

На правах рукописи

ПАХОМЕНКО Константин Валентинович

**ПРЕД-, ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ,
ЛИМФОДИССЕКЦИЯ D2 В ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА**

14.00.19 - лучевая диагностика, лучевая терапия

14.00.14 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Обнинск – 2007

Работа выполнена в отделении лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области Государственного учреждения «Медицинский радиологический научный центр Российской академии медицинских наук».

Научные руководители:

заслуженный деятель науки,
доктор медицинских наук, профессор Бердов Борис Александрович
доктор медицинских наук Скоропад Виталий Юрьевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Гулидов Игорь Александрович
доктор медицинских наук, профессор Черниченко Андрей Вадимович

Ведущая организация – ФГУ «Российский научный центр рентгенрадиологии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Защита диссертации состоится «23» октября 2007 г. в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.011.01 при Государственном учреждении «Медицинский радиологический научный центр Российской академии медицинских наук» (249036, Обнинск, Калужская обл., ул. Королёва, 4).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного учреждения «Медицинский радиологический научный центр Российской академии медицинских наук».

Автореферат разослан 16 августа 2007 года.

Учёный секретарь диссертационного совета

Палыга Г.Ф.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Рак желудка – одна из важнейших и не решенных проблем современной онкологии. Несмотря на устойчивое снижение заболеваемости, рак желудка сохраняет одно из ведущих мест в структуре онкологической патологии населения России: на него приходится 12,7% всех злокачественных новообразований. Рак желудка занимает второе место (16,7%) в структуре смертности от злокачественных новообразований (Чиссов В.И. и др., 2005; Давыдов М.И. и др., 2006). Заболевание характеризуется крайне высокими показателями летальности на 1-м году с момента установления диагноза – 56%. (Давыдов М.И. и др., 2006).

К моменту постановки диагноза наибольшее число больных имеет местно-регионарное распространение опухолевого процесса, доля раннего рака желудка достаточно низка – от 3 до 15%. Поэтому главные силы онкологов направлены на улучшение результатов лечения местно-распространенных форм. Основным методом лечения рака желудка остается хирургический.

Комбинированное лечение проводится менее чем у 20% больных (Чиссов В.И. и др., 2005).

Последние десятилетия ознаменовались значительным прогрессом в технике хирургических вмешательств, ростом их агрессивности, использованием расширенной лимфодиссекции. Несмотря на это, частота развития рецидивов и отдаленных метастазов остается высокой, особенно при наличии и сочетании неблагоприятных прогностических факторов: прорастании опухоли всей стенки желудка, наличии метастазов в регионарные лимфатические узлы, низко- и недифференцированном строении опухоли. Данные клинических исследований, проведенных в конце прошлого и начале нашего века в России и за рубежом, показали, что лучевая терапия в составе комбинированного лечения является хорошо апробированным методом дополнительного воздействия, приводит к существенному снижению частоты развития локо-регионарного рецидива (который является важной проблемой в лечении рака желудка и развивается у 16-85% больных), а также в ряде клинических ситуаций способна улучшить выживаемость больных (Дарьялова С. Л. и др., 2000; Скоропад В.Ю. и др., 2004).

Таким образом, предотвращение развития локо-регионарного рецидива, профилактика интраоперационной диссеминации опухолевых клеток является важнейшей задачей в лечении рака желудка. Наши собственные данные и анализ мирового опыта показывает, что только расширение хирургического пособия не может привести к однозначному улучшению результатов лечения рака желудка, а диссеминация клеток в процессе пересечения лимфатических стволов и увеличение операционной травмы при расширении лимфодиссекции может даже ухудшить результаты лечения (Ikeguchi M. et al., 2000; Pugliese R. et al., 2004; Ikeguchi M. et al., 2005). Поэтому мы, как и многие другие авторы (Дарьялова С. Л. и др., 2000; Скоропад В. Ю. и др. 2001; Привалов А. В. и др., 2006; Kim DY et al., 2006), считаем необходимым и оправданным применение комбинированного лечения рака желудка, включающего наряду с адекватным по объему оперативным вмешательством различные методы лучевой терапии.

Цель исследования:

Разработка и клиническая реализация новых подходов к комбинированному лечению больных раком желудка, включающих предоперационную и интраоперационную лучевую терапию, а также оперативные вмешательства с лимфодиссекцией D2 для улучшения результатов лечения больных.

