

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО РАКА ЖЕЛУДКА. ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПРОГНОЗ

На основе анализа комбинированного лечения 178 больных на рак желудка показана целесообразность проведения перед операцией лучевой терапии в дозах, которые приближаются к канцероцидным, и возможность с помощью программы «Прогноз» предусмотреть у каждого из них продолжительность жизни.

Ключевые слова: рак желудка, лучевая терапия, канцероцидная доза, продолжительность жизни.

На основі аналізу комбінованого лікування 178 хворих на рак шлунку показана доцільність проведення перед операцією променевої терапії в дозах, що наближаються до канцероцидних, та можливість за допомогою програми «Прогноз» передбачити у кожного із них тривалість життя.

Ключові слова: рак шлунка, променева терапія, канцероцидна доза, тривалість життя.

On the ground of analysis of combined treatment of 178 patients with stomach cancer, it was shown both the expediency of radiation therapy before surgery in the doses that close to cancerocidal ones and the ability to foresee the survival period by usage of computer program «Prognose».

Key words: stomach cancer, radiation therapy, cancerocidal dose, survival period.

Введение. Лучевая терапия (ЛТ) самостоятельно и в комбинации с другими методами применяется у большинства онкологических больных. По данным разных авторов, не менее 70 % получают этот вид лечебной помощи [1].

Рак желудка (РЖ) традиционно рассматривается как преимущественно хирургическая проблема, однако, несмотря на «сверхрадикальные» вмешательства, уже на первом году после установления диагноза летальность достигает 56 % [2]. Малоудовлетворительные результаты хирургического лечения послужили основанием для поиска дополнительных методов противоопухолевого воздействия у пациентов с резектабельными поражениями. Прежде всего, это касается разработки комбинированных методов лечения – применения в дополнении к операции лучевой терапии [3, 4, 5, 6].

Полученные результаты в различных режимах фракционирования достоверно (на 10-15 %) превысили показатели при чисто хирургическом лечении в этих же клиниках, что подтверждает перспективность дальнейшей разработки этого направления [7, 8]. Основные возражения против использования предоперационной ЛТ у больных с потенциально резектабельными опухолями связаны

с увеличением интервала до радикального оперативного вмешательства, возможностью прогрессирования опухоли и метастазирования в период облучения, техническими трудностями выполнения операции вследствие лучевых изменений в тканях.

Одной из наиболее частых причин отказа от ЛТ перед операцией является боязнь возрастания числа ранних послеоперационных осложнений. На этом основании лучевой компонент просто исключается, что не позволяет улучшить отдаленные результаты.

В большинстве клиник используют интенсивный или конвенциональный метод предоперационной терапии, при котором доза в опухоли не превышает 40 Гр. Основная цель состоит в снижении жизнеспособности опухолевых клеток, подавлении их митотической активности и адгезивной способности, позволяющих уменьшить количество локорегионарных, а также отдаленных метастазов.

В настоящем исследовании изучено влияние лучевой терапии при различных условиях облучения, суммарной очаговой дозы (СОД), близкой к канцероцидной, и других факторов, характеризующих опухоль и организм пациента на индивидуальный прогноз.

Материалы и методы. Проанализированы отдаленные результаты комбинированного лечения 178 больных в возрасте от 26 до 78 лет, которым после ЛТ выполнены радикальные операции.

Лучевую терапию проводили на кобальтовых аппаратах. В зону облучения включали весь желудок, ворота печени, селезенки, перигастральные, брыжеечные и парааортальные лимфатические узлы. Облучение проводили через день по 4 Гр до СОД 32 Гр на воздухе и 40-44 (88-97 ед. ВДФ) в гипоксии, что соответствует 42 и 54-58 Гр при конвенциональном фракционировании. Через 3 недели выполняли хирургическое лечение.

Такой режим фракционирования дозы избрали, исходя из радиобиологических исследований о пострадиационном восстановлении хромосом в раковых клетках [9]. Количество первично поврежденных и погибших клеток почти совпадает и только при таких дозах все повреждения реализуются и ведут клетку к гибели.

Результаты и их обсуждение. Мнения авторов, что с увеличением интервала от облучения до радикального оперативного вмешательства возможно прогрессирование опухоли и метастазирование в период облучения опровергаются полученными данными [10], согласно которым оптимальная

продолжительность курса облучения зависит от скорости роста опухоли и ее радиочувствительности. Небольшие курсы необходимо проводить при быстропролиферирующих формах опухолей, курсы лучевой терапии с использованием гипофракционирования (4-10 Гр 1-3 раза в неделю) целесообразны при медленном росте новообразования.

