
ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

УДК: 616.33-006.6-036.65:615.28:615.849.1

ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РЕГИОНАРНОГО РЕЦИДИВА РАКА ЖЕЛУДКА

В.Ю. Скоропад, Л.Н. Титова, Н.К. Силантьева, Т.А. Агабабян, Б.А. Бердов.

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

Представлены результаты клинической апробации оригинальной методики химиолучевой терапии нерезектабельных регионарных рецидивов рака желудка, которая разработана в Медицинском радиологическом научном центре, лечение получили 5 больных. Показано, что лечение переносится удовлетворительно, преобладают лучевые реакции I–II степени. Лечение сопровождается выраженным паллиативным эффектом (уменьшение и купирование болевого синдрома, восстановление прохождения пищи по желудочно-кишечному тракту) и способствует увеличению продолжительности жизни больных. Компьютерно-томографическое исследование имеет определяющее значение в установлении показаний к данному методу лечения, а также оценке его эффективности.

Ключевые слова: регионарный рецидив рака желудка, химиолучевая терапия, компьютерная томография.

CHEMOTHERAPY OF LOCO-REGIONAL RECURRENCE OF GASTRIC CANCER

V.Yu. Skoropad, L.N. Titova, N.K. Silantyeva, T.A. Agababyan, B.A. Berdov
*Medical Radiological Research Center RAMS, Obninsk
4, Korolyeva Street, Russia, 249036-Obninsk, Kaluga region
e-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru*

Clinical trial results of the original chemotherapy technique for unresectable regional recurrence of gastric cancer were presented. A total of 5 patients were treated. It was shown that the treatment was well tolerated. The most common adverse events were grade I-II radiation-induced reactions. The treatment was accomplished by the marked palliative effect (the pain control and recovery of passing the food through the digestive system) and contributed to life prolongation. Computed tomography examination has a key significance for defining indications to the given treatment modality as well as to the assessment of its efficacy.

Key words: locally-regional recurrence of gastric cancer, chemotherapy, computed tomography.

В структуре онкологической заболеваемости мира и России рак желудка продолжает занимать одно из ведущих мест. Несмотря на несомненные успехи диагностических и лечебных технологий, летальность на первом году с момента установления диагноза превышает 50 %, а отдаленные результаты даже радикальных операций по-прежнему неутешительны. Причиной смерти большинства больных является развитие рецидивов и отдаленных метастазов, которые в подавляющем числе случаев являются инкурабельными, продолжительность жизни после их развития не превышает нескольких месяцев. В англоязычной литературе распространен термин «локо-регионарный рецидив» [3, 7, 8, 13], что, на наш взгляд, является неприемлемым, поскольку причины развития, методы профилак-

тики и лечения локального (внутрипросветного) и регионарного (внепросветного) рецидивов различны. Единственной локализацией рецидивного процесса, позволяющей рассчитывать на излечение у весьма ограниченной группы больных при условии выполнения радикальной операции, является культя желудка. Сообщения об успешном оперативном лечении регионарного рецидива, как и отдаленных метастазов, единичны.

К регионарному (внепросветному) рецидиву относят возобновление опухолевого роста в мягких тканях области ложа опухоли, окружающих и непосредственно прилегающих структурах, а также лимфатических узлах этой зоны [7, 10]. Естественно, наибольшее клиническое значение имеют изолированные регионарные рецидивы, а не их со-

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. 2012. № 6 (54)

четание с отдаленными метастазами. Такие случаи достаточно редки, трудны для диагностики, в связи с чем подходы к их лечению и критерии оценки его результатов не разработаны. Публикации по данной теме как в мировой, так и в отечественной литературе практически отсутствуют.

Цель исследования – разработка методики паллиативной химиолучевой терапии, изучение ее безопасности и эффективности, а также критериев оценки ответа опухоли у больных регионарными рецидивами рака желудка.

