

*И.В. Халецкий***НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЖЕЛУДКА И ЖЕЛУДОЧНО-ПИЩЕВОДНОГО СОЕДИНЕНИЯ***Донецкий областной противоопухолевый центр, Украина*

Реферат. Проведен ретроспективный анализ группы пациентов из 33 человек, получивших неоадьювантную эндолимфатическую химиотерапию параллельно с неоадьювантной лучевой терапией в Донецком областном противоопухолевом центре в период с 1998 г. по 2010 г., по поводу местно-распространенной аденокарциномы желудка и желудочно-пищеводного соединения Т3-Т4. Лечение сопровождалось приемлемыми показателями токсичности, послеоперационных осложнений и смертности. Во всех случаях выполнено оперативное лечение. Медиана выживаемости составила 43 месяца. (95% ДИ 12-172 мес.).

Ключевые слова: рак желудка, неоадьювантная химиолучевая терапия

Послеоперационная химио- и химиолучевая терапия (ХЛТ) на данный момент является стандартом лечения пациентов с операбельной верифицированной аденокарциномой желудка, что подтверждено рандомизированными исследованиями III фазы [5-9]. Предоперационная ХЛТ была создана в качестве основного метода лечения других желудочно-кишечных злокачественных новообразований, в том числе пищевода [11-14] и прямой кишки [10]. Предоперационная ХЛТ имеет несколько потенциальных биологических и технических преимуществ. Влияние предоперационной химиолучевой терапии может повысить резектабельность опухоли, повысить абластичность и асептичность выполнения оперативного вмешательства. Также этот подход в лечении может привести к уменьшению объема опухолевой массы в связи с более выраженным повреждающим эффектом на опухолевую ткань, тем самым снизить толерантность к лечебному воздействию, а также улучшить результаты лечения у пациентов с биологически агрессивной формой болезни.

Есть скудные проспективные данные клинических исследований по использованию предоперационной лучевой терапии (ЛТ) по поводу рака желудка. Исследования, посвященные неоадьювантной ЛТ и ХЛТ в сравнении с только хирургическим лечением при эзофагеальном и гастроэзофагеальном раке с подтвержденной аденокарциномой, показали увеличение общей выживаемости [14, 15]. В ряде исследований по изучению роли индукционной химиотерапии (ХТ) с последующей неоадьювантной ХЛТ рака желудка получены обнадеживающие результаты в виде полного ответа на лечебное воздействие и радикальную операцию с приемлемым уровнем токсичности от этого вида лечения [2-4].

Целью данной работы является ретроспективное изучение результатов лечения больных с местно-распространенной операбельной аденокарциномой желудка и гастроэзофагеального

(Siewert тип II / III) соединения Т3-Т4, которые получили неоадьювантную эндолимфальную химиотерапию одновременно с неоадьювантной лучевой терапией в 1998-2010 гг. в Донецком областном противоопухолевом центре (ДОПЦ).

М а т е р и а л и м е т о д ы

Проанализирована первичная медицинская документация, соответствующие рентгенограммы, методика проводимой лучевой и химиотерапии, рассмотрены демографические показатели пациентов, протоколы оперативных вмешательств, диагнозы, токсичность.

Из 33 пациентов мужчин было - 21 (63,6±8,4%), женщин - 12 (36,4±8,4%). Возраст пациентов на момент начала лечения составил 39-67 лет. Средний возраст - 56,5±2,0 лет. Определение распространенности опухоли по критериям Т и N выполнялось с помощью фиброгастроуденоскопии, ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ), рентгеновских исследований. Распространенность по категории Т составила: у 25 больных (75,8±7,5%) была опухоль категории Т3, у 8 больных (24,2±7,5%) - категории Т4. По стадии заболевания, согласно TNM-классификации 6 версии: II стадия - у 13 (39,4±8,5%) больных, III стадия - у 12 (36,4±8,4%) больных, IV стадия - у 8 (24,2±7,5%) больных. По локализации опухолевого процесса, согласно международной классификации болезней (МКБ-10): рак тела желудка (С16.2) - у 13 (39,4±8,5%) пациентов, рак желудка, выходящий за пределы нескольких областей органа (С16.8) - у 8 (24,2±7,5%) пациентов, рак желудочно-пищеводного соединения (С16.0) - у 7 (21,2±7,1%) пациентов, рак преддверия привратника (С16.3) - у 5 (15,2±6,2%) пациентов.

