

На правах рукописи

ПЕТЕЛИН ГРИГОРИЙ ИВАНОВИЧ

**ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ
НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ 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 на кафедре лучевой диагностики и лучевой терапии ГОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет ФА по здравоохранению и социальному развитию» (г. Архангельск) и в отделении лучевой терапии ГУЗ «Архангельский областной онкологический диспансер»

Научные руководители:

доктор медицинских наук
Вальков Михаил Юрьевич

доктор медицинских наук,
заслуженный деятель науки РФ,
профессор Бердов Борис Александрович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
Гулидов Игорь Александрович

доктор медицинских наук, профессор
Вашакмадзе Леван Арчилович

Ведущая организация:

Федеральное государственное учреждение
«Российский рентгенорадиологический
научный центр Росздрава»

Защита состоится 22 мая 2007 г. в 11.00 час. на заседании диссертационного совета Д 001.011.01 при Государственном учреждении «Медицинский радиологический научный центр РАМН» по адресу: 249036, Калужская обл., гор. Обнинск, ул. Королёва, 4).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГУ МРНЦ РАМН.

Автореферат разослан 5 апреля 2007 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Палыга Г.Ф.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Злокачественные новообразования желудка в 2004 г. были диагностированы в популяции России с частотой 31,0 на 100 тыс. населения. Еще несколько лет назад рак желудка (РЖ) занимал ведущее место по заболеваемости среди злокачественных новообразований. Так, в 2003 г. последняя составила 34,8 на 100 тыс. населения, что на 10,9% больше, чем сегодня, причем эта динамика обусловлена снижением заболеваемости во всех возрастных группах населения. Риск РЖ возрастает пропорционально возрасту, причем в 64% всех случаев заболевания возникают у больных старше 60 лет (Чиссов В.И., 2004).

Смертность от РЖ в 2004 г. в России составила 27,8 на 100 тыс., в Архангельской области – 32,9 на 100 тысяч населения, что также выше общероссийских показателей (Чиссов В.И., 2005). В первую очередь это связано с удручающим состоянием ранней диагностики, высоким уровнем первичной запущенности РЖ.

I-II стадии опухолевого процесса наблюдались у 17,9%, III стадия - у 32,0% и IV стадия - у 41,7% больных среди впервые выявленных с данной патологией (Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2004). Поэтому считающееся единственно радикальным хирургическое лечение применяют примерно трети больных с установленным диагнозом РЖ, в 2004 г. – 32% (Чиссов В.И., Старинский В.В., 2005), а частота неоперабельных местно-распространенных опухолей без видимых отдаленных метастазов варьирует от 8 до 31% (Тарасов В.А., 2001; Харитонов Ю.Н., 2002).

До настоящего времени не существует единого стандарта в лечении этих больных. Основным методом паллиативного лечения этой группы пациентов является химиотерапия, которая, как показано в некоторых публикациях, увеличивает продолжительность жизни до 10-11 мес., однако сопровождается рядом серьезных побочных эффектов (Тюляндин С.А., 2003).

Большинство исследователей не разграничивает локально распространенный и метастатический неоперабельный РЖ. Однако согласно некоторым данным, далеко не все больные местно-распространенным РЖ погибают от отдаленных метастазов: у 20-50% смерть наступает в результате локального (включая перитонеальное распространение) прогрессирования опухоли (Gunderson L. et al., 1982; Landry J. et al., 1987). В этой связи целесообразно усиление локального воздействия на опухоль, и самой эффективной из таких мер остается лучевая терапия (ЛТ). Неоперабельные местно-распространенные опухоли желудка всегда фиксированы, а поздние повреждения органов брюшной полости могут возникнуть у облученных больных значительно позднее 7-12 мес. жизни, на которые они могут рассчитывать при химиотерапии либо симптоматическом лечении.

Это послужило стимулом для нашего исследования, перед которым была поставлена **цель** повышения эффективности паллиативного лечения больных

локально распространенными неоперабельными формами РЖ путем использования различных схем облучения до радикальной дозы.

Задачи были сформулированы следующим образом:

1. Провести анализ непосредственной клинической эффективности ЛТ до радикальной дозы у больных местно-распространенным неоперабельным РЖ.
2. Проанализировать в сравнительном контексте показатели ближайшей и отдаленной выживаемости больных хирургически верифицированным местно-распространенным нерезектабельным РЖ, получавших различную по дозе и последовательности сочетания с диагностической лапаротомией ЛТ.
3. Оценить роль ЛТ в радикальной дозе при лечении больных РЖ, неоперабельных в связи с выраженной сопутствующей патологией в сравнительном контексте с таковыми, получавшими симптоматическое лечение.
4. Выделить основные факторы прогноза выживаемости больных местно-распространенным РЖ при ЛТ.
5. Оценить частоту и степень тяжести побочных эффектов облучения в радикальной дозе у больных неоперабельным РЖ.

Положения, выносимые на защиту:

1. ЛТ до условно радикальной дозы приводит к достоверному увеличению выживаемости больных местно-распространенным неоперабельным РЖ сравнительно с таковыми, не получавшими облучения, либо получившими ЛТ в редуцированной дозе.
2. Использование ЛТ в лечении больных местно-распространенным РЖ, отказавшихся от операции, либо неоперабельных вследствие выраженной сопутствующей патологии, целесообразно, поскольку сопровождается достоверным приростом их выживаемости.
3. ЛТ до условно радикальной дозы при неоперабельном РЖ не сопровождается тяжелыми ранними и поздними побочными эффектами, ухудшающими состояние больных.

Новизна исследования. В лечении больных были использованы нетрадиционные методики фракционирования дозы в предоперационном периоде, суммарная доза облучения на 10-15% превышает стандартно рекомендуемую для паллиативного лечения. Впервые сравнительному анализу подвергнуты две лечебно-диагностические последовательности радикальной ЛТ: пробная лапаротомия + радикальная ЛТ и ЛТ + пробная лапаротомия + ЛТ, установлена роль *предоперационного* облучения у неоперабельных больных раком желудка, заключающаяся в «защитном» действии, предупреждении интраоперационной диссеминации опухоли при пробном хирургическом вмешательстве, что благоприятно отражается на показателях выживаемости больных. Установлено, что ЛТ у больных местно-распространенным раком желудка, которым невозможно провести комбинированное лечение, включающее операцию, при условии подведения радикальных доз облучения способствует значительному продлению их жизни. При анализе частоты и тяжести побочных эффектов ЛТ доказано, что

радикальный ее вариант редко сопровождается ухудшением качества жизни и крайне редко приводит к смертельным осложнениям.

