
ПРОТОКОЛЫ ОБЩЕСТВА ОНКОЛОГОВ

ПРОГРАММА КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА IV СТАДИИ

Д.Н. Попов, С.А. Тузиков, С.Г. Афанасьев

НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН

Ежегодно в России регистрируется 48,8 тыс. новых случаев рака желудка (РЖ), что составляет немногим более 11% от всех злокачественных опухолей. По данным государственного отчета о состоянии здоровья населения РФ от 2001 г., в 1997 г. показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями желудка на 100 тыс. населения составил у мужчин – 36,8, у женщин – 15,7; в 2001 г. он равнялся 32,7 и 14,0, соответственно. По сравнению с 1997 г., в 2001 г. отмечается снижение показателей прироста заболеваемости у мужчин на 11,48%, у женщин – на 11,08%. Основным и практически единственным методом радикального лечения РЖ на сегодняшний день является хирургическое вмешательство. При раке желудка метод применяется у 76,9% больных, что является наиболее высоким показателем по сравнению с другими злокачественными новообразованиями. Несмотря на это, РЖ давно перестал быть чисто хирургической проблемой.

Роль химиотерапии (ХТ) как самостоятельного вида лечения РЖ в настоящее время скромна. По мнению С.А. Тюляндина (2003) и ряда других авторов, РЖ обладает низкой чувствительностью к современным цитостатикам, эффективность большинства из которых не превышает 30%. В то же время рандомизированные исследования, в которых сравнивались результаты ХТ и симптоматической терапии, убедительно продемонстрировали тот факт, что ХТ увеличивает продолжительность жизни больных РЖ с отделенными метастазами с 3–5 до 10–12 мес.

В последнее время в гастроонкологии наметилась тенденция к расширению показаний для паллиативных операций. Циторедуктивное оперативное вмешательство позволяет продлить жизнь больного диссеминированным РЖ в среднем до 13,9 мес, а некоторые пациенты живут более 5 лет (Звездин В.П., 1982; Герасев В.В., 1984; Lawrence W., 1995). Кроме того, паллиативные операции создают более благоприятные условия для проведения последующего химиолучевого лечения. Однако до сих пор лечение больных РЖ IV ст. представляет собой труднейшую и еще далекую от разрешения проблему клинической онкологии (Чиссов В.И., 1997; Fujimoto S., 1990). Этим во многом объясняется обилие подходов и программ терапии.

Целью нашего исследования явилась разработка эффективного метода комбинированного лечения РЖ IV ст. на основе оригинального режима химиотерапии в сочетании с паллиативным хирургическим лечением (циторедуктивная, симптоматическая операция и послеоперационная ХТ по схеме: цисплатин внутривенно и внутривенно + кселода).

В исследование включены 23 пациента – 18 мужчин (78,3%), 5 женщин (21,7%), средний возраст – 59 лет. Из 23 больных – 15 в настоящее время проходят лечение, согласно разработанной программе, 7 – выбыли из протокола из-за прогрессирования заболевания, 1 – умер от осложнений ХТ. Общее состояние перед началом лечения оценивалось как «2» (ECOG), что соответствует активности по шкале Карновского –

60–70%. IV стадия процесса была обусловлена местным распространением (Т N₃ M₀) у 16 больных (69,6%), отдаленными метастазами (Т N M₁) – у 7 (30,4%).

Первым этапом протокола было хирургическое лечение, всего выполнено 10 циторедуктивных операций в объеме гастрэктомии или субтотальной дистальной резекции (43,5%), 7 симптоматических (30,4%), 6 пробных (26,1%). Послеоперационная летальность – 0%. В 3 случаях (13,4%) в послеоперационном периоде развился панкреатит средней степени тяжести, который был купирован консервативно.

На втором этапе лечения на 1-е и 4-е сут после операции выполнено 46 интраперитонеальных введений цисплатина в дозе 30 мг/м² и проведено 83 курса системной ХТ (в/в цисплатин + кселода), в том числе 9 курсов у 1 больного; 6 – у 1; 5 – у 4; 4 – у 7; 3 – у 3; 2 – у 2; один курс – 3 пациентам.