Задачи исследования:

1. Проанализировать отдаленные результаты рандомизированного исследования эффективности комбинированного лечения рака желудка, включавшего пред-, интраоперационную лучевую терапию (ИОЛТ) и стандартные оперативные вмешательства с лимфодиссекцией в объеме D1.
2. Исследовать реакции смежных органов: почек, позвоночника, спинного мозга, поджелудочной железы на комбинированное воздействие в отдалённые после лечения сроки.
3. Разработать и внедрить в клиническую практику методику лечения больных местно-распространенным раком желудка, включающую в себя интенсивное предоперационное, интраоперационное облучение ложа опухоли и зон регионарного

метастазирования, а также лимфодиссекцию D2 и расширенно-комбинированные оперативные вмешательства.

4. Изучить совместимость предоперационного облучения и ИОЛТ с расширенными и расширенно-комбинированными оперативными вмешательствами по критерию частоты послеоперационных осложнений, летальности и реакций смежных органов в раннем послеоперационном периоде.

5. Изучить эффективность комбинированного лечения с предоперационной лучевой терапией, ИОЛТ, расширенными и расширенно-комбинированными оперативными вмешательствами у больных местно-распространенным раком желудка по критерию медианы выживаемости и 1-3-летней выживаемости.

Научная новизна:

Научная новизна исследования заключается в дальнейшей разработке нового направления в радионкологии, базирующегося на применении высоких однократных доз ионизирующего излучения во время оперативного вмешательства в сочетании с предоперационным фракционированным облучением, расширенными и расширенно-комбинированными оперативными вмешательствами, включающими в себя лимфодиссекцию в объеме D2 для решения актуальной проблемы – улучшения результатов лечения больных раком желудка. Впервые с использованием факторного анализа изучены отдаленные (5-летняя выживаемость, медиана выживаемости) результаты эффективности ИОЛТ, полученные в рамках рандомизированного исследования. Впервые в отдаленные после комбинированного лечения сроки изучено структурное и функциональное состояние ряда органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Практическая значимость:

Разработка и создание технического и методического обеспечения ИОЛТ на ускорителях электронов дает возможность рекомендовать её для практического применения в ведущих онкорádiологических центрах, а также других специализированных лечебных учреждениях. Изучение совместимости интенсивной лучевой терапии с комбинированными и расширенно-комбинированными оперативными вмешательствами позволяет обосновать использование предоперационной и интраоперационной

лучевой терапии для улучшения результатов лечения больных местнораспространенным раком желудка. Разработанный метод лечения может быть реализован в короткие сроки – 9-11 дней, что дает выраженный экономический эффект.

Реализация и внедрение результатов работы:

Результаты работы внедрены в отделах комбинированных методов лечения и лучевой терапии Государственного учреждения Медицинский радиологический научный центр Российской академии медицинских наук.

Публикации:

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, включая 3 статьи в ведущих профильных отечественных журналах («Вопросы онкологии», «Практическая онкология») и главу в книге «Практическая онкология: избранные лекции».

Основные разделы работы доложены в виде 5 сообщений и обсуждены на: III всероссийской конференции молодых ученых (Москва, 13-14 сентября 2001 г.) и на Российской научно-практической конференции «Новые диагностические и лечебные технологии в онкологии» (Томск, 11-12 сентября 2003 г.).

Апробация работы:

Диссертация апробирована на научно-практической конференции клинического радиологического научного сектора ГУ МРНЦ РАМН 03.05.2007 г. (протокол № 4)

Объём и структура диссертации:

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, обсуждения, выводов и указателя литературы. Работа изложена на 151 страницах формата А4, иллюстрирована 17 таблицами и 18 рисунками. Список литературы содержит 182 наименования источников, в том числе 66 отечественных и 116 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы

Настоящее исследование основано на результатах комбинированного и хирургического лечения больных раком желудка, проведенного в период с 1993 по 2002 год, и включает в себя результаты обследования, лечения и динамического наблюдения за 107 больными. Критериями включения в исследование являлись: гистологическое подтверждение рака желудка; отсутствие по данным клинического обследования отдаленных метастазов; отсутствие противопоказаний для проведения лучевой терапии (декомпенсированный стеноз привратника, резко выраженная кахексия и анемия) и хирургического вмешательства (тяжелая сопутствующая патология в остром периоде или в стадии декомпенсации).

