DOI: 10.38096/2181-5674.2020.2.00121

УДК: 616.33 006.6 036.22 08 036.8

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ МНОГОПРОФИЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ

Расулова Нафиса Рашидовна[1], Хожиева Нозима Шухратовна[1], Хабибова Парвина Амоновна[1], Абдуллаева Умида Курбановна[2]
1 - Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии Бухарский филиал;
2 – Бухарский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Бухара

ОШҚОЗОН АДЕНОКАРЦИНОМАСИНИ ТУРЛИ МУОЛАЖАЛАР БИЛАН ДАВОЛАШНИНГ ҲОЗИРГИ ЗАМОН ҲОЛАТИ

Расулова Нафиса Рашидовна[1], Хожиева Нозима Шухратовна[1], Хабибова Парвина Амоновна[1], Абдуллаева Умида Курбановна[2]
1 - Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Бухоро филиали;
2 - Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Бухоро ш.

CURRENT STATUS OF THE MULTIDISCIPLINARY TREATMENT OF GASTRIC ADENOCARCINOMA

Rasulova Nafisa Rashidovna[1], Khozhieva Nozima Shukhratovna[1], Khabibova Parvina Amonovna[1], Abdullayeva Umida Kurbanovna[2]
1 - Republican specialized scientific and practical medical center for oncology and radiology Bukhara branch;
2 - Bukhara state medical institute, Republic of Uzbekistan, Bukhara

e-mail: r.nafisa@mail.ru

Аннотация. *Мақсад: ошқозон аденокарциномасини даволаш учун мавжуд терапевтик алтернативаларни кўриб чиқиш. Методлар: 2000 йилдан 2017 йилгача Pubmed и Medline маълумотлар базаларида ошқозон аденокарциномасини турли даволаш бўйича танланган мақолаларнинг шарҳи ўтказилди. Натижалар: Ошқозон саратонини даволаш учун яхши натижаларга ега бўлган бир нечта самарали алтернативалар мавжуд: кимёвий радиотерапия ёки ёрдамчи сценарий бўйича кимётерапия; периоператив кимётерапия; изоляция қилинган кимётерапия билан адьювант кимёвий радиотерапия. Хулоса. Оптимал даволаш режими ҳали ўрнатилмаган ва бир қатор омилларга, айниқса қўлланиладиган жарроҳлик резекция турига боғлиқ. Шунинг учун терапевтик қарор беморнинг шахсий хусусиятларини, ўсмалар биологиясини, қолдиқ касалликларни, хавфларни ва ён таъсирларни баҳолайдиган куп тармоқли гуруҳ томонидан қабул қилиниши керак.*

Калит сўзлар: *ошқозон саратони, даволаш, кимётерапия, радиацион терапия.*

Abstract. *Objective: To review the available therapeutic alternatives for the treatment of gastric adenocarcinoma. Methods: A review of selected articles on multidisciplinary treatment of gastric adenocarcinoma in the Pubmed and Medline databases between 2000 and 2017 was carried out. Results: There are several valid alternatives, with good results for the treatment of gastric cancer: chemoradiotherapy or chemotherapy in the adjuvant scenario; perioperative chemotherapy; and chemoradiotherapy after neoadjuvance with isolated chemotherapy. Conclusion: However, the optimal treatment regimen is not yet established, and depends on a number of factors, especially the type of surgical resection employed. Therefore, the therapeutic decision should be made by a multidisciplinary team, assessing patient's personal characteristics, biology of the tumor, residual disease, risks and side effects.*

Key words: *stomach cancer, treatment, chemotherapy, radiotherapy.*

Актуальность. Приблизительно 20000 новых случаев рака желудка были диагностированы в Узбекистане в 2016 году [10]. Из-за агрессивности этого заболевания менее 20% этих пациентов, как ожидается, будут живы через пять лет, подтверждая, что это заболевание остается пробле-

мой общественного здравоохранения в страна. Полная хирургическая резекция остается единственной терапевтической альтернативой, способной обеспечить возможность излечения у пациентов, у которых диагностирована аденокарцинома желудка. Несмотря на это, по-прежнему существуют конфликты по поводу наиболее подходящего времени для введения лечения, выбора химиотерапевтических препаратов, использования лучевой терапии и идеального выбора пациентов [4].