Практическая значимость. Разработан экономически малозатратный и эффективный клинически метод паллиативного лечения местнораспространенного неоперабельного РЖ, заключающийся в предоперационном облучении посредством ускоренного фракционирования дозы и облучения в режиме традиционного фракционирования до радикальной дозы в послеоперационном периоде. Применение указанного метода в лечении 27 больных позволило добиться улучшения показателей 1-, 2- и 3-летней выживаемости, сравнительно с вариантом радикального облучения после пробной либо паллиативной операции, и достоверного улучшения выживаемости сравнительно со схемами паллиативного лечения, предусматривающими сниженную дозу ЛТ, либо не предусматривающими таковой при отсутствии негативных побочных эффектов. Такая схема особенно эффективна в случае выхода опухоли за пределы желудочной стенки (T4) и выраженной регионарной диссеминации (N2) опухоли. Показано, что при распространенных опухолях желудка, благодаря фиксации опухоли, ее облучение возможно при *любой* локализации. При соблюдении тактики сокращения полей предложенные методики радикального облучения не приводят к серьезным, в том числе летальным последствиям.

Внедрение в практику. Использование предлагаемых методик лечения возможно в учреждениях онкологического профиля, располагающих аппаратурой для дистанционной ЛТ. Эти методики применяются в качестве стандартных в клинике Архангельского областного клинического онкологического диспансера (АОКОД). По итогам работы планируется издание методических рекомендаций, данные исследования планируется использовать в качестве фрагмента монографии. Материалы исследования используются в учебном процессе на кафедрах лучевой диагностики и лучевой терапии, клинической онкологии Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск) для преподавания студентам лечебного, педиатрического, стоматологического и медико-профилактического факультетов, а также преподаются врачам, обучающимся на факультете повышения квалификации.

Апробация работы. Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании проблемной комиссии по клинической онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики Северного государственного медицинского университета 23 марта 2006 г.

Основные ее положения доложены:

- на пленуме правления Всероссийского научного медицинского общества онкологов “Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей” (г. Ростов-на-Дону, 1999);
- на 1-м Российском научном форуме «Радиология-2000» (г. Москва, 2000);
- на VII Всероссийском съезде онкологов (Казань, 2000);
- на VIII Всероссийском съезде рентгенологов и радиологов (Москва, 2001);

- на Невском радиологическом форуме (г. Санкт-Петербург, 2003, 2005);
- на 62 научной сессии Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск, 2005);
- на 4 съезде онкологов СНГ (г. Баку, Азербайджан, 2006);
- на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные аспекты жизнедеятельности человека на Севере» (г. Архангельск, 2006).

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, 3 из них являются статьями в научном издании, рецензируемом ВАК МОиН РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, заключения с выводами, практических рекомендаций. Работа изложена на 127 страницах текста компьютерной верстки (Times new roman 12 pt, 1,7), включает 43 таблицы и 14 рисунков. Библиографический указатель содержит ссылки на работы 68 отечественных и 72 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В исследование включены больные местно-распространенным нерезектабельным РЖ в количестве 251, которым в период с 1994 по 2004 год проведено лечение в условиях абдоминального и радиологического отделений Архангельского областного клинического онкологического диспансера.

Общими критериями включения были:

- возраст больных в диапазоне 30-80 лет;
- общее состояние не менее 70 по шкале Карновского;
- отсутствие отдаленных метастазов;
- отсутствие выраженной соматической патологии;
- отсутствие анамнеза специального лечения по поводу злокачественных опухолей.

В соответствии с тактикой лечения пациенты распределены в группы:

1. Группа больных, получивших только паллиативное хирургическое лечение или подвергшихся диагностической лапаротомии, которые не получали ЛТ (ДО) – 41 больной;
2. Группа больных, которым после пробной или паллиативной операции без удаления опухоли проведена ЛТ до радикальной дозы (ДО+ЛТ) – 19 пациентов;
3. Группа больных, которым проведен предоперационный курс ЛТ в режиме ускоренного фракционирования по 2,5 Гр дважды в день ежедневно в течение пяти дней до СД=25 Гр, а затем - пробная или паллиативная операция без удаления опухоли (ЛТ+ДО) – 19 пациентов;

4. Группа больных, которым проведен аналогичный с группой ЛТ+ДО предоперационный курс ЛТ, проведена паллиативная или пробная лапаротомия и затем продолжена ЛТ в режиме традиционного фракционирования дозы до условно радикальной (50-70 иГр) суммарной дозы (ЛТ+ДО+ЛТ) – 27 больных.
5. Группа больных, которым по различным причинам хирургическое лечение не планировалось, получивших ЛТ до радикальной (50-70 иГр) дозы (ЛТ) – 115 больных.
6. Группа больных, которым проводилось только симптоматическое лечение (СЛ) – 30 пациентов.

Видно, что в первых четырех группах больных нерезектабельность опухоли была подтверждена лапаротомией, при которой выявлялось местное распространение опухоли на соседние органы и структуры и отсутствие отдаленных метастазов. Группы СЛ и ЛТ представлены больными, которые по причине выраженной сопутствующей патологии либо вследствие отказа не подвергались оперативному вмешательству. Набор в группы не был рандомизированным, поэтому проанализировано распределение больных по основным критериям прогноза.

Распределение больных по полу во всех группах было практически одинаковым, соотношение мужчин и женщин приблизительно 2:1. При анализе структуры распределения больных по возрасту обнаружено, что в первых 4 группах преобладали больные в возрасте от 60 до 69 лет. В группах ЛТ и СЛ обнаружено явное преобладание больных, которым за 70 лет. Различий в распределении по возрасту между этими группами не обнаружено. Средний возраст больных в группах с хирургически верифицированным местнораспространенным неоперабельным РЖ составил 61,3 года (достоверных различий не обнаружено), а в группах ЛТ и СЛ – 67,3 года.

В группах ДО и ДО+ЛТ, где лечение начиналось с пробной/паллиативной операции, у большинства больных опухоль была локализована в антральном отделе – соответственно 48,8% и 47,6%. Опухоль чаще локализовалась в средней трети тела желудка у больных групп ЛТ+ДО (52,6%) и СЛ (63,3%); в верхней трети тела желудка и кардии - у больных групп ЛТ+ДО+ЛТ (59,2%) и ЛТ (56,5%).

Морфологическое подтверждение диагноза злокачественной опухоли было получено у всех больных. Различные по степени дифференцировки морфологические варианты аденокарциномы, недифференцированные опухоли и другие формы рака с различной частотой встречались во всех группах. При этом аденокарцинома различной дифференцировки и без таковой была преобладающим гистологическим типом, ею были представлены более 2/3 наших наблюдений. Недифференцированный рак был выявлен у 33% больных. Статистически достоверных различий в распределении по морфологической структуре опухоли не выявлено.

