

Медицинский  
радиологический  
научный центр РАМН,  
Обнинск

# Комбинированное лечение рака желудка с предоперационным и интраоперационным облучением

*Преимущество комбинированного лечения с применением лучевой терапии перед хирургическим методом не является общепризнанным.*

Б.А. Бердов, В.Ю. Скоропад, К.В. Пахоменко, Г.А. Хичева

## АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

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, а по показателю смертности рак желудка занимает второе место (16,7%). Наибольшее число больных к началу лечения имеет местно-регионарное распространение процесса.

Основным и, как правило, единственным, методом лечения рака желудка является хирургический. Однако радикальность большинства операций носит условный характер, что находит свое отражение в неудовлетворительных результатах лечения. Так, в течение 5 лет после радикальных операций 20–50% больных с локализованными (T1-2 N0), 40–90% больных с местнораспространенными опухолями (T3-4 N1-2) умирают от прогрессирования заболевания. Пути улучшения отдаленных результатов лечения рака желудка многие авторы связывают с разработкой комбинированных методов лечения.

Цель предоперационного облучения состоит в снижении биологического потенциала опухолевых клеток и, тем самым, повышении абластичности хирургического вмешательства, а также в воздействии на субклинические метастазы. Несмотря на более чем 50-летнюю историю развития метода и полученные рядом авторов положительные результаты до настоящего времени многие вопросы этой проблемы находятся в состоянии дискуссии: параметры курса, продолжительность, величина суммарной очаговой дозы и метод ее фракционирования. Преимущество комбинированного лечения с применением лучевой терапии перед хирургическим методом не является общепризнанным.

В связи с относительной радиорезистентностью железистого рака и низкой толерантностью окружающих желудок органов, подведение достаточных для подавления опухолевого роста доз ионизирующего излучения к органам верхнего этажа брюшной полости посредством традиционных методов лучевой терапии не представляется возможным. Для преодоления этого ограничения была предложена интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ), которая заключается в однократном облучении во время оперативного вмешательства пучком ускоренных электронов «ложа» опухоли и зоны регионарного лимфогенного метастазирования. Преимуществом ИОЛТ является возможность прецизионного облучения мишени, а также исключения интактных радиочувствительных структур: культы пищевода/желудка и двенадцатиперстной кишки; тонкой и поперечноободочной кишки; общего желчного протока. Это позволяет резко уменьшить вероятность развития лучевых осложнений.

В связи с новизной, технической и методической сложностью проведения ИОЛТ до настоящего времени не существует стандартизованных подходов к ее выполнению. Важной практической задачей является разработка и создание комплекса технических средств, необходимых для осуществления ИОЛТ. Крайне противоречивы данные о переносимости ИОЛТ в сочетании с различными по объему оперативными вмешательствами, частоте развития и тяжести непосредственных и отдаленных осложнений. Не исследована возможность сочетания предоперационного фракционированного облучения и ИОЛТ. Актуальной научной и практической задачей является изучение прямого и опосредованного действия высоких однократных доз ионизирующего излучения как на органы и ткани, непосредственно попадающие в поле облучения, так и на другие жизненно важные системы организма.

## ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Исследование осуществлялось в МРНЦ РАМН с 1974 по 1998 г. и основано на изучении результатов обследования, лечения и последующего наблюдения за 448 радикально оперированными больными раком желудка.

Для установления диагноза рака желудка, определения локализации, гистологи-

ческого строения и степени распространенности опухолевого процесса использовали следующие виды исследований: рентгенографию желудка, фиброгастроскопию с биопсией, трансабдоминальное ультразвуковое исследование, рентгеновскую компьютерную томографию, эндосонографию верхних отделов желудочно-кишечного тракта, рентгенографию легких, различные радионуклидные методики и другие.

В зависимости от метода лечения, больные были включены в следующие группы:

1. Комбинированное лечение с интенсивно-концентрированным курсом предоперационного облучения (суммарная очаговая доза 20 Гр за 5 дней) – 112 больных.

2. Комбинированное лечение с интенсивно-концентрированным курсом предоперационного облучения в условиях радиосенсибилизации метронидазолом – 46 больных.

3. Комбинированное лечение с предоперационным облучением методом динамического фракционирования дозы (суммарная очаговая дозы 25 Гр за 11 дней) – 149 больных.

4. Комбинированное лечение с предоперационным облучением методом динамического фракционирования дозы (суммарная очаговая дозы 27 Гр за 11 дней) и ИОЛТ (однократная доза 20 Гр) – 43 больных.

5. Хирургическое лечение – 98 больных.

