

ДЕСЯТИЛЕТНЯЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ЖЕЛУДКА ПРИ НАЛИЧИИ И ОТСУТСТВИИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В СМЫВАХ ИЗ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

Киселев Е.А.¹, Истомин Д.Ю.², Берзин С.А.³

¹ГАОУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, e-mail: cood@uralonco.ru;

²Федеральное бюджетное учреждение науки «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья работников промышленных предприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Екатеринбург;

³ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Рак желудка, несмотря на совершенствующееся лечение, остаётся локализацией с проблемным прогнозом даже после радикальной операции, вследствие высокой частоты перитонеальной диссеминации. Исследование цитологии смыва с брюшины - эффективный прогностический показатель. Цель исследования - оценка выживаемости у пациентов с наличием свободных опухолевых клеток в брюшной полости в 10-летнем периоде. Основой для исследования явилась медицинская документация с результатами смывов с брюшины у пациентов с гистологически нострифицированным диагнозом «рак желудка». В периоде с 2008 по 2011 г. выборка составила 142 случая. Пациенты образовали 2 группы: первая (Cyt+) при наличии свободных опухолевых клеток - 58 пациентов, вторая (Cyt-) при их отсутствии - 84. У 20 больных из группы (Cyt+) выполнена внутрибрюшная гипертермическая химиоперфузия (ВБГХП), у 38 - оперативное лечение в адекватном объеме. Отдаленные 10-летние результаты проанализированы у 119 пациентов. Оценена 10-летняя выживаемость в зависимости от глубины инвазии ($\geq T3$), степени дифференцировки (G1-G2; G3-G4). Общая 10-летняя выживаемость всей когорты составила - 14%. 10-летняя выживаемость пациентов (Cyt+) 5%, (Cyt-) 22%. 10-летняя выживаемость пациентов (Cyt+) $\geq T3$ - 5%, (Cyt-) $\geq T3$ - 15%. 10-летняя выживаемость (Cyt+)/G1-G2 аденокарциномой - 5%; (Cyt+)/G1-G2 аденокарциномой - 19%. 10-летняя выживаемость пациентов (Cyt+) и ВБГХП - 8%, без применения ВБГХП 10-летняя выживаемость не достигнута. Наличие (Cyt+), в нашем исследовании, определяет снижение выживаемости в 10-летнем периоде вне прямой зависимости от ($\geq T3$); (G1-G2) и (G3-G4). Применение методики ВБГХП у пациентов (Cyt+) определяет увеличение выживаемости от 0% до 8% и период наблюдения с 50 до 120 месяцев.

Ключевые слова: рак желудка, перитонеальный смыв с брюшины, выживаемость пациентов с раком желудка, диагностика рака желудка, внутрибрюшная гипертермическая химиоперфузия.

OVERALL LONG-TERM (TEN-YEAR) SURVIVAL OF PATIENTS WITH GASTRIC CANCER WITH POSITIVE AND NEGATIVE CYTOLOGICAL PERITONEAL WASHINGS

Kiselev E.A.^{1,2}, Istomin D.Yu.², Berzin S.A.³

¹State Autonomous Institution of Health of Sverdlovsk Region "Sverdlovsk Regional Oncology Center", Yekaterinburg, e-mail: cood@uralonco.ru;

²Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers is a Research Institute of the Russian Agency for Consumers Rights Protection (Rospotrebnadzor), Yekaterinburg;

³Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg

Gastric cancer prognosis remains problematic because of still high recurrence of peritoneal metastasis. Therefore, the detection of tumour cells in the abdominal cavity is of great prognostic value. The study aims to compare groups of patients with positive and negative cytological washings from the peritoneum in the 10-year term. We used data from patients with morphologically verified gastric cancer, who received radical surgical treatment in the abdominal oncology department of the Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary, in the period from 2008 to 2011. The sample included 142 cases. The patients were divided into 2 groups according to the presence of a positive (Cyt +) or negative (Cyt-) washout from the peritoneum, 58 and 84 cases accordingly. Intra-abdominal hyperthermo chemo perfusion (HIPEC) was performed in 20 patients from the (Cyt +) group, and 38 patients received adequate surgical treatment. Long-term 10-year results were analysed in 119 patients. We assessed the 10-year survival rate depending on the depth of invasion ($\geq T3$), and the degree of differentiation (G1-G2; G3-G4). The overall 10-year survival rate for the entire cohort was 14%. 10-year patient survival rate (Cyt +) was 5%, (Cyt-) - 22%. 10-year survival rate of patients (Cyt +) / $\geq T3$ was 5%, and (Cyt -) / $\geq T3$ - 15%. The 10-year survival rate (Cyt +) / G1-G2 adenocarcinoma - 5%; (Cyt +) / G1-G2 adenocarcinoma - 19%. The 10-year survival rate of

