

УДК 616.33-006.6-085.277.3/.849.1:616-036.8

**ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ХАРАКТЕР ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА ПОСЛЕ АДЬЮВАНТНОЙ
ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ЖЕЛУДКА**

¹Гусарева М.А., ¹Геворкян Ю.А., ¹Малейко М.Л., ²Жужеленко И.А., ¹Ильченко С.А.

¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: ilchenkosergei@mail.ru;

²ГБУ РО «Онкодиспансер», Ростов-на-Дону

Больным раком желудка T3-4N0-2M0 стадий адьювантно проводили ДГТ в режиме ускоренного фракционирования с расщеплением курса до 40 изоГр. До начала I и II этапа ДГТ эндолимфатически вводилось 5 мг метотрексата и 1 раз в 4 дня внутривнутрибрюшинно 50 мг/м² оксалиплатина в озонированном растворе глюкозы. Больным адьювантно проводилась химиотерапия по схеме FOLFOX. В основной группе суммарно введено 10 мг метотрексата и 300 мг/м² оксалиплатина, в контрольной – 340 мг/м² оксалиплатина, 4000 мг/м² 5-фторурацила и лейковорина 1600 мг/м². Сочетанное использование эндолимфатически введенного метотрексата и внутривнутрибрюшинного введения препаратов платины на озонированной глюкозе позволяет увеличить выживаемость больных на 30%, снизить в 2 раза число локо-регионарного рецидивирования и 1,7 раза отдаленного метастазирования.

Ключевые слова: местно-распространенный рак желудка, адьювантная химиолучевая терапия, озонотерапия, эндолимфатическое введение

**THE REMOTE RESULTS AND NATURE OF PROGRESSING
OF TUMORAL PROCESS AFTER ADJUVANTNY HIMIOLUCHEVY
THERAPY OF A CANCER OF A STOMACH**

¹Gusareva M.A., ¹Gevorkyan Y.A., ¹Maleyko M.L., ²Zhuzhelenko I.A., ¹Ilchenko S.A.

¹Federal State Budgetary Institution Rostov Research Oncological Institute of Health of Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: ilchenkosergei@mail.ru;

²State Budgetary Institution RO Onkodispenser, Rostov-on-Don

Gastric cancer patients T3-4N0-2M0 stages adjuvant conducted DHT mode accelerated fractionation with a splitting rate. Before the start of stage I and II introduced DHT endolymphatically 5 mg methotrexate and 1 every 4 days intraperitoneally 50 mg/m² oxaliplatin ozonized glucose solution. Patients received chemotherapy adjuvant control scheme FOLFOX. In the study group a total of 10 mg of methotrexate administered 300 mg/m² oxaliplatin and in control – 340 mg/m² oxaliplatin, 4000 mg/m² of 5-fluorouracil and leucovorin in 1600 mg/m². Combined use of methotrexate endolymphatically and intraperitoneal administration of platinum on ozonated glucose can increase survival by 30%, reduce 2 times the number of loco – regional recurrence and distant metastasis by 1,7 times.

Keywords: locally-spread cancer of a stomach, adjuvantny himioluchevy therapy, ozonoterapiya, endolimfatichesky introduction

Хирургический метод лечения является основным методом лечения рака желудка (РЖ). Однако радикальность большинства стандартных операций носит условный характер в силу первичной распространенности процесса, в среднем у 75% больных. Отдаленная выживаемость при только хирургическом методе лечения составляет около 20–30% [1].

Дополнительное использование различных вариантов полихимиотерапии, при выраженной токсичности, улучшает результаты лечения только на 10% [4, 10]. Внутривнутрибрюшинное введение химиопрепаратов (ВБХ) после условно радикальной операции позволяет увеличить 3-летнюю выживаемость до 36% [8].

Проведение дистанционной гамма-терапии (ДГТ) способствует улучшению 3х-летних результатов лечения РЖ в сред-

нем до 50%. Однако авторы отмечают значительный процент лучевых реакций и осложнений, с сохранением частоты и характера генерализации процесса.