В рамках рандомизированного исследования (1994-1998 гг.) 80 больных, соответствовавших критериям включения, были разделены на 2 группы: первую – 42 больных (комбинированное лечение) и вторую – 38 больных (хирургическое лечение).

С учетом результатов, полученных в рамках рандомизированного исследования и в связи с изменившимися стандартами хирургического лечения с целью изучения совместимости расширенной лимфодиссекции с предоперационной и интраоперационной лучевой терапией, с 2000 по 2002 гг. было проведено исследование в рамках 2 фазы; включено 27 больных.

В период с 1994 по 1998 г. (рандомизированное исследование) все больные, включенные в группу комбинированного лечения, получили терапию по единой методике. Суммарная очаговая доза 27 Гр подводилась за 11 дней, включая два выходных после первого и перед последним сеансами облучения. Все фракции подводили за 2 сеанса с интервалом 4-5 ч. Интервал от окончания лучевой терапии до операции составлял от 1 до 3 дней. Радикальное хирургическое лечение сопровождалось лимфодиссекцией D1+№7. Доза ИОЛТ во всех случаях составила 20 Гр, энергия пучка ускоренных электронов – 8-12 МэВ; размеры поля облучения варьировали от 6 до 10 см. В контрольной группе было выполнено радикальное хирургическое лечение в том же объеме.

Средний возраст больных в основной группе составил 55 лет, в контрольной – 56 и варьировал от 27 до 79 лет. Среди больных обеих

групп преобладали мужчины. Наиболее часто опухоль располагалась в средней и нижней третях желудка. Среди гистологических форм рака желудка в обеих группах преобладала низкодифференцированная аденокарцинома; перстневидно-клеточный рак у больных первой группы встречался в два раза чаще (33%), чем в контрольной (16%). Статистически достоверных различий в зависимости от глубины инвазии опухолью стенки желудка и частоте регионарного лимфогенного метастазирования не было, хотя в первой группе прорастание всей толщи стенки (Т3) было подтверждено у 50%, во второй – у 39%, и метастатическое поражение лимфатических узлов (N+) наблюдалось несколько чаще в основной группе (43% и 34%, соответственно).

Таким образом, исследуемые группы не различались по полу, возрасту, локализации и гистологическому строению опухоли и наиболее важным прогностическим факторам.

В 2000-2002 гг. в исследование было включено 27 больных. Мужчин было 12, женщин – 15; возраст больных колебался от 32 лет до 71 года, составив в среднем 55 лет. Преобладающей локализацией опухоли был дистальный отдел желудка (13 больных), далее идут – проксимальный отдел (6), тело желудка (5), в 3 случаях опухоль тотально поражала желудок. Предоперационная лучевая терапия подводилась интенсивно-концентрированным курсом до СОД 20 Гр за пять дней. Интервал до оперативного вмешательства составлял 3-5 дней. Радикальная операция сопровождалась лимфодиссекцией в объёме D2. Методика ИОЛТ была прежней. Компьютерное моделирование суммарного дозного распределения пред- и интраоперационной лучевой терапии показало, что мишень – ложе опухоли и регионарные лимфатические коллекторы – входит в 50-70% изодозу предоперационного и в 90% изодозу интраоперационного облучения. На критические структуры, почки и спинной мозг, приходились минимальные суммарные дозы излучения (5-15%).

Техника комбинированного лечения больных раком желудка с применением лимфодиссекции в объёме D2 и ИОЛТ

С целью клинического использования интраоперационной лучевой терапии в ГУ МРНЦ РАМН был построен и оснащен специализированный блок, включающий в себя операционную, комнату управления ускорителем и дистанционного наблюдения за

больным, а также каньона ускорителя электронов. Больного укладывали на транспортировочное устройство, закрепленное на операционном столе. Первый этап комбинированного лечения – мобилизация желудка, удаление препарата и лимфодиссекция в объёме D2. Спленэктомия и резекцию хвоста поджелудочной железы по принципиальным соображениям не выполняли (техника Магуама). Вторым этапом выполняли интраоперационную лучевую терапию. На устройство транспортировки больного фиксировался аппликатор и формировалось поле ИОЛТ, границами которого являлись расположенные забрюшинно ткани от начала собственной печеночной артерии слева до дистальной части селезёночной артерии справа, от паракардиальной клетчатки сверху до средней трети тела поджелудочной железы внизу. У абсолютного большинства больных диаметр аппликатора был 8 см (рис.1). Больного транспортировали в каньон ускорителя электронов для проведения ИОЛТ. Весь процесс контролировался с помощью видеокамеры и аппаратуры наблюдения (ЭКГ, пульс) из комнаты дистанционного контроля. Доза ИОЛТ во всех случаях составляла 20 Гр, энергия пучка ускоренных электронов – 8-12 МэВ; размеры поля облучения варьировали от 6 до 10 см.

