

РИСК РАЗВИТИЯ МЕТАХРОННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО И КОМБИНИРОВАННОГО (С ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ И ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ) ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Г.О. Рухадзе, В.Ю. Скоропад, Б.А. Бердов

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

В сравнительном аспекте проанализирована частота развития и локализация метакронных опухолей в зависимости от метода лечения рака желудка: хирургического и комбинированного. Комбинированное лечение включало применение интенсивных курсов предоперационной лучевой терапии в СОД 20–27 Гр, а также их сочетания с интраоперационной лучевой терапией в дозе 20 Гр. В целом, вторые опухоли были выявлены в 4 % случаев. Значимых различий между группами больных, получавших хирургическое (4,4 %) или комбинированное лечение (3,7 %), не выявлено. Применение интраоперационной лучевой терапии также существенно не изменило данные показатели. Таким образом, применение неоадьювантной и интраоперационной лучевой терапии не привело к увеличению частоты развития и изменению структуры метакронных новообразований.

Ключевые слова: рак желудка, комбинированное лечение, радиоиндуцированные метакронные опухоли.

RISK OF DEVELOPING METACHRONIC CARCINOMAS IN GASTRIC CANCER PATIENTS TREATED WITH SURGERY ALONE AND IN COMBINATION WITH PREOPERATIVE AND INTRAOPERATIVE RADIATION THERAPY

*G.O. Rukhadze, V. Yu. Skoropad, B.A. Berdov
Medical Radiological Research Center, Obninsk
4, Korolyeva Street, 249036-Obninsk, Kaluga region, Russia,
e-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru*

The incidence of metachronic tumors in gastric cancer patients was analyzed depending on the treatment method (surgery alone and combination of surgery with preoperative and intraoperative radiotherapy). Combined modality treatment included the use of intensive preoperative radiation therapy at a total dose of 20–27 Gy and intraoperative radiotherapy at a single dose of 20 Gy. Secondary tumors were revealed in 4 % of cases. No significant differences in the incidence of metachronic tumors between the group of patients treated with surgery alone and group of patients treated with combination therapy were found (4,4 % versus 3,7 %). Thus, the use of neoadjuvant and intraoperative radiation therapy resulted no in the increased frequency of metachronic lesion development.

Key words: gastric cancer, combined modality treatment, radiation-induced metachronic tumors.

По данным ВОЗ, во всем мире среди онкологических заболеваний рак желудка занимает 4-е место у мужчин и 6-е место у женщин, оставаясь одной из важнейших проблем современной онкологии [8]. Распространенность рака желудка в России в 2011 г. составила 94,8 на 100 000 населения [3]. Нередко у больных раком желудка выявляются первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО). Согласно критериям Waren и Gates, к ПМЗО принято относить две и более опухоли, имеющие отличия по гистологической структуре, находящиеся на определенном расстоянии и не являющиеся метастазами по отношению друг к другу.

Количество ПМЗО имеет постоянную тенденцию к росту. Так, в 2011 г. в России было впервые выявлено 24 774 больных с первично-множественными опухолями, что составило 4,7 % от всех впервые выявленных злокачественных новообразований. В 2010 г. этот показатель был существенно ниже – 2,8 %, а в 2000 г. – 1,9 %. В нашей стране на конец 2011 г. контингент больных с ПМЗО составил 105 157 человек, что соответствует 3,6 % от общего числа онкологических пациентов, состоящих на учете [3].

По данным различных авторов, частота развития ПМЗО у больных раком желудка варьирует в

весьма широких пределах – от 1,3 до 11 %, при этом практически во всех публикациях отмечается преобладание метакронных новообразований [3, 4, 6, 10, 12]. Факторами риска развития ПМЗО являются как наследственные синдромы, так и различные факторы окружающей среды. Одним из факторов развития метакронных опухолей считается проведение потенциально генотоксических методов лечения первичных опухолей, в том числе лучевой терапии [1, 5]. Частота так называемых радиоиндуцированных первично-множественных злокачественных опухолей составляет 0,3–0,52 % от всех онкологических заболеваний [2, 7, 11]. В МРНЦ в течение более 40 лет накоплен обширный опыт как хирургического, так и комбинированного лечения рака желудка. В последнем случае оперативное вмешательство сочетали с различными вариантами предоперационной, а также интраоперационной лучевой терапии. В доступной литературе мы не обнаружили работ, специально посвященных вопросам влияния лучевой терапии на развитие метакронных опухолей у больных раком желудка.