Основная причина, лимитирующая подведение к опухоли желудка достаточных доз при крупнопольном облучении, – тяжелые лучевые реакции. У наших больных они в 3 раза чаще наблюдались при облучении на воздухе, чем в гипоксии (55,7 % и 16,7 %), СОД в условиях гипоксии у 69,4 % больных на 25-30 % превышала дозу при облучении на воздухе.

Несмотря на повышение дозы при гипоксидиотерапии, во время операции не отмечено усиления кровоточивости, гиперемии и отека тканей в зоне облучения. Количество послеоперационных осложнений было ниже ($12,7 \pm 3,3 \%$), чем у больных, облучавшихся на воздухе ($17,4 \pm 4,4 \%$).

Увеличение дозы привело к достоверному снижению объема сохранившейся опухолевой паренхимы при аденокарциномах (рис. 1).

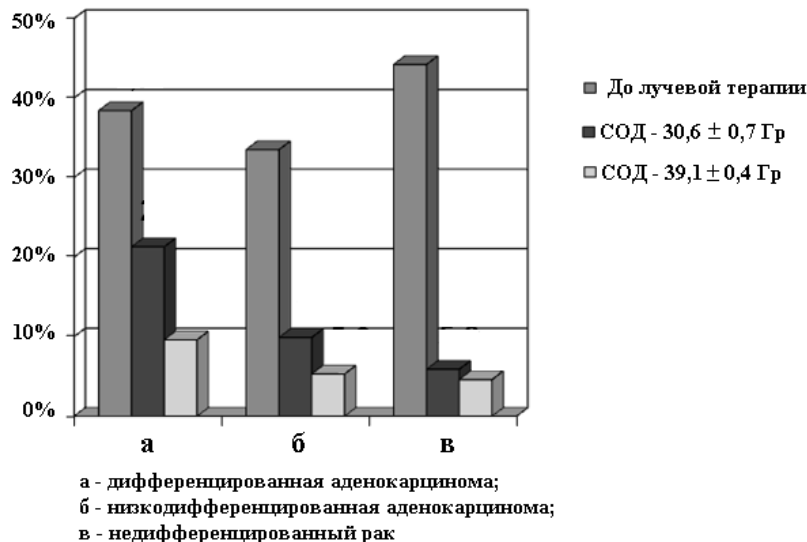


Рис. 1. Объем сохранившейся опухолевой паренхимы после лучевой терапии

В группе недифференцированных раковых опухолей не выявлено достоверной зависимости сохранившегося объема жизнеспособной паренхимы новообразования от дозы облучения.

Использование крупнопольного облучения и повышение дозы не оказало отрицательного влияния на качество хирургического пособия и течение послеоперационного периода. Выживаемость больных раком желудка после комбинированного лечения повышается с увеличением дозы практически при всех прогностических признаках (рис. 2).

Резерв улучшения отдаленных результатов лечения может быть (кроме решения социальных проблем) как за счет ранней диагностики, усовершенствования методов локорегионального

влияния, качества лечения, так и в поиске критериев прогноза возможного рецидива заболевания.

В связи с этим приобретает актуальность научно обоснованное предвидение исхода заболевания у каждого конкретного больного. Определение персонального прогноза жизни позволяет решать ряд вопросов, которые возникают при выборе лечебной тактики, организации последующих диспансерных и реабилитационных мероприятий.

Для построения модели прогнозирования были использованы статистические данные результатов лечения больных РЖ в ДОКОД, пролеченных комбинированным методом.

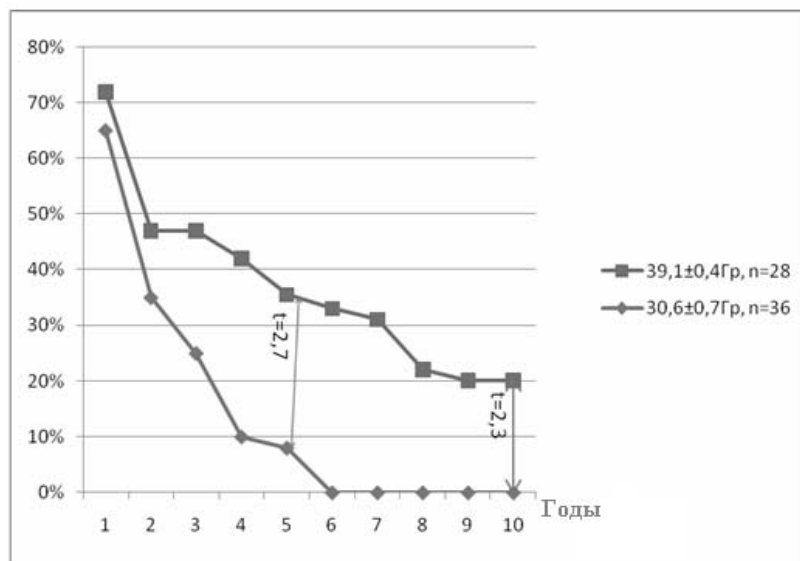


Рис. 2. Результаты комбинированного лечения рака желудка ($T_{3-4p}T_3N+M_0$) в зависимости от СОД

Оценка влияния множества факторов на продолжительность жизни больных РЖ после комбинированного лечения с учетом отсутствующих данных проведена с помощью разработанной в ИТМ НАНУ-НКАУ программы «Прогноз» [11].

