

Комбинированное лечение больных раком желудка с применением интенсивных режимов предоперационной лучевой терапии

Шмак А.И., Суколинский В.Н.

Combined treatment of the patients with gastric cancer with the use of intensive preoperational radiotherapy

Shmak A.I., Sukolinsky V.N.

НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь

© Шмак А.И., Суколинский В.Н.

В работе представлены результаты рандомизированного исследования с целью оценки эффективности предоперационной лучевой терапии в суммарной дозе 35 Гр (разовая доза 7 Гр, ВДФ – 113 усл. ед.) с одновременным использованием в качестве радиозащитного средства – антиоксидантного комплекса (АК). Исследование основано на анализе 466 клинических наблюдений, в том числе 240 – в основной группе. Проведен анализ отдаленных результатов лечения. Применение разработанного способа комбинированного лечения больных раком желудка под защитой организма АК, приводит к достоверному снижению частоты возникновения местных рецидивов рака с $(9,29 \pm 1,93)\%$ до $(0,83 \pm 0,59)\%$, увеличению 5-летней выживаемости с $(31,86 \pm 3,10)\%$ до $(50,83 \pm 3,23)\%$ по сравнению с хирургическим лечением.

Ключевые слова: рак желудка, лучевая терапия, антиоксидантный комплекс.

In the article there are presented results of randomized study in order to estimate the efficiency of preoperational radiotherapy in a cumulative dose of 35 Gy (single dose is 7 Gy, VDF – 113 st. units) with simultaneous use of antioxidant complex (AC) as a radioprotective mean. The study is based on the analysis of 466 clinical observations including 240 – in the basic group. An analysis of late fates of the treatment has been made. The use of the developed method of combined treatment of the patients with gastric cancer under the protection of organism with antioxidant complex leads to the significant decrease of cases frequency of local cancer recidivation from $(9,29 \pm 1,93)\%$ to $(0,83 \pm 0,59)\%$, to the increase of five-year survival rate from $(31,86 \pm 3,10)\%$ to $(50,83 \pm 3,23)\%$ as compared to the operational treatment.

Key words: gastric cancer, radiotherapy, antioxidant complex.

УДК 616.33–006.6:615.849

Введение

Несмотря на тенденцию к снижению, рак желудка занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости и смертности в Республике Беларусь. Так, по данным Белорусского канцер-регистра, в 2002 г. заболеваемость раком желудка составила 34,7, а смертность – 28,2 на 100 тыс. населения [4].

Хирургический метод по-прежнему остается золотым стандартом при лечении больных раком желудка, отдаленные результаты которого во многом зависят от стадии опухолевого процесса. Если у больных с ранними стадиями заболевания 5-летняя выживаемость составляет 90–95%, то при наличии местнораспространенных форм рака она снижается до 10–15% [2, 8, 10, 11, 12].

Пути улучшения отдаленных результатов лечения рака желудка многие авторы связывают с разработкой комбини-

рованных методов лечения, однако до сих пор нет однозначного мнения об их преимуществе перед хирургическим [1, 5, 7, 9, 13].

Цель предоперационной лучевой терапии у больных раком желудка – повышение абластичности оперативного вмешательства за счет снижения биологического потенциала опухолевых клеток, воздействие на субклинические метастазы.

Противники предоперационного облучения мотивируют свою позицию радиорезистентностью аденокарциномы желудка. Ряд авторов указывают на тот факт, что применение в предоперационном периоде дозы лучевой терапии менее 30 Гр не может существенно повысить отдаленные результаты лечения. Однако дозозимитирующими факторами в клинической практике являются острые лучевые реакции либо отсроченные постлучевые повреждения [3, 6].

Применение антиоксидантного комплекса (АК), который является нетоксичным модификатором лучевых реакций (избирательно защищает организм, но не злокачественные клетки от лучевых повреждений), позволило разработать способ комбинированного лечения операбельных больных раком желудка, включающий применение крупнофракционного облучения опухоли и зон регионарного метастазирования в дозах, близких к канцерцидным (ВДФ – 113 усл. ед.).

Материал и методы

Настоящее исследование основано на анализе 466 клинических наблюдений за операбельными больными раком желудка. Для включения больных в рандомизированное исследование использовались следующие критерии: возраст до 70 лет; IB–IIIB стадия опухолевого процесса; отсутствие первично-множественного синхронного и метакронного рака, X–XI степени операционного риска, сахарного диабета, цирроза печени, активного туберкулеза.

По стратификационным признакам рандомизированного исследования (метод последовательных номеров с использованием таблицы случайных цифр) больные были разделены на 2 группы в зависимости от методов лечения.

I группе больных (226 человек) проведено хирургическое лечение.

II группе больных (240 человек) в предоперационном периоде проведена лучевая терапия на опухоль (РОД – 7 Гр, СОД – 35 Гр) и зоны регионарного метастазирования (РОД – 4 Гр, СОД – 20 Гр) под защитой организма антиоксидантным комплексом с последующей операцией и курсами комплекса 2 раза в неделю в течение двух лет.