Внутрибрюшное введение цисплатина сопровождалось следующими токсическими проявлениями: тошнотой I–III степени в 71,7% случаев, признаками дегидратации организма в 63,0%, болями в животе I–II степени в 26,1%, токсичность оценивалась по шкале CTC–NCIC. Данные нарушения наблюдались в течение первых 2–4 сут после инстилляций препарата. Коррекция проводилась назначением антиэметиков из группы блокаторов серотониновых реакций (эмесет, латран), увеличением объема суточной гидратации на 800–1200 мл, боли контролировались ненаркотическими анальгетиками.

При проведении системной ХТ наблюдались следующие виды токсичности: во-первых, раньше других реакций, с первых же курсов ХТ, появлялась гастроинтестинальная токсичность (ГИТ), которая сопровождала весь курс ХТ. ГИТ проявлялась: тошнотой I–II степени (81,9%), диареей I степени (26,5%), явлениями стоматита I–II степени (16,9%), снижением аппетита I–II степени (73,5%). В течение 1–3 дней с момента прекращения приема цитостатиков происходит инволюция имевших место побочных эффектов со стороны ЖКТ. С увеличением количества проводимых курсов ХТ не отмечено возрастания степени тяжести ГИТ.

При проведении первых 3 курсов системного этапа лечения показатели гематологической токсичности (ГТ) были выражены в меньшей степени и составили: лейкопения 0–I степени (29,2%), снижения уровня гемоглобина не наблюдалось. В последующем, с увеличением количества курсов ХТ (> 3), наблюдается возрастание частоты показателей ГТ, возрастает и тяжесть побочных реакций: лейкопения 0–II степени встретилась в 50,0% случаев, тромбоцитопения 0–I степени – в 41,7%, снижение Hb 0–II степени – в 9,8%.

Как известно, одним из побочных эффектов при использовании цисплатина является нефротоксичность. Увеличение концентрации креатинина 0–I степени отмечалось в 56,7% случаев.

Наиболее стойкий характер носят гематологические нарушения и повышение концентрации креатинина. Так, если ГИТ проходит с прекращением введения химиопрепаратов, то ГТ и нефротоксичность наблюдаются еще в течение 7–17 дней после окончания очередного курса ХТ.

От развившихся тяжелых гастроэнтерологических и гематологических нарушений во время проведения первого курса системной ХТ скончался пациент, перенесший субтотальную резекцию желудка. В данном случае имели место осложнения со стороны ЖКТ в виде фибринозно-некротического энтероколита, сопровождавшиеся лейко-, тромбоцитопениями IV степени и явлениями фебрильной нейтропении.

При оценке эффективности разработанной программы комбинированного лечения используются следующие показатели: непосредственный объективный и субъективный эффект от лечения, продолжительность регрессии (стабилизации) опухоли и продолжительность жизни пациентов. Важно учитывать качество жизни (КЖ) больного. С этой целью нами применяется модуль EORTC QLQ–C30 – STO22 version 3.0 для оценки КЖ больных раком желудка. Установлено, что по мере увеличения распространенности опухолевого процесса прослеживается тенденция к снижению оценки КЖ. Мониторинг КЖ на этапах лечения позволяет осуществлять постоянный контроль за состоянием больного и вносить своевременные коррективы в программы поддерживающей и симптоматической терапии.

Первая оценка объективного эффекта лечения выполняется после проведения первых 2 курсов ХТ и повторяется после каждого последующего курса, через 3 нед после его окончания. Контроль за первичной опухолью, если не выполнялась циторедуктивная операция, осуществляется с помощью эндоскопических и рентгенологических методов обследования. За регионарными и отдаленными метастазами – посредством УЗИ и КТ брюшной полости. Регрессия опухоли отмечена у 7 больных, что составило 30,4%, стабилизация у 10, т.е. 43,5%, прогрессирование – у 5,

или 21,7%. Продолжительность регрессии в настоящий момент колеблется в пределах от 3 до 22 мес, в среднем – 11 мес, продолжительность периода стабилизации – в пределах 3–12 мес, в среднем – 8 мес. Сроки наблюдения за больными составляют от 3 до 22 мес.

В целом, можно положительно оценить эффективность предложенного метода паллиативного лечения больных раком желудка IV ст., хотя исследование находится на стадии продолжения набора клинического материала и пока носит незаконченный характер.