Современное лечение рака желудка развивалось в последние 20 лет, и для его лечения необходимо участие многопрофильной команды. Альтернативы, которые традиционно определяются хирургом, такие как степень хирургической резекции и лимфаденэктомия, влияют на варианты дополнительного лечения, предлагаемые онкологом, делая связь между этими экспертами существенной, чтобы выбрать лучшие терапевтические варианты, индивидуализируя потребности пациентов [2].

Целью данного обзора является изучение современных альтернатив дополнительного лечения, используемых при аденокарциноме желудка, на основе анализа документов, основанных на фактических данных.

Методы исследования. В период с 2000 по 2017 год был проведен обзор соответствующих работ, основанных на базах данных Pubmed и Medline, в которых сопоставлены дескрипторы: рак желудка, лечение, химиотерапия и лучевая терапия. Из выбранных статей были применены следующие фильтры: проспективное рандомизированное исследование, люди и английский язык.

Результаты. Крайне важно, чтобы до постановки терапевтического решения была проведена тщательная постановка, поскольку при наличии метастатической болезни хирургическое вмешательство не должно предлагаться [6].

Низкая выживаемость аденокарциномы желудка из-за высоких показателей местного рецидива после хирургического лечения первоначально лечилась только лучевой терапией, но результаты были обескураживающими [7]. Несмотря на теоретическую потенциальную пользу, изолированная химиотерапия не считалась полезной в качестве рака желудка. Адъювантное лечение [11] у прооперированных пациентов [8]. До настоящего времени рак желудка считался невосприимчивой к химиотерапии опухолью. Первое исследование (INT0116 / SWOG9008) [13], которое показало преимущества комбинированного лечения, было опубликовано в 2001 году. В нем сравнивались результаты химиотерапии (флуорацил и лейковорин), связанной с лучевой терапией, на стадии от IB до IV без отдаленных метастазов адъювант к хирургической резекции с изолированными результатами операции. Средняя выживаемость в группе изолированной хирургии составила 27 против 36 месяцев в группе междисциплинарного лечения (p = 0,005). Анализ безрецидивной выживаемости (31% против 48%) и общей выживаемости (41% против 50%) в течение трех лет явно благоприятствовал пациентам с адъювантным лечением. Анализ местоположения рецидивов показал, что число местных рецидивов было ниже в группе, проходящей курс химиотерапии, по сравнению с группой, получавшей только хирургическое вмешательство (19% против 29%) [1]. Кроме того, это исследовательская группа химиолучевой терапии по сравнению с аналогичной группой пациентов, оперированных лимфаденэктомией D2 в Японии, показала, что 5-летняя выживаемость, показанная в японском исследовании, была значительно выше [9], предполагая, что хорошо выполненная лимфаденэктомия может давать те же результаты, что и адъювантное лечение [3]. Другим недостатком этого метода лечения является незначительная токсичность ассоциации химиотерапии и лучевой терапии в послеоперационном периоде гастрэктомии. Тридцать шесть процентов пациентов в группе лечения не смогли завершить протокол лечения из-за токсичности.

Несмотря на неадекватный спор по лимфаденэктомии, преимущества в выживаемости были статистически значимыми и подтвердились после 10-летнего последующего анализа. Таким образом, спор о том, можно ли улучшить местно-регионарный контроль с помощью химиолучевой терапии у пациентов с хорошо выполненной резекцией лимфатического узла, не был прояснен в этом исследовании. Тем не менее, представляется очевидным, что существует дополнительное преимущество дополнительного лечения с помощью адъювантной химиолучевой терапии у пациентов, которые оперированы без адекватной лимфаденэктомии [12].

Комбинированное лечение у пациентов с D2-лимфаднэктомией.