Материал и методы

Проанализированы методологические подходы к реализации и результаты химиолучевой терапии у 5 больных с регионарными рецидивами рака желудка (табл. 1). Из них 3 пациентов были ранее оперированы по поводу рака желудка в МРНЦ, двое – в других учреждениях. Временной интервал до развития рецидива варьировал от 19 мес до 8 лет. Морфологическое подтверждение рецидива по

данным тонкоигольной пункционной биопсии под контролем УЗИ удалось получить в одном случае. Все больные имели выраженную сопутствующую патологию, в основном со стороны сердечно-сосудистой и эндокринной систем. У 3 больных общее состояние было расценено как тяжелое в связи с наличием выраженного дефицита массы тела (кахексии) и сахарного диабета в стадии компенсации.

Перед началом лучевой терапии проводили топографо-анатомическую подготовку с применением современных методов диагностики. На симуляторе определяли положение и размеры полей облучения с контрастированием зоны мишени; изоцентры помечались маркерами. Очаговую дозу рассчитывали по 90–95 % изодозе как в статическом, так и в ротационном режиме облучения. Лучевую терапию в статическом режиме проводили изоцентрически, тремя противолежащими полями с клиновидными фильтрами для выравнивания

Таблица 1

Характеристика больных, методов и результатов лечения

№	Пол, возраст	Стадия РЖ	Методика лечения, тип операции	Время до рецидива	Методика ХЛТ	Лучевые реакции	Клинические эффекты	Срок наблюдения, статус
1	Ж., 62	Ia ст. (T _{1b} N ₀ M ₀ G ₂)	Предоперационная лучевая терапия 25 Гр, ДСРЖ D2	1,8 года	45 Гр (1 + 1,5 Гр за фр.), кселода, элоксатин → 4-нед перерыв → 28 Гр/ 2Гр за фр.	Тошнота II ст.	Без жалоб	32 мес, жива, состояние удовлетворительное
2	М., 55	Ib ст. (T ₂ N ₀ M ₀ G ₄)	ДСРЖ D1	8 лет	45 Гр (1 + 1,5 Гр за фр.), кселода, элоксатин → 4-нед перерыв → 28 Гр/ 2Гр за фр.	Лейкопения II ст.	Значительное уменьшение болевого синдрома	24 мес, умер от прогрессирования по брюшине
3	Ж., 60	IIb ст. (T ₃ N ₁ M ₀ G ₃)	ДСРЖ	3,5 года	50 Гр/ 2 Гр за фр. (ротация), кселода, элоксатин	Лейкопения II ст.	Уменьшение болевого синдрома и дисфагии	12 мес, жива, состояние удовлетворительное
4	Ж., 75	IIb ст. (T ₂ N ₂ M ₀ G ₃)	ДСРЖ	5,5 лет	50 Гр/ 2 Гр за фр. (ротация), кселода, элоксатин	Тошнота, рвота II ст., слабость II ст., лейкопения I ст.	Купирование болевого синдрома	22 мес, жива, состояние удовлетворительное
5	М., 62	IIa ст. (T ₂ N ₁ M ₀ G ₃)	Предоперационная лучевая терапия 25 Гр, Гастрэктомия D1	1,6 года	48 Гр/ 2 Гр за фр., кселода, элоксатин → перерыв 5 нед → 20 Гр/2 Гр за фр.	Тошнота, рвота II ст., лейкопения III ст., ТП II ст.	Без жалоб	6 мес, жив, состояние удовлетворительное

Примечание: ХЛТ – химиолучевая терапия, ДСРЖ – дистальная субтотальная резекция желудка, ТП – тромбоцитопения.

оптимальных изодоз. Ротационное облучение применяли в режиме одноосевой или двухсекторной ротации. Все больные были пролечены на линейном ускорителе PHILIPS SL-20 тормозным излучением с энергией 6 МэВ. У 2 пациентов курс лучевой терапии состоял из одного этапа, СОД составила 50 Гр по 2 Гр за фракцию. Остальным больным химиолучевая терапия проводилась в два этапа. В двух случаях на первом этапе дневная очаговая доза составила 2,5 Гр, с дроблением на две фракции (1 + 1,5 Гр) и интервалом между ними 4–5 ч. Параллельно пациенты получали химиотерапию по следующей схеме: кселода в суммарной дозе 1850 мг/м² за два приема, ежедневно и элоксатин в дозе 85–100 мг/м² в виде внутривенных инфузий один раз в 3 нед. По окончании первого этапа лечения следовал 4–5-недельный перерыв, необходимый для реализации результатов лучевой терапии и нивелирования лучевых реакций. После перерыва проводили контрольное обследование с оценкой результатов лечения, и трем больным лучевая терапия была продолжена после повторной топометрической подготовки с учетом степени регрессии первичного очага. При этом СОД составила 20–28 Гр при классическом режиме фракционирования.

