

ВЛИЯНИЕ ДОЗЫ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Проведено аналіз виживаності хворих на рак шлунку після комбінованого лікування в залежності від дози іонізуючого випромінювання, підведеної до пухлини перед операцією. Доза 54-56 Гр дозволяє вірогідно збільшити 5-річну виживаність при місцево-розповсюдженому раку в порівнянні з загальноприйнятими дозами під час стандартного опромінювання.

Ключові слова: рак шлунка, комбіноване лікування, виживаність.

Проведен анализ выживаемости больных раком желудка после комбинированного лечения в зависимости от дозы ионизирующего излучения, подведенной к опухоли перед операцией. Доза 54-56 Гр позволяет достоверно увеличить 5-летнюю выживаемость при местно-распространенном опухолевом процессе в сравнении с общепринятой дозой пролангированного облучения.

Ключевые слова: рак желудка, комбинированное лечение, выживаемость

The analysis of survival rate of patients with cancer of the stomach after combined treatment, depending on the dose of ionizing radiation input to the tumor before surgery. Dose 54-56 G allows you to reliably increase the five-year survival with locally distributed tumoral process in comparison with the standard dose of prolonged exposure.

Key words: tumor of stomach, combination treatment, possibility of living.

Основным методом лечения больных раком желудка является хирургический. Однако, несмотря на достижения в области анестезиологии, хирургической технике, позволяющей выполнять обширные вмешательства при низких показателях послеоперационной летальности и осложнениях, отдаленные результаты оставляют желать лучшего [1; 2; 3; 4; 5; 6; 7], так как к моменту операции уже имеются микрометастазы, а также диссеминация раковых клеток во время операции [8; 9; 10].

Полученные данные важны для обоснования целесообразности использования дополнительных методов, улучшающих оперативное лечение.

Лучевая терапия является универсальным методом противоопухолевого воздействия, совместимая с любыми по объему оперативными вмешательствами, включая расширенную лимфодиссекцию [11; 12; 13; 14; 15].

В литературе достаточно широко описаны методики облучения, способы фракционирования дозы ионизирующего излучения, объем облучения, суммарной очаговой дозы, однако нет анализа зависимости выживаемости от полученной дозы ионизирующего излучения перед операцией.

Целью работы является анализ результатов комбинированного лечения рака желудка в зависимости от величины суммарной очаговой дозы, подведенной к опухоли перед хирургическим этапом лечения.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов комбинированного лечения больных

раком желудка в возрасте от 28 до 76 лет, из них 151 (69,3 %) мужчин и 67 (30,7 %) женщин.

Диагноз устанавливали на основе данных обследования перед операцией (рентгеновского, гастроскопии, биопсии), операционной ревизии и морфологического исследования удаленного препарата.

Все морфологические заключения были пересмотрены и опухоли перестадированы согласно 5-го издания классификации TNM 1997 года [16].

Лечение начинали с лучевой терапии.

Облучение проводили на кобальтовых аппаратах «Рокус-М» и «Агат-Р» в статическом режиме с двух встречных фигурных полей (абдоминального и вертебрального). Размер полей и площадь облучения определяли индивидуально. В зону 80-90 % изодозы включали желудок, перигастральные, брыжеечные и парааортальные лимфатические узлы, ворот печени и селезенки. Режим облучения – 4 Гр через день до суммарной очаговой дозы (СОД) 32 гр за 8 фракций у 129 больных (I группа) и 40-44 Гр за 10-11 фракций (II группа).

При таком режиме фракционирования доза в опухоли составила 71 и 88-97 ед. ВДФ, что в перерасчете на традиционное фракционирование (по 2 Гр 5 раз в неделю) соответствует 42 Гр и 54-56 Гр. Хирургический этап лечения проводили через 2-3 недели после облучения.

Распространенность опухолевого процесса во многом определяет эффективность лечения.

В таблице 1 представлены данные по стадиям в изучаемых группах.

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от стадии

Группы больных	I стадия		II стадия		III стадия		IV стадия	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I (СОД-42 Гр)	31	24	46	35,7	46	35,7	46	35,7
II (СОД 54-56 Гр)	32	36	17	19,1	17	19,1	17	19,1

Как видно из таблицы наибольшие отличия выявлены у больных со II и IV стадиями.

В работе проанализированы результаты лечения не только от величины СОД, но и влияние различных прогностических факторов, их связь с подведенной дозой.

Наиболее значимыми является инфильтрация опухолью стенок желудка и состояние лимфатических узлов.

Степень инфильтрации опухолью стенок желудка представлена в таблице 2.