Во всех группах преобладали больные мужского пола; возраст больных колебался от 19 до 79 лет, составив в среднем 53–56 лет. Для оценки эффективности интенсивно-концентрированного предоперационного облучения изучены результаты лечения 167 больных, из которых 112 больным проведено комбинированное и 55 – хирургическое лечение. В рамках этого исследования 105 больных были разделены на группы сравнения методом рандомизации. Сравнимые группы не имели существенных различий по таким признакам, как пол, возраст, гистологическое строение и форма роста опухоли, категории Т, N и M, стадия процесса, но различались в зависимости от локализации опухоли. У больных, леченных комбинированным методом, опухоль наиболее часто локализовалась в верхней трети (48%), а у больных, леченных хирургическим методом – в нижней и средней третях желудка (67%).

Возможности усиления лучевого воздействия на опухоль были исследованы путем введения в схему концентрированного курса предоперационного облучения сенсибилизатора гипоксических клеток – метронидазола. Метронидазол вводили за 4 ч до 1, 3 и 5 сеансов облучения перорально в дозе 4–6 г/м<sup>2</sup>. У больных этой группы опухоль наиболее часто локализовалась в нижней трети желудка (42%), имела строение средне- и низкодифференцированной аденокарциномы (62%), инфильтративный и смешанный тип роста (63%). У 31

(67%) больного опухоль не выходила за пределы стенки желудка, морфологически подтвержденные метастазы в регионарные лимфатические узлы имели место у 18 (39%) больных.

Методика динамического фракционирования дозы была разработана с учетом различий в клеточной кинетике нормальных тканей и опухоли в процессе лучевой терапии. Режим облучения определялся, исходя из радиобиологических предпосылок посредством математического моделирования. Суммарная очаговая доза 25 Гр подводилась за 11 дней, включая два выходных дня после первого и перед последним сеансами облучения: все фракции подводились за 2 сеанса с интервалом 4–5 ч (табл. 1).

Преобладающей локализацией опухоли были средняя и нижняя трети (69%); у 1/4 больных опухоль поражала проксимальные отделы желудка. Среди гистологических форм рака желудка чаще встречалась умеренно- и низкодифференцированная аденокарцинома (54%), а также перстневидноклеточный рак (27%). Ранний рак желудка был выявлен у 30 (20%) больных. Среди распространенных форм рака желудка преобладали больные с инфильтративным типом роста опухоли (45%). У 97 (65%) больных опухоль располагалась в пределах стенки желудка; метастазы в регионарные лимфатические узлы имели место у 36 (24%) больных.

В рандомизированное исследование по оценке эффективности ИОЛТ было включено 86 больных, из них 43 проведено комбинированное лечение с пред- и интраоперационным облучением (1-я группа) и 43 – хирургическое лечение (2-я группа). Опухоль поражала проксимальные отделы желудка с одинаковой частотой в обеих группах – 28%, в половине случаев распространяясь на пищевод. Локализация опухоли в средней трети желудка чаще наблюдалась у больных 1-й группы (44%), а нижней трети – у больных 2-й группы (44%). Среди гистологических форм рака желудка в обеих группах преобладала аденокарцинома различной степени дифференцировки. В 1-й группе преобладали больные со II стадией, во 2-й группе I, II и III стадии заболевания наблюдались практически с одинаковой частотой. В целом, группы не имели статистически достоверных отличий ни по одному из прогностически важных факторов.

**Предоперационное облучение** больных раком желудка проводили на гамма-терапевтических установках типа «Рокус» и «Агат Р» и на ускорителе электронов Philips SL 20 с использованием фотонного излучения в статическом режиме с двух встречных полей размерами 8–16 x 8–17 см. В поле облучения включали первичную опухоль и 4–5 см тканей от определяемой границы опухоли, перигастральные лимфатические узлы, лимфатические коллекторы в области чревного ствола и его ветвей.

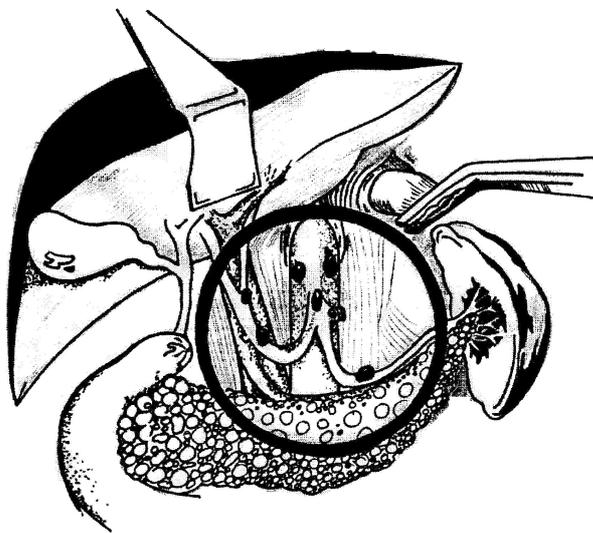
**Таблица 1. Методика предоперационного облучения больных раком желудка методом динамического фракционирования дозы**

Фракции	Пт	Сб	Вс	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс	Пн
1-я фракция	4	-	-	3,5	1,5	1,5	1,5	1,5	-	-	3,5
2-я фракция	3	-	-	1,5	1	1	1	1	-	-	1,5
Дневная очаговая доза	7	-	-	5	2,5	2,5	2,5	2,5	-	-	5

**Оперативное вмешательство** выполняли в течение 5 дней после концентрированного облучения и в течение 3 дней после облучения методом динамического фракционирования дозы. Выбор вида и объема операции осуществляли в соответствии с общепринятыми принципами; использовали гастрэктомию, дистальную и проксимальную субтотальную резекцию желудка.