После возвращения больного в операционную выполняли заключительный пластический этап оперативного лечения.

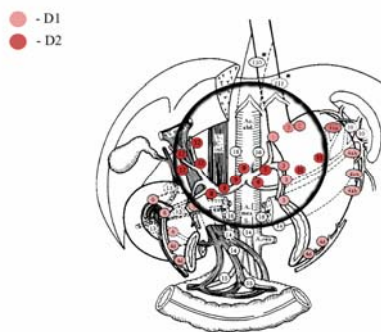


Рисунок 1. Удаляемые лимфатические узлы и поле ИОЛТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Отдалённые результаты рандомизированного исследования (1994-1998 гг.)

Медиана наблюдения за больными составила не менее 5 лет, максимальный срок – более 10 лет, что позволяет говорить об истинных 5-летних результатах лечения. Общая выживаемость в первой группе составила 55%, скорректированная – 62%; во второй группе аналогичные показатели составили 50% и 53%, соответственно. Различия, как в первом, так и во втором случае статистически не достоверны. Тем не менее, как по критерию 5-летней выживаемости, так и медианы выживаемости, комбинированное лечение имело некоторые преимущества по сравнению с хирургическим. Этот факт явился основанием для проведения факторного анализа с целью определения групп больных, у которых преимущества комбинированного лечения могли бы быть достоверными.

У 4 больных, по 2 больных в каждой из групп, были выявлены локальные рецидивы – в зоне пищеводно-кишечного анастомоза либо культы желудка. Во всех случаях они сочетались с отдаленными метастазами, а у больных второй группы и с регионарным рецидивом. Рецидив в области ложа опухоли имел место у одного больного первой группы (в сочетании с отдаленными метастазами) и у пяти больных второй группы (в сочетании с отдаленными метастазами – 2, в сочетании с местным рецидивом и отдаленными метастазами – 2, изолированный – 1). Таким образом, частота развития местных рецидивов и отдаленных метастазов в обеих группах была одинаковой, однако в группе комбинированного лечения они развивались в более поздние сроки, а регионарный рецидив развивался существенно реже ($p=0,07$). Продолжительность жизни больных при развитии рецидивов в группе комбинированного лечения была статистически достоверно больше (35 и 15 мес., $p=0,04$).

Факторный анализ отдаленных результатов лечения показал, что комбинированный метод с пред- и интраоперационной лучевой терапией имел значительные преимущества перед хирургическим в тех случаях, когда опухоль прорастала все слои стенки желудка (T3) (55% и 29%) (рис.2)

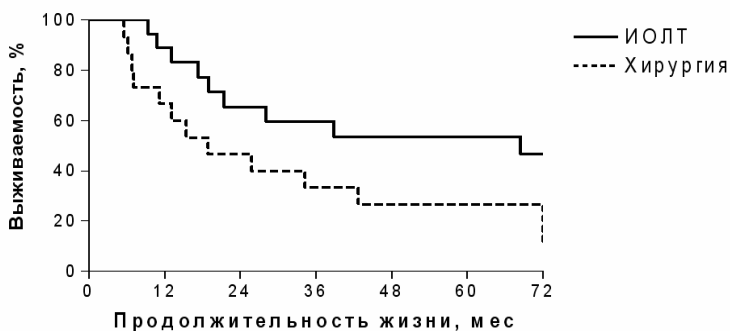


Рисунок 2. Сравнительная эффективность комбинированного и хирургического лечения при прорастании всех слоёв стенки желудка (Т3).

Сходная картина наблюдалась и в тех случаях, когда вне зависимости от глубины прорастания первичной опухоли, имелись морфологически подтвержденные метастазы в регионарные лимфатические узлы (N1-3). Использование комбинированного лечения по сравнению с хирургическим способствовало увеличению показателя 5-летней выживаемости в два раза (49 и 23%), а медианы выживаемости – более чем в три раза (51 и 15 мес.) (рис.3).