Дистанционная лучевая терапия проводилась на аппарате "Рокус-М" полями на эпигастральную область, покрывающими первичную опухоль и локорегиональные метастазы опухоли в среднем 6x15 см, в случае локализации её в желудке разовая облучающая доза (РОД) 4 Гр, суммарная облучающая доза (СОД) 20 Гр. При опухолях, локализующихся в гастроэзофагеальном отделе и имеющих гистологическую верификацию "аденокарцинома", проводилась предоперационная лучевая терапия мелкими фракциями РОД 2,5 Гр, СОД 40 Гр в один и два этапа. Все пациенты получали одновременно предоперационную эндолимфальную химиотерапию после катетеризации лимфатического сосуда бедра. Для неоадьювантного курса эндолимфальной химиотерапии использовался 5-фторурацил в дозе 350-550 мг/м² в сутки общей суммарной дозой около 5 г на один курс. Хирургическое вмешательство

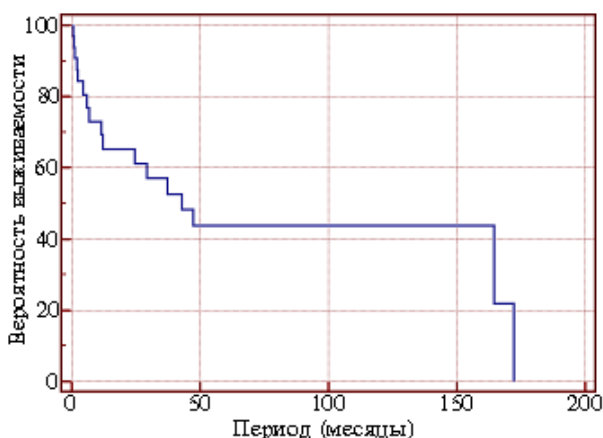


Рисунок. Кривая выживаемости пациентов, получивших неоадьювантную эндолимфатическую химиотерапию параллельно с неоадьювантной лучевой терапией по поводу потенциально операбельной аденокарциномы желудка и пищеводно-желудочного соединения T3-T4

обычно выполнялось в течение 72 часов после окончания крупнофракционного курса лучевой терапии и через 3-4 недели после окончания мелкофракционного курса лучевой терапии. Вид операции определялся распространенностью опухоли и результатами ревизии.

СОД лучевой терапии колебалась от 16 Гр до 62 Гр. В 25 (75,8±7,5 %) случаях доза лучевой терапии составила 20 Гр. Всем 33 пациентам была выполнена операция. В 28 (84,8±6,2 %) случаях гастрэктомия с наложением желудочно-пищеводного анастомоза по методике акад. Г.В. Бондаря. В 5 (15,2±6,2 %) случаях удалось выполнить субтотальную резекцию желудка с окутыванием по методике акад. Г.В. Бондаря.

Токсичность была определена по шкале NCIC-CTC, разработанной Национальным онкологическим институтом Канады. Острая токсичность определялась как любая токсичность от начала предоперационной терапии до операции. Поздняя токсичность определялась как любая токсичность в течение 90 дней после операции. Все показатели, связанные с болезнью, были рассчитаны, начиная с даты начала лечения.

Статистический анализ результатов был выполнен с использованием пакетов MedStat, MedCalc. Для представления результатов в случае количественных признаков рассчитывалось сред-

нее значения показателя (X) и ошибка среднего ($\pm m$), в случае качественных признаков - частота встречаемости (%) и стандартная ошибка ($\pm m$) [1]. При проведении анализа отдаленных результатов лечения использовался метод построения кривых выживаемости [1], рассчитывалась медиана выживаемости и ее 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Для выявления влияния факторных признаков на выживаемость пациентов был использован метод построения и анализа модели пропорциональных интенсивностей Кокса [1]. Для выбора значимых признаков использовался метод пошагового исключения. При оценке значимости связи факторного признака с выживаемостью пациентов рассчитывался уровень статистической значимости (p) отличия от нуля значений соответствующих коэффициентов в модели Кокса. Для оценки степени влияния на показатель выживаемости факторного признака, для которого установлено наличие влияния ($p < 0,05$), рассчитывался показатель относительного риска (HR - Hazard Ratio) [1] и соответствующий 95 % ДИ.

Результаты и обсуждение

На рисунке 1 представлена кривая кумулятивной выживаемости пациентов изучаемой группы.

При проведении анализа установлено, что медиана выживаемости составила 43 мес. (95 % ДИ 12-172 мес.), трёхгодичная выживаемость составила 57,0±9,6 %, пятилетняя выживаемость - 43,8±9,9 %.