Целью исследования явился анализ влияния адъювантной лучевой терапии на развитие метакронных новообразований у больных, радикально оперированных по поводу рака желудка.

Материал и методы

В исследование включены 970 больных раком желудка, радикально оперированных в МРНЦ с 1974 по 2010 г. Были исключены пациенты, умершие в раннем послеоперационном периоде, а также потерянные из-под наблюдения в течение полугода после операции. У 384 больных было применено хирургическое, у 586 – комбинированное лечение. Наиболее часто выполняемыми оперативными вмешательствами были дистальная субтотальная резекция желудка (544 операции) и гастрэктомия (375 операций). Объем лимфодиссекции у большинства больных соответствовал D1 + № 7 (836), в остальных случаях – D2. Комбинированные оперативные вмешательства были произведены в 170 случаях, преобладала спленэктомия. Предоперационная лучевая терапия проводилась в трех режимах. Интенсивно-концентрационный курс – 4 Гр ежедневно, СОД 20 Гр (299 больных). Методика динамического фракционирования дозы – размер фракций варьировал от 2,5 до 7 Гр, СОД 27 Гр (176 больных). Методика с дневным дроблением дозы – дневная доза 5 Гр подводилась за 2 фракции

с интервалом 4–5 ч, СОД 25 Гр (77 больных). Еще 34 больным были проведены различные интенсивные курсы предоперационной лучевой терапии, преимущественно на этапе развития метода.

Использовали гамма-излучение терапевтических установок «Рокус» и «Агат Р», а с 1999 г. – высокоэнергетическое фотонное излучение на ускорителе электронов «Philips SL 20». Облучение проводили в статистическом режиме с двух встречных (переднего – эпигастрального и заднего – паравертебрального) полей, в последние годы применяли трехпольное облучение. В зависимости от величины и локализации опухоли размеры полей облучения варьировали от 10–12 до 14–18 см. В зону облучения включали первичную опухоль и 4–5 см тканей от определяемой границы опухоли, перигастральные лимфатические узлы, лимфатические коллекторы в области чревного ствола и его ветвей. Как правило, в поле облучения попадал весь желудок. Оперативное вмешательство выполняли через 1–4 дня после завершения лучевой терапии. При интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) применяли электронное излучение ускорительного комплекса «Микротрон М». Объектом ИОЛТ были «ложе» опухоли и зона регионарного лимфогенного метастазирования. Использовали круглые и прямоугольные поля, размером от 6 до 10 см. Однократная доза составила 20 Гр, энергия пучка ускоренных электронов варьировала от 8 до 12 МэВ. Сочетание интенсивного курса предоперационного облучения и ИОЛТ применено у 68 больных, из них у 40 – в рамках рандомизированного исследования.

К метакронным, согласно общепринятому делению, относили опухоли, выявленные через 6 мес и позже после диагностики рака желудка. В работе использована классификация рака желудка TNM (7-е издание UICC, 2009).

Для статистической обработки был применен лицензионный коммерческий биомедицинский пакет Prism 3 (Graph Pad Software, Inc., США). Достоверность различий между показателями оценивали с помощью точного критерия Фишера, использовали двусторонний тест. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Возраст всех 970 больных варьировал от 19 до 83 лет (средний возраст составил 57 лет). Мужчин было 580, женщин – 390. Распределение больных

по стадии рака желудка было следующим: I стадия имела место у 458 (47 %) больных, II стадия – у 280 (28 %) больных, III стадия – у 232 (25 %) больных. Из 970 больных, при дальнейшем наблюдении через 6 мес и более, в 39 случаях были выявлены метакхронные злокачественные опухоли, что составило 4 %. По данным других авторов, частота развития метакхронных опухолей у больных раком желудка составляет от 0,2 до 3 % [4, 6, 9–12].

В группе больных, получавших хирургическое лечение (n=384), метакхронные опухоли выявлены в 17 (4,4 %) случаях. Вторые опухоли были представлены следующими локализациями и нозологиями: рак кожи (n=5), рак ободочной кишки (n=3), рак пищевода (n=2), рак поджелудочной железы (n=2), рак яичников (n=2); рак молочной железы, рак шейки матки и острый миелобластный лейкоз (по одному случаю).

