

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА ЖЕЛУДКА ПО СХЕМЕ УСКОРЕННОГО ГИПЕРФРАКЦИОНИРОВАНИЯ

**А.Г. Золотков¹, Ю.С. Мардынский¹, М.Ю. Вальков², И.А. Гулидов¹,
Г.И. Петелин³, Л.Н. Титова¹, Ю.А. Рагулин¹, А.В. Красильников³,
В.А. Эфендиев⁴**

*ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр
Минздравсоцразвития России», г. Обнинск¹
ГОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск²
ГУЗ «Архангельский областной клинический онкологический диспансер»³
ГУЗ «Калужский областной онкологический диспансер»⁴
249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, 4
e-mail: mardynsky@mrrc.obninsk.ru¹*

Неоперабельным по местному распространению или медицинским противопоказаниям 195 больным раком желудка IB–IV (M_0) стадии проведена лучевая терапия посредством традиционного фракционирования (ТФ) – 150 больных или ускоренного гиперфракционирования (УГФ) – 45 больных. Разовая очаговая доза при ТФ – 2 Гр, СОД 50–70 Гр, при УГФ разовая доза – 1,3 Гр (облучение дважды в сут), СОД 63–66 Гр. Через 3 года живы 48 (32 %) больных 1-й группы (ТФ) по сравнению с 18 (40 %) больными 2-й группы (УГФ) ($p>0,05$). Лучевые реакции и лучевые осложнения на 4–8 % чаще наблюдались при УГФ по сравнению с ТФ.

Ключевые слова: неоперабельный рак желудка, традиционное фракционирование, ускоренное гиперфракционирование, лучевые реакции, лучевые осложнения.

ACCELERATED RADIOTHERAPY FOR INOPERABLE GASTRIC CANCER

A.G. Zolotkov¹, Yu.S. Mardynsky¹, M.Yu. Valkov², I.A. Gulidov¹, G.I. Petelin³, L.N. Titova¹, Yu.A. Ragulin¹,
A.V. Krasilnikov³, V.A. Efendiev⁴
*Medical Radiological Research Center, Obninsk¹
Northern State Medical University, Arkhangelsk²
Arkhangelsk Regional Clinical Cancer Center³
Kaluga Regional Cancer Center, Kaluga⁴
4, Korolyeva Street, 249036-Obninsk, Kaluga region
e-mail: mardynsky@mrrc.obninsk.ru*

Radiation therapy (RT) was provided to 195 patients with inoperable gastric cancer (IB–IV (M_0)): 150 patients were irradiated by conventional RT (CRT) and 45 – by accelerated RT (ART). Daily dose in CRT was 2 Gy, total dose – 50–70 Gy. Daily dose in ART group was 1,3 Gy twice per day, total dose – 63–66Gy. Three-year survival rate was 48 (32 %) in patients received CRT and 18 (40 %) in ART group ($p>0,05$). Radiation reactions and radiation complications were registered on 4–8 % more often after ART in comparison with CRT.

Key words: inoperable gastric cancer, conventional fractionation, accelerated hyperfractionation, radiation reactions, radiation complications.

Вопрос о лучевой терапии при неоперабельном раке желудка, как правило, не обсуждается на научных форумах в связи с распространенным мнением о низкой радиочувствительности железистых опухолей, составляющих 90 % случаев рака желудка. Показательно отсутствие раздела «Рак желудка» в практическом руководстве

для врачей «Лучевая терапия в лечении рака», изданном экспертами ВОЗ по радиационной онкологии в 2000 году [3].

Риск развития рака желудка возрастает пропорционально возрасту, причем в 64 % он возникает у людей старше 60 лет. Частота «ранних» (I–II стадий) рака желудка в России составляет

17,9 %, III стадии – 32 %, IV стадии – 41,7 % [1, 2, 4]. Таким образом, пожилой возраст, почти всегда сопровождаемый сопутствующими заболеваниями, и позднее выявление злокачественного процесса делают невозможным проведение радикального хирургического лечения у большинства больных и оправдывают поиск эффективных способов консервативной терапии.

Химиотерапия неоперабельного рака желудка малоэффективна: применение 5-фторурацила, фторафура, доксорубина, цисплатина, лейковорина, митомицина С позволяет получить медиану выживаемости, равную 5–10,5 мес [6]. Британская группа по изучению рака желудка провела кооперативное рандомизированное исследование результатов хирургического, лекарственного и лучевого методов лечения рака желудка T_3 – $T_4(M_0)$. В итоге локорегионарные рецидивы как начальный этап прогрессирования болезни возникли у 10 % (15 из 153) больных после лучевой терапии, у 27 % (39 из 153) – после хирургического лечения и у 19 % (26 из 138) пациентов – после химиотерапии [4]. Облучение проводили по конвенциональной методике, разовая очаговая доза составляла 1,8 Гр, СОД 45 Гр с увеличением или уменьшением ее на 5 Гр. Лекарственное лечение включало 5-фторурацил, адриамицин и митомицин С [5].

