

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА С ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ НА ФОНЕ РАДИОМОДИФИКАЦИИ КАПЕЦИТАБИНОМ

**В.В. Слугарев, С.В. Гамаюнов, А.Н. Денисенко, С.Р. Пахомов,
А.А. Артифексова**

*ГУЗ «Нижегородский областной онкологический диспансер»
603126, г. Н. Новгород, ул. Родионова 190, кор., 5,
e-mail: vslugaryuov@yandex.ru; Gamajnovs@mail.ru*

Проведен анализ непосредственных результатов комбинированного лечения 107 больных раком желудка I–IV стадии с использованием предоперационной лучевой терапии по схеме динамического фракционирования с дневным дроблением дозы СОД 30 Гр на фоне радиомодификации капецитабином в суточной дозе 1650 мг/м² per os. В контрольной группе 147 больным проводилось радикальное хирургическое лечение. Продемонстрирована хорошая переносимость предоперационной лучевой терапии, отсутствие негативного влияния на выполнение оперативного вмешательства и течение послеоперационного периода. В 83 % случаев при комбинированном лечении наблюдался лучевой патоморфоз опухоли II–III степени.

Ключевые слова: рак желудка, комбинированное лечение, лучевая терапия, радиомодификаторы, капецитабин.

SHORT-TERM RESULTS OF GASTRIC CANCER TREATMENT USING PREOPERATIVE RADIATION THERAPY WITH RADIOMODIFICATION BY CAPECITABINE

*V.V. Slugarev, S.V. Gamayunov, A.N. Denisenko, S.P. Pakhomov, A.A. Artifeksova
Nizhegorodsky Regional Cancer Center
190, Rodionova Street, 603126-N. Novgorod, Russia,
e-mail: vslugaryuov@yandex.ru; Gamajnovs@mail.ru*

Short-term results of multimodality treatment including preoperative daily dose fractionation radiation therapy at a total dose of 30 Gy and radiomodification with capecitabine 1650 mg/m²/day were analyzed in 107 patients with stage I–IV gastric cancer. The control group consisted of 147 patients who underwent radical surgery. Preoperative radiation therapy was well tolerated without any radiation-induced adverse effects in the postoperative period. Radiation-induced grade II–III tumor pathomorphosis was observed in 83 % of cases.

Key words: gastric cancer, multimodality treatment, radiation therapy, radiomodifiers, capecitabine.

Рак желудка (РЖ) остается актуальной проблемой современной онкологии, занимая ведущие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности. Хирургический метод является основным методом лечения рака желудка. Однако при распространенных стадиях заболевания результаты хирургического лечения неудовлетворительные, и уже при III стадии 5-летняя выживаемость не превышает 30 % [3, 4, 10]. Одними из основных причин неудовлетворительных отдаленных результатов хирургического лечения рака желудка являются локорегионарные рецидивы и перитонеальная диссеминация [6, 7, 12].

Вышесказанное определяет интерес к изучению комбинированных методов лечения рака желудка, в том числе с применением лучевой терапии. Наиболее успешным в данном направлении признано международное исследование SWOG 9008/Intergroup 0116, включавшее 556 пациентов. Сочетание 5 курсов послеоперационной химиотерапии 5-фторурацилом и лейковарином в сочетании с лучевой терапией СОД 45 Гр у пациентов с IB–IV стадией РЖ привело к увеличению медианы выживаемости – 42 мес против 21 мес в контроле и 3-летней выживаемости – 52 % против 41 % в контроле. Отмечена высокая токсичность используемой схемы – 3

случая смерти от токсичности, токсичность III–IV степени у 73%, хотя в целом лечение признано переносимым. Увеличение медианы выживаемости на 20 мес явилось аргументом для признания этой схемы стандартом в США и Канаде [13, 14]. Недостатком исследования является низкий уровень хирургического компонента, большинство операций было выполнено с лимфодиссекцией D0. Lee H.-S. et al. [9] отмечают хорошую переносимость и высокую эффективность контроля местного рецидива рака желудка при проведении послеоперационного химиолучевого лечения, включающего 4 курса химиотерапии (5-фторурацил и цисплатин) и лучевую терапию СОД 45 Гр на фоне радиомодификации капецитабином. Однако авторами проводилось нерандомизированное исследование с небольшой численностью групп.