Поэтому целесообразна разработка менее токсичных и более эффективных режимов облучения с применением модификаторов, усиливающих повреждающее действие лучевого воздействия на опухоль [2, 5].

Одним из перспективных и широко внедряемых в практическое здравоохранение методов является озонотерапия, обладающая радиомодифицирующим воздействием, а в высоких концентрациях при парентеральном введении и противоопухолевым эффектом [6,7].

Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных раком желудка за счет проведения

разработанного адъювантного варианта химиолучевого лечения с использованием радиомодификаторов (препараты платины, озонотерапия).

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 60 больных местно-распространенным РЖ $T_{3-4}N_{1-2}M_0$ стадий после выполнения радикальных вмешательств. Основным объемом операции было выполнение гастрэктомии с расширенной лимфодиссекцией D2 – по 53,3% в каждой группе. В остальных случаях были выполнены комбинированные операции различного объема.

По способу адъювантной терапии больные распределены на 2 сопоставимые по основным клиническим параметрам группы: 30 пациентов в основной и 30 в контрольной. Средний возраст составил $64,2 \pm 5,5$ лет. В основной группе соотношение мужчин и женщин составило 1,1:1, а в контрольной 2:1, что соответствует данным литературы [1; 5]. Наибольшее количество больных было с ША-В ($T_{2-4}N_{1-2}M_0$) стадией процесса – в основной группе 20 из 30 (66,9%) больных, в контрольной – 22 из 30 (73,3%). IV ($T_4N_{1-2}M_0$) стадия выявлена соответственно – у 7 из 30 (23,3%) и 5 из 30 (16,7%). С II стадией в каждой группе находилось по 3 из 30 (10%) пациентов, которым в связи с неблагоприятными гистологическими формами была выполнена гастрэктомия с лимфодиссекцией D2.

В результате патоморфологического исследования после операции аденокарцинома различной степени дифференцировки установлена у 22 из 30 (73,3%) больных в основной группе и у 20 из 30 (66,7%) больных в контрольной. Из них низко- и недифференцированная аденокарцинома встречалась у 12 из 30 (40%) и у 6 из 30 (20%) больных в основной и контрольной группах соответственно. Перстневидноклеточный рак установлен у 8 из 30 (26,7%) и у 10 из 19 (33,3%) больных соответственно по группам.

В основной группе I этап адъювантного химиолучевого лечения (АХЛЛ) начинался через 2–3 недели после операции. В I день в лимфатические сосуды нижних конечностей по стандартной методике вводилось 5 мг метотрексата. С 4-го дня после топометрической подготовки (система «NUCLETRON») проводилась ДГТ на ложе удаленного желудка и пути регионарного метастазирования. Использовались трехпольное статическое облучение с тангенциальных прямоугольных полей и режим ускоренного фракционирования разовой очаговой дозой (РОД) по 1,2 Гр, подводимой дважды в день с интервалом между сеансами 5 часов. В 4, 8 и 12-й дни I этапа ДГТ через интраоперационно установленные микроиригаторы выполнялось внутривнутрибрюшинное введение 50 мг/м² оксалиплатина, разведенного на 250,0 мл 5% раствора глюкозы «ex tempore», озонированной в течение 20 минут на аппарате УФООК «Надежда-О» по стандартной методике. После достижения суммарной очаговой дозы (СОД) 22 изоГр проводился запланированный 2-недельный перерыв в лечении.

II этап лечения также начинался с эндолимфатического введения 5 мг метотрексата, а ДГТ проводилась РОД по 1 Гр дважды в день с интервалом между сеансами 5 часов. На фоне облучения 1 раз в 4 дня через микроиригаторы выполнялось внутривнутрибрюшинное введение 50 мг/м² оксалиплатина на 250,0 мл – 5% раствора озонированной глюкозы.