Доза **ИОЛТ** во всех случаях, согласно протоколу, составила 20 Гр. Энергия пучка ускоренных электронов варьировала от 8 до 15 МэВ и у 29 (67%) больных составила 12 МэВ; размер поля облучения – от 6 до 10 см в диаметре, у 37 (86%) – 8 см в диаметре. Границы поля ИОЛТ включают расположенные забрюшинно ткани с кровеносными и лимфатическими сосудами и узлами от ворот печени слева до дистальной части селезеночной артерии справа, от паракардиальной клетчатки вверху до средней трети тела поджелудочной железы внизу (рисунок).

Практическое осуществление ИОЛТ потребовало ряда оригинальных технических и методических разработок. В МРНЦ РАМН был создан специализированный блок для выполнения ИОЛТ, состоящий из операционной и непосредственно примыкающего к ней каньона ускорителя электронов. В комнате дистанционного контроля дополнительно установлены дублирующий монитор электрокардиографа для непрерывного мониторинга показателей деятельности сердечно-сосудистой системы и телевизионный монитор, соединенный с видеокамерой в каньоне ускорителя электронов для визуального контроля положения больного, аппликатора, а также основных параметров искусственной вентиляции легких. В каньоне ускорителя электронов дополнительно установлены видеокамера и электрокардиограф, а также наркозно-дыхательный аппарат. Для транспортировки больного в условиях общей анестезии создано оригинальное устройство, позволившее исключить перекалывание больного и связанные с ним потери времени, а также опасность осложнений. Боковые планки устройства служат для фиксации аппликатора, а также стойки для внутривенных инфузий. Использована система формирования поля ИОЛТ с жестким закреплением аппликатора к устройству транспортировки больно-



го без его соединения с ускорителем электронов. Преимущества такого подхода заключаются в отсутствии давления аппликатора на органы и ткани больного (аорта, нижняя полая вена, поджелудочная железа) и его смещения в процессе транспортировки и укладки. Для того, чтобы вывести из поля ИОЛТ интактные радиочувствительные структуры, были разработаны и изготовлены специальные аппликаторы.

Разработан и применен в клинике метод лечения операбельного рака желудка, соединяющий предоперационное облучение методом динамического фракционирования дозы и интраоперационное облучение в единый курс лучевой терапии в комбинации с радикальным оперативным вмешательством. Такой подход позволяет соединить преимущества предоперационного лучевого воздействия с целью достижения онкологической абластики и профилактики интраоперационного метастазирования с направленным облучением во время операции ложа опухоли и регионарных лимфатических коллекторов с целью подавления в этой зоне очагов опухолевого роста и профилактики локорегионарных рецидивов. Продолжительность комбинированного лечения составляет 12–13 дней.

Методика интраоперационной лучевой терапии, разработанная и клинически апробированная в МРНЦ РАМН с учетом конструкции специализированного блока и оригинальных технических средств, заключается в следующем.

1. Крышка устройства транспортировки больного устанавливается на операционном столе, на нее укладывается больной. На верхних и нижних конечностях больного закрепляются электроды для последующей регистрации ЭКГ.

2. Бригада хирургов начинает операцию. Если принято решение о выполнении ИОЛТ, прекращается проведение электронной терапии стационарным больным, закрывается дверь из комнаты дистанционного контроля в коридор. Пол и стены помещений моются и обрабатываются дезинфекционными растворами. Для дезинфекции воздуха включаются лампы на 45 мин.

3. Производится радикальное оперативное вмешательство, объем которого определяется в соответствии с локализацией и распространенностью опухолевого процесса. Во всех случаях ампутационный этап операции выполняется до ИОЛТ, поскольку только после него создается оптимальный доступ к ложу опухоли и зоне регионарного лимфогенного метастазирования, а также возможность исключить из поля ИОЛТ не подлежащие облучению органы и ткани. Реконструктивный этап операции всегда выполняем после ИОЛТ.

4. Металлический аппликатор необходимого размера устанавливается таким образом, чтобы включить поле облучения и препятствовать его смещению, а также попаданию окружающих структур. Круглая форма аппликатора позволяет установить его в необходимом положении по отношению к реберной дуге, а скошенный под углом 20° нижний конец способствует его прилеганию к облучаемой поверхности, несмотря на ее наклон в краниальном направлении. При установлении аппликатора и формировании поля ИОЛТ из последнего выводили поперечную ободочную и петли тонкой кишки, левую долю печени, культю пищевода (желудка)

и двенадцатиперстной кишки. После закрепления аппликатора в необходимом положении, операционную рану тщательно закрывали стерильными пеленками.