Таблица 2

Глубина инфильтрации стенок желудка опухолью

Группы обследованных больных	pT ₁₋₂		pT ₃		pT ₄	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I (до 42 Гр)	37	28,7	85	65,9	7	5,4
II (54-56 Гр)	43	48,3	40	44,9	6	6,8

По глубине инвазии группы отличаются на 20 %, за исключением pT₄, когда опухоль поражает не только все стенки желудка, но и соседние органы.

Важным прогностическим фактором является состояние лимфатических узлов.

Таблица 3

Распределение больных в зависимости от состояния лимфатических узлов

Группы обследованных больных	N ₀		N ₁₋₂	
	Абсол.	%	Абсол.	%
I (СОД-42 Гр)	69	53,5	60	46,52
II (СОД 54-56 Гр)	52	58,4	37	41,6

Различия в состоянии лимфатических узлов в разных группах не превышают 5 %.

На эффективность лечения и прогноз влияет локализация опухоли.

Поражение опухолью различных отделов желудка представлено в таблице 4.

Таблица 4

Распределение больных в зависимости от локализации опухоли

Группы больных	Верхний отдел		Средний отдел		Нижний отдел		Больше 2-х отделов	
	Абсол.	%	Абсол.	%	Абсол.	%	Абсол.	%
I (до 42 Гр)	21	16,3	47	36,4	42	32,6	19	14,7
II (54-56 Гр)	18	20,2	26	29,2	24	27,0	21	23,6

Локализацию опухоли в верхнем отделе, которая является наименее благоприятным прогностическим признаком, чаще наблюдали в группе больных, которые получили СОД 54-56 Гр. Более благоприятная локализация (средний и нижний отделы) наблюдали в

первой группе. Поражение двух отделов чаще встречалось во второй группе.

Объем оперативного вмешательства в обеих группах представлен в таблице 5.

Таблица 5

Объем оперативных вмешательств

Группы обследованных больных	Резекция		Гастрэктомия	
	Абс.	%	Абс.	%
I (СОД до42 Гр)	96	74,4	33	25,6
II (СОД 54-56 Гр)	65	73,0	24	27,0

Отличий в объеме оперативных вмешательств в обеих группах не выявлено.

Результаты и обсуждение. В работе проведен анализ не индивидуальных данных, а лишь объединение результатов самих исследований. Из анализа были исключены больные при паллиативном характере операции, умершие в раннем послеоперационном

периоде, выбывшие из-под наблюдения, умершие от других болезней.

В связи с ретроспективным характером, исследования не были рандомизированы. Расхождения в группах по некоторым прогностическим признакам (стадия, глубина инвазии опухоли, состояние лимфатических узлов) обусловлены более тщательным отбором больных для операции и более качественной диагностикой в

дооперационном периоде в первой группе. Во вторую группу вошли все больные, которым показано комбинированное лечение и не было пристрастного отбора.

Кроме того, предоперационное облучение в дозах, близких к канцероцидным (54-56 Гр) привело к уменьшению стадии опухолевого процесса («down staging»).

О таком исходе предоперационной лучевой терапии свидетельствуют и данные рандомизированного исследования Zhang et al. 1998.

Анализируя переносимость облучения следует отметить, что лучевую терапию удовлетворительно перенесли 42,6 % больных первой группы и 73 % второй; лучевые реакции средней степени 28,7 % и 21,4 % и тяжелой – 28,7 % и 45,6 % при том, что больные II-й группы получили примерно на 25 % большую дозу.

Полученные данные объясняются тем, что 71,9 % больных II-й группы облучались в условиях общей экзогенной гипоксии, в то время как 96,9 % больных первой группы на воздухе.

Удовлетворительно переносили облучение больные с опухолью в нижнем отделе желудка, тяжелые лучевые реакции наблюдались всего у 8,3 %.

Оценивая результаты после облучения в дозе 42 Гр и 54-56 Гр перед операцией, без учета прогностических факторов, не выявлено различий в количестве умерших в первые 2 года после лечения – 54 (41,9 %) больных, которые получили СОД 42 Гр и 37 (41,6 %) после СОД 54-56 Гр. Отмечается тенденция к увеличению 3-летней выживаемости у больных после СОД 54-56 Гр (48,8 % первой группы и 53,9 % у второй).

Увеличение СОД достоверно повлияло на 5-летнюю выживаемость $31,8 \pm 4,1 \%$ и $49,4 \pm 5,3 \%$ ($t = 2,6$ $p < 0,01$).

Таким образом, подведение к опухоли СОД дозы близкой к канцероцидной реально сказывается только на 5-летней выживаемости.

Многочисленными исследованиями доказано влияние распространенности опухолевого процесса на результаты лечения и выживаемость больных при любых локализациях.

