

Выводы

1. Наиболее частыми мутациями у больных раком желудка в ДНК, выделенной из парафиновых образцов, являются *p53* 5ex, *p53* 6ex, *p53* 7ex, C-kit, APC, что коррелирует с низкой дифференцировкой опухолевых клеток и сопровождается высоким индексом пролиферативной активности Ki-67=71,25 %.
2. При исследовании ДНК плазмы крови наиболее частые мутации встречаются в

- p53* 5ex, *p53* 7ex, C-kit, E-caderin, что также коррелирует с низкой дифференцировкой опухолевых клеток и высоким индексом пролиферативной активности. Подобные изменения в ДНК клеток крови не определяются.
3. Средний уровень экспрессии свободно-растворимой формы EGFR в сыворотке крови пациентов составил 4,38 ммоль/л, VEGF – 0,5 ммоль/л, что встречается при различных вариантах дифференцировки опухоли желудка.

Литература

1. Сабиров А.Х., Шаназаров Н.А., Федоров Н.М. Первый опыт применения молекулярно-генетических маркеров в оценке лечения рака желудка // Медицинская наука и образование Урала. – 2009. – №4. – С. 43–5.
2. О состоянии онкологической помощи в Тюменской области за 2003 г. – Тюмень: ООО «Издательский центр Академия», 2004. – С. 14–5.
3. О состоянии онкологической помощи в Тюменской области за 2008 г. – Тюмень: ООО «Издательский центр Академия», 2009. – С. 12–3.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2008 году. Под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой В.Г. – М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрава, 2009. – С. 64–7.

УДК 616.33-006.6:615.281.9.036

*М.А. Сеньчукова^{1,2}, О.В. Мельников², Д.Ю. Воронов², Д.В. Глухов², С.О. Митряков²***СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОВЕДЕНИЯ ДО ОПЕРАЦИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ**¹Оренбургская государственная медицинская академия, Оренбург²Оренбургский областной клинический онкологический диспансер, Оренбург**Контактная информация**

Сеньчукова Марина Алексеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии

адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6; тел.: 8(906)831-24-13

e-mail: masenchukova@yandex.ru

Статья поступила 27.10.2010., принята к печати 18.03.2011.

Резюме

Изучены отдаленные результаты лечения 59 радикально оперированных больных раком желудка в зависимости от наличия в анамнезе антибактериальной терапии. Было установлено, что назначение в прегоспитальном периоде антибактериальной терапии достоверно улучшает отдаленные результаты лечения больных раком желудка с метастазами в регионарных лимфатических узлах. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения роли антибактериальной терапии в лечении больных с инвазивным раком желудка.

Ключевые слова: рак желудка, антибактериальная терапия, отдаленные результаты лечения*М.А. Senchukova^{1,2}, O.V Melnikov², D.Y. Voronov², D.V. Gluhov², S.O.Mitraykov²***COMPARISON OF THE LONG-TERM TREATMENT RESULTS OF PATIENTS WITH GASTRIC CANCER DEPENDING ON CARRYING OUT BEFORE OPERATION OF ANTIBACTERIAL THERAPY**¹Orenburg state medical academy¹²Orenburg regional clinical oncological dispensary²**Abstract**

We have studied the long-term treatment results of 59 radical operated patients with gastric cancer depending on the presence in the anamnesis the antibacterial therapy. It was established, that management of the antibacterial therapy at a pre-hospital period considerably improved the long-term treatment results of the GC patients with the metastasis in regional lymph nodes. Elucidation of a role of antibacterial agents in treatment invasive GC is the focus of our ongoing work.

Key words: gastric cancer, antibacterial therapy, long-term treatment results**Введение**

В настоящее время клинические и экспериментальные исследования показали, что применение антибактериальных препаратов в комплексной терапии ЗНО может способствовать улучшению

отдаленных результатов лечения. В эксперименте проведение ХТ в комбинации с кларитромицином по поводу перевивной опухоли молочной железы (или назначение кларитромицина после ее хирургического удаления) достоверно увеличивало продолжительность жизни подопытных животных [13].