В 31 случае острая токсичность во время проведения неоадьювантной ХЛТ и поздняя токсичность после проведения неоадьювантной ХЛТ и оперативного вмешательства не превышала 1-2 степень. Два пациента (6,1±4,2 %) умерли в течение 30 дней после операции, что сопоставимо с аналогичными результатами в рандомизированных исследованиях. Один пациент умер в связи с развитием острого панкреатита в послеоперационном периоде с исходом в панкреонекроз. Второй пациент умер в связи с прогрессией основного онкозаболевания.

Для выявления факторов риска смерти пациентов, получивших неоадьювантную эндолимфатическую химиотерапию параллельно с неоадьювантной лучевой терапией по поводу потенциально операбельной аденокарциномы желудка

Таблица. Значения коэффициентов модели пропорциональных интенсивностей Кокса

Факторный признак	Значение коэффициента модели, $b \pm m$	Уровень значимости отличия коэффициента от 0, p	Значение показателя отношения рисков, HR (95 % ДИ)
Локализация C16.2/C16.0	1,4±0,9	0,105	0
Локализация C16.3/C16.0	3,0±1,3	0,026	19,5 (1,4-265)
Локализация C16.8/C16.0	1,5±0,9	0,100	0
N	1,0±0,4	0,006	2,6 (1,3-5,2)
Операция RESECT/GASTRECT	-1,7±1,1	0,113	0
T	1,2±0,9	0,173	0

и пищеводно-желудочного соединения Т3-Т4, был использован метод построения и анализа модели Кокса. В качестве факторных признаков при проведении анализа использовались 8 признаков: пол, возраст, показатели категорий Т, N, M, вид операции, локализация опухоли, доза облучения. Методом пошагового исключения было отобрано 4 факторных признака, в наибольшей степени связанных с риском смерти пациентов группы исследования: показатели категорий Т, N, вид операции, локализация опухоли. На выделенном наборе признаков была построена модель Кокса, модель адекватна (значение критерия $2=15,7$ при 6-и степенях свободы, отлично от нуля на уровне значимости $p=0,015$). В таблице 1 приведены значения коэффициентов регрессии модели, построенной на четырех выделенных признаках.

Из проведенного анализа следует, что с выживаемостью больных, получивших неоадьювантную эндолимфатическую химиотерапию параллельно с неоадьювантной лучевой терапией по поводу потенциально операбельной аденокарциномы желудка и пищеводно-желудочного соединения Т3-Т4, в наибольшей степени связаны показатель категории N и локализация опухоли. При этом установлено, что наличие метастазов в ближайших регионарных лимфатических узлах приводит к увеличению ($p=0,006$) риска смерти от основного заболевания, $HR=2,6$ (95% ДИ 1,3-5,2). Также выявлено, что локализация С16.3 ведет к повышению ($p=0,026$) риска смерти от основного заболевания, $HR=19,5$ (95% ДИ 1,4-265), по сравнению с локализацией С16.0.

Таким образом, предоперационная ХЛТ рака желудка хорошо переносится, характеризуется приемлемыми показателями острой и поздней токсичности, послеоперационных осложнений и смертности. Уровень оперативных вмешательств по удалению опухоли желудка и результаты полного клинического ответа на лечение подтверждают правильность выбора этой стратегии лечения. Несмотря на неблагоприятные факторы в исследуемой группе с прогрессирующим заболеванием, результаты сопоставимы с аналогичным результатами резектабельных форм рака и последующей адьювантной терапией у пациентов в рандомизированных исследованиях. Медиана выживаемости составила 43 мес. (95 % ДИ 12-172 мес.), трёхгодичная выживаемость составила $57,0\pm 9,6$ %, пятилетняя выживаемость - $43,8\pm 9,9$ %. Установлено, что факторами риска смерти от основного заболевания для больных, получивших неоадьювантную эндолимфатическую химиотерапию параллельно с неоадьювантной лучевой терапией по поводу потенциально операбельной аденокарциномы желудка и желудочно-пищеводного соединения Т3-Т4, являются показатель N и локализация опухоли. Установлено, что наличие метастазов в ближайших регионарных лимфатических узлах приводит к увеличению ($p=0,006$) риска смерти от основного заболевания, $HR=2,6$ (95 % ДИ 1,3-5,2). Также выявлено, что локализация С16.3 ведет к повышению ($p=0,026$) риска смерти от основного заболевания, $HR=19,5$ (95 % ДИ 1,4-265), по сравнению с локализацией С16.0.