Итого за полный курс лечения в основной группе СОД составила 40 изоГр, эндолимфатически введено 10 мг метотрексата и внутривнутрибрюшинно введено 300 мг/м² оксалиплатина.

В контроле больные через 3 недели после оперативного вмешательства получали от 4 до 6 курсов системной химиотерапии по схеме FOLFOX: оксалиплатин 85 мг/м² 2-часовая в/в инфузия в 1 день, 5 – фторурацил 400 мг/м² в/в струйно, затем 600 мг/м² в/в 22-часовая инфузия в 1, 2 дни, лейковорин 200 мг/м² 2-часовая в/в инфузия в 1, 2 дни, с интервалом между курсами 2 недели. В последующем все больные основной группы так же получили 4–6 курсов химиотерапии по аналогичной схеме.

Результаты исследования и их обсуждение

При расчетах продолжительности жизни больных и показателей выживаемости за точку отсчета принимали дату операции. Все больные были на диспансерном наблюдении и осматривались через каждые 3 месяца в течение первого года, затем каждые 6 месяцев. При анализе результатов лечения учитывались окончательные исходы – жив, умер, жив с рецидивами и/или метастазами. Больных, умерших от неуточненных причин, по правилам онкологической статистики считали умершими от рака, исключая пациентов, умерших в результате несчастного случая или других причин в лечебном учреждении.

Ближайшие результаты в основной и в контрольной группах прослежены до 2 лет. Однолетняя общая выживаемость в основной группе составила 96,4%, что на 30% выше, чем результаты в контрольной группе – 65% (рис. 1). Данный факт отмечен и при анализе 2-летней выживаемости. Таким образом, в основной группе общая выживаемость была на уровне 60,0%, а в контрольной группе 45,3% ($p = 0,013$). Медиана общей выживаемости в основной группе не достигнута. Медиана выживаемости в контрольной группе составила 18 мес.

Снижение общего числа прогрессирующего опухолевого процесса и количества летальных исходов у больных основной группы нашли свое отражение в улучшении показателей бессобытийной выживаемости – на 13,8%, по сравнению с ситуацией в контрольной группе (рис. 2). Таким образом, 2-х летняя бессобытийная выживаемость была на уровне 52,1% в основной и 38,3% в контрольной группах соответственно ($p < 0,05$). Медиана бессобытийного периода в основной группе не достигнута. Медиана бессобытийного периода в контрольной группе составила 15 месяцев ($p = 0,0238$).