Сравнение данных комбинированного лечения больных раком желудка показало, что величина СОД, подведенная к опухоли перед операцией, оказывает существенное влияние на выживаемость уже при начальных стадиях болезни: 5-летняя выживаемость после СОД 42 Гр при I-й стадии составила 80,6 %, после 54-56 Гр – 90,6 %. Со II-й стадией 5 лет пережили 26,1 % и 41,2 %, с III – 9,1 \pm 4,3 и 29,6 \pm 8,8 % ($t = 2,1$ $p < 0,05$).

Из представленных данных видно, что доза, близкая к канцероцидной позволяет увеличить продолжительность жизни уже при начальных стадиях и достоверно повышается с увеличением распространенности опухолевого процесса.

Состояние лимфатических узлов является важным прогностическим признаком.

В первые два года с метастазами в лимфатические узлы умерло 58,3 % больных первой группы и 54,0 % второй. Без метастазов эти показатели равны 27,5 % и 28,8 %.

Количество больных, переживших 5 лет, с невыявленными метастазами в лимфатических узлах составило 50,7 % в первой группе и 65,4 % во второй. При наличии метастазов эти показатели равны 15 % и 27 %.

Степень инфильтрации опухолью стенки желудка является неблагоприятным фактором.

Увеличение СОД перед операцией практически не отразилось на 5-летней выживаемости в случаях, когда инфильтрация опухоли не выходила за пределы мышечного слоя. В первой группе она составила 70,3 %, во второй – 72,1 %.

Комбинированное лечение больных с инфильтрацией опухоли всех стенок желудка позволило пережить 5 лет 32,5 % после СОД перед операцией 54-56 Гр и 21,2 % после СОД 42 Гр.

Статически достоверные данные 5-летней выживаемости получены при увеличении СОД до канцероцидной в случаях если опухоль инфильтрировала все стенки желудка и поражала регионарные лимфатические узлы – ($T_3N_{1-2}M_0$).

Более пяти лет пережило $29,7 \pm 7,5 \%$ после облучения в СОД 54-56 Гр и только $10,0 \pm 4,2 \%$ ($t = 2,3$ $p < 0,02$) после дозы 42 Гр.

Увеличение СОД перед операцией позволило увеличить 5-летнюю выживаемость с 28,6 % до 50 % при локализации опухоли в верхнем отделе желудка. С 34 % до 57,7 % в среднем отделе, с 38,1 % до 50 % в нижнем и с 21 % до 42,9 % при поражении опухолью двух отделов.

Лучевая терапия перед операцией независимо от подведенной дозы не повлияла на количество кровопотери во время операции и послеоперационных осложнений, как при резекциях желудка, так и при гастрэктоми.

После операции в объеме резекции $56,9 \pm 6,1 \%$ больных прожили более 5 лет в случаях, когда СОД составляла 54-56 Гр и $37,5 \pm 4,9 \%$ после СОД 42 Гр ($t = 2,5$ $p < 0,01$).

Более 10 лет прожили 29,2 % пациентов, которые получили СОД 54-56 Гр и 3,1 % после СОД 42 Гр.

После гастрэктоми различия в выживаемости составили 5 % (29,2 и 24,2 %).

Выводы:

1) лучевая терапия перед операцией основной массой больных раком желудка переносится удовлетворительно и не приводит к отсрочке оперативного лечения;

2) увеличение СОД перед операцией способствует увеличению продолжительности жизни больных, особенно у лиц с местно-распространенным процессом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бердов Б. А. Отдаленные результаты интенсивно-концентрированного курса предоперационного облучения у больных резектабельным раком желудка. Сообщение 2: Рандомизированное исследование / Б. А. Бердов, В. Ю. Скоропад // Российский онкологический журнал. – 2000. – № 4. – С. 4–7.