Положительный эффект достигнут при лечении перевивной меланомы B16BL6 у мышей [16] при экспериментальном раке желудка [4] и химически индуцированном раке легкого [12].

Применение кларитромицина практически в 2 раза увеличивало медиану выживаемости больных с нерезектабельной формой НМРЛ, получавших «классические» цитостатики и/или радиотерапию по сравнению с больными, получавшими только противоопухолевую [10] терапию (535 дней и 277 дней соответственно). Улучшение отдаленных результатов лечения при использовании антибактериальных препаратов отмечено при лечении больных злокачественными лимфомами [14], миеломной болезнью [11], ранним раком желудка [5], а при MALT-лимфомах желудка проведение антихеликобактерной терапии позволяет в 40–80 % случаев добиться полной ремиссии [7; 8]. Учитывая, что значительному числу больных со злокачественными новообразованиями желудка предварительно устанавливается диагноз язвенной болезни желудка или хронического гастрита и проводится антибактериальная терапия, проанализировано ее возможное влияние на отдаленные результаты лечения больных раком желудка.

Цель настоящего исследования – анализ влияния антибактериальной терапии, проводимой на этапе диагностики в общей лечебной сети, на отдаленные результаты лечения больных РЖ.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт больных раком желудка ($n=59$) со II – III стадией заболевания, оперированных в Оренбургском областном клиническом онкологическом диспансере за период с июня 2005 г. по август 2006 г. Медиана периода наблюдения (время от момента операции до 28 февраля 2010 г. или до смерти больного) составила 45 мес. Средний возраст больных $60,4 \pm 1,7$ года. Мужчин было 42 (71,2 %), женщин – 17 (28,8 %). Для анализа возможного влияния антибактериальной терапии на отдаленные результаты лечения больные были разделены на 2 группы. В 1 группу вошли 30 пациентов (50,8 %), которым на этапе диагностики в общей лечебной сети проводилась эрадикационная терапия по поводу предварительного диагноза язвенной болезни желудка или хронического гастрита. Учитывались только те больные, которым лечение проводилось в сроки от 1 до 2 мес. перед операцией продолжительностью не менее 7 дней с назначением 2 и более антибактериальных препаратов. Наиболее часто назначались комбинации следующих препаратов: амоксициллин + кларитромицин, амоксициллин + метронидазол, амоксициллин + кларитромицин + метронидазол. Средний возраст больных 1 группы составил $59,9 \pm 1,79$ года. Мужчин было 23 (76,7 %), женщин – 7 (23,3 %). 19 больным 1 группы (63,3 %) выполнена субтотальная дистальная резекция желудка, 2 больным (6,7 %) – субтотальная проксимальная резекция желудка и 9 больным (30 %) – гастрэктомия, которая в 2 случаях была комбинированной. Лимфодиссекция в объеме D_1 выполнялась всем больным, D_2 – 11 (36,7 %). Послеоперационные осложнения зафиксированы у 8 больных 1 группы (26,7 %): пневмония – у 2, анастомозит – у 2, гидроторакс – у 2, эвентерация – у 1, острый бронхит – у 1 больного.

Во 2 группу вошли 29 пациентов (49,2 %), не получавших до операции антибактериальной тера-

пии. Средний возраст больных этой группы составил $61,5 \pm 2,01$ год. Мужчин было 19 (65,5 %), женщин – 10 (34,5 %). Субтотальная дистальная резекция желудка выполнена 14 (48,3 %), субтотальная проксимальная резекция – 5 (17,2 %) и гастрэктомия – 10 (34,5 %) больным. Лимфодиссекция в объеме D_2 – 8 больным (27,6 %). Комбинированные операции провели 3 больным. Послеоперационные осложнения в раннем послеоперационном периоде зафиксированы у 5 больных 2 группы (17,2%): анастомозит – у 2, острый тромбофлебит нижней конечности – у 1, эвентерация – у 1 и кровотечение из гастроэнтероанастомоза – у 1 больного. В исследование не включались больные, получавшие после операции адъювантную химиотерапию или лучевую терапию.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием критерия Стьюдента и критерия z (для сравнения долей), с учетом числа степеней свободы. Для сравнения кривых выживаемости использован критерий Гехана. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены данные о распределении больных в обеих группах, в зависимости от локализации опухоли, стадии заболевания, гистологической структуры и типа роста опухоли. Как следует из данных таблицы, достоверных отличий по клиническим показателям между сравниваемыми группами не наблюдалось.

