 | 45,4 | 11 | 2 | 18,1 | 4 | 2 | 50 |
| Перстневидноклеточный рак | 9 | 8 | 88,9 | 4 | 1 | 25 | 11 | 3 | 27,3 |
| Другие | 4 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Примечание: n – всего больных в группе, n* – число больных, получивших антихеликобактерную терапию.

Таблица 6. Отдаленные результаты лечения радикально оперированных больных раком желудка, получивших и не получивших эрадикационную терапию

| | Получившие эрадикационную терапию | | | Не получившие эрадикационную терапию | | |
|---|-----------------------------------|----|------|--------------------------------------|----|------|
| | n | n* | % | n | n* | % |
| Стадия заболевания | | | | | | |
| T1-2N0M0 | 13 | 11 | 84,6 | 9 | 7 | 77,8 |
| T3N0M0 | 11 | 11 | 100 | 13 | 10 | 76 |
| T2-4N1-2M0 | 13 | 10 | 76,9 | 24 | 4 | 16,7 |
| T1-4N1-2M+ | 1 | 1 | 100 | 1 | 0 | 0 |
| Гистологическая структура опухоли | | | | | | |
| Высокодифференцированная аденокарцинома | 10 | 8 | 80 | 8 | 6 | 75 |
| Умеренно дифференцированная аденокарцинома | 12 | 11 | 91,7 | 12 | 5 | 41,7 |
| Низкодифференцированная аденокарцинома и недифференцированный рак | 7 | 5 | 71,4 | 15 | 6 | 40 |
| Перстневидноклеточный рак | 10 | 8 | 80 | 5 | 1 | 20 |

Примечание: n* – число больных, имеющих III клиническую группу.