patients (Cyt +) and HIPEC was 8%. However, the 10-year survival rate without the use of HIPEC was not achieved. In our study, the presence of (Cyt +), determines the decrease in survival rate in the 10-year period, regardless of ($\geq T3$); (G1-G2) and (G3-G4). The use of the HIPEC technique in patients (Cyt +) determines an increase in survival from 0% to 8% and a follow-up period from 50 months to 120 months.

Keywords: gastric cancer, peritoneal washings, survival of patients with gastric cancer, stages of the tumour process, diagnosis of gastric cancer, HIPEC.

В настоящее время заболеваемость раком желудка в развитых странах неуклонно снижается, но в то же время остаётся пятой по распространенности и третьей ведущей причиной смертности от рака во всем мире [1]. В структуре онкологической заболеваемости Российской Федерации рак желудка занимает 6 место (5,9%), 4 ранговое место у мужчин (7,4%), 5 - у женщин (4,6%). В Свердловской области в 2018 г. абсолютное число заболевших раком желудка составило 1140 человек. При этом в структуре смертности населения России от злокачественных новообразований рак желудка составляет 9,5%, что соответствует 2 ранговому месту [2; 3].

В Южной Корее рак желудка занимает второе место по заболеваемости и третье место по смертности среди всех опухолевых заболеваний [2]. Выбором тактики лечения местно распространенного рака желудка в азиатских странах, в том числе Южной Корее и Японии, является радикальная операция с последующей адъювантной химиотерапией [4; 5].

Перитонеальное метастазирование является наиболее частой причиной рецидива рака желудка и связано с крайне неблагоприятным прогнозом. По данным отечественных ученых, поражение брюшины у больных с впервые выявленным раком желудка диагностируется до 40% случаев. Имплантационный путь метастазирования рака желудка, на фоне других путей диссеминации, характеризуется наиболее пессимистичным прогнозом. В связи с частым возникновением и большой прогностической значимостью перитонеальных метастазов обнаружение свободных опухолевых клеток в брюшной полости было предложено в качестве прогностического маркера у пациентов с раком желудка [6].

Цель исследования - оценка выживаемости у пациентов с наличием свободных опухолевых клеток в брюшной полости в отдаленном, десятилетнем периоде.