Главным критерием прогноза выживаемости больных РЖ, по общему мнению, является стадия опухоли. В нашем исследовании мы пользовались классификацией международного противоракового союза TNM версии 2002 года (табл. 1).

Таблица 1. Распределение больных неоперабельным РЖ по стадиям

Стадия	Методы лечения												Всего		
	ДО		ДО+ЛТ		ЛТ+ДО		ЛТ+ДО+ЛТ		ЛТ		СЛ				
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
IВ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	8	1	3	10	4
II	0	0	0	0	0	0	0	0	0	67	56	23	77	90	35
III	1	2	0	0	1	5	2	8	31	26	3	10	38	15	
IIIВ	7	17	11	58	9	47	9	33	4	3	1	3	41	16	
IV	33	81	8	42	9	47	16	59	8	7	2	7	76	30	
Итого	41	100	19	100	19	100	27	100	119	100	30	100	255	100	

В первых четырех группах исследования распространенность РЖ подтверждена результатами пробного либо паллиативного хирургического вмешательства и всегда была отнесена к 4, 3, либо 3В стадии. При этом доля больных с 4 стадией ($T_4N_{1-2}M_0$) варьировала от 42,1% в группе ДО+ЛТ до 80,5% в группе ДО, а регионарная распространенность была оценена как N_2 у 52,6-87,8% больных в группах ЛТ+ДО и ДО, соответственно. В группах ЛТ и СЛ распространенность была оценена неинвазивными либо малоинвазивными методами, которых чаще всего бывает недостаточно для точной ее оценки. По этой причине большинство в этих группах (56,3% в группе ЛТ и 76,7% в группе СЛ) составили пациенты с 2 стадией РЖ – $T_3N_xM_0$. В обе группы также входили больные с 1Б (7,6 и 3,3%), 3 (26,1 и 10,0%), 3В (3,3% в обеих группах) и 4 стадией (по 6,7%). Статистически достоверных различий в распределении больных по стадии не обнаружено.

Таким образом, все исследуемые группы оказались репрезентативны по полу и стадии процесса. Для исключения влияния возраста и морфологической структуры опухоли на результат лечения, анализ выживаемости больных в дальнейшем был проведен со стратификацией по этим признакам. Это позволяет предполагать, что различия в продолжительности жизни больных РЖ, вошедших в группы исследования, обусловлены в основном лечением, примененным им.

Оперативные вмешательства, проведенные больным первых четырех групп, носили диагностический или паллиативный характер, без удаления опухоли (как первичной, так и регионарных лимфатических узлов) и, следовательно, никак не влияли на течение опухолевого процесса.

ЛТ при планировании радикальной дозы (группы ДО+ЛТ, ЛТ+ДО+ЛТ, ЛТ) первоначально проводили большим объемом, включавшим, помимо первичной опухоли, еще и зоны регионарного лимфооттока до уровня, соответствующего D_3 . По достижении «элективной» дозы 40-44 Гр, как правило, достаточной для элиминации микрометастазов опухоли в лимфатические узлы, с целью сохранения здоровых тканей сокращали поля облучения. В новый объем на этот раз входила первичная опухоль и выявленные во время оперативного вмешательства регионарные лимфатические узлы. Такое плановое сокращение полей проводили с целью щажения нормальных тканей, находящихся поблизости от опухоли.

Достоверность различий в распределении больных в группах по различным критериям определяли с помощью метода хи-квадрат. Анализ выживаемости больных проводили путем построения таблиц дожития по методу Каплана-Майера. При анализе дискретных показателей эффективности лечения (выживаемость, частота и выраженность осложнений и др.) в каждой из групп осуществляли стратификационный анализ по избранным признакам. Сравнение различий средних в стратификационных выборках проводили с помощью двухвыборочного t-теста с различными дисперсиями. Последний тест использовали также для сравнения основных и стратифицированных показателей эффективности лечения и частоты и выраженности осложнений в исследуемых группах. Для оценки влияния на показатели эффективности непрерывных и дихотомических характеристик пользовались простым и множественным регрессионным анализом.

Побочные эффекты ЛТ до радикальной дозы

Мы провели анализ частоты и тяжести побочных эффектов облучения у больных РЖ, которым ЛТ была доведена до условно радикальной дозы, и, таким образом, согласно радиобиологическим законам, была повышена вероятность осложнений. Это 19 пациентов группы ДО+ЛТ, 27 больных группы ЛТ+ДО+ЛТ и 115 больных группы ЛТ (всего 161 пациент). Оценивали непосредственную переносимость лучевого лечения в высокой суммарной дозе по частоте и тяжести острых лучевых реакций и отдаленные последствия облучения.

Острая лучевая реакция со стороны слизистой желудка присутствовала практически у всех больных. У 99 (61,5%) пациентов она протекала в легкой форме (1 ст.), проявлявшейся снижением аппетита и непостоянной тошнотой. У 51 (31,7%) пациента отмечена 2 ст. лучевого гастрита с явлениями тошноты, рвоты, но без нарушения водно-электролитного баланса. У 9 (5,6%) больных рвота принимала неукротимый характер, с трудом поддающаяся коррекции (3 ст.). При выраженных явлениях лучевого гастрита приходилось прерывать лучевое лечение на сроки от 2 дней до 3 недель в зависимости от выраженности анорексии и эффективности лечения осложнения. Необходимо отметить, что всем больным, несмотря на перерывы курса лучевого лечения, удалось подвести запланированную дозу. У 86 (53,4%) облучаемых больных опухоль локализовалась в кардиальном отделе желудка, и в зону облучения попадал пищевод. Явления лучевого эзофагита 1 ст. отмечены у 53 (61,6%) пациентов, 2 ст. - у 23 (26,7%), и лишь у одного больного (1,2%) явления эзофагита были выражены до 3 ст., что послужило причиной прерывания курса на 2 недели. В целом лучевой эзофагит не был серьезным препятствием в выполнении лечебного плана. Острых лучевых повреждений кишечника, миокарда, печени, дермы нами отмечено не было. Лучевой энтерит соответствовал 1 ст. у 12 (7,5%); 2 ст. - у 2 больных. В целом острые лучевые реакции не только не препятствовали подведению запланированной дозы, но и не приводили к существенному увеличению общей длительности лечения. Общая продолжительность курса ЛТ в анализируемых группах ДО+ЛТ, ЛТ+ДО+ЛТ, ЛТ составила в среднем $48,2 \pm 2,8$; $44,1 \pm 1,1$; $45,6 \pm 2,0$ дней, соответственно.