5. Больного через комнату дистанционного контроля транспортируют в каньон ускорителя электронов. Во время транспортировки искусственная вентиляция легких осуществляется с помощью ручного портативного аппарата.

6. После перемещения больного в каньон ускорителя электронов, крышка устройства транспортировки устанавливается на подвижный стол. Больного подключают к стационарному аппарату искусственной вентиляции легких, а также электрокардиографу. Непосредственно перед сеансом ИОЛТ контролируем зону облучения в пределах металлического аппликатора. При необходимости экранирования каких-либо анатомических структур устанавливаются дополнительные алюминиевые блоки. Персонал покидает каньон ускорителя электронов, происходит сеанс облучения, в течение которого работа анестезиологической аппаратуры и показатели жизненно важных параметров больного контролируются с помощью видеокамеры и электрокардиографа.

7. После окончания облучения больного возвращают в операционную комнату и удаляют металлический аппликатор из операционной раны. Больному выполняют пластический этап операции. Общее время, затрачиваемое на выполнение ИОЛТ, включая установку аппликатора, транспортировку и укладку больного, не превышает 30 мин.

### Результаты исследования

Результаты хирургического и различных вариантов комбинированного лечения проанализированы в сравнительном аспекте по следующим основным пунктам: лучевые реакции; непосредственные результаты лечения (послеоперационные летальность и осложнения); отдаленные результаты лечения. В связи с тем, что Международная классификация лучевых осложнений (ESTRO, 1997) предложена для оценки радикальных курсов лучевой терапии, в работе мы сочли возможным использовать собственную классификацию, характеризующую реакции после интенсивных курсов. К лучевым реакциям были отнесены все дополнительные жалобы и объективные симптомы, появившиеся у больного в течение курса облучения и интервала до оперативного вмешательства.

Легкие лучевые реакции характеризовались слабостью, снижением аппетита, тошнотой, иногда рвотой; они, как правило, развивались только после первого сеанса облучения и не требовали медикаментозной коррекции. Лучевые реакции средней тяжести характеризовались сильной тошнотой, повторной рвотой, выраженной слабостью, анорексией. Для их купирования требовалось проведение медикаментозной терапии.

Разгар лучевых реакций обычно приходился на первый день курса облучения и 2–3 последующих дня; на фоне проводимого лечения их симптомы стихали и отсутствовали к моменту выполнения оперативного вмешательства. К тяжелым мы относили те случаи выраженных лучевых реакций, когда их симптомы, несмотря на проводимое лечение, продолжали беспокоить больного, а также требовали прекращения облучения (табл. 2).

Как следует из представленных в табл. 2 данных, развитие общих лучевых реакций отмечалось у 1/2 больных при проведении предоперационного облучения методом динамического фракционирования дозы, 2/3 больных – интенсивно-концентрированного облучения и практически у всех (91%) больных при включении в схему облучения метронидазола (различие по сравнению с другими группами статистически достоверно,  $p < 0,05$ ). Следует отметить, что при использовании метронидазола усиление наблюдавшихся реакций могло быть связано с токсическим действием самого препарата, однако четко дифференцировать их в рамках исследования не представлялось возможным. Развитие лучевых реакций легкой степени, практически не изменявших состояние больных, отмечено в 30–35% случаев в каждой из групп. Лучевые реакции средней тяжести наблюдались у 14% больных при использовании динамического фракционирования и у 20–26% больных при использовании концентрированного облучения как с метронидазолом, так и без него. Тяжелые, в том числе неконтролируемые, лучевые реакции практически не встречались (2%) при использовании динамического фракционирования, наблюдались сравнительно редко (7%) при использовании интенсивно-концентрированного облучения и составили более 1/3 случаев при включении в схему облучения метронидазола (различие между показателями статистически достоверно,  $p < 0,05$ ).

Полученные данные свидетельствуют о том, что по критерию переносимости режим динамического фрак-

**Таблица 2. Частота и степень тяжести общих лучевых реакций у больных раком желудка**

Общие лучевые реакции	Методика предоперационного облучения, реакции		
	ИК, абс. число (%)	ИК+МЗ, абс. число (%)	ДФ, абс. число (%)
Лучевые реакции развивались, в том числе:	69 (62)	42 (91)*	76 (51)
легкие	39 (35)	14 (30)	52 (35)
средней тяжести	22 (20)	12 (26)	21 (14)
тяжелые	8 (7)	16 (35)*	3 (2)

Примечание:

ИК – интенсивно-концентрированное облучение;

ИК+МЗ – интенсивно-концентрированное облучение в условиях радиосенсибилизации метронидазолом;

ДФ – предоперационное облучение методом динамического фракционирования дозы.