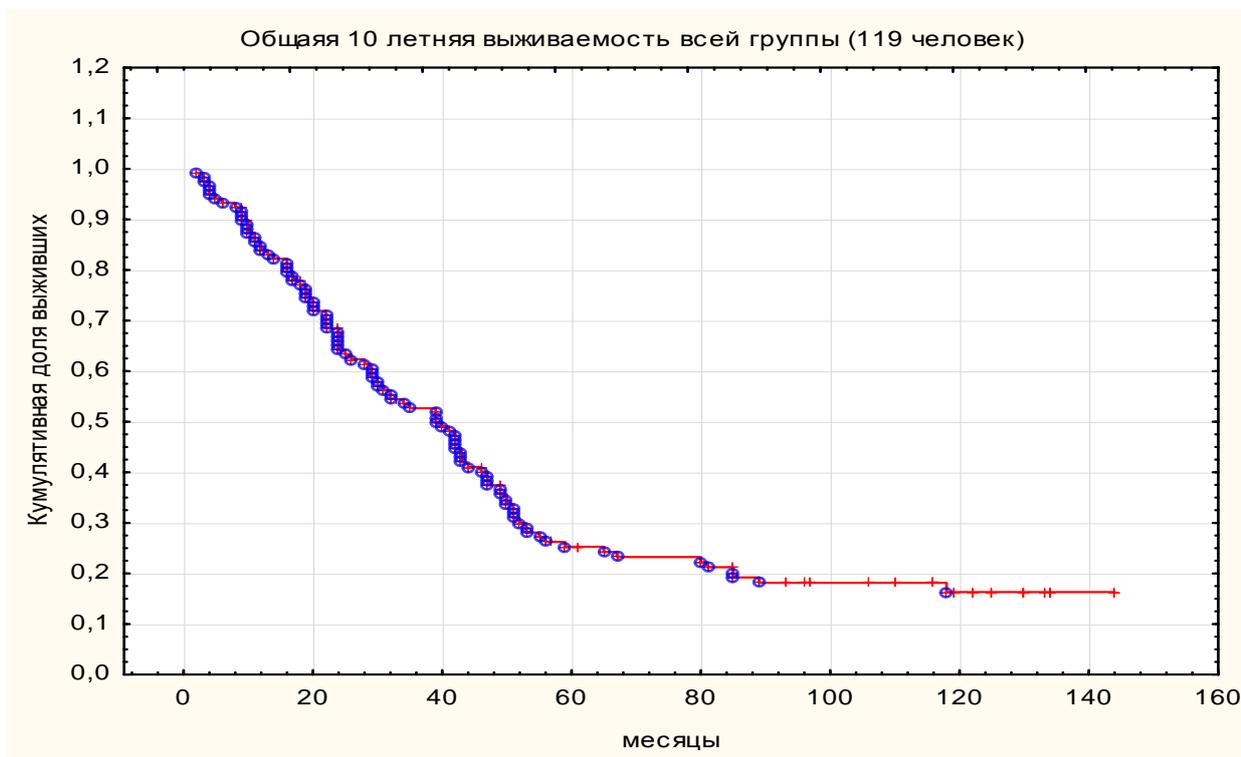
Материал и методы исследования

В качестве материала для исследования использованы истории болезни с результатами смывов из брюшной полости у пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом «рак желудка» [7], которым в период с 2008 по 2011 г. [7] проводилось радикальное вмешательство в торакоабдоминальном отделении ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» [7]. Выборка осуществлялась рандомно и включила 142 случая [7]. В зависимости от наличия в брюшной полости свободных опухолевых клеток нами получены 2 когорты пациентов. Первую группу составили пациенты с (Cyt+) в количестве 58 пациентов, вторую пациенты с (Cyt-) в количестве 84 пациента. 20 больным из группы (Cyt+) выполнена

внутрибрюшная гипертермическая химиоперфузия (ВБХП), 38 - оперативное лечение в адекватном объеме. Отдаленные десятилетние результаты изучены у 119 пациентов. Далее нами выполнен сравнительный анализ пациентов с положительными и отрицательными смывами и оценена десятилетняя выживаемость в зависимости от глубины инвазии опухолевого процесса ($\geq T3$), гистологической дифференцировки опухолевого процесса (G1-G2; G3-G4). А также отдельно выполнен анализ 10-летней выживаемости у пациентов с положительной цитологией в зависимости от выполнения либо невыполнения ВБХП.

Результаты исследования и их обсуждение

Рис. 1. Общая 10-летняя выживаемость всей группы (119 пациентов)



На рисунке 1 видно, что медиана выживаемости всей когорты пациентов составила 40 месяцев. Общая 10-летняя выживаемость составила 14% к 145-му месяцу. Значительное снижение выживаемости происходит вплоть до 50-го месяца наблюдения, затем к 60-му месяцу наблюдается выход на плато с выживаемостью в 22% к 80-му месяцу наблюдения. К 120-му месяцу выживаемость группы составила 14% и не меняется до 145-го месяца (p меньше 0,03). Доверительный интервал (ДИ 95%) периода наблюдения составил 44,98 (38,45+/-51,50), $p \geq 0.03$.

На рисунке 2 показано, что медиана выживаемости группы пациентов (Cyt+) составила 30 месяцев, в то время как у группы (Cyt-) 40 месяцев. При этом 10-летняя выживаемость у группы (Cyt+) составляет 5%, а у группы (Cyt-) 22%. Если оценивать 36-, 60- и 120-месячную выживаемость, то для группы (Cyt+) этот показатель будет 50%, 15% и 5% соответственно. Для группы с (Cyt-) 58%, 32% и 22%. Доверительный интервал (ДИ 95%) периода наблюдения

для группы (Cyt+) составил $(28,59 \div 43,95)$, а сопредельной группы $(36,55 \div 48,77)$. Критерий достоверности достигнут - $p=0.05$.