Хирургический этап лечения во всех группах осуществлялся по единым принципам, включал в зависимости от распространения опухолевого процесса выполнение субтотальной резекции желудка или гастрэктомии с лимфодиссекцией в объеме D1.

Полученные данные обработаны статистически по методу Стьюдента и проанализированы в зависимости от применяемого метода лечения.

Результаты и обсуждение

Интенсивная лучевая терапия на фоне АК без лучевых реакций в виде тошноты и рвоты переносится большинством радикально оперированных больных – (75,00 ± 2,79)%. Возникновение общей лучевой реакции, которая выражалась в усилении слабости, снижении аппетита,

появлении периодической тошноты и (или) рвоты наблюдалось у (22,92 ± 2,71)% больных и лишь у пяти ((2,08 ± 0,92)% больных была зарегистрирована постоянная тошнота и рвота в течение всего периода облучения. Развитие лейкопении (количество лейкоцитов в периферической крови ниже $3 \cdot 10^9/\text{л}$) зарегистрировано у (5,42 ± 1,46)% радикально оперированных больных. Однако следует отметить, что к моменту выписки из стационара ни у одного больного не было выявлено лейкопении.

Во время операций при комбинированном лечении не отмечено каких-либо технических трудностей в их выполнении по сравнению с группой хирургического контроля. Предоперационное воздействие не увеличивает число послеоперационных осложнений ((9,82 ± 1,79)%) и летальности ((4,36 ± 1,23)%) по сравнению с группой хирургического контроля ((5,75 ± 1,55)% и (2,21 ± 0,98)% соответственно).

Разработанный способ интенсивной лучевой терапии под защитой нормальных тканей организма антиоксидантным комплексом не оказывает существенного влияния на функцию жизненно важных органов, попадающих в зону облучения, не вызывает развития постлучевых осложнений в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения.

Возникновение локорегионарных рецидивов является результатом деятельности жизнеспособных опухолевых клеток, а также их диссеминацией. Хирургический метод лечения не в состоянии предотвратить развитие истинных местных рецидивов, которые, по нашим данным, развиваются у (9,29 ± 1,93)% больных.

Применение интенсивных режимов лучевой терапии с одновременной защитой нормальных тканей организма антиоксидантным комплексом снижает риск развития местных рецидивов в 11,19 раза по сравнению с хирургическим лечением.

Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения операбельных больных раком желудка показал, что применение в предоперационном периоде интенсивной лучевой терапии на фоне АК достоверно повышает ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения (табл. 1).

Таблица 1

Погодовая выживаемость операбельных больных раком желудка IB–IIIB стадий при хирургическом и комбинированном методах лечения, %

Год наблюдения	Вид лечения	
	Хирургическое (n = 226)	Комбинированное (n = 240)
1-й	84,07 ± 2,43	83,33 ± 2,07
2-й	58,41 ± 3,28	76,25 ± 2,75*

3-й	43,36 ± 3,30	65,83 ± 3,06*
4-й	35,84 ± 3,19	59,58 ± 3,17*
5-й	31,86 ± 3,10	50,83 ± 3,23*

Примечание. *n* – количество больных; * – $p < 0,001$ по сравнению с группой хирургического контроля.

Результаты хирургического и комбинированного лечения проанализированы в сравнительном аспекте с учетом прогностических факторов. К наиболее важным прогностическим факторам большинство авторов относят стадию опухолевого процесса, состояние регионарных лимфатических узлов, локализацию опухоли, глубину прорастания стенки желудка, тип роста, дифференцировку опухоли.

Интегральным показателем распространенности опухолевого процесса является стадия заболевания. Как видно из представленных в табл. 2 данных, результаты хирургического лечения больных раком желудка IV стадии удовлетворительные. Дополнительное применение предоперационной лучевой терапии не приводит к достоверному повышению отдаленных результатов хирургического лечения.

Таблица 2

Пятилетняя выживаемость больных раком желудка в зависимости от стадии заболевания и метода лечения, %

Стадия	Вид лечения	
	Хирургическое	Комбинированное
IB	58,33 ± 6,36 (<i>n</i> = 60)	67,19 ± 5,87 (<i>n</i> = 64)
II	39,29 ± 5,53 (<i>n</i> = 56)	62,90 ± 6,13* (<i>n</i> = 62)
IIIA	17,39 ± 5,59 (<i>n</i> = 46)	43,18 ± 7,47* (<i>n</i> = 44)
IIIB	10,94 ± 3,90 (<i>n</i> = 64)	30,00 ± 5,48* (<i>n</i> = 70)

Примечание. *n* – количество больных; * – $p < 0,01$ по сравнению с группой хирургического контроля.

Неблагоприятным прогностическим фактором у больных раком желудка является наличие IIIA и IIIB стадий заболевания: 5-летняя выживаемость в группе хирургического лечения составила 17,39 и 10,94% соответственно. Использование предоперационного облучения привело к достоверному улучшению отдаленных результатов лечения данной категории больных на 25,79% при IIIA стадии и на 19,06% при IIIB стадии заболевания.

