
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 616.33-006.6-089-059-037

МЕТАХРОННЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ, РАДИКАЛЬНО ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ РАКА ЖЕЛУДКА

В.Ю. Скоропад, Б.А. Бердов, И.Г. Козлов

*Медицинский радиологический научный центр РАМН, г. Обнинск
249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, 4,
e-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru*

Метахронные первично-множественные злокачественные опухоли были выявлены у 64 (5,2 %) больных раком желудка, а среди больных ранним раком желудка – в 17 (8,2 %) случаях. Среди метакхронных опухолей преобладали новообразования толстой кишки (15 %), молочной железы (9 %), лимфопролиферативные заболевания (9 %). В тех случаях, когда вторая опухоль развивалась ранее, как правило, был диагностирован местнораспространенный рак желудка. Вторые метакхронные новообразования наиболее часто наблюдались после лечения ранних стадий рака желудка. Радикальное лечение по поводу второй опухоли проведено в 52 (81 %), паллиативное и симптоматическое – в 12 (19 %) случаях. При лечении вторых опухолей наиболее часто применяли хирургический и комбинированный методы. Показано, что полинеоплазия не является противопоказанием к радикальному, в том числе комбинированному, лечению каждого из новообразований. Опухоли, развившиеся после лечения рака желудка, явились основной причиной смерти этих больных. Выявлены определенные закономерности во времени развития и локализации метакхронных опухолей. При динамическом наблюдении за больными необходимо исключать не только рецидивы и метастазы, но и метакхронные опухоли с учетом данных об их преимущественных локализациях.

Ключевые слова: метакхронные первично-множественные злокачественные опухоли, рак желудка, хирургическое лечение, комбинированное лечение, отдаленные результаты.

METACHRONIC MALIGNANT TUMORS IN PATIENTS RADICALLY OPERATED ON FOR GASTRIC CANCER

V.Yu. Skoropad, B.A. Berdov, I.G. Kozlov

Medical Radiological Research Center RAMS, Obninsk

4, Korolyeva Street, 249036-Obninsk, Kaluga region, e-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru

Metachronic primary-multiple malignant tumors were detected in 64 (52,2 %) of gastric cancer patients and in 17 (8,2 %) of cases with early gastric cancer. Colon tumors were the most common among metachronic tumors (15 %), followed by breast tumors (9 %) and lymphoproliferative disorders (9 %). In cases when secondary tumor occurred earlier, locally advanced gastric cancer was diagnosed as a rule. Secondary metachronic tumors were most frequently observed after treatment for early stages of gastric cancer. Radical treatment for the secondary tumor was performed in 52 (81 %) cases and palliative and symptomatic treatments in 12 (19 %) of cases. Surgical and combined modality treatment methods were used most frequently. Polyneoplasia was shown not to be contraindication to radical surgery including combined modality treatment. Tumors developed after treatment for gastric cancer were the main cause of death for these patients. During follow-up it is necessary to exclude not only recurrences and metastases but also metachronic tumors considering findings on their predominant localizations.

Key words: metachronic primary-multiple malignant tumors, gastric cancer, surgical treatment, combined modality treatment, long-term results.

Рак желудка во всем мире, включая Россию, сохраняет высокие показатели заболеваемости и особенно смертности. Так, в РФ смертность больных в течение одного года после установления диагноза превышает 50 % [1], что, прежде всего, связано с поздней диагностикой, а также

недостаточно эффективным лечением. В то же время многие авторы отмечают улучшение отдаленных результатов лечения, особенно при своевременном выявлении заболевания. Прогресс в диагностике, увеличение количества больных с ранними стадиями и, соответственно,

Таблица 1

Частота выявления и преимущественная локализация метакхронных первично-множественных злокачественных опухолей у больных раком желудка