Мультиспиральную компьютерную томографию выполняли до начала химиолучевой терапии и через 4–8 нед после ее завершения. Далее КТ-исследование производили по показаниям или в рамках стандартного обследования один раз в год. Исследование выполняли на мультиспиральном компьютерном томографе SOMATOM Emotion 6 (Siemens). Подготовка больных включала в себя пероральное контрастирование кишечника водорастворимым рентгеноконтрастным веществом и прием непосредственно перед исследованием 500–600 мл обычной воды. КТ-сканирование проводили в положении больного на спине на специальной подставке (для планирования лучевой терапии), при необходимости выполняли полипозиционное исследование, от уровня верхнего края печени до уровня подвздошного гребня с толщиной томографического слоя 5 мм при задержке дыхания на вдохе. Выполняли исследование до и после внутривенного болюсного введения 100–120 мл контрастного вещества (Ультравист 370) со скоростью 3,5 мл/сек в артериальную, портальную и венозную фазы контрастирования (с задержкой

соответственно 25–30 сек, 45–50 сек и 77–80 сек). На этапе постпроцессорной обработки данных изображение реконструировали с толщиной среза 2,5 мм и выполняли мультипланарные и трехмерные реконструкции. КТ-оценку рецидивной опухоли проводили по следующим рентгенологическим симптомам: локализация рецидивной опухоли, ее форма, размеры, контуры, структура, денситометрическая плотность (измеренная в условных единицах Хаунсфилда), наличие отдаленных метастазов.

Все количественные измерения опухоли выполняли на центральном срезе КТ-изображения в зоне ее наибольшей площади. При измерении образования указывали два взаимно перпендикулярных размера в аксиальной плоскости. Для этого измерялся максимальный диаметр образования, после чего на этом же срезе измерялся второй размер, перпендикулярный первому. Площадь опухоли подсчитывали путем умножения двух размеров (согласно критериям ВОЗ).

Для оценки степени регрессии опухоли применяли следующие критерии: полная регрессия – полное исчезновение опухоли; частичная – уменьшение максимального размера опухоли более чем на 30 %; стабилизация – уменьшение максимального размера менее чем на 30 % или увеличение до 20 %; прогрессирование – увеличение максимального размера более чем на 20 % или появление новых очагов (критерии RECIST).

Для измерения денситометрической плотности опухолей использовали инструмент ROI (region of interest – зона интереса) произвольной формы. По периферии рецидивной опухоли вычерчивали ее границы, исключая соседние органы или неоднородности в структуре опухоли, например сосуды или обызвествления. Далее измерялась плотность в пределах очерченной области. Результатом являлась автоматическая статистическая оценка разброса денситометрической плотности опухоли в пределах серой шкалы: площадь зоны интереса в см²; максимальное и минимальное значения плотностей вокселей в зоне интереса; среднее значение плотностей всех вокселей и стандартное (среднеквадратичное) отклонение значений плотностей вокселей в зоне интереса. При оценке изменения денситометрической плотности рецидивных опухолей до и после химиолучевой терапии наибольшее значение имели среднее значение плотности и стандартное отклоне-

ние, характеризующее степень разброса плотностей или неоднородность структуры.

Результаты и обсуждение

Несмотря на достижения в области хирургии, лучевой и химиотерапии, в абсолютном большинстве случаев рецидивы и метастазы рака желудка являются инкурабельными, причем продолжительность жизни больных не зависит от локализации и вида рецидива. Прогноз при развитии локального рецидива был весьма неблагоприятным с медианой выживаемости около 5 мес [3, 7]. По данным С.У. Yoo et al. [13], радикальное оперативное вмешательство оказалось выполнимым лишь у 19 (3,7 %) из 508 больных рецидивным раком желудка.