Оценку тяжести *поздних лучевых повреждений* (рис. 1) проводили через 12-14 мес. после завершения ЛТ. К этому моменту в анализируемых группах погибло от прогрессирования опухоли 62, выбыло из-под наблюдения по различным причинам – 8 больных и остался под наблюдением 91 больной.

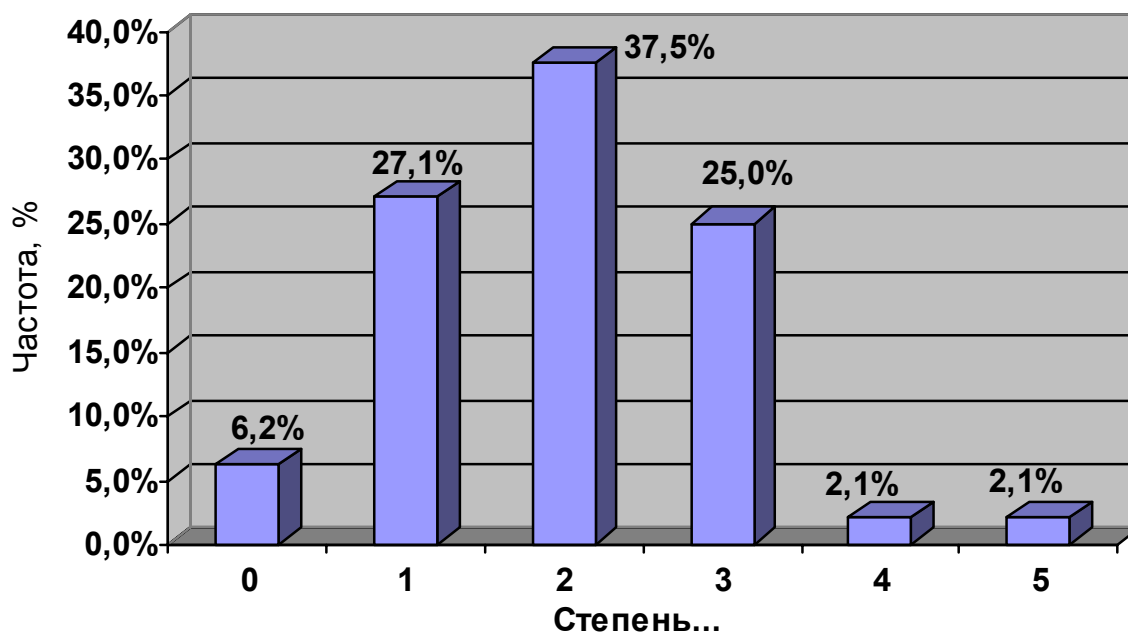


Рис. 1. Частота и степень поздних лучевых повреждений желудка у больных РЖ, облученных до радикальной дозы.

Лучевые повреждения со стороны желудка были представлены диспепсией у 26 (27,1%) больных (1 ст.), хроническим гастритом на фоне фиброза слизистой у 36 (37,5%) пациентов (2 ст.), бессимптомной язвой у 24 (25,0%) больных (3 ст.) и язвой желудка, осложненной стенозом, перфорацией, либо кровотечением лишь у 2 (2,1%) (4 ст.). Двое больных (2,1%) погибли от кровотечения из опухолевой язвы (5 ст.). Летальности от других осложнений нами не зарегистрировано. Из других поздних побочных эффектов можно отметить три случая спаечной кишечной непроходимости, в которых ЛТ, возможно, сыграла определенную роль. У всех троих это осложнение успешно скорректировано хирургическим путём. Следует отметить, что ни в одном из наших наблюдений не было зарегистрировано случаев инвалидизирующего поражения спинного мозга. Поэтому мы считаем применяемую нами тактику лечения без экранирования спинного мозга на первом этапе облучения полностью оправданной и уверены, что высокие показатели выживаемости наших больных не в последнюю очередь связаны с этим.

Таким образом, осложнения ЛТ не препятствовали выполнению плана лечения и не влияли существенно на прогноз выживаемости. Можно считать доказанной безопасностью ЛТ в радикальной дозе у больных местнораспространенным РЖ.

Выживаемость больных хирургически верифицированным нерезектабельным РЖ

Оценена непосредственная эффективность лучевого лечения нерезектабельного местно-распространенного РЖ до условно радикальной дозы (в группах ДО+ЛТ и ЛТ+ДО+ЛТ). Средняя продолжительность жизни при среднем сроке наблюдения после лечения 5,2 г. составила $9,0 \pm 1,1$, $12,4 \pm 1,8$, $16,7 \pm 3,4$ и $24,3 \pm 4,3$ мес. в группах ДО, ЛТ+ДО, ДО+ЛТ и ЛТ+ДО+ЛТ, соответственно ($P_{\text{ДО:ЛТ+ДО+ЛТ}}=0,002$).

По объему и дозе облучения можно объединить группы ДО+ЛТ и ЛТ+ДО+ЛТ, где больным в разных последовательностях с пробным хирургическим вмешательством облучение проведено в радикальной дозе. Следующую позицию занимает группа ЛТ+ДО, в которой больным РЖ подведена сугубо паллиативная доза 25 Гр (34 иГр) на опухоль в пределах регионарного лимфоколлектора. Референтной группой служит группа ДО, где больным проведено только эксплоративная лапаротомия, либо паллиативная операция. Выявлены существенные различия в выживаемости между группами. При этом статистически достоверны и различия в выживаемости радикально облученных больных сравнительно с таковыми в группе ЛТ+ДО – $21,1 \pm 2,9$ против $12,4 \pm 1,8$ мес., $P=0,02$.

Отдельного внимания заслуживает разница в выживаемости больных двух групп радикальной ЛТ. Мы считаем, что более высокая выживаемость больных группы ЛТ+ДО+ЛТ обусловлена в первую очередь тем, что облучение им было начато еще до хирургического вмешательства. Достаточно высокая доза 25 Гр, подведенная в режиме ускоренного фракционирования до операции, оказывает антибластическое воздействие. Вероятно, такой дозы достаточно для разрушения значительного количества высокоокисигенированных клеток периферии опухоли, клеток внутри лимфатических сосудов, микродиссеминатов в брюшной полости, за счет которых происходит как регионарное, так и системное распространение опухоли во время ревизии.