Предоперационная лучевая терапия, наряду с улучшением отдалённых результатов, в ряде случаев приводит к возникновению специфических осложнений, связанных с негативным влиянием на организм дополнительных факторов лечения, что может представлять угрозу состоянию здоровья пациента, быть причиной отказа от комбинированного плана лечения, увеличивать частоту послеоперационных осложнений. Частота и характер лучевых осложнений при лечении рака желудка зависят от схемы облучения, дополнительное использование радиомодификатора может отрицательно сказаться на переносимости облучения [1, 2, 15, 17]. В связи с вышесказанным считаем актуальными исследования по изучению эффективности и переносимости лучевой терапии при раке желудка, а также изучение новых схем лучевой терапии и радиомодификаторов.

Целью исследования было изучение безопасности, переносимости и непосредственных результатов комбинированного лечения операбельного рака желудка с предоперационной лучевой терапией на фоне радиомодификации капецитабином.

Материал и методы

В исследование были включены 254 больных раком желудка в возрасте от 33 до 77 лет, проходивших лечение на базе II онкологического отделения ГУЗ «Нижегородский областной онкологический диспансер» с 2003 по 2009 г.

В соответствии с поставленными задачами все больные были разделены на две сопоставимые группы. I группу составили 147 пациентов, которым выполнялась радикальная операция с лимфодиссекцией в объеме D2. Во II группу вошли 107 пациентов, получивших комбинированное лечение с сопоставимым объемом хирургического лечения и предоперационной лучевой терапией по схеме динамического фракционирования с дневным дроблением дозы на фоне радиомодификации капецитабином.

Критерии включения в исследование: морфологически подтвержденный диагноз рака желудка; отсутствие выраженной декомпенсированной сопутствующей патологии, не позволяющей провести оперативное лечение в оптимальном объеме (статус по шкале ECOG ≤ 2); отсутствие макроскопически определяемой резидуальной опухоли и опухолевого роста в границах резекции после проведения оперативного лечения; информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: наличие макроскопически определяемой резидуальной опухоли и опухолевого роста в границах резекции; терминальные стадии сопутствующих заболеваний, не позволяющие выполнить оперативное лечение в оптимальном объеме; первично-множественные опухоли; химиотерапевтическое или лучевое лечение в анамнезе; наличие осложнений РЖ, не позволяющих отложить выполнение оперативного компонента (перфорация опухоли, кровотечение из опухоли, декомпенсированный стеноз выходного отдела желудка, дисфагия II–III степени).

При анализе клинического материала выявлено, что исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, характеру сопутствующей патологии, локализации и типу роста опухоли, стадии опухолевого процесса (табл. 1), объему выполненной резекции желудка и степени радикальности операции по классификации Японской ассоциации изучения рака желудка (JGCA, 1998) [11]. В группе комбинированного лечения (II) достоверно чаще выполнялись комбинированные операции с множественными резекциями смежных органов ($p < 0,002$). Выявленные различия характеризуют эту группу как менее благоприятную в плане прогноза частоты и тяжести послеоперационных осложнений. Ко-

Таблица 1

Распределение больных по стадии заболевания

Стадия РЖ (UICC, 1997)	Количество пациентов		Всего
	I группа	II группа	
IA	3 (2 %)	2 (2 %)	5 (2 %)
IB	3 (2 %)	3 (3 %)	6 (2 %)
II	28 (19 %)	20 (18 %)	48 (18 %)
T ₃ N ₀ M ₀	10 (7 %)	7 (7 %)	17 (7 %)
T ₂ N ₁ T ₁ N ₂ M ₀	18 (12 %)	13 (11 %)	31 (11 %)
IIIА	50 (34 %)	33 (31 %)	83 (30 %)
T ₄ N ₀ M ₀	12 (8 %)	7 (7 %)	19 (7 %)
T ₃ N ₁ M ₀	22 (15 %)	16 (15 %)	38 (14 %)
T ₂ N ₂ M ₀	16 (11 %)	10 (9 %)	26 (9 %)
IIIВ	7 (5 %)	6 (6 %)	13 (6 %)
IV	56 (38 %)	43 (40 %)	99 (42 %)
T ₄ N ₊ M ₀	34 (23 %)	26 (24 %)	60 (24 %)
M ₁	22 (15 %)	17 (16 %)	39 (18 %)
Всего	147 (100 %)	107 (100 %)	254 (100 %)

Таблица 2

Распределение больных по количеству исследованных лимфатических узлов

Показатель	Количество исследованных узлов (шт.)	
	I группа	II группа
Минимальный	22	21
Максимальный	48	47
Me (25 %; 75 %)	32 (27; 42)	32 (26; 43)
U-критерий Манна–Уитни 1005 p ~ 0,651		

личество удаленных лимфатических узлов было сопоставимо в обеих группах (табл. 2).