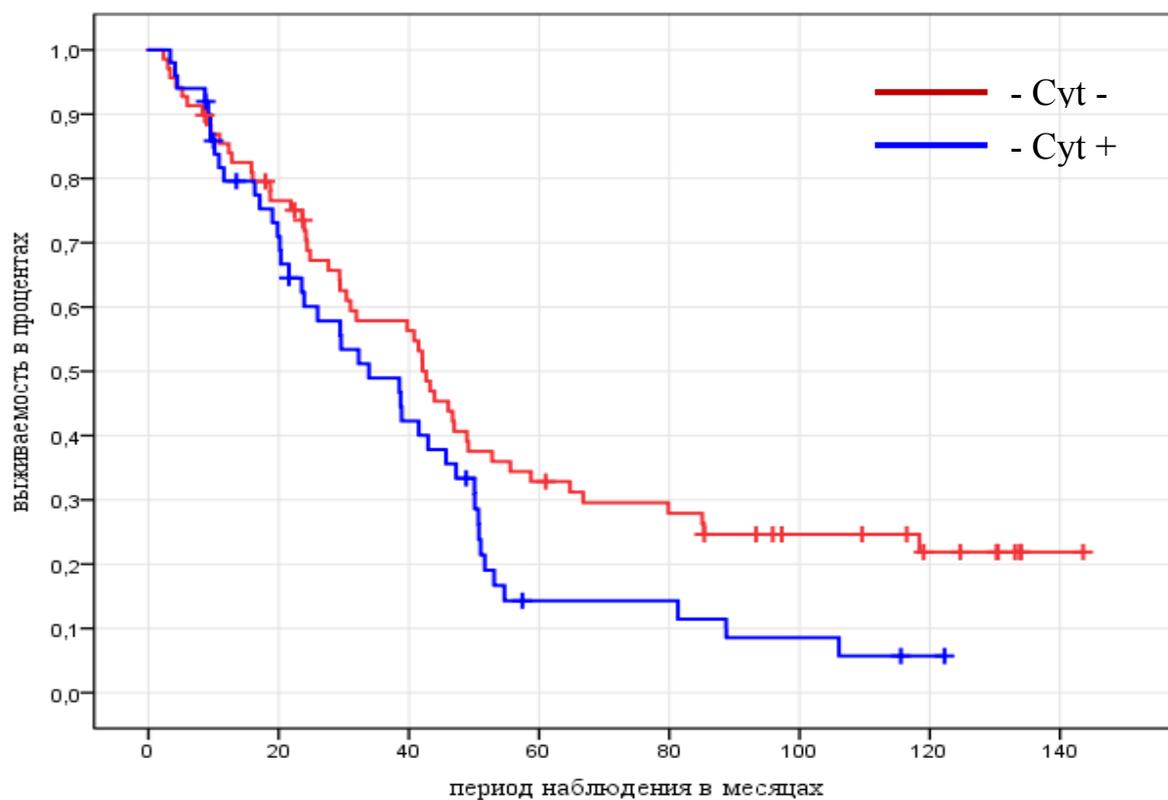


Рис. 2. Сравнительная общая 10-летняя выживаемость пациентов с положительными C(+) и отрицательными C(-) цитологическими смывами