Материал и методы

Медицинский радиологический научный центр, Северный государственный медицинский университет, Архангельский и Калужский областные онкологические диспансеры провели кооперативное исследование возможностей конвенциональной и лучевой терапии ускоренным курсом при неоперабельном раке желудка. В исследование включены 195 больных IB–IV ст. без отдаленных метастазов (M_0), неоперабельных по местному распространению процесса, медицинским противопоказаниям или отказавшихся от оперативного лечения. Пациенты разделены на 2 группы в зависимости от режима фракционирования дозы ионизирующего излучения:

1-я группа (150 больных) – традиционное фракционирование (ТФ): облучение в разовой очаговой дозе (РОД) 2 Гр в сут, 5 фракций в нед, СОД 50–70 Гр;

2-я группа (45 больных) – ускоренное ги-

перфракционирование (УГФ): облучение в РОД 1,3 Гр дважды в сут с интервалом 5–6 ч, 5 дней в нед, СОД изозффективна 63–66 Гр.

Распределение больных по стадиям процесса в 1-й и 2-й группах: IB ст. – 13 % и 8 %, II ст. – 52 % и 52 %, III ст. – 30 % и 32 %, IV ст. – 5 % и 8 % соответственно. Возраст пациентов варьировал от 38 до 77 лет. Мужчин было 52 %, женщин – 48 %.

Комплекс диагностических методов для определения характера и распространенности процесса включал: основные – гастроскопию с биопсией, полипозиционную рентгенографию с двойным контрастированием; уточняющие – компьютерную томографию грудной и брюшной полостей и малого таза, трансабдоминальное ультразвуковое исследование, пункцию под контролем УЗИ, стандартное рентгенологическое исследование грудной клетки; дополнительные методы уточняющей диагностики – эндоскопическое УЗИ, диагностическую лапароскопию. Гастроскопию выполняли в сочетании с множественной биопсией из опухоли, а также из слизистой оболочки неизмененных отделов желудка. Чувствительность полипозиционной рентгенографии с двойным контрастированием составила 80 %. КТ грудной и брюшной полостей, малого таза позволяла с большой точностью судить об отсутствии метастазов. Трансабдоминальное УЗИ позволяло оценить состояние печени, определить увеличенные перигастральные и забрюшинные лимфатические узлы, асцит, прорастание опухоли за пределы стенки желудка. Диагностическая лапароскопия помогала выявить диссеминацию, не определяемую при КТ брюшной полости у 25 % больных [4].

Планирование лучевой терапии начинали с разметки на рентгеновском симуляторе: на кожу спины и живота выводили проекцию контрастированного бариевой взвесью желудка. Базируясь на полученных ранее данных рентгенологического и эндоскопического исследования, отмечали проекцию опухоли и ее центра. В облучаемый объем включали весь желудок и зоны регионарного лимфооттока: малый сальник, ворота селезенки, парааортальные лимфатические узлы до уровня L2, лимфатические узлы, расположенные по

верхнему краю поджелудочной железы. Части больных проведено компьютерное топографо-дозиметрическое планирование: на компьютерном томографе «Somatom CR» делали серию срезов на уровне центра и полюсов опухоли, по которым производили дозиметрический расчет с помощью компьютерного комплекса «Cadplan». По достижении СОД, изоэффективной 40–44 Гр, которая, как правило, достаточна для элиминации микрометастазов опухоли в лимфатические узлы, с целью щажения окружающих здоровых тканей сокращали облучаемый объем до размеров первичной опухоли и выявленных при КТ брюшной полости пораженных лимфатических узлов. Лучевую терапию проводили с двух встречных полей – переднего и заднего размерами от 8×10 до 10×15 см на отечественных гамма-терапевтических аппаратах или зарубежных линейных ускорителях.

Результаты и обсуждение

Средняя продолжительность жизни (СПЖ) больных 1-й группы при СОД 60 Гр и более была достоверно выше, чем при СОД 50–59 Гр: 25 мес и 10,5 мес соответственно. Причем различия в основном получены за счет трехкратного увеличения СПЖ у больных со стадией T₃, тогда как при T₁–T₂ этот показатель возрастал лишь в 1,5 раза. Соответственно через 1 год после лечения были живы 59 % пациентов 1-й группы, через 2 года – 38 %, через 3 года – 32 %, через 4 года – 29 %, через 5 лет – 29 %. Сроки наблюдения за больными 2-й группы – 3 года. Через 1 год после лучевой терапии живы 70 % пациентов, через 2 года – 48 %, через 3 года – 40 %. Общая 3-летняя выживаемость больных в зависимости от стадии процесса составила при IB – 82 % и 91 %; при II – 44 % и 56 %; при III – 23 % и 32 %; при IV – 0 % и 0 % соответственно.