Автор, год публикации, страна	Число больных	Число больных с метакхронными ПМЗО	Наиболее частые локализации метакхронных ПМЗО	Количество локализаций ПМЗО
Чиссов В.И. и др., Россия, 2000 [2]	5095	63 (1,2 %)	Молочная железа (30 %), ЛОР-органы (19 %), толстая кишка (17 %)	10
Dinis-Ribeiro M. et al., Португалия, 2002 [3]	2668	57 (2,1 %)	Толстая кишка (19 %), женские половые органы (16 %), молочная железа (13 %)	Нет данных
Ikeda Y. et al., Япония, 2003 [4]	2250	47 (2,1 %)	Легкие (47 %), толстая кишка (23 %), печень (8,5 %), пищевод (8,5 %)	8
Molinero A. et al., Испания, 2006 [8]	1170	12 (1,0 %)	Молочная железа (16,7 %), кожа (16,7 %), предстательная железа (16,7 %)	9
Настоящее исследование	1230	64 (5,2 %)	Толстая кишка (15 %), молочная железа (9 %), лимфопролиферативные заболевания (9 %)	18

увеличение продолжительности жизни радикально оперированных больных, применение более агрессивных схем лучевой, лекарственной и таргетной терапии, влияние неблагоприятных факторов окружающей среды, потенциально обладающих канцерогенным действием, – все это неизбежно привело к существенному росту числа больных, у которых в течение жизни развиваются первично-множественные злокачественные новообразования, одним из которых является рак желудка (РЖ). Развитие диагностических и лечебных технологий сделало актуальным проблему выбора адекватных подходов к лечению данной категории больных.

Целью исследования явился анализ 35-летнего опыта МРНЦ РАМН по лечению больных, радикально оперированных по поводу рака желудка и имевших метакхронные первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО).

Материал и методы

Исследование основано на ретроспективном анализе данных диагностики, лечения и наблюдения за 1230 больными раком желудка, которые были радикально оперированы в МРНЦ РАМН в период с 1974 по 2008 г. При анализе больных с ПМЗО были использованы критерии S. Warren, O. Gates [11]:

1) злокачественный характер каждой опухоли должен быть подтвержден морфологически,

2) опухоли должны быть расположены раздельно,

3) возможность того, что вторая опухоль является метастазом первой, должна быть исключена.

К метакхронным были отнесены те опухоли, интервал между выявлением которых и лечением рака желудка составил более 6 мес. В свою очередь, их подразделяли на предшествовавшие установлению диагноза «рак желудка» и на выявленные после его лечения. Распространенность и морфологическое строение рака желудка и других злокачественных опухолей оценивали в соответствии с 6-й редакцией классификации TNM [10].

Для статистической обработки использовали коммерческие биомедицинские пакеты Prism 3.1 и InStat (GraphPad Software, Inc., San Diego, USA). Достоверность различий между показателями оценивали с помощью точного критерия Фишера, между средними значениями – с помощью двустороннего непарного критерия р и теста Mann-Whitney. Различия считали достоверными, если величина р была меньше 0,05.

Таблица 2

Распределение больных раком желудка по категориям pT и pN в зависимости от времени выявления метакхронной опухоли

Категория pT, pN	ПМЗО предшествовали раку желудка	ПМЗО выявлены после лечения рака желудка	p
pT ₁	4 (14 %)	13 (36 %)	0,045
pT ₂	9 (32 %)	14 (39 %)	0,9
pT ₃₋₄	15 (54 %)	9 (25 %)	0,02
pN ₊	11 (39 %)	8 (22 %)	0,11

Результаты и обсуждение

Метакхронные ПМЗО были выявлены у 64 (5,2 %) больных, несколько чаще они были диагностированы после лечения рака желудка (36 больных). В табл. 1 приведены данные литературы последних лет о частоте обнаружения и преимущественной локализации метакхронных опухолей у больных раком желудка. Как следует из представленных данных, диапазон колебания частоты метакхронных полинеоплазий весьма широк и составляет 1,0–5,2 % [2–4, 8], причем наиболее высокие показатели получены в рамках нашего исследования. Любопытно сопоставление спектра локализаций метакхронных опухолей. По данным большинства авторов, были диагностированы новообразования 8–10 локализаций [2, 4, 8]. В то же время в нашем исследовании выявлялись опухоли 18 локализаций, причем 15 из них – после лечения рака желудка. На наш взгляд, это связано с активным динамическим контролем и комплексным обследованием больных после проведенного лечения. Однако и эти значения, вероятно, являются заниженными в связи с отсутствием национального канцеррегистра, недостаточно полным обследованием больных в неспециализированных учреждениях, трудностью дифференциальной диагностики ряда метакхронных опухолей и метастазов рака желудка, а также крайне малым количеством вскрытий даже в профильных центрах. Таким образом, возникновение метакхронной опухоли у больных раком желудка является нередким явлением, и такую возможность следует учитывать, особенно при планировании обследования больных после проведенного лечения.