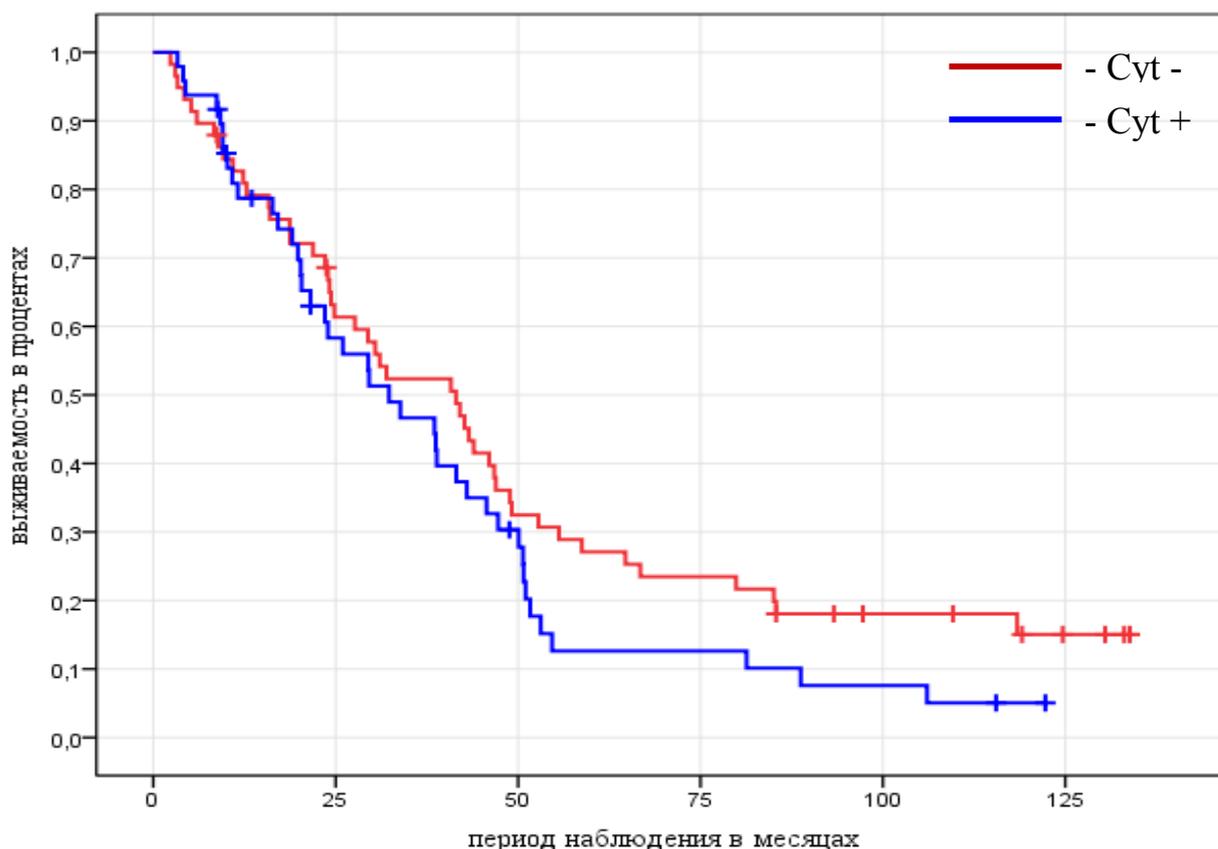


Рис. 3. Отдаленная десятилетняя выживаемость у пациентов с (Cyt+) и (Cyt-) и глубиной инвазии основного опухолевого процесса более либо равно T3

На рисунке 3 показан анализ выживаемости пациентов (Cyt+) и (Cyt-) в зависимости от глубины инвазии опухолевого процесса ($T \geq 3$). С условием того, что в группу пациентов с глубиной инвазии опухоли T 1-2 входит лишь 12 пациентов, при этом лишь у 2 пациентов выявлены положительные смывы, анализировать данную подгруппу со статистическими обоснованными результатами невозможно. При анализе группы пациентов с глубиной инвазии более T3 определяется: медиана выживаемости пациентов с (Cyt+) составила не более 30 месяцев, в то время как в сопредельной группе 40 месяцев. При этом если рассматривать 36-, 60- и 120-месячную выживаемость, то для группы (Cyt+) этот показатель будет 48, 12 и 5 месяцев соответственно. Для группы (Cyt-) 52, 28 и 15 месяцев. Доверительный интервал времени наблюдения ДИ 95% для группы (Cyt+) составил (16,48÷48,11) месяцев, для группы (Cyt-) соответственно (28,18÷54,81). Критерии достоверности не достигнуты - $p=0,16$.

Для определения степени достоверности влияния свободных опухолевых клеток на отдаленную выживаемость нами выполнен анализ десятилетней выживаемости пациентов с (Cyt+) и (Cyt-) с учетом дифференцировки опухолевого процесса. Таким образом, получено 2 подгруппы сравнения: (Cyt+); (Cyt-)/ G1-G2 и (Cyt+); (Cyt-)/ G3-G4. На рисунках 4 и 5 можно

видеть, что и в группе G1-G2, и в группе G3-G4 наличие свободных опухолевых клеток определяет более худший прогноз у пациентов с (Cyt+). Медиана выживаемости у пациентов с (Cyt+) и аденокарциномой G1-G2 составила 29 месяцев, для группы с (Cyt-) 30 месяцев.