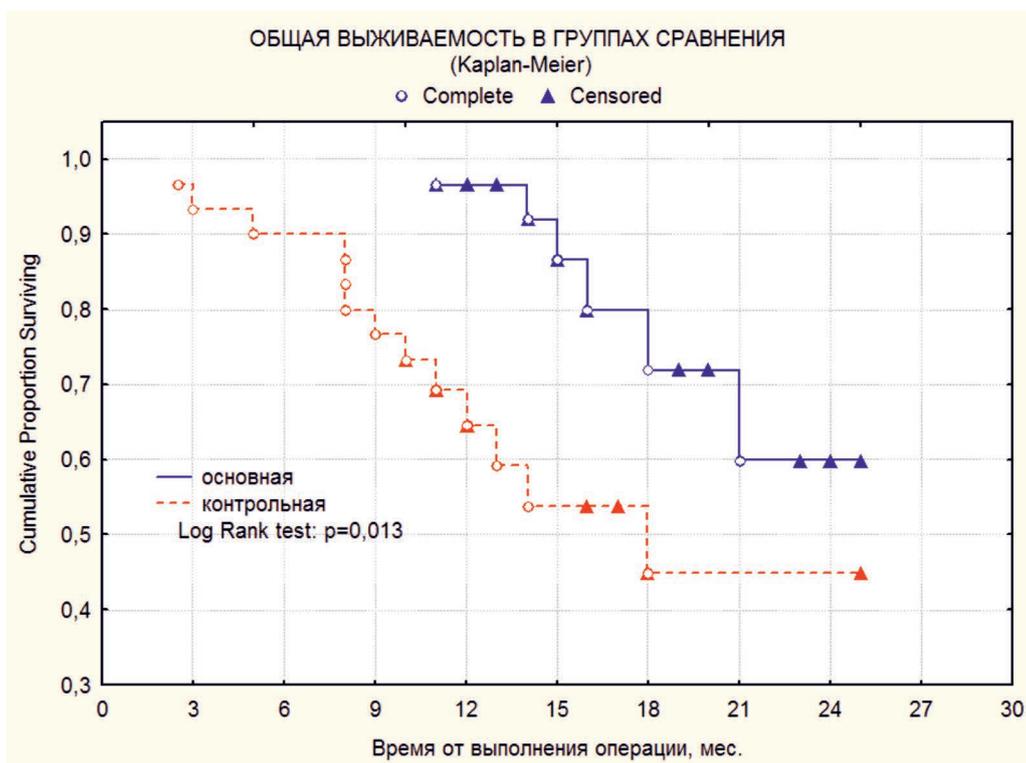


Рис. 1. Показатели общей выживаемости больных двух сравниваемых групп: основной (n = 30) и контрольной (n = 30)

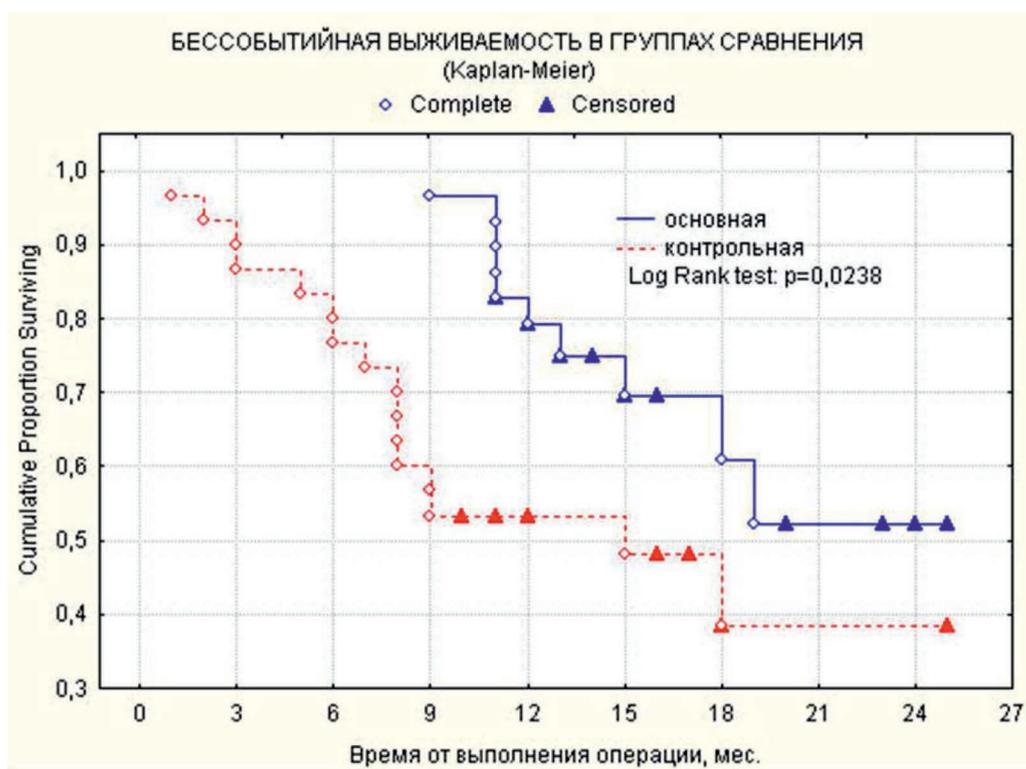


Рис. 2. Показатели бессобытийной выживаемости больных двух сравниваемых групп: основной (n = 30) и контрольной (n = 30)

Таблица 1

Частота возникновения рецидивов и метастазов рака желудка, абс.ч. (%)

Метод лечения	Локо-регионарные рецидивы	Отдаленные метастазы	Локо-регионарные рецидивы + отдаленные метастазы	Всего (рецидивов и метастазов)
Основная группа	1 (3,3%)	6 (20%)	2 (6,7%)	9 (30%)*
Контрольная группа	2(6,7%)	10 (33,3%)	4 (13,3%)	16 (53,3%)*

Примечание. * – достоверно при $p < 0,05$ между данными сравниваемых групп.