Особенностью вводимой информации являлось наличие не только количественных, но и качественных данных по отдельным факторам. Программа позволяет находить уравнения множественной регрессии, прогнозировать верхнюю и нижнюю границу продолжительности жизни для индивидуальных значений больного. Метод построения линейного регрессионного уравнения с произвольным числом переменных при неполном объеме данных основан на использовании матрицы коэффициентов парных корреляций.

Для построения корреляционной матрицы использовался следующий прием. При вычислении коэффициентов парных корреляций параметра x_i с результирующим фактором y в расчет брались те значения y , для которых имелись значения x_i . При вычислении коэффициентов парных корреляций между параметрами x_i и x_j выбирались те значения x_i , для которых даны значения x_j .

Прежде чем приступить к построению уравнения регрессии, была проанализирована исходная корреляционная матрица на предмет зависимости между отдельными факторами. Для этого введено наибольшее допустимое значение коэффициента корреляции r^* между двумя факторами. Если $r_{ij} > r^*$ (r_{ij} – коэффициент парной корреляции между факторами), один из факторов исключался из рассмотрения. Из двух зависимых факторов для дальнейших исследований оставлялся тот, который имел большее значение коэффициента парной корреляции. Кроме того, исключены из рассмотрения те факторы, у которых низкое значение коэффициента парной корреляции с результирующим фактором (r_{0i}), т. е. i -й фактор исключался, если $r_{0i} < r_{min}$. Значение r_{min} и r^* задаются в каждом конкретном случае.

В результате анализа исходной корреляционной матрицы количество факторов существенно сократилось (из 123 до 22).

Особенностью приведенного анализа исходных данных является то, что никакого предварительного отбора факторов по признаку их предполагаемой значимости в начале исследования не проводилось. Такой отбор неизбежно привнес бы оттенок субъективизма.

Построенное регрессионное уравнение имеет вид:

$$y/x - 5,05 - 0,83x_1 - 0,19x_2 + 0,24x_3 - 1,27x_4 - 0,40x_5 - 0,40x_6 - 0,22x_7 + 0,13x_8 + 0,27x_9 + 0,84x_{10} + 0,92x_{11} + 0,33x_{12} - 0,05x_{13} + 0,15x_{14} + 0,06x_{15} + 0,22x_{16} + 0,07x_{17} + 0,02x_{18} + 0,51x_{19} - 0,004x_{20} - 0,0001x_{21} - 0,73x_{22},$$

где x_1 – величина опухоли; x_2 – состояние лимфатических узлов; x_3 – глубина инвазии; x_4 – стадия опухолевого процесса; x_5 – характер роста опухоли; x_6 – доза облучения в ед. ВДФ; x_7 – условия облучения; x_8 – лучевая реакция; x_9 – резорбция опухоли; x_{10} – вид операции; x_{11} – клеточный состав стромы; x_{12} – СТГ до лечения; x_{13} – количество сегментоядерных лейкоцитов до ЛТ; x_{14} – количество сегментоядерных лейкоцитов после ЛТ; x_{15} – количество сегментоядерных лейкоцитов через две недели после ЛТ; x_{16} – количество палочкоядерных лейкоцитов через две недели после ЛТ; x_{17} – количество β -липопротеидов после ЛТ; x_{18} – количество лимфоцитов до ЛТ; x_{19} – количество тестостерона до ЛТ; x_{20} – IgA до ЛТ; x_{21} – IgG до ЛТ; x_{22} – степень лучевого патоморфоза. Коэффициент множественной корреляции $R = 0,847$.

При прогнозировании индивидуальной продолжительности жизни больного, у которого отсутствует ряд факторов, брали их среднее значение: $x_1-3,22$; $x_2-1,46$; $x_3-2,52$; $x_4-2,63$; $x_5-1,39$; $x_6-75,95$; $x_7-1,40$; $x_8-1,79$; $x_9-1,85$; $x_{10}-1,39$; $x_{11}-5,38$; $x_{12}-1,54$; $x_{13}-55,70$; $x_{14}-60,98$; $x_{15}-58,35$; $x_{16}-5,32$; $x_{17}-38,32$; $x_{18}-28,48$; $x_{19}-2,60$; $x_{20}-323,98$; $x_{21}-1326,78$; $x_{22}-2,74$.