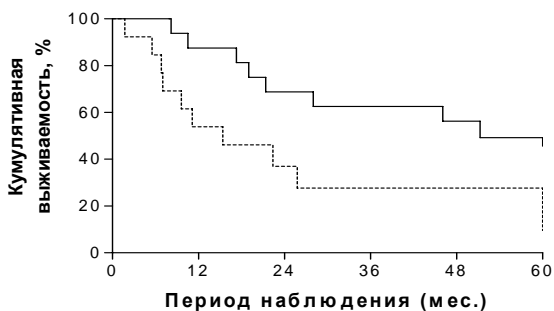


Рисунок 3. Сравнительная эффективность комбинированного и хирургического лечения у больных с метастазами в лимфатические узлы (N1-3).

При анализе эффективности комбинированного и хирургического лечения в зависимости от степени дифференцировки

опухоли мы не выявили различий в отдалённых результатах в тех случаях, когда опухоль имела строение высоко- и умеренно-дифференцированной аденокарциномы. При лечении же рака желудка низко- и недифференцированного строения, различия в выживаемости достигали статистической достоверности: 5-летняя выживаемость составляла 60% при комбинированном и 35% при хирургическом лечении ($p=0,05$) (рис.4).

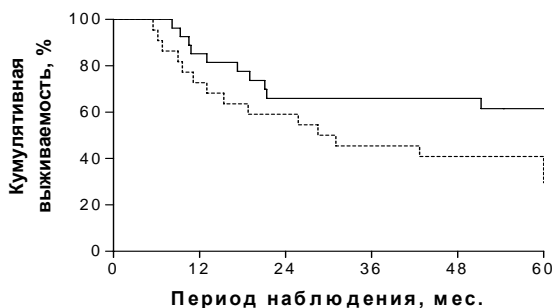


Рисунок 4. Выживаемость больных низко- и недифференцированным раком после комбинированного и хирургического лечения.

По данным литературы неэффективность лечения рака желудка связана с рядом основных прогностически неблагоприятных факторов: прорастание всей толщи стенки желудка, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, низкодифференцированная аденокарцинома и перстневидноклеточный рак, большие размеры (5 см и более) опухоли, субциркулярное, циркулярное и тотальное поражение желудка.

С целью объективизации показаний к адъювантной лучевой терапии нами были проанализированы клинико-морфологические характеристики больных, умерших от прогрессирования рака желудка в течение первых двух лет после проведения лечения в обеих группах. Анализ показал, что у всех 13 больных имело место сочетание всех вышеперечисленных неблагоприятных факторов.

Анализ отдаленных результатов исследования выявил, что комбинированное лечение рака желудка с пред- и интраоперационной

лучевой терапией эффективно; 1) при дифференцированных формах опухолей (G1-G2) в стадии T2N1-2, T3N0-1; 2) когда опухоль имеет строение низкодифференцированного G3 и перстневидно-клеточного рака T2N0-1; 3) в случае прорастания опухолью задней стенки желудка с инвазией в поджелудочную железу и забрюшинные мягкие ткани. У больных с такой клинико-морфологической характеристикой комбинированная терапия по сравнению с хирургическим лечением приводит к статистически достоверному увеличению показателя 5-летней выживаемости и медианы выживаемости.

Применение агрессивных методов лечения требует изучения их влияния на структуру и функцию жизненно важных органов, попадающих в зону их воздействия. При сравнении комбинированного и хирургического лечения в отдалённый период мы выявили сходную картину, как функциональных нарушений, так и структурных изменений поджелудочной железы и почек. Достоверных различий между группами сравнения отмечено не было. Мы не выявили ни одного случая структурных изменений в грудном и поясничном отделах позвоночника и развития неврологической симптоматики.

Полученные результаты мы связываем с применением оригинальных технических средств, строгим соблюдением методики и техники выполнения всех компонентов комбинированного лечения, включая интраоперационную лучевую терапию, с применением доз лучевого воздействия, не превышающих толерантность здоровых тканей.