Таблица 2

Сроки появления loco-регионарных рецидивов и метастазов в сравниваемых группах

Метод лечения	Всего больных	Сроки выявления (мес.)							
		рецидивов				метастазов			
		0–6	7–12	13–18	19–24	0–6	7–12	13–18	19–24
Основная группа	9	–	1	2*	–	–	2	3 (2*)	1
Контрольная группа	16	1(1*)	3(2*)	2(1*)	–	2(1*)	4(2*)	3(1*)	1

Примечание. * – Сочетание у одного больного метастазов и loco-регионарного рецидива.

Проанализирован характер и частота прогрессирования опухолевого процесса у исследуемых пациентов (табл. 1).

Выявлено, что отдаленное метастазирование в сочетании с loco-регионарным рецидивом в основной группе наблюдалось в 1,8 раза реже, чем в контрольной (30% и 53,3% соответственно). Причем в контрольной группе в 2 раза чаще наблюдались loco-регионарные рецидивы и в 1,7 раз отдаленные метастазы. Отмечено, что отдаленное метастазирование у больных контрольной группы характеризовалось мультифокальностью поражения (печень, легкие, отдаленные л/узлы, канцероматоз).

Можно предположить, что статистически значимое различие в группах по поражению печени связано с проведением внутрибрюшинной химиотерапии в основной группе. Так как при интраперитонеальной химиотерапии диффузия цитостатика происходит через брюшину, при этом 80% препарата поступает через систему воротной вены, создавая высокую концентрацию химиопрепарата в печени (9).

Нами проанализированы сроки выявления прогрессирования процесса в исследуемых группах (табл. 2). Основная часть рецидивов и метастазов в обеих группах зарегистрирована в течение от 1 года до 1,5 лет после операции. В контрольной группе появление отдаленных метастазов начиналось в интервале от 6–7 месяцев. При примене-

нии адьювантной химиолучевой терапии на озонированных средах у больных раком желудка имел место сдвиг сроков появления метастазов к 12–15 месяцам.

Появление рецидивов у больных контрольной группы имело аналогичную тенденцию.

Заключение

Таким образом, применение адьювантной химиолучевой терапии на озонированных средах улучшает отдаленные результаты лечения больных раком желудка – увеличивает продолжительность жизни, длительность безрецидивного периода и сроки появления отдаленных метастазов.

Список литературы

1. Бердов Б.А., Мардынский Ю.С., Скоропад В.Ю. и др. Отдаленные результаты клинического исследования эффективности пред- и интраоперационной лучевой терапии в комбинированном лечении рака желудка // Вопросы онкологии. – 2006. – № 5 – С. 515–520.
2. Важенин А.В. Лучевая терапия в комбинированном и паллиативном лечении рака желудка. – Челябинск, 2000. – 115 с.
3. Ганцев Ш.Х., Кулакеев О.К., Арыбжанов Д.Т., Юнусметов И.Р. Регионарная химиотерапия метастазов рака желудка в печень // Анналы хирургической патологии. – 2008. – Т. 13, № 3. – С. 22.
4. Захаров И.Ф., Васильков М.Ю., Калашников А.Р. и др. Отдаленные результаты комбинированного лечения рака желудка: мат. XII Российского онкологического конгресса (Москва, 18–20 ноября 2008г.). – М., 2008 – С. 185.
5. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Франциянц Е.М. и др. Непосредственные результаты химиотерапии с озонированными средами в комплексном лечении больных резектабельным раком желудка // Известия высших учебных заведений.