Оценены показатели кумулятивной выживаемости (рис. 2). Показатели 1-летней выживаемости составили 65,4%, 57,9%, 56,3% и 22,5%, 2-летней – 34,6%, 26,3%, 0,0% и 5,0%, 3-летней – 31,8%, 25,0%, 0,0% и 2,9% в группах ЛТ+ДО+ЛТ, ДО+ЛТ, ЛТ+ДО и ДО, соответственно. При этом различия в выживаемости больных групп ЛТ+ДО+ЛТ и ДО достоверны на всех годовых рубежах, что подтверждает важную роль ЛТ в лечении нерезектабельного РЖ, а также, что очень важно, долговременность ее эффекта. Хотя полного разрушения опухоли удастся добиться у единиц, трехлетний рубеж переживает почти треть пациентов.

При проведении анализа зависимости продолжительности жизни от морфологической структуры опухоли обнаружено, что при отсутствии ЛТ в схеме лечения, либо при небольшой ее дозе (в группах ДО и ЛТ+ДО), степень гистологической дифференцировки практически не влияет на прогноз: выживаемость составила $9,5 \pm 1,8$ и $14,9 \pm 3,9$ мес. ($P=0,29$) при условно дифференциро-

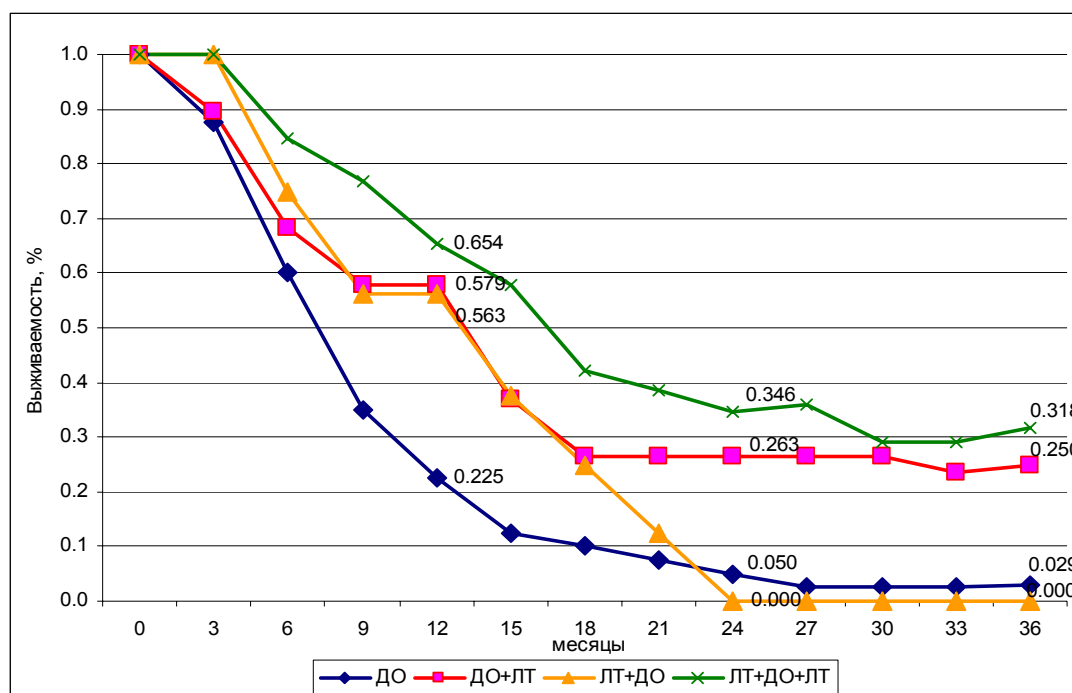


Рис. 2. Выживаемость больных нерезектабельным местно-распространенным РЖ.

ванных (высоко-, умеренно дифференцированная аденокарцинома, аденокарцинома без указания дифференцировки) опухолях, $8,3 \pm 1,3$ и $12,2 \pm 2,0$ мес. ($P=0,54$) при условно низкодифференцированных (низкодифференцированная аденокарцинома, перстневидно-клеточный, коллоидный, недифференцированный рак) опухолях, соответственно. В группах, где ЛТ применялась до радикальной дозы, показатели выживаемости больных РЖ с дифференцированными гистологическими вариантами опухоли идентично высоки сравнительно с двумя другими - $19,3 \pm 4,0$ мес. в группе ДО+ЛТ и $20,9 \pm 3,8$ мес. в группе ЛТ+ДО+ЛТ. В то же время при низкодифференцированных опухолях очевидно преимущество схемы ЛТ+ДО+ЛТ, при использовании которой средняя продолжительность жизни составила более трех лет, что явно больше, чем при последовательности ДО+ЛТ ($38,9 \pm 15,3$ мес. против $7,1 \pm 2,8$ мес., $P=0,09$). Можно предположить, что именно для низкодифференцированных опухолей желудка, клетки которых не образуют железистые структуры и менее плотно прикреплены друг другу, наиболее высок риск интраоперационной диссеминации опухоли в брюшной полости во время ревизии, после чего локальное лучевое воздействие становится неэффективным, и не «работает» на повышение выживаемости. В итоге выживаемость больных группы ДО+ЛТ с низкодифференцированными опухолями даже ниже, чем в группе ЛТ+ДО со значительно меньшей суммарной дозой облучения ($12,2 \pm 2,0$ и $7,1 \pm 2,8$ мес., $P=0,17$).

Изучена зависимость продолжительности жизни от стадии опухолевого процесса, а также ее составляющих - распространенности первичной опухоли и степени метастатического поражения регионарного лимфоколлектора. Выживаемость больных неоперабельным РЖ при трудноотличимых друг от друга