Непосредственные и отдаленные результаты 2 фазы клинического исследования

С учётом полученных в рандомизированном исследовании результатов и изменившихся стандартов хирургического лечения рака желудка, нами было проведено исследование с целью изучения совместимости и целесообразности сочетания предоперационного и интраоперационного облучения и лимфодиссекции D2. В исследование было включено 27 человек; 13 больным выполнена гастрэктомия, 12 – дистальная субтотальная резекция. В 10 случаях оперативные вмешательства имели комбинированный характер, преобладала спленэктомия. Все вмешательства сопровождались лимфодиссекцией в объёме D2. Весь курс лечения, включая пред-,

интраоперационную лучевую терапию и операцию, занимал 9-10 дней.

В послеоперационном периоде умер 1 больной. Осложнения после проведенного лечения развились у 4 больных. Обращает на себя внимание отсутствие в исследуемой группе острого панкреатита и панкреонекроза, связанного с расширением объема оперативного вмешательства, а также несостоятельности швов анастомозов. Профилактическое действие лучевой терапии наблюдали и в непосредственных результатах рандомизированного исследования.

Отсутствие специфических осложнений лечения со стороны смежных органов при совпадении, задачи и зоны воздействия расширенного оперативного вмешательства и лучевой терапия подтолкнуло к более тщательной оценке изменений в биохимических показателях крови для выявления клинически не проявившихся изменений в соматическом статусе больного.

Таблица 1

Динамика изменения показателей АСТ в биохимическом анализе крови

Сравниваемые группы	Периоды лечения		
	До лечения	1-2 сутки после лечения	6-7 сутки после лечения
	Среднее значение (медиана)		
Группа комбинированного лечения D2	19,15 (18)	60 (48,5)	34,31 (32)
Группа комбинированного лечения D1	15,1 (16)	25 (22)	53,11 (35)
p	p=0,118	p<0,046	p=0,076

В первой фазе послеоперационного периода сравнение биохимических показателей крови выявило резкое повышение уровней трансаминаз в группе с расширенным оперативным вмешательством, вплоть до достоверных различий результатов по аспартатаминотрансферазе (АСТ) (таблица 1). Мы связываем такие результаты с непосредственным расширением оперативного пособия. Выполнение лимфодиссекции достоверно утяжеляет операционную

травму за счет увеличения объема повреждаемой ткани, что и отражается в росте средних значений трансаминаз. В то же время к 6-7 суткам отмечалась нормализация этих значений. Полученные данные говорят о тенденции к нормализации гомеостаза. Ответные биохимические процессы начинают терять свою интенсивность, что говорит о преодолении последствий операционной травмы.

Таблица 2

Динамика изменений общего билирубина в биохимическом анализе крови

Сравниваемые группы	Периоды лечения		
	До лечения	1-2 сутки после лечения	6-7 сутки после лечения
	Среднее значение (медиана)		
Группа комбинированного лечения D2	10,89 (9,5)	25 (11)	9,19 (8,5)
Группа комбинированного лечения D1	10,17 (10,2)	8,02 (5)	7,84 (8,3)
p	p=0,712	p=0,174	p=0,465

Интересной представляется и динамика изменения общего билирубина. Обычно в первые дни после операции этот показатель несколько снижается за счет угнетения функции пищеварения, что мы и наблюдали в группе ограниченной лимфодиссекции. Однако в группе с расширенным оперативным вмешательством средние цифры уровня общего билирубина в крови в два раза превысили дооперационный уровень и вышли за верхнюю границу нормы (таблица 2). По-видимому, лимфодиссекция вдоль общей печеночной артерии и печеночно-двенадцатиперстной связки приводит к частичной травматизации симпатических нервных волокон, идущих вдоль этих сосудов от чревного ствола. Селективная денервации печеночно-двенадцатиперстной связки и выражается в умеренном транзиторном повышении уровня общего билирубина в периферической крови за счет дискоординации образования и пассажа желчи.

При анализе биохимических показателей крови уровень мочевины и креатинина в крови существенно не меняются в процессе проводимого лечения.

Результаты исследования убедительно показали совместимость интенсивных методик лучевой терапии (пред- и интраоперационной) с любыми по объему оперативными вмешательствами, включая расширенные и расширенно-комбинированные, по критерию непосредственных результатов.