\* Различие между показателями статистически достоверно ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 3. Осложнения раннего послеоперационного периода у больных раком желудка при комбинированном и хирургическом лечении**

Осложнения	Метод лечения				
	Хирургический абс. число (%)	ИК абс. число (%)	ИК+МЗ абс. число (%)	ДФ абс. число (%)	ДФ+ИОЛТ абс. число (%)
Несостоятельность швов анастомоза	5 (5)	9 (8)	2 (4)	5 (3)	1 (2)
Гнойно-септические	5 (5)	6 (5)	3 (6)	7 (5)	1 (2)
Острый панкреатит	22 (22)	6 (5)	3 (6)	10 (7)	1 (2)
Плевро-легочные	17 (17)	37 (33)	6 (13)	21 (14)	10 (24)
Осложнения, потребовавшие повторных оперативных вмешательств	7 (7)	14 (13)	5 (11)	10 (7)	3 (7)
Летальность	3 (3)	12 (11)	2 (4)	4 (3)	1 (2)
Число больных	98 (100)	112 (100)	46 (100)	149 (100)	43 (100)

Примечание. Здесь и в табл. 4–6:

ИК – интенсивно-концентрированное облучение; ИК+МЗ – интенсивно-концентрированное облучение в условиях радиосенсибилизации метронидазолом; ДФ – предоперационное облучение методом динамического фракционирования дозы; ИОЛТ – интраоперационное облучение.

ционирования имеет несомненное преимущество перед другими методиками предоперационного облучения.

Данные о влиянии предоперационной и интраоперационной лучевой терапии на течение послеоперационного периода суммированы в табл. 3.

Сравнительный анализ приведенных в табл. 3 данных показывает, что общее число больных с осложненным течением послеоперационного периода существенно не отличается в зависимости от метода лечения и использованной методики лучевой терапии. Несколько меньшее число осложнений, в том числе тяжелых, отмечено при использовании методики динамического фракционирования, включая ее с ИОЛТ.

Осложнения со стороны легких и плевры, а также несостоятельность швов анастомоза (в меньшей степени) чаще встречались в группе больных, получивших концентрированное предоперационное облучение, что нашло отражение в увеличении количества релапаротомий и реторакотомий, а также показателя послеоперационной летальности. Во всех остальных группах больных, которым было проведено комбинированное, а также хирургическое лечение, описанные параметры были весьма близки. Следует отметить, что в группе больных, которым было проведено концентрированное предоперационное облучение, по сравнению со всеми остальными, имелось достоверное преобладание проксимально расположенных опухолей желудка. В связи с этим, больным данной группы в два и более раза чаще, по сравнению с другими, выполнялись гастрэктомии и проксимальные резекции желудка, комбинированные операции, использовался торакоабдоминальный доступ. Именно эти факторы, т. е. особенности хирургического компонента лечения, обусловили тяжесть послеоперационного периода. Сделанное заключение подтверждает тот факт, что при использовании той же схемы предоперационного облучения с метронидазолом, а также других вариантов комбинированного лечения, частота несостоятельности швов анастомоза, легочных осложнений, показатель послеоперационной летальности были заметно ниже и не отличались от аналогичных показателей хирургической группы.

Значительных различий в частоте развития гнойных осложнений со стороны органов брюшной полости и лапаротомной раны, легких и плевры в зависимости от метода лечения не отмечено.

Показано статистически достоверное снижение частоты развития послеоперационного панкреатита при комбинированном лечении (2–7%) по сравнению с хирургическим (22%), что, по всей видимости, связано с ингибирующим воздействием ионизирующего излучения на функцию поджелудочной железы.

Исследование функционального состояния ряда жизненно важных органов и систем организма показало, что использование комбинированного лечения рака желудка с пред- и интраоперационной лучевой терапией не имеет негативного влияния в раннем послеоперационном периоде, а также в отдаленные после лечения сроки по сравнению с хирургическим лечением в отношении миокарда, печени, почек, поджелудочной железы, липоперекисного гомеостаза и системы антиоксидантной защиты, показателей периферической крови. Все выявленные поздние, развившиеся более чем через 3 мес после лечения, осложнения соответствовали обычному спектру постгастрорезекционных синдромов, характерных для желудочной хирургии и не различались в зависимости от метода лечения.

Таким образом, анализ непосредственных результатов лечения показал, что:

- 1) интенсивное предоперационное и интраоперационное облучения не приводят к росту показателей ранних послеоперационных осложнений и летальности;
- 2) частота развития послеоперационных панкреатитов статистически достоверно меньше при комбинированном методе по сравнению с хирургическим;
- 3) наилучшие непосредственные результаты лечения имели место при комбинированном лечении с предоперационным облучением методом динамического фракционирования дозы, а также при сочетании этой методики с ИОЛТ.