Стадирование опухолевого процесса осуществлялось в соответствии с правилами международной классификации опухолей (TNM UICC 6th ed., 2002) [5], рекомендованной для применения Федеральным агентством по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации, и окончательно верифицировалось по данным результатов планового гистологического исследования удалённого при операции препарата.

Учитывая несимметричный характер распределения данных, при описательной статистике выборочных совокупностей для описания количественных признаков мы использовали Me (25 %; 75 %). Качественные признаки описывались процентами и дублировались абсолютными значениями: X % (m/n случаев). Достоверность различий выборочных совокупностей оценивалась с использованием не-

параметрических критериев. Оценка различий качественных признаков проводилась путем построения таблиц сопряженности и вычислением критерия χ^2 . Оценка отличий порядковых признаков проводилась на основании рангового критерия Манна–Уитни. В программе Microsoft Excel 2003 была создана база данных для хранения всей информации по больным, включённым в исследование. Математическая обработка проводилась с помощью лицензионных пакетов программ для персонального компьютера STATISTICA V6 и Microsoft XLSTAT 2009, интегрированных в оболочку Windows XP.

Предоперационная лучевая терапия осуществлялась на аппарате Philips-SL 75 (5 МэВ) на фоне приёма капецитабина (кселоды[®]) в качестве радиомодификатора в суточной дозе 1650 мг/м² per os в 2 приема на протяжении всего курса облучения. Лучевая терапия (ЛТ) проводилась по схеме динамического фракционирования с дневным дроблением дозы,

разработанной в МНИОИ им. П.А. Герцена [8]. Суммарная очаговая доза 30 Гр подводится за 12 сеансов: 3 сеанса по 4 Гр (по 2 Гр с интервалом в 5 ч) и 9 сеансов по 2 Гр (по 1 Гр с интервалом в 5 ч) с перерывом на выходные дни. Данная доза изоэффективна 36 Гр при классическом фракционировании. Учитывая локорегионарный характер рецидивирования РЖ в верхнем этаже брюшной полости и невозможность до операции определить объем метастатического поражения регионарных лимфоузлов желудка, границы поля облучения мы определяли аналогично рекомендациям протокола Intergroup-0116 [13]: верхняя – купол диафрагмы, нижняя – на уровне нижней границы тела третьего поясничного позвонка (L_{III}), левая по наружной границе брюшной полости, правая – на 3 см латеральнее позвоночника. При переходе опухоли на пищевод в поле облучения включается параэзофагальная клетчатка на 5 см выше верхней границы новообразования. Облучение проводили с двух встречных фигурных полей. Оперативное лечение проводилось в стандартном объеме с лимфодиссекцией D2 через 15–20 дней после завершения курса ЛТ. На методiku получен патент на изобретение «Способ комбинированного лечения операбельного рака желудка» № 2304989 от 27.08.07.

Результаты и обсуждение

Для определения переносимости предоперационной лучевой терапии на фоне радиомодификации капецитабином нами проведен анализ осложнений ЛТ, к последним относили все дополнительные жалобы и патологические изменения, возникшие во время облучения. Во всех случаях осложнения лучевой терапии носили преходящий характер и купировались стандартной терапией сопровождения. Наиболее часто лучевые реакции проявлялись диспепсией (85 %), лимфопенией (82 %), вегетососудистыми явлениями (50 %), нейтропенией (20 %), обострением сердечно-сосудистых заболеваний (15 %), усилением жалоб, связанных с основным заболеванием (8 %). Степень тяжести наблюдаемых лучевых осложнений оценивалась в соответствии с рекомендациями NCI CTC v 2.0 [16], одобренными ВОЗ. Токсичность I степени отмечена у 54 %, II степени – у 26 %, III степени – у 15 % больных. Токсичности IV степени

не отмечено. Предоперационное лечение в запланированном объеме проведено 97 (90,6 %) больным, 10 пациентов не смогли завершить весь курс лучевой терапии из-за осложнений основного заболевания и необходимости выполнения оперативного компонента лечения по экстренным показаниям, в 2 случаях возникла перфорация опухоли, в 8 – кровотечение из опухоли.