Как известно, степень поражения опухолью стенки желудка, состояние регионарных лимфатических узлов у больных раком желудка являются важным фактором прогноза. Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения в группах исследования показал (табл. 3), что в случаях прорастания опухоли серозной оболочки, при метастатическом поражении лимфатических узлов, а также при их сочетании эффективность комбинированного лечения по сравне-

нию с хирургическим методом носит характер достоверных различий – 23,39; 19,89; 19,88% соответственно.

Таблица 3

Пятилетняя выживаемость больных раком желудка при хирургическом и комбинированном лечении в зависимости от основных прогностических факторов, %

Показатель	Вид лечения	
	Хирургическое	Комбинированное
T3-4	21,80 ± 3,58, <i>n</i> = 133	45,19 ± 4,28 [#] , <i>n</i> = 135
N1-2	15,65 ± 3,39, <i>n</i> = 115	35,54 ± 4,35 [#] , <i>n</i> = 121
T3-4 N1-2	10,98 ± 3,45, <i>n</i> = 82	30,86 ± 5,13 ^{**} , <i>n</i> = 81
Тотальный рак	11,76 ± 5,53, <i>n</i> = 34	33,33 ± 7,86 [#] , <i>n</i> = 36
Инфильтративный рак	15,79 ± 3,74, <i>n</i> = 95	44,76 ± 4,85 [#] , <i>n</i> = 105
GIV	31,76 ± 5,05, <i>n</i> = 85	52,94 ± 5,41 ^{**} , <i>n</i> = 85

Примечание. *n* – количество больных; * – $p < 0,025$; ** – $p < 0,01$; [#] – $p < 0,001$ по сравнению с группой хирургического контроля.

Неблагоприятным прогностическим фактором является также тотальное поражение желудка. В группе хирургического контроля 5-летний рубеж наблюдения пережило только 11,76% больных. У данной категории больных комбинированный метод лечения имеет преимущество по сравнению с хирургическим: 5-летняя выживаемость составила 33,33%.

Известно, что неблагоприятным в плане прогноза после радикального лечения у больных раком желудка является инфильтративный характер роста и недифференцированная форма опухоли. Как видно из табл. 3, комбинированное лечение с предоперационным облучением достоверно повышает ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения данной категории больных. Различия в 5-летней выживаемости составили 28,97% при инфильтративном характере роста и 21,18% – при недифференцированной форме у больных раком желудка. Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что разработанный способ комбинированного лечения больных раком желудка, позволяющий применять интенсивные режимы лучевой терапии в предоперационном периоде за счет применения антиоксидантного комплекса в качестве радиозащитного средства, не увеличивает риск развития послеоперационных осложнений и летальности, не осложняет выполнение хирургического вмешательства. Комбинированная терапия больных раком желудка с предоперационной лучевой терапией и адъювантными курсами антиоксидантным комплексом позволяет достоверно повысить отдаленные результаты хирургического лечения за счет снижения количества местных рецидивов и отдаленных метастазов.

Литература

1. Бердов Б.А., Скоропад В.Ю. // Рос. онкол. журн. 2000. № 1. С. 4–7.
2. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Абдихакимов А.Н.,
3. Марчук В.А. // Практическая онкология. № 3 (7) (сентябрь). 2001. С. 18–24.
4. Киселева Е.С., Дарьялова С.Л. // Мед. радиол. 1988. № 2. С. 10–15.
5. Поляков С.М., Мощик К.В., Левин Л.Ф. Злокачественные новообразования в Беларуси в 1993–2002 гг. / Под ред. А.А. Граковича и И.В. Залуцкого. Минск: БЕЛЦМТ, 2003. 196 с.
6. Зырянов Б.Н., Макаркин Н.А., Тихонов В.И., Тузиков С.А. // Вопр. онкол. 1993. № 39. С. 40–44.
7. Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А., Дарьялова С.Л. и др. // Проблемы современной онкологии. Ростов-на-Дону, 1995. Т. 2. С. 480–482.
8. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л., Вашакмадзе Л.А. и др. // Хирургия. 1997. № 6. С. 4–9.
9. Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А., Франк Г.А., Бутенко А.В. // Рос. онкол. журнал. № 1. 1999. С. 4–6.
10. Ajani J.A., Ota D.M., Jessup J.M. et al. // Cancer. 1991. № 68. P. 1501–1506.
11. Allum W.H., Powell B., Mc.Concey C.C. et al. // Br. J. Surg. 1989. № 76. P. 535–540.
12. Douglas H.O. // Oncology. 1989. V. 3. № 4. P. 61–66.
13. Jimeno-Aranda A., Sainz-Samitier R., Aragues G.M. // Neoplasma. 1996. V. 43. № 3. P. 199–203.
14. Richaud P. // Med. et Chir. Dig. 1979. № 8. P. 567–570.

Поступила в редакцию 09.06.2004 г.