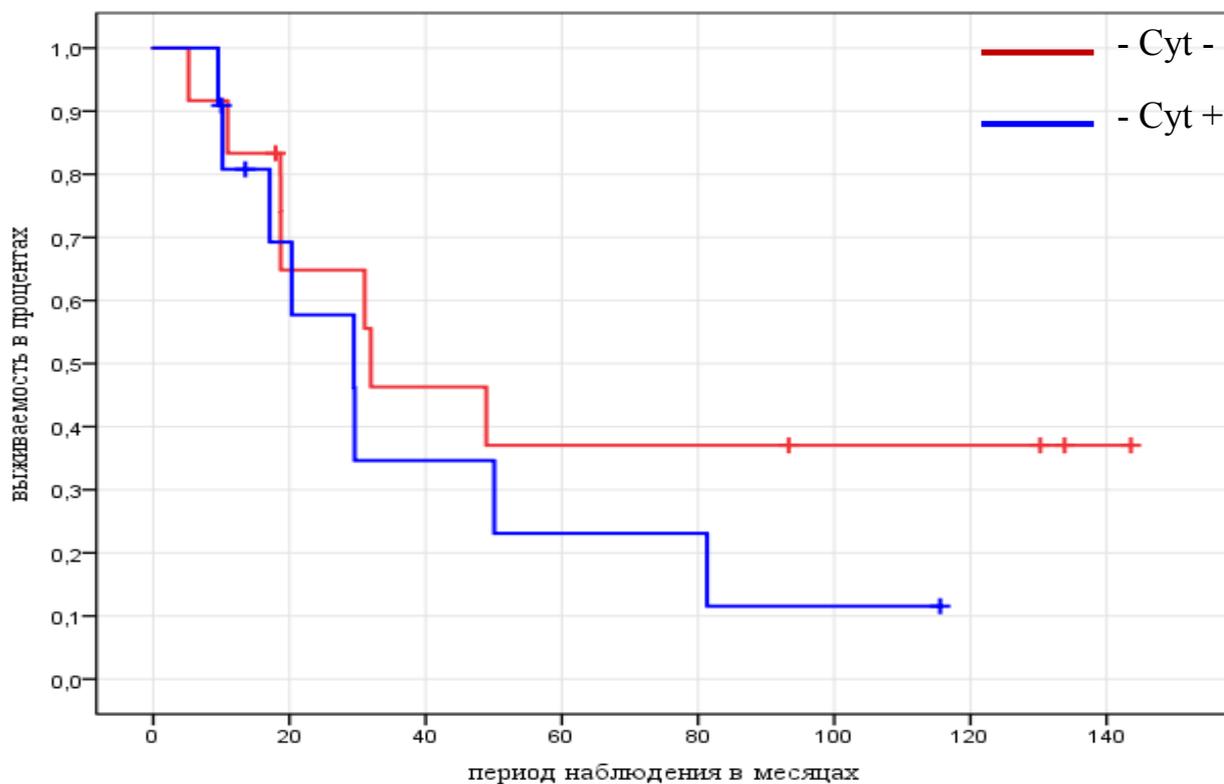


Рис. 4. Отдаленная десятилетняя выживаемость у пациентов с (Cyt+) и (Cyt-) и G1-G2 аденокарциномой

Показатели группы с (Cyt+)/G1-G2 аденокарциномой 36-, 60- и 120-месячной выживаемости составляют 35%, 22% и 11% соответственно. Для группы с (Cyt-)/G1-G2 аденокарциномой - 48%; 38% и 38%. Доверительный интервал времени наблюдения для группы (Cyt+)/G1-G2 составил (16,41÷60,52) месяца, для сопредельной группы (Cyt-)/G1-G2 (13,52÷60,41) месяца. Критерий достоверности не достигнут - $p=0,3$.

На рисунке 5 отражена выживаемость пациентов с (Cyt-)/(Cyt+)/G3-G4 аденокарциномой. Медиана для группы (Cyt+)/G3-G4 составила 40 месяцев. Для сопредельной группы 47 месяцев. Показатели группы с (Cyt+)/G3-G4 аденокарциномой 36-, 60- и 120-месячной выживаемости составляют 42%, 11% и 5% соответственно. Для группы с (Cyt-)/G1-G2 дифференцировкой 53%, 33% и 19% соответственно. Доверительный интервал времени наблюдения для группы (Cyt+)/G1-G2 составил (23,50÷50,42) месяца, для сопредельной группы (Cyt-)/G1-G2 (37,52÷47,05) месяца. Критерий достоверности не достигнут - $p=0,06$.