Терапия сопровождения применялась у всех пациентов и была направлена на профилактику и купирование основных токсических проявлений. С первого дня облучения назначалась щадящая диета (стол № 2). Для снижения лучевого повреждения слизистой желудка все больные на фоне облучения получали альмагель (до 3 мерных ложек в сут). В качестве антиэметика использовали метоклопрамид *per os* или внутримышечно. Всем пациентам проводили инфузионную терапию в объеме до 1500 мл с включением спазмолитиков, витаминов группы В и гормонов. При возникновении нейтропении и лимфопении проводились трансфузии изогруппной лейкоцитарной массы и инъекции нуклеоспермата натрия. Необходимо отметить, что, несмотря на проведение сопроводительной терапии, у больных, получавших комбинированное лечение, непосредственно перед операцией уровень лимфоцитов крови был статистически значимо ниже, чем в группе контроля, – $0,7 \pm 0,45 \times 10^9/\text{л}$ $2,3 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$ соответственно ($p < 0,05$).

Не отмечено выраженного негативного влияния облучения на ход и техническую сложность хирургического вмешательства. Из субъективных особенностей оперативного этапа комбинированного лечения следует отметить отечность, повышенную «ранимость» и кровоточивость тканей в зоне лучевого воздействия, а также незначительное снижение дифференцировки «слоев» разделяемых тканей. Вероятно, указанные особенности объясняют достоверное увеличение времени операции в основной группе – 279 ± 11 мин, в контрольной – 248 ± 16 мин ($p < 0,05$). Объемы кровопотери достоверно не отличались – 578 ± 47 мл и 583 ± 45 мл соответственно ($p > 0,05$).

При анализе послеоперационного периода в основной группе больных не отмечено ста-

статистически значимых отличий по сравнению с группой контроля в сроках восстановления перистальтики – $3,22 \pm 0,29$ сут и $3,25 \pm 0,22$ сут ($p > 0,5$), объеме лимфорей – 836 ± 56 мл/5 сут и 803 ± 45 мл/5 сут ($p > 0,5$), общей частоте послеоперационных осложнений – 32 % и 29 % ($p > 0,5$), послеоперационной летальности – 2 % и 1,9 % ($p > 0,5$) соответственно. В основной группе отмечается тенденция к снижению частоты послеоперационного панкреатита – 8 % против 19 % в контрольной ($p > 0,05$), что может быть обусловлено подавляющим воздействием лучевой терапии на секрецию поджелудочной железы.

Течение послеоперационного периода в исследуемых группах отличалось следующими особенностями: в группе хирургического лечения через 12 ч после операции отмечался выраженный подъем уровня лейкоцитов, в группе комбинированного лечения уровень лейкоцитов оставался неизменным по сравнению с дооперационным до 4–7 сут, и лишь после этого срока он начинал медленно подниматься. Практически у всех пациентов этот период сопровождался фебрильной температурой, которая нормализовалась при проведении стандартной противовоспалительной терапии и назначении антибиотиков. Нами это было расценено как проявление ареактивности лимфоидной системы после курса ЛТ.

Для объективизации характера повреждения опухоли при комбинированном лечении у всех прооперированных больных произведено изучение лечебного патоморфоза новообразований желудка. Доля жизнеспособной опухолевой паренхимы среди пациентов, получавших комбинированное лечение с использованием капецитабина, составила 52 ± 21 %, при хирургическом лечении – 68 ± 15 %. Степень лучевого патоморфоза оценивалась в соответствии с классификацией Г.А. Лавниковой (1976). Полного регресса ткани новообразования (лучевой патоморфоз IV степени) на фоне облучения не выявлено. Однако доля патоморфоза II–III степени составила 81,3 %, что свидетельствует о значительном повреждении опухоли в результате облучения по предложенной схеме. Основными проявлениями лучевого патоморфоза опухоли после предоперационной лучевой терапии по

схеме динамического фракционирования дозы были формирование участков некроза, дистрофические изменения паренхимы и стромы новообразования, образование патологических митозов в опухоли, расстройства кровообращения, воспалительная инфильтрация.