Отдаленные результаты обоих рандомизированных исследований оказались схожими и показали, что

комбинированный метод имеет очевидное, статистически достоверное преимущество перед хирургическим, при лечении местнораспространенных форм рака желудка (Т3-4N1-2), эндофитном и смешанном типах роста, при локализации опухоли в верхней трети желудка, а также наиболее прогностически неблагоприятном гистологическом строении – перстневидноклеточном и недифференцированном раке. Отмеченное улучшение результатов лечения было выражено в наибольшей степени при использовании ИОЛТ, которая позволила уменьшить частоту развития местно-регионарных рецидивов с 16% до 5% и статистически достоверно, с 9,9 до 22,4 месяцев увеличить длительность безрецидивного периода.

Для факторного сравнительного анализа отдаленных результатов введена и представлена в табл. 4–6 группа «комбинированное лечение» (246 больных), включившая всех радикально оперированных больных, которым было проведено комбинированное лечение с предоперационным облучением вне зависимости от его методики.

Как известно, состояние регионарных лимфатических узлов у больных раком желудка является определяющим прогностическим фактором, а наличие метастазов значительно ухудшает отдаленные результаты лечения. Анализ отдаленных результатов хирургического и комбинированного лечения больных с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов показал (табл. 4–6), что при всех сроках наблюдения комбинированное лечение было более эффективным, чем хирургическое. При использовании предоперационного облучения различия в показателях 5- и 10-летней выживаемости между всеми методиками фракционирования, а также комбинированным методом в целом, с одной стороны, и хирургическим лечением, с другой, статистически достоверны ( $t=2,1-3,2$ ;  $p<0,05$ ). Среди методик предоперационного облучения более высокие показатели выживаемости были связаны с использованием концентрированного облучения в условия радиосенси-

билизации метронидазолом и динамического фракционирования дозы. В целом, после комбинированного лечения с предоперационным облучением пяти- и десятилетний срок после операции переживают около 40% больных; после хирургического лечения – 12%. Включение в схему комбинированного лечения ИОЛТ привело к значительному улучшению показателей 3- и 5-летней выживаемости, достигших высоких цифр – 78% и 66% соответственно. Преимущество комбинированного лечения с пред- и интраоперационным облучением по критерию 3- и 5-летней выживаемости является статистически достоверным по сравнению как с хирургическим лечением ( $t=2,7$  и  $3,9$ ;  $p<0,05$  и  $0,01$  соответственно), так и с комбинированным лечением, включавшем предоперационное облучение ( $t=2,5$  и  $2,1$ ;  $p<0,05$ ). Полученные результаты подтвердили предпосылки, заложенные в использовании лучевого компонента лечения как мощного дополнительного средства локорегионарного воздействия. При отсутствии метастазов в регионарные лимфатические узлы статистически достоверного преимущества комбинированного метода или какой-либо его разновидности перед хирургическим получено не было. Наилучшие результаты в течение первых 5 лет наблюдения зарегистрированы при использовании комбинированного лечения с пред- и интраоперационной лучевой терапией: 3-летняя выживаемость составила 85%, а 5-летняя – 78%.

Как известно, хирургическое лечение опухолей, не прорастающих стенку желудка, достаточно успешно; в то же время прорастание опухоли всех слоев стенки органа заметно ухудшает результаты лечения.

Анализ полученных нами результатов показал, что при лечении опухолей, не выходящих за пределы стенки желудка (Т1-2), различия в показателях выживаемости между комбинированным и хирургическим лечением, а также различными вариантами комбинированного метода статистически не достоверны. Использование

**Таблица 4. 3-летняя выживаемость больных раком желудка при комбинированном и хирургическом лечении**

Признак	Метод лечения					
	Хирургический	ИК	ИК+МЗ	ДФ	Комбинированный	ДФ+ИОЛТ
Т 1-4 N0	70	76	80	68	72	85
Т 1-4 N 1-2	40	41	52	59	48	68
Т 1-2 N 0-2	74	69	65	77	72	89
Т 3-4 N 0-2	46	55	-	53	54	71
I стадия	83	80	83	79	80	93
II стадия	46	67	-	60	64	82
III стадия	41	35	52	43	43	69
Верхняя треть	32	55	65	54	56	71
Средняя треть	80	72	75	81	78	85
Нижняя треть	64	58	68	63	62	86
Аденокарцинома G1-2	55	47	67	65	59	88
Аденокарцинома G3	76	63	76	58	64	75
Перстневидноклеточный и недифференцированный рак	36	81	-	72	73	79
Экзофитный тип	80	87	83	79	82	98
Эндофитный и смешанный тип	50	48	60	46	48	75