На рисунке 6 представлен график выживаемости у пациентов с положительными перитонеальными смывами с применением либо без применения методики (ИВГХП). Медиана выживаемости группы с положительными смывами и отсутствием ИВГХП составляет 20 месяцев, в то время как медиана группы пациентов с положительными смывами и применением методики ИВГХП составляет 40 месяцев.

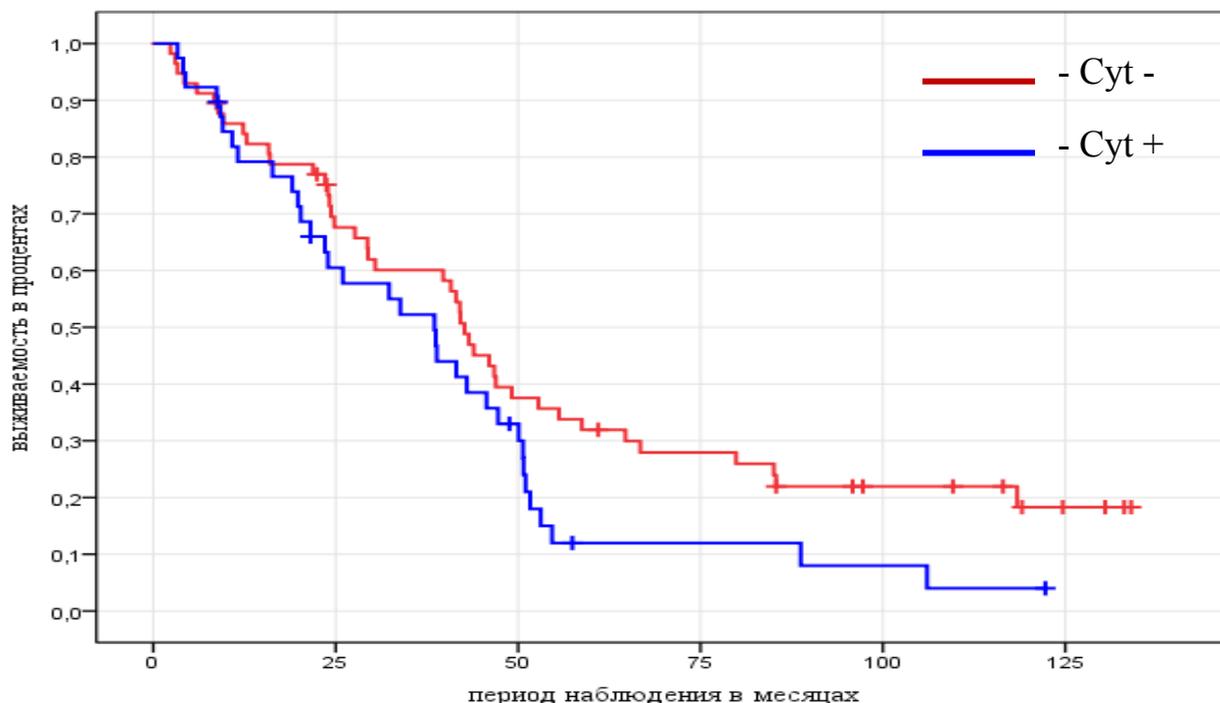


Рис. 5. Отдаленная выживаемость пациентов с (Cyt-);(Cyt+)/G3-G4 аденокарциномой

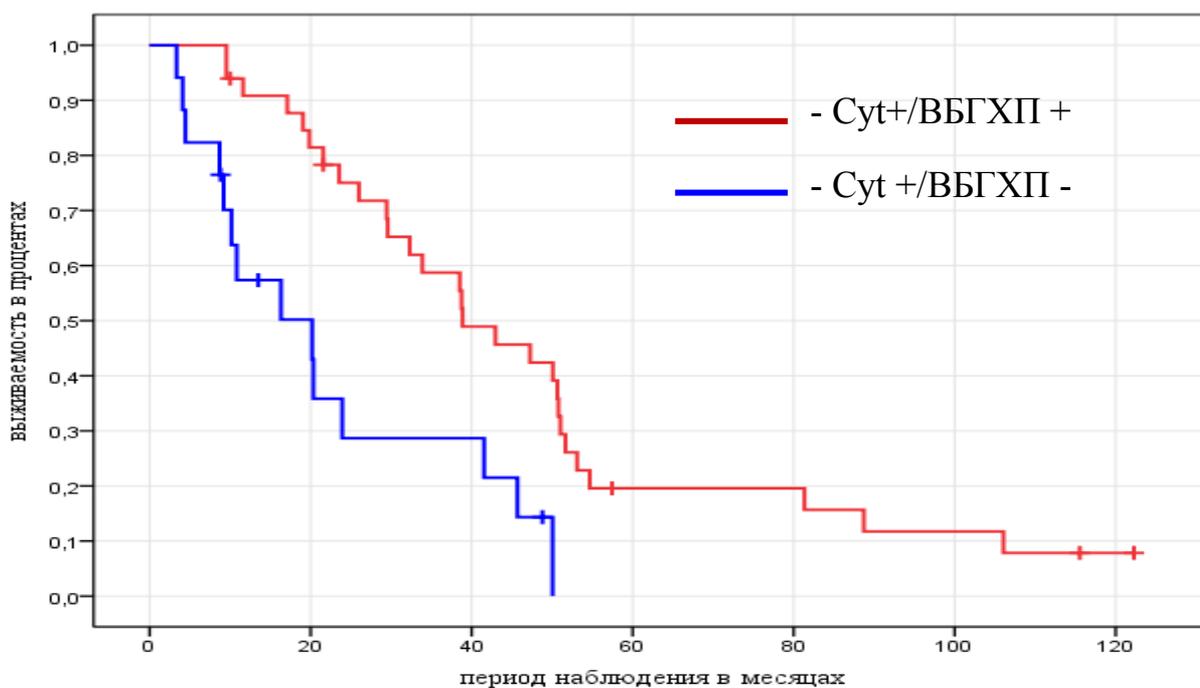


Рис. 6. Отдаленная (десятилетняя) выживаемость пациентов с положительными и отрицательными смывами из брюшной полости

Доверительный интервал времени наблюдения (ДИ 95%) для группы пациентов с С(+) и отсутствием методики ИВГХП составляет 44,07 (34,11+/-54,03) месяца. Доверительный интервал времени наблюдения (ДИ 95%) для группы С(+) ИВГХП(+) составляет 23,83 (16,08÷31,58) месяца.

На рисунке 6 видно, что снижение выживаемости у пациентов без применения методики ИВГХП к 36-му месяцу составляет 29%, пятилетней выживаемости не достигнуто. Для кривой, отражающей группу пациентов с положительными перитонеальными смывами и применением методики ИВГХП, снижение выживаемости происходит более плавно. Показатель 36-месячной выживаемости составил 59%, 60-месячной 20%, 120-месячной 8%, $p=0,001$.

Выводы

1. Наличие положительного смыва с брюшины способствует правильной оценке прогноза после радикальной операции при раке желудка и служит показанием для дополнительного лечения.