стадиях 3В и 4 при отсутствии либо минимальном участии ЛТ была одинаково низкой, составив $10,3 \pm 3,1$ и $8,2 \pm 1,1$ мес. в группе ДО и $12,7 \pm 2,9$ и $12,1 \pm 2,0$ мес. в группе ЛТ+ДО. В группе ДО+ЛТ при 3В стадии выживаемость больных идентична таковой в группе ЛТ+ДО+ЛТ - $23,7 \pm 4,7$ и $24,6 \pm 7,1$ мес. Но при 4 стадии, когда признаки распространения опухоли за пределы желудочной стенки и ее лимфогенного метастазирования были наиболее явными, показатели выживаемости в группах радикальной ЛТ отличаются в разы и достоверно ($7,0 \pm 1,4$ мес. против $25,6 \pm 6,0$ мес., $P=0,008$). Данные о выживаемости в зависимости от глубины инвазии первичной опухоли и степени ее регионарного распространения полностью подтверждают выдвинутое предположение. В группе ДО вариации этих характеристик нерезектабельного РЖ мало определяли прогноз – различий в выживаемости нет. Добавление в схему лечения предоперационной ЛТ (группа ЛТ+ДО) приводит к статистически достоверному увеличению показателя выживаемости при T_4 с $8,8 \pm 1,1$ до $13,2 \pm 1,9$ мес., ($P=0,05$), проявившемуся также при N_1 ($10,4 \pm 2,8$ против $13,2 \pm 3,2$ мес., $P=0,52$) и при N_2 ($8,2 \pm 1,2$ против $11,6 \pm 1,8$ мес.; $P=0,13$) в виде тенденции. В группах же условно радикального лучевого лечения зарегистрированы одинаковые показатели выживаемости при T_3 ($24,5 \pm 9,5$ и $26,6 \pm 13,6$ мес.) и N_1 ($23,4 \pm 5,7$ и $21,2 \pm 6,6$ мес.). При максимальной степени инвазии стенки желудка и поражения регионарных лимфатических узлов очевидно преимущество метода ЛТ+ДО+ЛТ перед ДО+ЛТ: при T_4 – $14,6 \pm 3,4$ против $24,0 \pm 4,6$ мес., $P=0,11$; при N_2 – $12,8 \pm 3,9$ против $26,3 \pm 5,7$ мес., $P=0,06$.

Из вышесказанного следует: чем выше исходная степень распространенности РЖ, тем более настоятельно необходима ЛТ *перед* хирургическим вмешательством (неважно – диагностическим, как в нашем исследовании, или радикальным). Учитывая, что достоверно определить операбельность опухоли можно только при лапаротомии, любое хирургическое вмешательство при РЖ следует предварять локальным противоопухолевым лучевым воздействием.

В группах ДО+ЛТ и ЛТ+ДО+ЛТ проведен анализ продолжительности жизни больных в зависимости дозы ионизирующего излучения. Суммарные дозы варьировали от 36 до 66 Гр. В группе ЛТ+ДО+ЛТ выживаемость наиболее высока в диапазоне доз 40-54 Гр ($26,0 \pm 6,1$ мес.), учитывая, что предоперационную часть суммарной дозы больным подвели в режиме нетрадиционного ускоренного фракционирования, совокупно по изоэффекту для опухоли она равна 50-62 Гр. Аналогичная доза, подведенная в сумме к опухоли больных группы ДО+ЛТ, привела к значительно худшему эффекту – показатель средней продолжительности жизни $15,6 \pm 6,3$ мес. (различия статистически недостоверны, $P=0,23$). В обеих группах мы наблюдали недостоверное снижение выживаемости у больных неоперабельным РЖ, облученных в дозе 63 иГр и выше. Вопрос о повышении дозы облучения при неоперабельном РЖ, таким образом, требует дальнейшего изучения.

Выживаемость больных РЖ, неоперабельным по сопутствующей патологии

Показатель средней продолжительности жизни больных РЖ в группах ЛТ и СЛ составил соответственно $24,7 \pm 2,5$ и $16,7 \pm 2,8$ мес. ($P=0,04$). Кумулятивные показатели выживаемости представлены на рис. 3.

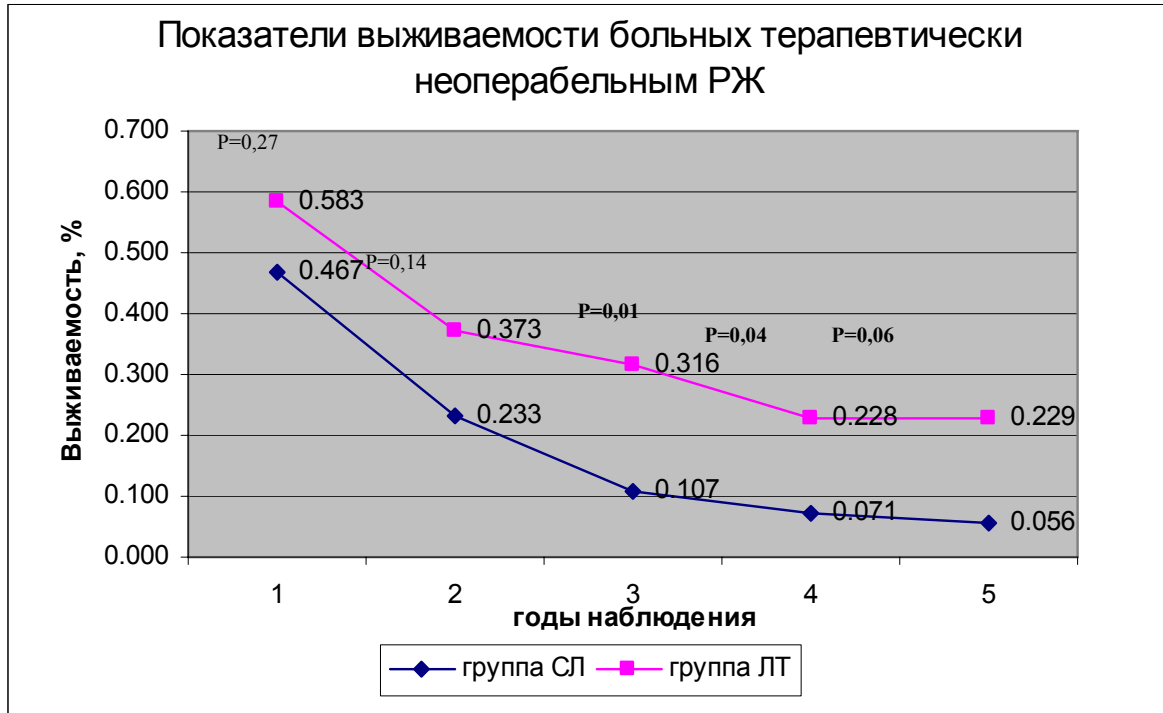


Рис. 3. Кумулятивная выживаемость больных терапевтически неоперабельным РЖ

Показатели выживаемости женщин группы СЛ мало отличались от таковых после ЛТ ($20,8 \pm 4,3$ против $24,3 \pm 3,8$ мес.), в то же время этот специальный метод лечения, будучи примененным, приводил к достоверному улучшению прогноза выживаемости мужчин ($12,7 \pm 3,3$ против $24,9 \pm 3,4$ мес., $P=0,01$). Объяснить этот факт с теоретических позиций трудно, возможно, это связано с исходно более неблагоприятным прогнозом течения у мужчин и необходимостью в связи с этим более агрессивной лечебной тактики.