Несколько больше во 2 группе было больных с размерами опухоли больше 5 см (20 % и 37,9 % соответственно), однако указанные данные статистически недостоверны.

При сравнении отдаленных результатов лечения больных в зависимости от распространенности опухолевого процесса было установлено, что при отсутствии метастазов в регионарных лимфоузлах достоверных отличий не наблюдалось (табл. 2). На момент исследования при стадии $T_{2-3}N_0M_0$ были живы 87,5 % больных в 1 группе и 85,7 % во второй. Для этой группы больных медиана периода наблюдения (время от момента операции до 28 февраля 2010 г. или до смерти больного) составила 46 мес в 1 группе и 43 мес во второй ($p=0,27$).

Однако при наличии метастазов в регионарные лимфатические узлы и размерах опухоли больше 5 см проведение антибактериальной терапии до оперативного лечения достоверно увеличивало показатели выживаемости больных раком желудка. При раке желудка с метастазами в регионарные лимфатические узлы медиана периода наблюдения составила 43 мес. в 1 группе и 23 мес. во второй ($p=0,057$), а медиана безрецидивной выживаемости – 43 мес. и 14 мес. соответственно ($p=0,078$).

Что касается результатов лечения больных в зависимости от количества пораженных лимфоузлов, то небольшое количество больных в группах не позволило получить статистически значимых различий. Однако складывалось впечатление, что более благоприятный прогноз у больных 1 группы был при одиночных метастазах (1–2 лимфатических узла), нежели при их множественном поражении (3 и более лимфатических узла): выживаемость 85,7 % и 42,9 % соответственно ($p=0,234$). Для второй группы больных выживаемость при единичных метастазах составила 0 %, а при множественных метастазах – 26,7 %.

Таблица 1

Характеристика больных, получивших эрадикационную терапию в каждой группе

Критерий	1 группа n=30		2 группа n=29		p
	n	%	n	%	
Локализация опухоли в желудке					
Верхняя треть	6	20	7	24,1	0,94
Средняя треть	7	23,3	6	20,7	0,94
Нижняя треть	14	46,7	14	48,3	0,89
Тотальное и субтотальное поражение	3	10	2	6,9	0,96
Стадия заболевания					
T ₂ N ₀ M ₀	7	23,3	7	24,1	0,81
T ₃ N ₀ M ₀	9	30	7	24,1	0,82
T ₂₋₄ N ₁₋₂ *M ₀	13	43,4	15	51,7	0,89
T ₃ N ₂ M ₊	1	3,3	—	—	—
Размеры первичной опухоли					
До 2 см	5	16,7	3	10,4	0,74
От 2 до 5 см	16	53,3	13	44,8	0,69
Больше 5 см	6	20	11	37,9	0,22
Тотальное и субтотальное поражение	3	10	2	6,9	0,96
Поражение лимфоузлов метастазами					
Без метастазов	16	53,3	14	48,3	0,90
1 лимфоузел	4	13,3	3	10,3	0,96
2 лимфоузла	2	6,7	4	13,8	0,64
3 лимфоузла и больше	8	26,7	8	27,6	0,83
Гистологическая структура опухоли					
Высокодифференцированная аденокарцинома	7	23,3	3	10,3	0,32
Умереннодифференцированная аденокарцинома	10	33,4	12	41,5	0,71
Низкодифференцированная аденокарцинома и недифференцированный рак	7	23,3	8	27,6	0,94
Перстневидно-клеточный рак	6	20	3	10,3	0,5
Другие	0	—	3	10,3	—
* у больного перстневидно-клеточным раком желудка T ₃ N ₂ M ₊ имела место диссеминация опухоли по брюшине					