2. Бойко А. В. Лучевая терапия в комбинированном лечении злокачественных опухолей : материалы рос.конф. [«Достижения и современные возможности лучевой терапии в плане комбинированного и комплексного лечения больных со злокачественными новообразованиями»] / А. В. Бойко, С. Л. Дарьялова, А. В. Черниченко. – Екатеринбург, 2003. – С. 33–34.
3. Важенин А. В. Лучевая терапия в комбинированном и паллиативном лечении рака желудка / А. В. Важенин. – Челябинск : 2000. – с. 132.
4. Надвикова Е. А. Перспективность предоперационной гамма-терапии при раке желудка : мат.рос.конф. [«Достижения и современные возможности лучевой терапии в плане комбинированного и комплексного лечения больных со злокачественными новообразованиями»] / Е. А. Надвикова, А. В. Важенин, Т. М. Шарабура. – Екатеринбург, 2003. – С. 108–110.
5. Скоропад В. Ю. Рак тела желудка: сравнительный анализ результатов хирургического и комбинированного лечения / В. Ю. Скоропад, Б. А. Бердов, Г. А. Хичева // *Вопр.онкологии.* – 2004. – Т. 50, № 1. – С. 86–90.
6. Borch K. Changing Pattern of Histological type, location, stage and jntcome of surgicaltreatment of gastric carcinoma / K. Borch, B. Jonsson, E. Tarpila et al. // *Brit J. Surg.* – 2000. Vol. 87. – P. 1522–1530.
7. Hundahi S. A. Surgical treatment variation in a prospective, randomised trial of chemoradiotherapy in gastric cancer:the effect of undertreatment / S. A. Hundahi, J. S. Macdonald, J. Benedetti, T. Fitzsimmons // *Ann. Surg. Oncol.* – 2002. – Vol. 9. – P. 278–286.
8. Miyazono F. Surgical maneuvers enhance molecular detection of circulating tumor ceis during gastric cancer surgery / F. Miyazono, S. Natsugoe, S. Takao et al. // *Ann Surg.* – 2001. – Vol. 233. – № 2. – P. 189–194.
9. Macadam R. Bone marrow micrometastases predict early post-operative recurrence following surgical resection of oesophageal and gastric carcinoma / R. Macadam, A. Sarela, J. Wilson et al. // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2003. – Vol. 29. – P. 450–454.
10. Popiela T. Efficiency of adjuvant immunochemotherapyfollowing curative resection in patients with locally advanced gastric cancer / T. Popiela, J. Kulig, A. Czupryna et al. // *Castric Cancer.* – 2004. – Vol. 7. – P. 240–245.
11. Бердов Б. А. Отдаленные результаты клинического исследования эффективности пред- и интраоперационной лучевой терапии в комбинированном лечении рака желудка / Б. А. Бердов, Ю. С. Мардынский, В. Ю. Скоропад и др. // *Вопросы онкологии.* – 2006. – № 5. – С. 515–520.
12. Скоропад В. Ю. Сравнительный анализ отдаленных результатов комбинированного и хирургического лечения рака желудка / В. Ю. Скоропад, Б. А. Бердов, Ю. С. Мардынский, Л. Н. Титова // *Вопросы онкологии.* – 2007. – № 4. – С. 427–435.
13. Хворостенко М. І. Ретроспективна оцінка прогностичних факторів при комбінованому лікуванні місцевопоширеного раку шлунка / М. І. Хворостенко, М. В. Сембер, Ю. М. Хворостенко, І. М. Кіхтенко // *Український радіологічний журнал.* – 2003. – № 2. – С. 233–234.
14. Fiorica F. The impact of radiotherapy on survival inresectable gastric carcinoma: a meta-analysis ofliterature data / F. Fiorica, F. Cartei, M. Enea et al. // *Cancer Treat Rev.* – 2007. – Vol. 33. – P. 729–740.
15. Zhang X. F. Surgical treatment and prognosis of gastric cancer in 2,613 patients / X. F. Zhang, C. M. Huang, H. S. Lu et al. // *Word J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 10. – P. 3405–3408.
16. Sobin L. H. UICC TNM Classsication of Malignat Tumors : [5 th edn.] / L. H. Sobin, C. H. Wittekind. – New York : John Wiley, 1997.

Рецензенти: **Ковтуненко О. В.**, д.мед.н., професор;
Іванкова В. С., д.мед.н., професор.

© Хворостенко М. І., Хворостенко Ю. М.,
Кіхтенко І. М., Кисліцина В. С.,
Санік В. Й., 2012

Дата надходження статті до редколегії 27.11.2012 р.

ХВОРОСТЕНКО Михайло Іванович – д.мед.н., професор, Дніпропетровська державна медична академія, м. Дніпропетровськ, Україна.

Коло наукових інтересів: медична радіологія, променева терапія.

ХВОРОСТЕНКО Юрій Михайлович – Дніпропетровська державна медична академія, м. Дніпропетровськ, Україна.

Коло наукових інтересів: медична радіологія, променева терапія.

КІХТЕНКО Ігор Миколайович – д.мед.н., професор Дніпропетровської державної медичної академії, м. Дніпропетровськ

Коло наукових інтересів: медична радіологія, променева терапія.

КИСЛІЦИНА Віра Семенівна – к.мед.н, доцент кафедри онкології та мед. радіології, ГУ «Дніпропетровська медичинська академія МЗО України».

Коло наукових інтересів: хіміотерапія злоякісних пухлин.

САНИК Віталій Йосипович – к.мед.н., асистент каф. онкології і мед. радіології, Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». м. Дніпропетровськ, Україна.

Коло наукових інтересів: травматологія, променева діагностика.