Частота развития регионарного рецидива, по данным различных авторов, варьирует в весьма

широких пределах, составляя от 15 до 48 % [3, 10, 13]. К подобным различиям приводят отсутствие унифицированной терминологии, объективные сложности в его диагностике и различие подходов к лечению. Тем не менее было показано, что к существенному уменьшению частоты регионарных рецидивов приводит применение как расширенной лимфодиссекции, так и адьювантной терапии [8, 10]. Наиболее часто регионарные рецидивы выявляются одновременно с отдаленными метастазами, и тогда именно последние определяют исход заболевания. Наибольшее клиническое значение имеют изолированные регионарные рецидивы, которые при современном состоянии хирургии рака желудка встречаются у 2–8 % радикально оперированных больных [10, 13] и сопровождаются, как правило, выраженной клинической симптоматикой.

Таблица 2

КТ-симптомы рецидивной опухоли до и после лечения рака желудка

КТ-симптомы	Больная 1.						Больной 2.			Больная 3.		Больная 4.			Больной 5.	
	До лечения	1 мес	9 мес	15 мес	23 мес	29 мес	До лечения	2 мес	12 мес	До лечения	2 мес	До лечения	3 мес	11 мес	До лечения	2 мес
Размер опухоли, мм	59x51	34x29	18x19	Без динамики			74x53	46x44	31x28	37x24	37x20	40x31	34x22	6/д	64x37	66x37
Изменение площади, %		↓67,2	↓88,6	Без динамики				↓48,4	↓77,9		↓16,7		↓39,7	6/д		↑3,1
Нативное исследование, денситометрическая плотность, ед. Н.	34,9 ± 16	32 ± 23	44,9 ± 16	46,8 ± 20	30,7 ± 20	30,3 ± 15	37,9 ± 17	30,3 ± 20	32,3 ± 16	36,2 ± 18	43,2 ± 13	35,1 ± 16	31,3 ± 13	36,5 ± 17	30,2 ± 19	21,8 ± 17
После в/в контрастного усиления (венозная фаза)	55,8 ± 22	52,9 ± 22	115,2 ± 22	114,8 ± 25	105,6 ± 24	95,1 ± 20	73,2 ± 18	52,5 ± 20	48,5 ± 20	121,5 ± 23	120,1 ± 26	75,4 ± 15	61,8 ± 17	89,6 ± 17	33,1 ± 19	33,0 ± 21
Вовлечение окружающих структур и тканей	Культи ДПК-левая доля печени	Уменьшение степени выраженности вовлечения		Без динамики			Печеночная артерия Перешеек ПЖ	Без динамики		Прилегание к культе ДПК	Без динамики	Печеночная артерия Чревный ствол	Без динамики		Чревный ствол Плотное прилегание к ПЖ	Без динамики
Клинико-диагностическая регрессия	Частичная						Частичная			Стабилизация		Стабилизация			Прогрессирование	

В данной работе представлены методологические подходы и результаты химиолучевой терапии 5 больных с регионарными рецидивами рака желудка (табл. 1). В 2 случаях диагноз рецидива был поставлен после контрольного обследования, при этом активно жалоб больные не предъявляли. Три пациента обратились в клинику с жалобами на боль в эпигастральной области, в одном случае имело место затруднение прохождения пищи. В процессе лечения все эти симптомы полностью либо частично купированы. Лучевые реакции (тошнота, рвота, снижение аппетита) были выражены незначительно (I–II степень). Не отмечено изменений показателей красной крови. Однако наблюдалось токсическое воздействие на показатели «белой» крови у 4 больных, в том числе в одном случае – III степени. Тромбоцитопения II степени была отмечена у 1 больного.

При КТ-исследовании у всех больных рецидивная опухоль определялась в виде патологического мягкотканого образования в ложе удаленной части желудка в зоне культи двенадцатиперстной кишки ($n=3$) или чревного ствола ($n=2$); имела неправильную ($n=4$) или многоузловую форму ($n=1$). КТ дает возможность оценить динамику размеров опухоли как по классификации ВОЗ, так и RECIST. Контуры рецидивной опухоли у 2 больных были бугристые, нечеткие; у 2 – неровные, относительно четкие, у 1 больного – ровные, нечеткие. В процессе динамического наблюдения у 4 больных они не изменили своего характера, а у одной больной стали более ровными (выраженный положительный эффект). У всех больных на КТ-сканах было отмечено вовлечение соседних органов и структур. Конечно, по данным КТ было сложно судить о характере такой взаимосвязи, так как это могли быть и очень тесное прилегание опухоли к той или иной структуре, и их вовлечение, и наличие сопутствующих воспалительных процессов (табл. 2). По данным КТ можно было четко проследить динамику этих изменений, исключить или подтвердить прогрессирование злокачественного процесса (табл. 2). У 2 больных отмечена частичная регрессия опухоли (рис. 1–3); у 2 – стабилизация процесса и у одного больного диагностировано прогрессирование злокачественного процесса в виде канцероматоза брюшины (появление жидкости по наружной поверхности правой доли печени и косвенного КТ-симптома метастатического поражения брюшины в виде «исчерченности» брыжейки тонкой кишки).