Таблица 2

Сравнительный анализ выживаемости больных в зависимости от распространенности опухолевого процесса

Критерий	1 группа, n=30			2 группа, n=29			p
	n	n1	%	n	n1	%	
Стадия заболевания							
T ₂ N ₀ M ₀	7	7	100	7	7	100	–
T ₃ N ₀ M ₀	9	7	77,8	7	5	71,4	0,772
T ₂₋₄ N ₁₋₂	14	9	64,2	15	2	13,3	0,015*
Размеры первичной опухоли							
До 2 см	5	4	80	3	2	66,7	0,672
От 2 до 5 см	16	12	75	13	9	69,2	0,944
Больше 5 см*	9	7	77,8	13	3	23,1	0,036*
Количество лимфоузлов с метастазами							
Без метастазов	16	14	87,5	14	12	85,7	0,694
1 лимфоузел	4	3	75	3	0	0	0,225
2 лимфоузла	3	3	100	4	0	0	0,061
3 лимфоузла	1	0	0	1	1	12,5	–
> 3 лимфоузлов	6	3	50	7	1	14,3	0,431

n – всего больных в группе; n1 – из них живы;

*различия в группах статистически значимы.

Таблица 3

Одно-, двух-, и трехгодичная общая и безрецидивная выживаемость больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах

Выживаемость, %	1 группа (n=14)	2 группа (n=15)	p
Одногодичная	100	73,3	0,123
Общая			
Безрецидивная	85,7	66,7	0,447
Двухгодичная	85,7	40	0,031*
Общая*			
Безрецидивная*	64,2	20	0,042*
Трехгодичная	64,2	13,3	0,015*
Общая*			
Безрецидивная*	57,1	13,3	0,037*

*различия в группах статистически значимы

Различия между группами были статистически значимыми только в случае больных с единичными метастазами в регионарных лимфатических узлах ($p=0,007$ и $p=0,909$ соответственно при единичных и множественных метастазах в регионарных лимфоузлах). Мы сравнили одно-, двух-, и трехгодичную общую и безрецидивную выживаемость больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах в обеих группах. Результаты приведены в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах больные раком желудка, получившие до операции курс антибактериальной терапии, имели достоверно лучшие показатели как общей, так и безрецидивной выживаемости. Различия в выживаемости отмечались уже в первый год после операции и становились статистически значимыми во второй и третий год после проведенного лечения. Полученные результаты могут быть объяснены противовоспалительным эффектом проводимой антибактериальной терапии. Клинические исследования последних лет свидетельствуют о том, что воспалительная инфильтрация стромы опухоли и окружающих тканей может иметь важное прогностическое значение и влиять на отдаленные результаты лечения. Так, при раке мочевого пузыря [2], раке молочной железы [3], раке эндометрия [1] отмечено, что выраженная воспалительная инфильтрация стромы опухоли может отражать ее агрессивный потенциал, склонность опухоли к лимфогенному и гематогенному метастазированию. В основе указанных процессов, возможно, лежит активация процессов опухолевого ангиогенеза цитокинами воспаления. Широкий спектр фармакологических эффектов, в частности локальное подавление миграции воспалительных клеток, нейтрализации активных форм кислорода и подавления продукции провоспалительных цитокинов, присущий некоторым антибиотикам (в частности – кларитромицину и др.), может быть причиной

полученных различий в лечении больных получающих и не получающих антибактериальную терапию. Определенное значение может иметь и наличие у некоторых макролидных антибиотиков способности угнетать процессы неопластического ангиогенеза [6].

Также необходимо отметить, что одним из ведущих механизмов развития воспалительных изменений в слизистой желудка является хеликобактерная инфекция.

Установлено, что инфицирование больных *Helicobacter pylori* сопровождается активацией процессов ангиогенеза в слизистой желудка [9].