**Таблица 5. 5-летняя выживаемость больных раком желудка при комбинированном и хирургическом лечении**

Признак	Метод лечения				
	Хирургический	ИК	ИК+МЗ	ДФ	Комбинированный
T 1-4 N0	68	73	71	59	65
T 1-4 N 1-2	12	32	44	44	38
T 1-2 N 0-2	70	61	56	67	64
T 3-4 N 0-2	33	50	-	46	48
I стадия	76	73	70	69	70
II стадия	43	63	-	56	58
III стадия	19	30	46	32	32
Верхняя треть	32	49	62	42	52
Средняя треть	75	60	63	75	70
Нижняя треть	49	55	53	49	52
Аденокарцинома G1-2	50	42	67	57	54
Аденокарцинома G3	62	57	59	52	54
Перстневидноклеточный и недифференцированный рак	28	74	-	61	63
Экзофитный тип	78	76	73	66	71
Эндофитный и смешанный тип	36	43	52	39	43

**Таблица 6. 10-летняя выживаемость больных раком желудка при комбинированном и хирургическом лечении**

Признак	Метод лечения				
	Хирургический	ИК	ИК+МЗ	ДФ	Комбинированный
T 1-4 N0	52	66	63	59	61
T 1-4 N 1-2	12	29	44	38	35
T 1-2 N 0-2	58	55	51	54	54
T 3-4 N 0-2	22	45	-	40	42
I стадия	68	65	62	63	63
II стадия	29	58	-	50	52
III стадия	14	26	30	26	27
Верхняя треть	23	45	55	42	44
Средняя треть	66	53	63	60	58
Нижняя треть	41	47	43	49	47
Аденокарцинома G1-2	44	35	57	46	47
Аденокарцинома G3	47	53	59	46	49
Перстневидноклеточный и недифференцированный рак	28	64	-	57	60
Экзофитный тип	66	65	62	57	62
Эндофитный и смешанный тип	28	41	52	39	39

ИОЛТ позволило увеличить показатели 3- и 5-летней выживаемости по сравнению с другими методиками комбинированного и хирургическим лечением (различие находится на границе статистической достоверности,  $t=1,9$ ). В целом, результаты лечения можно считать удовлетворительными: 5-летняя выживаемость независимо от метода лечения превысила 60%, а 10-летняя – 50%.

В случае прорастания опухоли серозной оболочки желудка (T3) и врастания в окружающие органы (T4), результаты, полученные при комбинированном методе, были существенно лучше, чем при хирургическом лечении. При 3- и 5-летнем сроке наблюдения пред-

перационное облучение улучшало результаты хирургического лечения, однако отличие было статистически не достоверным. В то же время, комбинированное лечение с предоперационным облучением и ИОЛТ способствовало статистически достоверному росту показателей 3-летней ( $t=2,0-2,9$ ;  $p<0,05$ ) и 5-летней выживаемости ( $t=2,0-3,1$ ;  $p<0,05$ ) по сравнению с другими вариантами комбинированного и хирургическим лечением. При 10-летнем сроке наблюдения комбинированное лечение с предоперационным облучением имеет статистически достоверное преимущество по сравнению с хирургическим (42 и 22% соответственно;

$t=2,2$ ;  $p<0,05$ ). Отдаленные результаты лечения больных раком желудка I стадии (T1-2N0 и T1N1) были вполне удовлетворительными: 3-летняя выживаемость превысила 80%, 5-летняя – 70%, а 10-летняя – 60%. Различий в выживаемости при хирургическом и комбинированном лечении не было.

Ко II стадии отнесены больные, у которых опухоль не прорастала серозную оболочку, но имелись метастазы в регионарные лимфатические узлы (T2N1 и T1N2), а также те, у которых опухоль прорастала стенку желудка, но регионарные метастазы отсутствовали (T3N0). При 3- и 5-летнем сроке наблюдения предоперационное облучение способствовало увеличению выживаемости по сравнению с хирургическим лечением на 14–21% (различие статистически не достоверно). При введении в схему лечения ИОЛТ преимущество комбинированного метода становится статистически достоверным. При сроке наблюдения 3 и 5 лет критерий Стьюдента ( $t$ ) составил: при сравнении результатов комбинированного лечения с ИОЛТ и без ИОЛТ – 2,2 и 2,1 ( $p<0,05$ ); при сравнении результатов комбинированного лечения с ИОЛТ и хирургического лечения – 3,1 и 2,8 ( $p<0,05$ ). Комбинированное лечение с предоперационным облучением оказалось более эффективным по сравнению с хирургическим и при 10-летнем сроке наблюдения ( $t=2,1$ ;  $p<0,05$ ; различие статистически достоверно).