Нами показано статистически достоверно более частое развитие метакхронных опухолей у

больных ранним раком желудка по сравнению с местнораспространенным – 8,2 % и 4,7 % соответственно ($p=0,036$), что соответствует данным других авторов [4, 5]. Очевидно, этот факт во многом объясняется значительно более благоприятным прогнозом и большей продолжительностью жизни у этой категории больных. Так, в исследовании M. Ikeguchi et al. [5] было установлено, что в сроки более 10 лет после хирургического лечения раннего рака желудка метакхронные опухоли были выявлены у 30 из 48 больных. Поскольку сроки появления метакхронных новообразований достаточно велики, больные местнораспространенным и распространенным РЖ, как правило, не доживают до их развития.

В табл. 2 представлено распределение больных раком желудка по категориям pT и pN в зависимости от времени выявления метакхронной опухоли. Весьма наглядно показана обратная корреляция между частотой раннего (pT₁) и местнораспространенного рака желудка в тех случаях, когда вторая опухоль развивалась до или после его лечения.

Опухоли, предшествовавшие установлению диагноза рака желудка, в нашем исследовании зафиксированы у 28 больных, интервал времени между их появлением варьировал от 1 до 31 года и составил в среднем 10 лет. Метакхронные ПМЗО, выявленные после лечения рака желудка, диагностированы у 36 больных, интервал времени до их развития также варьировал от 1 до 31 года, в среднем – 6,5 года (различие статистически не значимо, $p=0,39$). Полученные результаты о времени развития метакхронных опухолей в целом соответствуют данным литературы [2, 4, 5, 8].

По локализации среди вторых опухолей в нашем исследовании преобладали новообразо-

Таблица 3

Локализация и сроки развития метакронной опухоли у больных раком желудка

Локализация опухоли	Предшествовали раку желудка (интервал, годы)	Выявленные после лечения рака желудка (интервал, годы)	Всего
Толстая кишка	3 (6; 6; 11)	7 (3; 4; 5; 8; 8; 11; 12)	10 (15 %)
Молочная железа	5 (2; 2; 3; 20; 31)	1 (4)	6 (9 %)
Лимфопролиферативные заболевания	5 (6; 10; 13; 15; 20)	1 (3)	6 (9 %)
Легкое	1 (19)	4 (2; 4; 6; 10)	5 (8 %)
Базально-клеточный рак кожи	1 (12)	4 (4; 13; 21; 22)	5 (8 %)
Поджелудочная железа	0	5 (1; 3; 4; 6; 10)	5 (8 %)
Шейка матки	4 (4; 13; 18; 20)	1 (2)	5 (8 %)
Яичники	1 (10)	3 (2; 6; 19)	4 (6 %)
Культа желудка	0	3 (9; 14; 22)	3 (5 %)
Мочевой пузырь	1 (1)	1 (20)	2 (3 %)
Гортань	2 (3; 8)	0	2 (3 %)
Нижняя губа	1 (5)	1 (14)	2 (3 %)
Предстательная железа	1 (1)	1 (7)	2 (3 %)
Неорганный забрюшинная опухоль	2 (3; 13)	0	2 (3 %)
Пищевод	0	2 (6; 31)	2 (3 %)
Почка	1 (27)	0	1 (1,5 %)
Головной мозг	0	1 (11)	1 (1,5 %)
Щитовидная железа	0	1 (2)	1 (1,5 %)
Всего	28	36	64 (100 %)