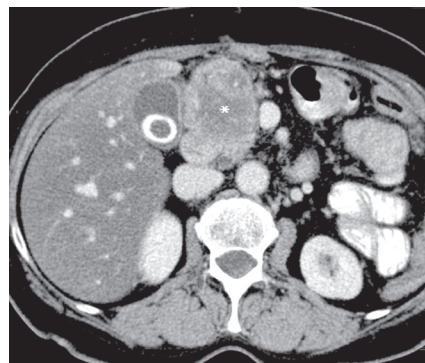


Рис. 1. КТ органов брюшной полости больной Л. до лечения. Морфологически подтвержденный регионарный рецидив рака желудка. В области культи двенадцатиперстной кишки определяется патологическое мягкотканое образование (*) неправильной формы, неоднородной плотности, размерами 59×51 мм



Рис. 2. КТ органов брюшной полости больной Л. через 1 мес после лечения. Выраженное уменьшение размеров рецидивной опухоли (*) до 34×29 мм

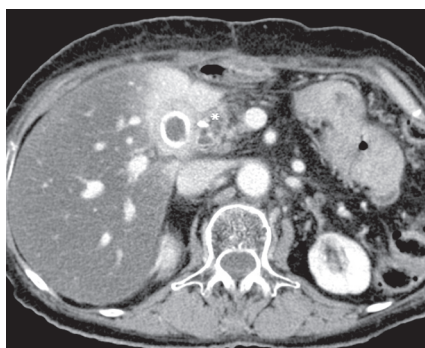


Рис. 3. КТ органов брюшной полости больной Л. через 9 мес после лечения. Дальнейшее уменьшение размеров рецидивной опухоли (*) до 18×19 мм

В доступной литературе представлено очень незначительное число исследований, посвященных компьютерно-томографической диагностике изме-

нений злокачественных опухолей ряда локализаций при проведении неoadъювантной терапии [1, 2]. Мы разделяем мнение многих авторов о необходимости совершенствования методических подходов КТ для оценки регрессии опухоли [6, 12]. Известны общемировые подходы к оценке регрессии опухолей, основополагающим правилом которых является утверждение о том, что размер солидной опухоли прямо пропорционален количеству опухолевых клеток [4, 9]. Конечно, использование критериев ВОЗ и RECIST позволяет унифицировать подход к оценке эффективности проводимого лечения, объективизировать ответ опухоли.

Под воздействием современных противораковых препаратов, лучевой терапии в опухоли происходят сложные процессы: дистрофические и некротические изменения, лучевые повреждения и т.д., что не всегда проявляется изменением размеров очага. Поэтому мы, как и J.E. Husband (1996), считаем, что оценка эффектов лечения должна проводиться с учетом как изменения размеров опухоли, так и изменения ее структуры [5].

При КТ-оценке структуры рецидивной опухоли мы рассматривали данные, полученные в нативную фазу исследования и после контрастного усиления. У всех больных до и после лечения структура опухолей была неоднородная, а накопление контрастного вещества неравномерным, что наиболее четко было видно в венозную фазу исследования. Для более детального анализа мы провели количественный анализ, измерив денситометрическую плотность ткани рецидивной опухоли (КА). Денситометрическая плотность опухоли колебалась: до лечения от $30,2 \pm 19$ до $37,9 \pm 17$ ед. Н (натив), от $33,1 \pm 19$ до $121,5 \pm 23$ ед. Н (венозная фаза); после лечения от $21,8 \pm 17$ до $43,2 \pm 13$ ед. Н (натив), от $33,0 \pm 21$ до $120,1 \pm 26$ ед. Н (венозная фаза). Такой разброс показателей плотности не удивителен, так как он отражает сложные морфологические процессы в опухолевой ткани (сопутствующие воспалительные, дистрофические и некротические изменения). Анализ средних значений плотностей и их стандартных (среднеквадратичных) отклонений показал, что денситометрическая плотность имела некоторую тенденцию к снижению после окончания лечения, но это не может являться той характеристикой, которая лежит в основе диагностики. Интереснее оказался анализ диагностической плотности у больных с частичной