Дальнейшее исследование неоадьювантной ХЛТ и сравнение её со стандартными методами лечения рака желудка является оправданным.

I.V. Khaletskiy

Neo-adjuvant Chemoradiotherapy of Locally Advanced Adenocarcinoma of the Stomach and Gastroesophageal Junction

There has been performed a retrospective analysis of 33 patients who received neo-adjuvant endolymphatic chemotherapy parallel with neo-adjuvant radiotherapy at the Donetsk Regional Anti-Tumor Center for the period from 1998 to 2010, for locally advanced adenocarcinoma of the stomach and T3-T4 gastroesophageal junction. Treatment has been accompanied by acceptable rates of toxicity, postoperative complications and mortality. In all cases there have been performed surgery interventions. Survival median constitutes 43 months. (95 per cent CI 12-172 months) (Arch. Clin. Exp. Med.— 2013.— Vol.22, №1. — P. 28-31).

Keywords: stomach cancer, neo-adjuvant chemoradiotherapy

І.В. Халецький

Неоад'ювантна хіміопроменева терапія місцеворозповсюдженої аденокарциноми шлунка і шлунково-стравохідного сполучення

Проведен ретроспективний аналіз групи пацієнтів з 33 чоловік, котрі одержали неоад'ювантну ендолімфатичну хіміотерапію паралельно з неоад'ювантною променевою терапією в Донецькому обласному протипухлинному центрі в період з 1998 по 2010 роки, з приводу місцеворозповсюдженої аденокарциноми шлунка і шлунково-стравохідного сполучення Т3-Т4. Лікування супроводжувалося прийнятними показниками токсичності, післяопераційних ускладнень і смертності. У всіх випадках було виконано оперативне лікування. Медіана виживання склала 43 міс. (95% ВІ 12 -172 міс.) (Арх. клін. експ. мед.— 2013.— Т.22, №1.— С. 28-31).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине / Пер. с англ. В.П. Леонова. — М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2009. — 166 с.
2. Скоропад В.Ю. Неоадьювантная пролонгированная химиолучевая терапия с последующей гастрэктомией D2 у больных местно-распространенным раком желудка / В.Ю. Скоропад, В.А. Бердов, Л.Н. Титова [и др.] // Российский онкологический журнал. — 2010. — № 4. — С. 10-15.
3. Ajani J.A. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response / J.A. Ajani, K. Winter, G.S. Okawara [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2006. — No. 24. — P. 3953-3958.
4. Ajani J.A. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma / J.A. Ajani, P.F. Mansfield, N. Janjan [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2004. — No. 22. — P. 2774-2780.
5. Bang Y.J. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial / Y.J. Bang, Y.W. Kim, H.K. Yang [et al.] // Lancet. — 2012. — Vol. 379, No. 9813. — P. 315-321.

6. *Cunningham D.* Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer / D. Cunningham, W.H. Allum, S.P. Stenning [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355, No. 1. – P. 11-20.
7. *Pepek J.M.* Preoperative chemoradiotherapy for locally advanced gastric cancer / J.M. Pepek, J.P. Chino, C.G. Willett [et al.] // *Radiation Oncology.* – 2013. – No. 8. – P. 6.
8. *Lee J.* Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial / J. Lee, Do H. Lim, S. Kim [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30, No. 3. – P. 268-273.
9. *Macdonald J.S.* Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction / J.S. Macdonald, S.R. Smalley, J. Benedetti [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345, No. 10. – P. 725-730.
10. *Sauer R.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer / R. Sauer, H. Becker, W. Hohenberger [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351, No. 16. – P. 1731-1740.
11. *Tepper J.* Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781 / J. Tepper, M.J. Krasna, D. Niedzwiecki [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26, No. 7. – P. 1086-1092.
12. *Urba S.G.* Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma / S.G. Urba, M.B. Orringer, A. Turrisi [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19, No. 2. – P. 305-313.
13. *Van Hagen P.* Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer / P. Van Hagen, M.C. Hulshof, J.J. Van Lanschot [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366, No. 22. – P. 2074-2084.
14. *Walsh T.N.* A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma / T.N. Walsh, N. Noonan, D. Hollywood [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335, No. 7. – P. 462-467.
15. *Zhang Z.X.* Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC) – report on 370 patients / Z.X. Zhang, X.Z. Gu, W.B. Yin [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1998. – Vol. 42, No. 5. – P. 929-934.

Надійшла до редакції: 02.07.2013 р.