2. Применение методики интраоперационной внутрибрюшной гипертермической химиоперфузии позволяет в десятилетнем периоде достичь показателя выживаемости в 8%, $p=0,001$.

3. Наличие у пациентов положительного смыва с брюшины, при раке желудка, даже при выполнении радикального оперативного вмешательства, определяет крайне неблагоприятный прогноз даже пятилетней выживаемости.

Список литературы

1. Fitzmaurice C., Abate D., Abbasi N., Abbastabar H., Abd-Allah F. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived with Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA oncology. 2017. Vol. 3. Is. 4. P. 524–548.
2. Jung K.W., Won Y.J., Oh C.M., Kong H.J., Lee D.H., Lee K.H. Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival, and Prevalence in 2014. Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association. 2017. no. 49. P. 292–305.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с.

4. Sasako M. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *Journal of clinical oncology*. 2011. no. 29. P. 4387–4393.
5. D'Angelica M. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Annals of surgery*. 2004. Vol. 240. P. 808–816.
6. De Andrade J.P., Mezhir J.J. The critical role of peritoneal cytology in the staging of gastric cancer: An evidence-based review. *JSurgOncol*. 2014. no. 3. P. 291–297.
7. Истомин Д.Ю., Чернядьев С.А., Истомин Ю.В., Киселев Е.А. Непосредственные результаты хирургического лечения рака желудка с наличием свободных опухолевых клеток в перитонеальной жидкости с применением интраоперационной внутрибрюшной гипертермической химиоперфузии // *Уральский медицинский журнал*. 2012. № 4. С. 93-96.