регрессией и стабилизацией процесса. При КТ, выполненной до лечения, отмечалось выраженное ($p < 0,05$) увеличение денситометрической плотности (от 59,9 до 235,6 %), в то время как у больного с прогрессированием процесса такое увеличение составило 9,6 %. Наш материал слишком мал, чтобы делать какие-либо окончательные выводы, однако этот факт требует дальнейшего изучения по мере накопления клинического материала. Об исключительной важности и нерешенности данной проблемы свидетельствуют продолжающиеся исследования [11, 12].

Сроки наблюдения за больными и их статус приведены в табл. 1. Один больной умер через 24 мес при явлениях канцероматоза брюшины и асцита. Четверо больных живы в течение 6–32 мес, их состояние расценивается как удовлетворительное, жалоб на болевой синдром и нарушение проходимости пищи они не предъявляют.

Таким образом, разработана и клинически апробирована оригинальная методика химиолучевой терапии у больных нерезектабельными регионарными рецидивами рака желудка. Лечение удовлетворительно переносится больными, сопровождается выраженным паллиативным эффектом и способствует увеличению продолжительности жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Седых С.А., Самратова С.С., Смирнов А.К. Компьютерная томография в оценке эффективности лечения рака пищевода // Российский онкологический журнал. 1998. № 1. С. 34–36.
2. Силантьева Н.К., Бердов Б.А., Шавладзе З.Н. и др. Значение компьютерной томографии в изучении рентгеновской анатомии малого таза после комбинированного лечения больных раком прямой кишки // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 5 (35). С. 17–23.
3. D'Angelica M., Gonen M., Brennan M.F. et al. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma // Ann. Surg. 2004. Vol. 240. P. 808–816.
4. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) // Eur. J. Cancer. 2009. Vol. 45. P. 228–247.
5. Husband J.E. Monitoring tumour response // Eur. Radiol. 1996. Vol. 6. P. 775–785.
6. Japanese Gastric cancer Association Japanese classification of gastric carcinoma. 2nd English edition. Response assessment of chemotherapy and radiotherapy for gastric carcinoma: clinical criteria // Gastric cancer. 2001. Vol. 4. P. 1–8.
7. Lehnert T., Rudek B., Buhl K., Gollig M. Surgical therapy for loco-regional recurrence and distant metastasis of gastric cancer // Eur J Surg Oncol. 2002. Vol. 28. P. 455–461.
8. MacDonald J.S., Smalley S., Benedetti J. et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 345. P. 725–730.
9. Miller A.B., Hogestraeten B., Staquet M., Winkler A. Reporting results of cancer treatment // Cancer. 1981. Vol. 47. P. 207–214.

10. *Muratore A, Zimmiti G, Lo Tesoriere R. et al.* Low rates of loco-regional recurrence following extended lymph node dissection for gastric cancer // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2009. Vol. 35. P. 588–5892.

11. *Vallböhmer D., Hölscher A.H., Schneider P.M. et al.* [18F]-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography for the assessment of histopathologic response and prognosis after completion of neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer // *J. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 102. P. 135–140.

12. *Yanagawa M., Tatsumi M., Miyata H. et al.* Evaluation of Response to Neoadjuvant Chemotherapy for Esophageal Cancer: PET Response Criteria in Solid Tumors Versus Response Evaluation Criteria in Solid Tumors // *J. Nucl. Med.* 2012. Vol. 53. P. 872–880.

13. *Yoo C.Y., Noh S.H., Shin D.W. et al.* Recurrence following curative resection for gastric carcinoma // *Br. J. Surg.* 2000. Vol. 87. P. 236–242.

Поступила 3.09.12