С помощью полученного уравнения вычисляли продолжительность жизни конкретного больного.

ПРИМЕР:

М-з, 52 года, госпитализирован в апреле 1986 года с диагнозом: рак желудка T₃N₀M₀, низкодифференцированная аденокарцинома ст. II кл. гр. II. Опухоль поражала тело желудка. Перед операцией проведен курс лучевой терапии в условиях гипоксии. СОД на желудок и регионарные лимфатические узлы 38 Гр за 10 фракций (82 ед. ВДФ), что соответствует 50 Гр. классического фракционирования. Через 3 недели выполнено оперативное вмешательство в объеме проксимальной резекции. С помощью полученного уравнения вычислено предполагаемую продолжительность жизни больного.

$$y/x - 5,05 - 0,83 \cdot 3 - 0,19 \cdot 1 + 0,24 \cdot 1 - 1,27 \cdot 2 - 0,40 \cdot 3 - 0,04 \cdot 82 - 0,22 \cdot 2 + 0,13 \cdot 1 + 0,27 \cdot 4 + 0,84 \cdot 2 +$$

$$0,92 \cdot 11,8 + 0,33 \cdot 0,6 - 0,05 \cdot 56 + 0,15 \cdot 61 + 0,06 \cdot 58 + 0,22 \cdot 5,3 + 0,07 \cdot 38 + 0,02 \cdot 28 + 0,51 \cdot 7,2 - 0,004 \cdot 324 - 0,0001 \cdot 1324 - 0,73 \cdot 3 = 12,5.$$

Согласно прогнозу, больной должен прожить 12,5 лет. Фактически прожил 11 лет. При решении уравнения отсутствовало 9 факторов, которые были заменены средними величинами.

Выводы. Таким образом, крупнопольное облучение и увеличение дозы радиации до канцероцидной не оказало отрицательного влияния на качество хирургического пособия и течение послеоперационного периода, позволило достоверно увеличить пятилетнюю выживаемость.

С помощью предложенной программы «Прогноз» можно с большой долей вероятности определить продолжительность жизни конкретного больного.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пилипенко М.І., Горбань Є.М., Мечев Д.С. Принципи фракціонування курсу радіотерапії. 2 фактори доза-час // УРЖ. – 1999 – № 4. – С. 451-454.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. // Вестник РОНЦ им. Блохина. – 2006. – Т. 17. – № 3 – (прил.1).
3. Бердов Б.А., Скоропад В., Шорин М.В., Фомин С.Д. Недифференцированный рак желудка: клинические и демографические особенности, закономерности развития рецидивов и метастазов, результаты лечения // Российский онкологический журнал. – 2008. – № 5. – С. 4-9.
4. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Мардынский Ю.С., Титова Л.Н. Сравнительный анализ отдаленных результатов комбинированного и хирургического лечения рака желудка // Вопросы онкологии. – 2007. – Т. 53. – № 4. – с. 427-435.
5. Borch K., Jonsson B., Tarpila E. et al. Changing pattern of histological type, location, stage and outcome of surgical treatment of gastric carcinoma // Brit J.Surg. – 2000. – Vol. 87. – P. 1522-1530.
6. Macdonald J.S., Smalley S.R., BBenedetti J. et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction // New Engl. J. Meal. – 2001. – Vol. 345. – P.725-730
7. Исмаилов А.М., Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Эфендиев В.А. Сравнительный анализ результатов комбинированного и хирургического лечения рака дистального отдела желудка // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 52. – № 6. – С. 633-637.
8. Щепотин И.Б.Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению рака желудка // Онкология. – 2002. – Т. 4. – № 2. – С. 151-154.
9. Порядкова Н.А., Кузьмина Е.Г. Пострадиационное восстановление хромосом в раковых клетках // Материалы IX Всесоюзного съезда рентгенологов и радиологов. – Тбилиси, 1970. – С. 84-85.
10. Fowler J.K. How worthwhile are short scheidules in radiotherapy? A series of exploratory calculations// Padiother. Oncol. – 1990 – Vol. 18 – P. 165-181.
11. Хворостенко М.І., Федякін О.І., Жукова Л.Г., Хворостенко Ю.М. Ретроспективний моніторинг прогнозування комбінованого лікування раку шлунка // Променева діагностика променевої терапії. – 2005 – № 4. – С. 62-65.

Рецензенти: Чорна В.І., д.б.н. професор, головний науковий співробітник;
Томілін Ю.А., д.б.н., професор

© Хворостенко М.І., Хворостенко Ю.М., Калашникова О.С., 2009

Стаття надійшла: 15.04.2009 р.