Выживаемость пожилых, старше 70 лет, пациентов в обеих группах была примерно одинаковой (ЛТ - $23,4 \pm 2,7$ и СЛ - $20,3 \pm 4,4$ мес.). Однако сравнительно «молодой» возраст пациентов служил фактором, отягчающим прогноз при отсутствии в схеме лечения ЛТ. Так, в возрасте 50-59 лет средняя продолжительность жизни в группе ЛТ составила $25,2 \pm 8,9$ мес., а в группе СЛ - всего $7,8 \pm 5,6$ мес. ($P=0,14$); в возрасте 60-69 лет - $27,2 \pm 5,4$ мес. и $11,1 \pm 2,5$ мес. ($P=0,01$), соответственно.

При анализе зависимости продолжительности жизни от локализации опухоли очевидно преимущество ЛТ при локализации последней в областях физиологических сужений желудка – в его верхней ($24,4 \pm 3,7$ против $6,7 \pm 1,3$ мес., различия достоверны, $P=0,002$) и нижней третях ($21,1 \pm 4,6$ против $12,3 \pm 4,1$ мес.,

$P=0,14$). При локализации первичного очага в средней трети желудка преимущество ЛТ не столь очевидно и проявляется только в форме тенденции: $26,6\pm 4,7$ против $21,4\pm 3,9$ мес., $P=0,40$.

Анализ зависимости выживаемости от гистологического варианта мы провели, как и в других группах, разбив все железистые опухоли по степени дифференцировки на две подгруппы. Парадоксально, но при низкодифференцированных опухолях показатели выживаемости больных групп ЛТ и СЛ оказались идентичными, составив в среднем $21,6\pm 4,8$ и $21,0\pm 5,5$ мес., соответственно. Достоверное преимущество группы облученных больных по избранному показателю эффективности лечения получено при дифференцированных опухолях - $27,7\pm 3,2$ против $15,6\pm 3,6$ мес., $P=0,02$. Опираясь на полученные факты, можно предположить, что больные недифференцированными опухолями чаще погибают от отдаленных метастазов, по причине чего качественное локальное противоопухолевое воздействие теряет свою актуальность. При дифференцированном же РЖ локальное прогрессирование, возможно, более частая причина смерти, и здесь ЛТ может играть защитную роль.

Основной критерий прогноза РЖ, как и других злокачественных опухолей – это исходная их распространенность. В группе СЛ было всего по одному больному с опухолью IV и IIIВ стадии, что не позволяет сравнивать их выживаемость с соответствующим показателем при ЛТ. При II и III стадии опухолевого процесса обнаружено достоверное преимущество ЛТ лечения перед СЛ ($28,4\pm 3,6$ против $16,9\pm 2,8$ мес., $P=0,03$ и $20,5\pm 5,5$ против $8,0\pm 1,7$ мес., $P=0,02$, соответственно). При 4 стадии местно-распространенного РЖ, выявленного неинвазивным путем, продолжительность жизни больных в обеих группах одинаково невелика, составляя $7,0\pm 1,5$ и $9,2\pm 7,0$ мес. Таким образом, ЛТ при неоперабельном РЖ является эффективным методом лечения при любой, кроме 4, стадии процесса.

В нашем исследовании показано, что применение ЛТ в лечении неоперабельного как по местному распространению, так и по сопутствующей патологии РЖ, имеет явное преимущество перед симптоматическим методом лечения по критерию выживаемости.

Практические рекомендации

1. Использование ЛТ на всех этапах ведения больных с хирургически верифицированным нерезектабельным местно-распространенным РЖ (до, после, до и после хирургического вмешательства) приводит к повышению показателей выживаемости сравнительно с таковыми при симптоматическом лечении, что позволяет рекомендовать широкое ее практическое использование.
2. Лучевое воздействие в режиме ускоренного фракционирования по 2,5 Гр дважды в день с интервалом между сеансами 4,5-5,5 ч способствует улучшению выживаемости эксплоративно прооперированных больных местно-распространенным РЖ, получивших в дальнейшем облучение до радикальной дозы (схема ЛТ+ДО+ЛТ), сравнительно с получившими радикальное облучение только после пробного хирургического вмешательства, что позволяет рекомен-

довать эту схему для практического применения в лечебно-профилактических учреждениях онкологического профиля.

3. Оптимальная доза ЛТ при нерезектабельном местно-распространенном РЖ, согласно нашему опыту, находится в диапазоне 57-62 Гр, повышение ее не приводит к улучшению выживаемости.

4. При облучении нерезектабельного местно-распространенного РЖ до радикальной дозы в целях профилактики лучевых повреждений нормальных тканей необходимо придерживаться тактики поэтапного сокращения полей: от объемов, включающих опухоль в пределах регионарного лимфоколлектора, до (после СОД=40-44 Гр) таковых, соответствующих исходным размерам первичного очага.

5. При неоперабельном вследствие выраженной сопутствующей патологии РЖ радикальная ЛТ клинически эффективна у больных младше 70 лет, у больных старше 70 лет ее использование не приводит к улучшению выживаемости, что диктует необходимость тщательного отбора на ЛТ больных этой возрастной категории.

6. Адекватной мерой купирования острого лучевого гастрита 2-3 ст. служит перерыв в ЛТ на 5-21 дней, использованный в ведении 37% больных РЖ, получивших радикальное облучение, что не препятствует выполнению плана облучения.

7. Преобладающими формами позднего лучевого повреждения желудка у радикально облученных больных служат бессимптомные диффузный фиброз и хроническая язва желудка, выявленные у 38 и 25% больных, соответственно. Существенно угрожающие жизни осложнения - кишечная непроходимость и профузное кровотечение после облучения в радикальной дозе встретились у 2 и 2% больных соответственно, что дает основание рекомендовать эту схему лечения, учитывая ее высокую противоопухолевую эффективность.

Выводы

1. Оценка непосредственного эффекта радикального облучения затруднена отсутствием количественных параметров в связи с преобладанием инфильтративных, неизмеримых форм опухоли. Качественное улучшение отмечено у большинства больных с хирургически верифицированным нерезектабельным местно-распространенным РЖ, облученных до радикальной дозы: у 23 из 27 (85,7%) больных группы ЛТ+ДО+ЛТ и у 13 из 19 (68,4%) группы ДО+ЛТ ($P=0,52$).

2. Использование ЛТ в радикальной дозе при местно-распространенном нерезектабельном РЖ приводит к достоверному повышению средней продолжительности жизни до $22,0 \pm 2,3$ мес. в группах ЛТ+ДО+ЛТ и ДО+ЛТ сравнительно с только симптоматическим лечением после пробной лапаротомии (группа ДО) - $9,0 \pm 1,1$ мес. ($P=0,02$).