Сроки наблюдения за больными этой группы достигли 56 мес., медиана составила 29 мес. От прогрессирования заболевания умерли 4 больных через 8-17 мес. после операции. Анализ этой группы больных показал, что во всех случаях имело место тотальное поражение желудка, проращение опухолью всей стенки органа (T3), метастазы в регионарные лимфатические узлы (N+), опухоли имели строение низкодифференцированного и недифференцированного рака. Рассчитанная по методу Kaplan-Meier выживаемость составила: 1-летняя – 90±6%, 2-летняя – 75±9%, 3-летняя – 75±9%. Во всех случаях прогрессирование опухолевого процесса проявлялось развитием канцероматоза брюшины, ни в одном случае не было выявлено развития локо-регионарного рецидива.

ВЫВОДЫ

1. Разработан и апробирован в клинике новый высокотехнологичный метод комбинированного лечения местно-распространенного рака желудка, включающий пред- и интраоперационное облучение, радикальное оперативное вмешательство с лимфодиссекцией в объеме D2.

2. Предоперационная лучевая терапия в СОД 20 Гр и интраоперационная лучевая терапия в разовой дозе 20 Гр совместимы со всеми видами оперативных вмешательств на желудке, включая лимфодиссекцию в объеме D2 и расширенно-комбинированные операции; не увеличивают число послеоперационных осложнений (14,8%) и летальность (3,7%); снижают частоту развития острого панкреатита.

3. Предоперационная и интраоперационная лучевая терапия, особенно в сочетании с лимфодиссекцией D2 и расширенно-комбинированными оперативными вмешательствами, является

эффективным методом достижения локо-регионарного контроля; в исследуемой группе из 27 человек не выявлено ни одного локо-регионарного рецидива.

4. Предоперационная и интраоперационная лучевая терапия не влияют на структуру и количество изменений в органах непосредственно попадающих в поле облучения и не приводят к развитию осложнений в отдаленные сроки.

5. Комбинированное лечение рака желудка с пред- и интраоперационной лучевой терапией по сравнению с хирургическим лечением приводит к статистически достоверному увеличению показателя 5-летней выживаемости и медианы выживаемости ($P=0,04-0,05$) у больных в стадии Т3-4 (55% и 29%), при метастатическом поражении лимфатических узлов (49 и 23%), а также в тех случаях, когда опухоль имеет строение низко- и недифференцированного рака (60% и 35%).

6. Предложенная методика комбинированного лечения не показана при сочетании следующих прогностических неблагоприятных факторов: тотальном поражении желудка, с низкодифференцированной формой опухоли и прорастанием серозной оболочки, а также при 4 стадии опухолевого процесса.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пахоменко К.В., Скоропад В.Ю. Опыт использования интраоперационной лучевой терапии у больных раком желудка в МРНЦ РАМН //Материалы III Всероссийской конференции молодых ученых. - Москва, 13-14 сентября 2001 г. - С.41.

2. Пахоменко К.В., Скоропад В.Ю. Организационные, методологические и технические аспекты использования интраоперационной лучевой терапии //Материалы III Всероссийской конференции молодых ученых. - Москва, 13-14 сентября 2001 г. - С.46-47.

3. Бердов Б.А., Скоропад В.Ю., Пахоменко К.В., Хичева Г.А. Комбинированное лечение рака желудка с предоперационным и интраоперационным облучением //Практическая онкология. - 2001.- N 3(7). - С. 35-44.

4. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Мардынский Ю.С., Титова Л.Н., Пахоменко К.В. Результаты клинического исследования эффективности интраоперационной лучевой терапии в комбинированном лечении рака желудка //Вопросы онкологии. - 2001.- N 5. - С.636-639.

5. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Мардынский Ю.С., Титова Л.Н., Пахоменко К.В. Использование расширенной лимфодиссекции в комбинации с пред- и интраоперационной лучевой терапией при лечении местно-распространенного рака желудка //Материалы Российской научно-практической конференции «Новые диагностические и лечебные технологии в онкологии».- Томск, 11-12 сентября 2003 г. - С.205.

6. Бердов Б.А., Скоропад В.Ю., Пахоменко К.В., Хичева Г.А. Комбинированное лечение рака желудка с предоперационным и интраоперационным облучением. Практическая онкология: избранные лекции //Под ред. С.А. Тюляндина и В.М. Моисеенко. - С.-Петербург, 2004.- С.484-499.

7. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Мардынский Ю.С., Титова Л.Н., Пахоменко К.В. Пред- и интраоперационная лучевая терапия в сочетании с расширенной лимфодиссекцией при лечении местно-распространенного рака желудка: результаты 2 фазы клинического исследования //Вопросы онкологии.- 2004.- N 5. - С.585-589.