Существенные различия обнаруживаются в выживаемости пациентов, получавших лечение аденокарциномой желудка, при сравнении лечения в Японии с лечением на Западе. Несмотря на гипотезы о различиях в биологии опухолей, нет никаких доказательств, подтверждающих это утверждение. До начала 2000-х годов стандартное лечение аденокарциномы желудка в Японии основывалось только на гастрэктомии с лимфаденэктомией D2, и результаты были намного лучше любых комбинированных. лечение в остальном мире. Адъювантное химиотерапевтическое исследование было начато после того, как исследования фазы II показали частоту ответа более 40% при пероральном приеме препарата S-1, получен-

ного из 5-фторацила. Предложение состояло в том, чтобы измерить использование химиотерапии, начатой через шесть недель после операции и назначенной через год. После регистрации и рандомизации 1509 человек на стадиях II и III первый межинтернетный анализ продемонстрировал значительно лучшие результаты у пациентов, получавших химиотерапию (трехлетняя выживаемость: 80% против 70%, p = 0,003), и исследование должно было быть прекращено. Дальнейший анализ данных подтвердил 33-процентное увеличение 5-летней выживаемости у пациентов, получающих химиотерапию, с общей выживаемостью 71,7% против 61,1% 24. В этом исследовании подчеркивается качество хирургических процедур, поскольку более 99,8% пациентов прошли адекватную лимфаденэктомию [5].

Эти данные подтверждают текущие рекомендации в Японии, рекомендующие адъювантную химиотерапию в качестве стандартного лечения для пациентов II-III стадии после резекции R0 с лимфаденэктомией D212. К сожалению, препарат, использованный в этом исследовании, продемонстрировал различное кинетическое поведение у кавказцев, влияющее на толерантность к лекарственным средствам и их эффективность в западной популяции.

Другим недавним исследованием было CLASSIC2, проведенное в Азии, в котором схема XELOX применялась в течение восьми циклов у 1035 человек после гастрэктомии с лимфаденэктомией D2 для локально распространенных опухолей. После среднего периода наблюдения 34,4 месяца безрецидивная выживаемость в группе, получавшей лечение, была значительно выше через три года (74% против 60%; p <0,0001). Нежелательные явления 3 или 4 степени отмечались примерно у половины пациентов с тяжелой токсичностью, о которых сообщалось у 7% из них, в соответствии с известными профилями безопасности химиотерапевтического лечения. Окончательная публикация данных исследования показала, что 5-летняя выживаемость в группе химиотерапии составила 78% против 69% тех, кто перенес только хирургическую резекцию, с уменьшением риска смерти от опухоли на 31% 20.

Основываясь на результатах этих исследований, настоятельно рекомендуется, чтобы адъювантное лечение после резекций с лимфаденэктомией D2 приносило клиническую пользу пациентам с резектируемой аденокарциномой желудка. Аргумент, что отличная операция отменяет преимущества химиотерапии, практически заканчивается этими результатами. Мета-анализ со значительным числом пациентов (3838) продемонстрировал абсолютное преимущество 5,8% в 5-летней выживаемости (49,6 против 55,3%) и 7,4% через 10 лет (37,5 против 44,9%) у пациентов, получавших адъювантную химиотерапию. после гастрэктомии.

В Европе проводится предварительное исследование CRITICS28, в котором сравниваются три цикла химиотерапии с эпирубицином, цисплатином и капецитабином с последующей хирургической операцией. После резекции пациенты рандомизируются для получения трех циклов таких препаратов или радиотерапии 45 Гр в сочетании с капецитабином и цисплатином. Оценка включала пациентов на стадиях от IB до IVA на основе эндоскопического ультразвука и компьютерной томографии. Только 17% опухолей были от гастроэзофагеального соединения. Лимфаденэктомия D3 была выполнена у 37% пациентов. Не было различий ни в выживаемости пациента с лучевой терапией или без нее, ни в 5-летней выживаемости.

Этот анализ данных, основанный на хорошо проведенном рандомизированном проспективном исследовании, показывает, что послеоперационная лучевая терапия не добавляет улучшения выживаемости пациентам с отрицательными лимфатическими узлами, когда хирургическая резекция была выполнена хорошо. Ожидаются результаты ARTIST-II для определения его потенциальной пользы у пациентов с поражением лимфатических узлов, и в настоящее время его использование должно быть ограничено пациентами, которые подвергаются неадекватной лимфаденэктомии.