В группе комбинированного лечения (n=586) развитие метакхронных опухолей наблюдалось у 22 больных, что составило 3,7 %. Рак ободочной кишки был диагностирован у 3 больных, рак поджелудочной железы – у 3, рак культи желудка – у 3, рак легкого – у 3, рак предстательной железы – у 3, опухоль головного мозга – у 2; рак щитовидной железы, рак прямой кишки, рак пищевода, рак мочевого пузыря и рак губы (по одному случаю). Различия в частоте развития метакхронных опухолей в обеих группах статистически не значимы, $p=0,62$.

У 518 больных, получивших интенсивные курсы предоперационной лучевой терапии в СОД 20–27 Гр, метакхронные опухоли были выявлены в 18 случаях, что составило 3,5 %. У 68 больных, которым был проведен интенсивный курс предоперационной лучевой терапии в СОД 25 Гр в сочетании с интраоперационной лучевой терапией в дозе 20 Гр, метакхронные опухоли были выявлены у 4 (5,8 %) больных. Значимых различий между этими показателями также не выявлено ($p=0,31$).

Поскольку в литературе высказывались опасения по поводу возможности развития радиоиндуцированных опухолей при использовании высоких однократных доз излучения [1, 7], нами проанализированы в сравнительном аспекте частота, время развития и локализация метакхронных новообразований в группах больных, получавших пред- и интраоперационную лучевую терапию (n=68) и хирургическое лечение (n=37) в рамках рандомизированного исследования. В первом случае частота развития

вторых опухолей составила 5,9 %; были выявлены рак ободочной кишки (двое больных, через 4 года и 10 лет), рак пищевода (один больной, через 5 лет) и рак поджелудочной железы (один больной, через 10 лет). После хирургического лечения рака желудка были выявлены две метакхронные опухоли (5,4 %): рак поджелудочной железы, через 5 лет и рак пищевода, через 16 лет после операции. Соответственно, частота развития и локализация метакхронных опухолей после хирургического и комбинированного лечения оказались практически идентичными.

Таким образом, после радикального лечения рака желудка частота развития метакхронных злокачественных опухолей составила 4 %. Применение интенсивных курсов предоперационной лучевой терапии, а также их сочетания с интраоперационной лучевой терапией не привели к увеличению частоты развития и изменению структуры вторых опухолей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Важеннин А.В., Бехтерева Е.И., Бехтерева С.А. и др. Очерки первичной множественности злокачественных опухолей. Челябинск, 2000. 169 с.
2. Ковалев Д.В. О некоторых особенностях терминов, описывающих злокачественные опухоли по хронологическому, топографическому и количественному признакам // Российский онкологический журнал. 1998. № 2. С. 59–61.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2012. 240 с.
4. Уханов А.П., Мергенов М.М., Игнатъев А.И., Малоушенко И.В. Рак желудка при первично-множественных злокачественных опухолях у больных старших возрастных групп // Российский онкологический журнал. 2007. № 2. С. 40–43.
5. Щербенко О.И., Пархоменко Р.А. К проблеме радиационного канцерогенеза после лечения лимфомы Ходжкина и острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 4 (58). С. 62–65.
6. Chakrapan E., Weerapatt S. Metachronous Second Primary Colorectal Cancer in Patients with Gastric Cancer: Two Cases Report and Literature Review // The Thai J. Surg. 2011. Vol. 32. P. 35–40.
7. Czesnin K., Wroukowski Z. Second malignancies of the irradiated area in patient treated for uterine cervix cancer // Gynecol. Oncol. 1978. Vol. 4. P. 309–315.
8. Dinis-Ribeiro M., Lomba-Viana H., Silva R. et al. Associated primary tumors in patients with gastric cancer // J. Clin. Gastroenterol. 2002. Vol. 34. P. 533–535.
9. Dong R.Z., Shi Y.Q., Ye Y.W. et al. Synchronous or metachronous primary cancers of other organs in 74 patients with gastric cancer // Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. 2010. Vol. 13. P. 125–128.
10. Ikeda T., Saku M., Kishihara F. et al. Effective follow-up for recurrence or a second primary cancer in patients with early gastric cancer // Br. J. Surg. 2005. Vol. 92. P. 235–241.
11. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002 // CA Cancer J. Clin. 2005. Vol. 55. P. 74–108.
12. Wu C.W., Lo S.S., Chen J.H. et al. Multiple primary cancers in patients with gastric cancer // Hepatogastroenterology. 2006. Vol. 53. P. 463–467.

Поступила 19.07.13