вания толстой кишки – 10 больных (15 %), молочной железы – 6 (9 %), лимфопролиферативные заболевания – 6 (9 %) (табл. 3). Имеющиеся в литературе сведения о локализации метакронных опухолей у больных раком желудка весьма противоречивы. По данным В.И. Чиссова и др. [2], у данной категории пациентов преобладают опухоли молочной железы (30 %), ЛОР-органов (19 %), толстой кишки (17 %). По мнению Y. Ikeda et al. [4], значительно чаще остальных возникают метакронные опухоли легких (47 %) и толстой кишки (23 %). К. Takekuni et al. [9] наиболее часто наблюдали вторые опухоли в органах желудочно-кишечного тракта (57 %) и дыхания (21 %). По данным А. Molinero et al. [8], наиболее часто встречался рак молочной железы, кожи и предстательной железы – по 16,7 %. Таким образом, рак молочной железы и толстой кишки следует считать основными локализациями метакронных неоплазий у больных раком желудка.

Следует особо отметить, что нами впервые выявлены определенные закономерности в сро-

ках развития различных новообразований. Так, рак толстой кишки чаще встречался после, а рак молочной железы и лимфопролиферативные заболевания значительно чаще возникали до лечения рака желудка (табл. 3). Существенные различия во времени развития вторых опухолей отметили Y. Ikeda et al. [4]. По их данным, 65 % колоректальных раков были диагностированы синхронно с раком желудка, а 80 % рака легкого – метакронно.

Наибольшие трудности в дифференциальной диагностике метакронных ПМЗО и метастазов возникают в тех случаях, когда опухоли локализуются в типичных зонах метастазирования рака желудка. Данной проблеме уделено крайне мало внимания в литературе. Однако вопрос дифференциальной диагностики принципиально важен, поскольку определяет саму возможность и тактику лечения, в том числе объем оперативного вмешательства, показания к неоадьювантной и адьювантной терапии и, соответственно, его результат. Если диссеминированный РЖ является показанием только к

Таблица 4

Методы лечения метакронных ПМЗО

Метод лечения	Предшествовали РЖ		Выявленные после лечения РЖ		Всего
	Радикальное	Паллиативное	Радикальное	Паллиативное и симптоматическое	
Хирургический	6	-	14	3	23
Хирургический + лучевая терапия	6	-	4	-	10
Лучевая терапия	4	-	5	1	10
Хирургический + лучевая терапия + химиотерапия	4	-	-	-	4
Лучевая терапия + химиотерапия	4	-	-	-	4
Хирургический + химиотерапия	2	-	-	-	2
Химиотерапия	1	-	1	-	2
Другие	1	-	-	8	9
Всего	28	-	24	12	64

проведению лекарственной терапии с весьма скромными результатами (медиана выживаемости не превышает 6–12 мес), то радикальное хирургическое или комбинированное лечение метакронной опухоли может обеспечить излечение больного. В нашем исследовании рак легкого после лечения рака желудка был выявлен в 4 случаях. У 3 больных были выполнены резекционные операции и получено морфологическое заключение – плоскоклеточный неороговевающий рак; в одном случае опухоль была генерализованной, и диагноз был основан на характерных рентгенологических и клинических признаках. По поводу метакронного рака яичников во всех 3 случаях были выполнены оперативные вмешательства, и тщательное морфологическое исследование позволило отнести эти случаи к первичному, а не метастатическому раку. Наибольшие сложности имели место при дифференциальной диагностике опухолей поджелудочной железы. У всех 5 больных был выявлен генерализованный процесс. В 2 случаях было получено морфологическое подтверждение (паллиативная операция и аутопсия). У остальных больных диагноз основывался на

данных визуализации (УЗИ, СКТ, МРТ) и низкой вероятности развития метастазов (первичный рак желудка $pT_{1m}N_0M_0$, операция R_0 , длительное время после лечения – соответственно в каждом рассматриваемом случае). Относить ли опухоль в резецированном желудке к раку культи или рецидиву всегда является предметом дискуссии и трактуется исследователями по-разному. В нашем исследовании раком культи желудка считали опухоли, развившиеся через 5 и более лет после радикальной (R_0) операции.