Выводы. Недавние исследования показали, что лечение неэффективно с помощью эффективных химиотерапевтических средств и агентов с лучшей переносимостью, а также с системами улучшения лучевой терапии. В ближайшем будущем ожидается лучшее понимание молекулярных основ рака желудка, что позволит включить новые терапевтические мишени. Должны быть введены многообещающие достижения в иммунотерапии, уже показанные при других опухолях, и они могут добавить преимущества в будущем лечении этого заболевания. Решение о лечении должно приниматься междисциплинарной группой, оценивающей личные характеристики пациента, агрессивность опухоли, остаточное заболевание, хирургические риски и способность пациента переносить лечение, которое не лишено побочных эффектов. Технологические достижения и разработка новых терапевтических альтернатив показывают, что будущее лечения рака желудка является многообещающим. Тем не менее, это все еще зависит от соответствующей и безопасной хирургической процедуры.

Литература:

1. Баранов А. Ю. Результаты выполнения лимфодиссекции у пациентов с местно-распространённой аденокарциномой проксималь-

ных отделов желудка и пищеводно-желудочного соединения //Онкологический журнал. – 2012. – Т. 6. – №. 3. – С. 9-14.
2. Бесова Н. С. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка //Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7. – №. 3-S2. – С. 248-260.
3. Расулова Н. Р. Современное состояние многопрофильного лечения желудочной аденокарциномы //Биология и интегративная медицина. – 2020. – №. 1 (41).
4. Мамедов У.С., Аслонов С.Г. Лечения рака слизистой полости рта и непосредственные их результаты// Проблемы биологии и медицины. - 2020. №1. Том. 116. - С. 75-78.
5. Национальный институт рака - министерство Бразилии. Оценки заболеваемости и смертности от рака не в Бразилии - 2016. Получено из Интернета 03/10/2017.
6. Шабунин А. В. и др. Этапное лечение местнораспространенного рака желудка, осложненного рецидивирующим кровотечением, в условиях многопрофильного стационара //Доказательная гастроэнтерология. – 2017. – Т. 6. – №. 4. – С. 78-84.
7. Brar S. S. et al. Processes of care in the multidisciplinary treatment of gastric cancer: results of a RAND/UCLA expert panel //JAMA surgery. – 2014. – Т. 149. – №. 1. – С. 18-25.
8. Ajani J. A. et al. Gastric adenocarcinoma //Nature Reviews Disease Primers. – 2017. – Т. 3. – №. 1. – С. 1-19.
9. Moehler M. et al. Multidisciplinary management of gastric and gastroesophageal cancers //World Journal of Gastroenterology: WJG. – 2008. – Т. 14. – №. 24. – С. 3773.
10.Messager M. et al. Description and analysis of clinical pathways for oesophago-gastric adenocarcinoma, in 10 European countries (the EURECCA upper gastro intestinal group–European Registration of Cancer Care) //European Journal of Surgical Oncology (EJSO). – 2016. – Т. 42. – №. 9. – С. 1432-1447.
11.Takahashi K. et al. Complete response to multidisciplinary therapy in a patient with primary gastric choriocarcinoma //World Journal of Gastroenterology: WJG. – 2013. – Т. 19. – №. 31. – С. 5187.
12.Toneto M. G., Viola L. Current Status of the multidisciplinary treatment of gastric adenocarcinoma //ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo). – 2018. – Т. 31. – №. 2.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ МНОГОПРОФИЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ

Расулова Н.Р., Хожиева Н.Ш., Хабибова П.А., Абдуллаева У.К.

Аннотация. Цель: рассмотреть доступные терапевтические альтернативы для лечения аденокарциномы желудка. Методы. Был проведен обзор отдельных статей о междисциплинарном лечении аденокарциномы желудка в базах данных Pubmed и Medline в период с 2000 по 2017 год. Результаты. Есть несколько действительных альтернатив с хорошими результатами для лечения рака желудка: химиолучевая терапия или химиотерапия в адъювантном сценарии; периоперационная химиотерапия; и химиолучевая терапия после неоадъюванта с изолированной химиотерапией. Заключение. Оптимальный режим лечения еще не установлен и зависит от ряда факторов, особенно от типа применяемой хирургической резекции. Следовательно, терапевтическое решение должно приниматься междисциплинарной группой, оценивающей личные характеристики пациента, биологию опухоли, остаточное заболевание, риски и побочные эффекты.

Ключевые слова: рак желудка, лечение, химиотерапия, лучевая терапия.