Непосредственный эффект проведенного лечения оценивали у пациентов, у которых

была возможность определить размеры опухоли посредством диагностического комплекса: гастроскопия, УЗИ, компьютерная томография. Анализ полученных данных показал, что 3-летний срок в обеих группах пережили только те больные, у которых была выявлена полная регрессия опухоли.

При изучении факторов прогноза обнаружено, что ни пол, ни возраст пациентов не оказали какого-либо существенного (статистически значимого) влияния на выживаемость. Продолжительность жизни больных с локализацией опухоли в проксимальном отделе желудка и в его средней трети была незначительно выше, чем при дистальной локализации, что противоречит общепризнанному мнению об улучшении прогноза при поражении дистального отдела. Морфологическое строение новообразования существенно влияло на прогноз. Показатель средней продолжительности жизни 42 больных в обеих группах с высокодифференцированной аденокарциномой был самым высоким среди других гистологических форм опухоли и составлял 35 мес, тогда как при плоскоклеточном раке – 6,5 мес и 9 мес в 1-й и 2-й группе соответственно. При аденокарциноме в целом средняя продолжительность жизни составила 27 мес (различия статистически достоверны).

Проведен сравнительный анализ общей 3-летней выживаемости в изучаемых группах путем расчета отношения шансов (OR) с определением 95 % доверительного интервала; статистическую значимость оценивали с помощью одностороннего критерия Фишера для малых выборок (таблица). Расчет отношения шансов показал, что есть тенденция к улучшению 3-летней выживаемости у больных, облученных по методике ускоренного гиперфракционирования, по сравнению с конвенциональной методикой, хотя этого нельзя утверждать с определенно-

Таблица

Результаты лечения неоперабельных больных раком желудка IB–IV ст.

Режим фракционирования	ТФ (d=2 Гр)	УГФ (d=1,3 Гр)
Число больных	150	45
3-летняя выживаемость	48/32	18/40
OR	-	0,66
95 % ДИ	-	0,32–1,34
P (односторонний критерий Фишера)	-	>0,05

стью, так как различия статистически недостоверны. Возможно, они были бы значимыми при исследовании выборок большего объема.

Острые лучевые реакции в виде снижения аппетита, тошноты (I степень) отмечены у 62 % и 70 %; анорексии, рвоты до 5 раз в сут (II степень) – у 33 % и 39 %; неукротимой рвоты, вынуждавшей делать перерыв в лучевом лечении (III степень) – у 6 % и 10 % 1-й и 2-й группы пациентов соответственно. Поздние лучевые повреждения носили характер диспепсии (I степень) у 31 % и 38 %, хронического гастрита на фоне фиброза слизистой (II степень) – у 42 % и 50 %, бессимптомной язвы желудка (III степень) – у 23 % и 31 %, язвы желудка, осложненной кровотечением с летальным исходом (V степень), – у 7 (3,7 %) из общего количества больных в обеих группах. Длительность лучевого лечения при традиционном фракционировании дозы ионизирующего излучения (по 2 Гр в сутки) составляет 43 дня, при ускоренном гиперфракционировании – 30 дней.

Таким образом, лучевая терапия по конвенциональной методике в СОД 60 Гр и более достоверно увеличивает среднюю продолжительность жизни больных неоперабельным

раком желудка. Облучение посредством УГФ по сравнению с ТФ увеличивает 3-летнюю общую выживаемость с 32 до 40 % ($p>0,05$). Факторами прогноза, оказывающими существенное влияние на продолжительность жизни, служат: стадия опухоли, ее гистологическое строение, величина СОД, составляющая 60 Гр или более, полная регрессия опухоли. Острые лучевые реакции и поздние лучевые осложнения I–III степени на 4–8 % чаще возникали при УГФ по сравнению с ТФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2002. С. 85–106.
2. Вальков М.Ю., Петелин Г.И., Мардынский Ю.С. и др. Лучевая терапия в лечении больных местно-распространенным нерезектабельным раком желудка // Российский онкологический журнал. 2008. № 3. С. 18–23.
3. Лучевая терапия в лечении рака: Практическое руководство / Под редакцией рабочей группы ВОЗ. М., 2000. 368 с.
4. Клинические рекомендации. Онкология / Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. М.: ГЭОТАР Медиа, 2006. С. 312–350.
5. Chao C., Peres C., Brady L. Radiation oncology. Management decisions. 2002. P. 377–382.
6. Terashima M., Goto M. // Proceedings of 5th International Cancer Gastric Congress. 2003. P. 285–291.

Поступила 4.02.11