В ряде работ зарубежных авторов поднимается вопрос – может ли проведение лучевой терапии и/или химиотерапии провоцировать развитие рака желудка и, наоборот, комбинированное лечение рака желудка привести к развитию метакронных новообразований. Однозначного ответа на первый вопрос наше исследование не дает, однако тот факт, что в 10 из 12 случаев рак молочной железы и лимфопролиферативные заболевания, в лечении которых были использованы лучевая терапия и многократные курсы химиотерапии, предшествовали развитию рака желудка, причем со значительным интервалом времени, подтверж-

дает актуальность изучения данной проблемы. Что касается влияния послеоперационной химиотерапии, то в Японии, где длительный прием (1–2 года) пероральных химиопрепаратов является весьма популярным, было проведено 2 достаточно крупных исследования на эту тему [6, 9]. Было показано, что послеоперационная химиотерапия рака желудка достоверно не влияет на частоту развития метакронных ПМЗО. В то же время курение статистически достоверно увеличивало риск развития второй опухоли [6]. В нашем исследовании систематическая послеоперационная химиотерапия по поводу РЖ не проводилась. Из 1230 больных у 530 было выполнено хирургическое лечение, у 628 пациентов – комбинированное лечение с интенсивной предоперационной лучевой терапией (СОД 20–27 Гр), у 72 больных – с интенсивной предоперационной и интраоперационной лучевой терапией (20 Гр). Анализ показал отсутствие достоверного влияния лучевой терапии на развитие метакронных опухолей, в том числе локализовавшихся в зоне облучения (рак поджелудочной железы, рак культи желудка).

Радикальное лечение по поводу второй опухоли было проведено в 52 (81 %), паллиативное – в 4 (6 %) случаях (табл. 4). У 8 (13 %) больных противопухолевая терапия не проводилась в связи с распространенностью процесса или отказом больных от лечения. Если при новообразованиях, предшествовавших установлению диагноза рака желудка, радикальное лечение выполнено всем больным, то при возникновении последующих опухолей – только в 2/3 случаев. При лечении вторых опухолей наиболее часто применяли хирургический метод – у 23 (36 %) больных, комбинированное лечение – у 16 (25 %), лучевую терапию – у 14 (22 %), химиотерапию – у 2 (3 %), сочетание лучевой и химиотерапии – у 4 (6 %) пациентов. В целом такое распределение методов лечения соответствует данным литературы [1, 8, 9]. Следует отметить, что подходы к лечению больных с ПМЗО существенно различались в зависимости от срока выявления вторых опухолей. Комбинированный метод преобладал при лечении опухолей, выявленных до установления диагноза рака желудка. В случае же развития диагностированных позднее опухолей на первый план выходили хирургическое, лучевое и симптоматическое лечение.

По данным Y. Maehara et al. [7], 5-летняя выживаемость больных раком желудка с ПМЗО составила 61 %, 10-летняя выживаемость – 32 %. Y. Ikeda et al. [4] показали, что наличие метакронных опухолей не приводит к снижению показателя выживаемости у больных раком желудка, в то же время выживаемость больных с синхронными опухолями была статистически достоверно ниже ($p < 0,01$). По данным M. Ikeguchi et al. [5], показатели 10-летней выживаемости больных ранним раком желудка, не имевших ПМЗО, составили 81 %, а при развитии вторых опухолей – 50 %.

В отдаленные сроки нами прослежено 55 больных с ПМЗО. Живы без признаков рецидива опухоли либо умерли от неопухолевой патологии 28 пациентов. Прогрессирование злокачественного новообразования явилось причиной смерти 27 больных, в том числе рака желудка – 9 больных, второй опухоли – 18 больных. Следует отметить, что наличие второй опухоли и время ее развития по отношению к лечению рака желудка оказали существенное влияние на структуру летальности. В тех случаях, когда вторая опухоль была диагностирована и пролечена до выявления рака желудка, она ни в одном случае не была причиной смерти. Медиана выживаемости для второй опухоли превысила 10 лет, для рака желудка – 1 год. Опухоли, диагностированные после лечения рака желудка, явились причиной смерти 18 из 36 больных. Медиана выживаемости после лечения метакронной опухоли составила 9 мес, что, прежде всего, свидетельствует о крайне поздней диагностике новообразования. Ни один больной в этой группе не умер от рака желудка, поскольку страдали в основном ранними стадиями заболевания, имеющими благоприятный прогноз. Полученные в нашем исследовании результаты коррелируют с данными литературы. Так, Y. Ikeda et al. [4] показали, что при наличии метакронных полинеоплазий именно они были причиной смерти абсолютного большинства больных – в 89 % случаев. Авторы заключили, что прогноз у больных ПМЗО определяется в первую очередь результатами лечения второй опухоли.