Северо–Кавказский регион. Естественные науки. – 2011. – Спецвыпуск. – С. 45–48.

6. Сельчук В.Ю., Никулин М.П. Рак желудка // Русский медицинский журнал – 2003. – Т. 2, № 26. – С. 1441–1448.

7. Титова В.А., Шипилова А.Н., Крейнина Ю.М. и др. Системная и локальная озонотерапия в профилактике осложнений, вызванных многокомпонентным лечением злокачественных опухолей // Медицинская радиология и радиационная безопасность – 2007. – Т. 52, № 4. – С. 47–52.

8. Чиссов В.И., Давыдов М.Д. Онкология: национальное руководство – М.: ГЕОТАР – Медиа, 2008. – С. 677.

9. Yoo C.H., Noh S.H., Shin D.W. et al. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy (EPIC) for advanced gastric cancer / 3rd International gastric cancer congress, April 27–30, 1999, Seoul, Korea, P. 103.

10. Ajani J., Baker J., Pisters P. et al. CPT – 11 plus cisplatin in patients with advanced, untreated gastric or gastroesophageal junction carcinoma – results of a phase II study // Cancer. – 2002. – Vol. 94. – P. 641–646.

References

1. Berdov B.A., Mardynskij Ju.S., Skoropad V.Ju. i dr. Otdalennye rezul'taty klinicheskogo issledovanija jeffektivnosti pred- i intraoperacionnoj luchevoj terapii v kombinirovanom lechenii raka zheludka // Voprosy onkologii. 2006 no. 5. pp. 515–520.

2. Vazhenin A.V. Luchevoj terapija v kombinirovanom i palliativnom lechenii raka zheludka. Cheljabinsk, 2000. 115 p.

3. Gancev Sh.H., Kulakeev O.K., Arybzhanov D.T., Junusmetov I.R. Regionarnaja himioterapija metastazov raka zheludka v pechen' // Annaly hirurgicheskoj patologii. 2008. T. 13, no. 3. p. 22.

4. Zaharov I.F., Vasil'kov M.Ju., Kalashnikov A.R. i dr. Otdalennye rezul'taty kombinirovannogo lechenija raka zheludka: mat. XII Rossijskogo onkologicheskogo kongressa (Moskva, 18–20 nojabrja 2008g.). M., 2008. p. 185.

5. Kit O.I., Gevorkjan Ju.A., Francijanc E.M. i dr. Neposredstvennye rezul'taty himioterapii s ozonirovannymi sredami v kompleksnom lechenii bol'nyh rezektabel'nym rakom zheludka // Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Severo–Kavkazskij region. Estestvennye nauki. 2011. Specvypusk. pp. 45–48.

6. Sel'chuk V.Ju., Nikulin M.P. Rak zheludka // Russkij medicinskij zhurnal 2003. T. 2, no. 26. pp. 1441–1448.

7. Titova V.A., Shipilova A.N., Krejnina Ju.M. i dr. Sistemnaja i lokal'naja ozonoterapija v profilaktike oslozhnenij, vyzvannyh mnogokomponentnym lecheniem zlokachestvennyh opuholej // Medicinskaja radiologija i radiacionnaja bezopasnost' 2007. T. 52, no. 4. pp. 47–52.

8. Chissov V.I., Davydov M.D. Onkologija: nacional'noe rukovodstvo M.: GEOTAR Media, 2008. p. 677.

9. Yoo C.H., Noh S.H., Shin D.W. et al. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy (EPIC) for advanced gastric cancer / 3rd International gastric cancer congress, April 27–30, 1999, Seoul, Korea, p. 103.

10. Ajani J., Baker J., Pisters P. et al. CPT 11 plus cisplatin in patients with advanced, untreated gastric or gastroesophageal junction carcinoma results of a phase II study // Cancer. 2002. Vol. 94. pp. 641–646.