Проведение до операции антибактериальной терапии, направленной, в первую очередь, на эрадикацию *Helicobacter pylori*, существенно влияет на выраженность воспалительных изменений в слизистой желудка. Нами было установлено достоверное снижение числа клеток воспалительного инфильтрата в слизистой желудка у больных раком желудка, получавших до операции антибактериальную терапию [15]. Однако мы не выявили различий в выраженности воспалительных изменений в слизистой желудка в зависимости от степени инфицированности больных *Helicobacter pylori*.

Это может свидетельствовать, что в развитии воспалительных изменений могут играть роль и иные факторы.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что больные раком желудка с метастазами в регионарных лимфатических узлах, получавшие до операции антибактериальную терапию имели достоверно лучшие показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Считаем необходимыми дальнейшие исследования для уточнения роли инфекции в развитии воспалительных изменений в слизистой желудка, влияния ее на факторы прогрессии рака желудка и целесообразности применения антибактериальной терапии у пациентов с инвазивными формами заболевания.

Литература

1. Адамян Л.В., Глякин Д.С., Самойлова А.В., Гунин А.Г. Воспалительный процесс в этиологии и патогенезе рака эндометрия // Проблемы репродукции. – 2007. – № 1. – С. 21–5.
2. Аль-Шукри А.С., Корнеев И.А., Аль-Шукри С.Х. Изучение прогностической ценности клеток-эффекторов стромы переходноклеточных карцином мочевого пузыря // Онкоурология. – 2007. – № 4. – С. 26–30.
3. Вторушин С.В., Завьялова М.В. Зависимость гематогенного метастазирования... // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – прил. № 1. – С. 61–2.
4. Cai X. et al. H. felis eradication... // Gastroenterology. – 2005. – 128(7). – P. 1937–52.
5. Fukase K., Kato M., Kikuchi S. et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial // Lancet. – 2008. – 372(9636). – P. 392–7.
6. Hirata T. и др. Подавление кларитромицином синдрома системного воспалительного ответа после операций по поводу рака легкого и молочной железы // Инфекции в хирургии. – 2009. – № 4. – С. 34–42.
7. Hong S.S., Jung H.Y., Choi K.D. et al. A prospective analysis of low-grade gastric malt lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication // Helicobacter. – 2006. – 11(6). – P. 569–73.
8. Kim J.S. et al. *Helicobacter pylori* eradication for... // Br. J. Cancer. – 2007. – 96(9). – P. 1324–8.
9. Kovaliova O.I., Khomeriki S.G., Lazebnik L.B. Markers of angiogenesis in gastric mucosa in patients with *H. pylori*-associated chronic gastritis // Helicobacter. – 2010. – 15(4). – P. 352–3.
10. Mikasa K., Sawaki M., Kita E. et al. Significant survival benefit to patients with advanced non-small-cell lung cancer from treatment with clarithromycin // Chemotherapy. – 1997. – 43(4). – P. 288–96.
11. Morris T.C. et al. Clarithromycin with low dose dexamethasone and thalidomide is effective therapy in relapsed/refractory myeloma // Br J Haematol. – 2008. – 143(3). – P. 349–54.
12. Murakawa Y. et al. Suppressive effects of clarithromycin and cyclooxygenase-2 inhibitor... // Jpn J Antibiot. – 2001. – 54. – P. 53–8.
13. Sassa K., Mizushima Y., Tujishima T. et al. Clarithromycin: effect of a new macrolide antibiotic on a transplanted tumor in rats // Antimicrob Agents Chemother. – 1999. – 43(1). – P. 67–72.
14. Sauter C., Blum S. Regression of lung lesions in Hodgkin's disease by antibiotics: case report and hypothesis on the etiology of Hodgkin's disease // Am J Clin Oncol. – 2003. – 26(1). – P. 92–4.
15. Senchukova M. et al. The special features of gastric mucosal inflammation in patient with gastric cancer infected by *H. pylori* // Helicobacter. – 2010. – 15(4). – P. 383–4.
16. Yatsunami J., et al. Roxithromycin and clarithromycin, 14-membered ring macrolides, potentiate the antitumor activity of cytotoxic agents against mouse B16 melanoma cells // Cancer Lett. – 1999. – 147(1–2). – P. 17–24.