Таким образом, у больных, радикально оперированных по поводу рака желудка, метакронные ПМЗО возникают более чем в 5 %,

а при раннем раке желудка – в 8,2 % случаев. Несколько чаще вторые опухоли наблюдали после лечения рака желудка (преимущественно ранних стадий). Среди метакронных опухолей преобладали новообразования толстой кишки (15 %), молочной железы (9 %), лимфопролиферативные заболевания (9 %). Полинеоплазия не является противопоказанием к радикальному, в том числе и комбинированному, лечению каждого из новообразований. Радикальное лечение по поводу второй опухоли было проведено в 52 (81 %), паллиативное либо симптоматическое – в 12 (19 %) случаях. Метахронные опухоли, развившиеся после лечения РЖ, являются основной причиной смерти больных; естественно, что это положение верно лишь для группы больных, радикально оперированных по поводу рака желудка. При динамическом наблюдении за больными после радикального лечения рака желудка, особенно его ранних стадий, необходимо комплексное обследование с целью ранней диагностики метакронных опухолей с учетом данных об их преимущественных локализациях. Принципиально важен дифференциальный диагноз между метакронной опухолью и метастазами рака желудка, поскольку и тактика лечения и прогноз существенно различаются. Необходимо проведение крупных, популяционных исследований, посвященных влиянию применения лучевой и химиотерапии на развитие метакронных опухолей. В то же время исключительно важными являются и генетические исследования у больных с полинеоплазиями, что может привести к лучшему пониманию механизмов

канцерогенеза. Кроме того, это создает условия для формирования групп риска по развитию вторых опухолей, куда следует включать больных, нуждающихся в углубленном обследовании.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Злокачественные новообразования в России в 2008 г. (заболеваемость и смертность)* / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2010.
2. Чиссов В.И., Ваишмадзе Л.А., Бутенко А.В., Морозова П.А. Рак желудка при первично-множественных злокачественных опухолях // Первично-множественные злокачественные опухоли / Под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга. М., 2000. С. 233–241.
3. Dinis-Ribeiro M., Lomba-Viana H., Silva R., Moreira-Dias L., Lomba-Viana R. Associated primary tumors in patients with gastric cancer // J. Clin. Gastroenterol. 2002. Vol. 34. P. 533–535.
4. Ikeda Y., Saku M., Kawanaka H. et al. Features of second primary cancer in patients with gastric cancer // Oncology. 2003. Vol. 65. P. 113–117.
5. Ikeguchi M., Ohfuji S., Oka A. et al. Synchronous and metachronous primary malignancies in organs other than the stomach in patients with early gastric cancer // Hepatogastroenterology. 1995. Vol. 42. P. 672–676.
6. Kinoshita Y., Tsukuma H., Ajiki W. The risk for second primaries in gastric cancer patients: adjuvant therapy and habitual smoking and drinking // J. Epidemiol. 2000. Vol. 10. P. 300–304.
7. Maehara Y., Tomisaki S., Emi Y. et al. Clinicopathological features of patients who died with second primary cancer after curative resection for gastric cancer // Anticancer Res. 1995. Vol. 15. P. 1049–1053.
8. Molinero A., Plaza F., Ariño T. et al. Multiple malignant primary neoplasms in patients with gastric neoplasms in the health district of León // Rev. Esp. Enferm. Dig. 2006. Vol. 98. P. 907–916.
9. Takekuni K., Furukawa H., Tsukuma H. The risk of second malignancy after adjuvant chemotherapy for stomach cancer // Gastric Cancer. 1999. Vol. 2. P. 206–209.
10. UICC. TNM classification of malignant tumors (6th ed.) / Eds. Sobin L.H., Wittekind C.H. New York: John Wiley, 2002.
11. Warren S., Gates O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistical study // Am. J. Cancer. 1932. Vol. 16. P. 1358–1414.

Поступила 7.07.10