3. Облучение больных местно-распространенным РЖ перед пробной лапаротомией, либо наложением обходного анастомоза при условии подведения впоследствии радикальной дозы (схема ЛТ+ДО+ЛТ) имеет преимущество по сравнению со схемой, предусматривающей радикальное облучение после эксплоративного хирургического вмешательства (ДО+ЛТ) $24,3 \pm 4,3$ мес. против $16,7 \pm 1,1$ мес., $P=0,08$.
4. ЛТ до радикальной дозы по поводу РЖ при наличии противопоказаний к хирургическому лечению приводит к повышению продолжительности жизни больных до $24,7 \pm 2,5$ мес. в сравнении с только симптоматическим лечением – $16,7 \pm 2,8$ мес. ($P=0,04$).
5. ЛТ в радикальной дозе с обязательным предоперационным компонентом (группа ЛТ+ДО+ЛТ) наиболее эффективно, сравнительно со схемой ДО+ЛТ, при низкодифференцированных формах РЖ ($38,9 \pm 15,3$ мес. против $7,1 \pm 2,8$ мес., $P=0,09$), при наиболее тяжелых по прогнозу формах РЖ - при IV стадии ($7,0 \pm 1,4$ мес. против $25,6 \pm 6,0$ мес., $P=0,008$), опухолях T₄ ($14,6 \pm 3,4$ против $24,0 \pm 4,6$ мес., $P=0,11$) и N₂ ($12,8 \pm 3,9$ против $26,3 \pm 5,7$ мес., $P=0,06$).
6. Радикальная ЛТ при неоперабельном РЖ (группы ДО+ЛТ, ЛТ+ДО+ЛТ, ЛТ) не сопровождается тяжелыми побочными эффектами: острые лучевые реакции у 98,8% больных не превышали 2 ст., что позволило выполнить план лечения у всех больных, поздние повреждения 3, 4 и 5 ст. отмечены у 25, 2 и 2% из них, соответственно.

Список публикаций по теме исследования

1. Харитонов Ю.Н., Вальков М.Ю., Золотков А.Г., Калашников А.Р., Асахин С.М., Фукс А.Ю., Петелин Г.И., Захаров И.Ф., Кузнецов Д.Г. Выживаемость больных раком желудка при хирургическом и различных вариантах комбинированного лечения //Материалы 5 Всероссийского съезда онкологов «Высокие технологии в онкологии»- Казань. – 2000. – Т.2. - С.160-162.
2. Харитонов Ю.Н., Вальков М.Ю., Золотков А.Г., Калашников А.Р., Фукс А.Ю., Петелин Г.И., Захаров И.Ф., Кузнецов Д.Г. Сравнительный анализ результатов хирургического и комбинированного лечения рака желудка // Тезисы докладов 1-го Российского научного форума «Радиология-2000», М., 2000. – С. 612-613.
3. Харитонов Ю.Н., Вальков М.Ю., Золотков А.Г., Фукс А.Ю., Калашников А.Р., Петелин Г.И., Захаров И.Ф., Кузнецов Д.Г., Смирнов Р.Ю., Плюхина В.И. Комбинированное лечение рака желудка с предоперационным облучением посредством ускоренного фракционирования дозы //Тезисы докладов VIII Всероссийского съезда рентгенологов и радиологов. Челябинск-Москва. – 2001. – С. 52.
4. Вальков М.Ю., Петелин Г.И., Харитонов Ю.Н., Золотков А.Г., Калашников А.Р., Асахин С.М., Фукс А.Ю., Захаров И.Ф., Кузнецов Д.Г., Смирнов Р.Ю., Луткова М.А. Лучевая терапия в паллиативном лечении рака желудка // Тезисы

докладов VIII Всероссийского съезда рентгенологов и радиологов –Челябинск-Москва. –2001, - С. 89.

5. Калашников А.Р., Вальков М.Ю., Асахин С.М., Золотков А.Г., Харитонов Ю.Н., Петелин Г.И. Возможности лучевой терапии в лечении неоперабельного местно-распространенного кардио-эзофагеального рака // Материалы Невского радиологического форума. –Санкт-Петербург. –2003. – С. 342.

6. Петелин Г.И., Вальков М.Ю., Харитонов Ю.Н., Захаров И.Ф., Кузнецов Д.Г., Смирнов Р.Ю. Роль лучевой терапии в лечении больных неоперабельным местно-распространенным раком желудка // Материалы III съезда онкологов СНГ. - Минск, 2004. - С. 346.

7. Харитонов Ю.Н., Вальков М.Ю., Фукс А.Ю., Петелин Г.И., Захаров И.Ф., Кузнецов Д.Г., Смирнов Р.Ю. Отдаленные результаты комбинированного лечения рака желудка //Материалы III съезда онкологов СНГ. - Минск,2004. - С.175-176.

8. Вальков М.Ю., Петелин Г.И., Харитонов Ю.Н., Калашников А.Р. Паллиативная лучевая терапия рака желудка у северян //Экология человека, приложение 4/2. -2006. –С. 60-62.

9. Вальков М.Ю., Харитонов Ю.Н., Захаров И.Ф., Кузнецов Д.Г., Петелин Г.И., Кочерин В.В. Современное состояние лечения рака желудка //Материалы научно-практической конференции. –Архангельск. -2006. –С. 60-70.

10. Захаров И.Ф., Вальков М.Ю., Кузнецов Д.Г., Асахин С.М., Петелин Г.И. Оценка выживаемости больных раком желудка при хирургическом и различных вариантах комбинированного лечения //Материалы научно-практической конференции. –Архангельск. -2006. –С. 47-49.

11. Кочерин В.В., Вальков М.Ю., Асахин С.М., Петелин Г.И. Ранние лучевые реакции при ускоренном гиперфракционировании дозы в паллиативном лучевом лечении больных неоперабельным раком желудка //Материалы научно-практической конференции –Архангельск. -2006. –С. 334-335.

12. Петелин Г.И., Вальков М.Ю., Мардынский Ю.С., Золотков А.Г., Асахин С.М., Кочерин В.В., Назаров А.Ю. Лучевая терапия в лечении местно-распространенного хирургически нерезектабельного рака желудка //Материалы IV съезда онкологов СНГ. –Баку. -2006. – С. 399.

13. Петелин Г.И., Вальков М.Ю., Харитонов Ю.Н., Калашников А.Р. Лучевое лечение местно-распространенного хирургически верифицированного неоперабельного рака желудка у населения Севера //Экология человека, приложение 4/2. -2006. –С. 225-228.

14. Петелин Г.И., Вальков М.Ю. Осложнения лучевой терапии местно-распространенного нерезектабельного рака желудка на Севере //Экология человека, приложение 4/2. -2006. – С. 397-398.