Таким образом, проведение комбинированного лечения с предоперационным лучевым компонентом следует признать переносимым и, при проведении адекватной сопроводительной терапии, безопасным. При проведении адекватной сопроводительной терапии 91% пациентов успешно завершили запланированное лечение. При этом реализация описанной схемы терапии возможна на базе стандартного онкологического диспансера. Развитие лучевого патоморфоза II–III степени в 81,3 % опухолей свидетельствует об эффективности проведенного воздействия и позволяет надеяться на улучшение отдаленных онкологических показателей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бердов Б.А., Скоропад В.Ю., Пахоменко К.В., Хичева Г.А. Комбинированное лечение рака желудка с предоперационным и интраоперационным облучением // Практическая онкология. 2001. № 3 (7). С. 35–43.
2. Бойко А.В., Дарьялов С.Л., Черниченко А.В. Лучевая терапия в лечении злокачественных опухолей // Материалы российской конференции «Достижения и современные возможности лучевой терапии в плане комбинированного и комплексного лечения больных со злокачественными новообразованиями». Екатеринбург, 2003. С.33–34.
3. Давыдов М.И. Современная онкохирургия: Актовая лекция. М.: Издательская группа РОНЦ, 2008. 32 с.
4. Мерабишвили В.М. Рак желудка: эпидемиология, профилактика, оценка эффективности лечения на популяционном уровне // Практическая онкология. 2001. № 3 (7). С. 3–8.
5. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) / Ред. рус. перевода С.А. Тюлядин, Д.А. Носов, Н.И. Переводчиков. М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2008. 218 с.
6. Партс С.А., Тузиков С.А., Лесков С.В. и др. Ближайшие и отдаленные результаты комбинированного лечения больных кардиальным раком желудка с использованием предоперационной лучевой терапии // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 2 (44). С. 67–71.
7. Титова Л.Н., Скоропад В.Ю., Гулидов И.А. и др. Паллиативная лучевая терапия у больных с локо-регионарными рецидивами и метастазами рака желудка // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 2 (44). С. 32–38.
8. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л., Вашихмадзе Л.А. и др. Комбинированное лечение рака желудка // Хирургия. 1997. № 6. С. 4–9.
9. Lee H.-S., Choi Y., Hur W.-J et al. Pilot study of postoperative adjuvant chemoradiation for advanced gastric cancer: Adjuvant 5-FU/ cisplatin and chemoradiation with capecitabine // World J. Gastroenterol. 2006. Vol. 12 (4). P. 603–607.
10. Hundahl S.A., Phillips J.L., Menck H.R. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on

Cancer staging proximal disease, and «different disease» hypothesis // *Cancer*. 2000. Vol. 88 (4). P. 921–932.

11. *Japanese Classification of Gastric Cancer*. 2nd English Edition. JGCA // *Gastric Cancer*. 1998. Vol. 1 (1). P. 10–24.

12. *Katai H., Maruyama K., Sasako M. et al.* Mode of recurrence after gastric cancer surgery // *Dig. Surg.* 1994. Vol. 11. P. 99–103.

13. *Macdonald J. S., Smalley S. R., Benedetti J. et al.* Postoperative combined radiation and chemotherapy and improves disease free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and GE junction: results of Intergroup Study INT0116 (SWOG9008) // *Proc. ASCO*. 2000. Vol. 19. Abstr. 1.

14. *Macdonald J.S., Smalley S.R., 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 (10). P. 725–730.

15. *Smalley S.R., Gunderson L., Tepper J. et al.* Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report: rationale and treatment implementation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002. Vol. 52 (2). P. 283–293.

16. *Trotti A., Byhardt R., Stetz J. et al.* Common toxicity criteria: version 2.0. An improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 2000. Vol. 47 (1). P. 13–47.

17. *Xiong H.Q., Gunderson L.L., Yao J. et al.* Chemoradiation for resectable gastric cancer // *Lancet Oncol.* 2003. Vol. 4 (8). P. 498–505.

Поступила 6.05.11