Результаты лечения больных III стадии, т. е. при сочетании наиболее неблагоприятных прогностических факторов – метастатического поражения лимфатических узлов и прорастания опухоли стенки желудка, остаются малоутешительными. Использование предоперационного облучения не привело к достоверному улучшению отдаленных результатов лечения у этой категории больных. Сочетанное применение предоперационного облучения и ИОЛТ способствовало улучшению результатов лечения: 5-летняя выживаемость была статистически достоверно выше, чем при хирургическом лечении ( $t=2,4$ ;  $p<0,05$ ). При локализации опухоли в верхней трети желудка хирургическое лечение не обеспечивает приемлемых отдаленных результатов: только 1/3 больных жили более 5 лет и 1/5 – более 10 лет. Комбинированное лечение имело несомненное преимущество по сравнению с хирургическим: различие в показателях выживаемости являются статистически достоверными при 3-летнем сроке наблюдения ( $t=2,2$ ;  $p<0,05$ ) и приближаются к статистической достоверности при 5- и 10-летнем сроке ( $t=1,9$ ). При локализации опухоли в нижней трети желудка результаты хирургического лечения и комбинированного с предоперационным облучением были практически идентичными и существенно превышали результаты лечения проксимально расположенных опухолей: 3-летняя выживаемость составила 58–64%, 5-летняя – 49–55%, а 10-летняя – 41–49%. При лечении данной категории больных выделяются результаты, полученные при использовании ИОЛТ: 3-летняя выживаемость составила 91% (различие с другими методами лечения статистически достоверно:  $t=2,4$ –2,9;  $p<0,05$ ), 5-летняя – 76%. Наиболее благоприятные отдаленные результаты, не зависевшие от метода лечения, были получены при локализации опухоли в теле желудка (табл. 4–6). В том случае, когда опухоль имела строение аденокарциномы, отдаленные результаты комбинированного лечения с предоперационным облучением и хирургического лечения были практически иден-

тичны: около 1/2 больных переживали 5- и 10-летний рубеж. Использование ИОЛТ приводило к статистически достоверному росту показателей 3- и 5-летней выживаемости ( $t=2,2$ –3,1;  $p<0,05$ ) при лечении опухолей, имевших строение аденокарциномы высокой и средней степени дифференцировки. Преимущество комбинированного лечения перед хирургическим, в случае низкодифференцированных аденокарцином, не отмечено. При лечении прогностически неблагоприятных гистологических форм: перстневидноклеточного и недифференцированного рака, комбинированный метод имел подавляющее преимущество по сравнению с хирургическим: различия в показателях 3-, 5- и 10-летней выживаемости являются статистически достоверными ( $t=2,8$ –4,0;  $p<0,05$ –0,01). Высокие и существенно не отличающиеся друг от друга результаты были получены при использовании всех анализируемых методик предоперационного облучения, а также ИОЛТ (табл. 4–6). При лечении экзофитных опухолей результаты были вполне удовлетворительными и не зависели от метода лечения: 3-летняя выживаемость составила 80–100%, 5-летняя превысила 70%, а 10-летняя – 60%. Результаты лечения были заметно хуже в тех случаях, когда опухоль имела эндофитный и смешанный рост: лишь около 50% больных жили более 3 лет и около 40% – более 5 лет. Использование предоперационного облучения не приводило к существенному улучшению отдаленных результатов лечения. В то же время комбинированный метод с пред- и интраоперационной лучевой терапией имел статистически достоверное преимущество по показателям 3- и 5-летней выживаемости ( $t=2,4$ –3,7;  $p<0,05$ –0,01). Не выявлено достоверных преимуществ какого-либо из сравниваемых методов в зависимости от пола и возраста больных.

В заключение нам хотелось бы четко определить свою позицию относительно целей, которые ставятся перед предоперационным облучением; реальных возможностей, которыми этот метод обладает, и перспективах его использования. Доза излучения, которая может быть безопасно подведена перед операцией у больных раком желудка (обычно изоэффективна 30–36 Гр) значительно ниже канцероцидной и потому не может привести к полной или сколько-нибудь существенной резорбции опухоли. Вместе с тем, доза предоперационного облучения не может быть существенно повышена, не осложнив выполнение последующего оперативного вмешательства и течения послеоперационного периода. Низкая чувствительность опухолей желудка к лучевому воздействию, высокий процент диагностических ошибок при оценке местного распространения опухоли даже при использовании современных диагностических методов делают нецелесообразным использование длительных курсов облучения, отодвигающих оперативное вмешательство, которое является основным и решающим для жизни больного методом лечения рака желудка. Предоперационное облучение у больных операбельным раком желудка имеет одну основную задачу – снижение биологического потенциала опухолевых клеток; иными словами является дополнительным средством повышения абластичности оперативного вмешательства. Не увеличивая число послеоперационных осложнений, предоперационное облучение, наряду с известными методами хирургической абластики, способствует повышению радикальности оперативного вмешательства. В связи с этим мы не видим причин не

использовать этот доступный и безопасный адьювантный метод лечения. Добавление в схему комбинированного лечения рака желудка наряду с предоперационным облучением ИОЛТ позволило резко усилить эффективность лучевой терапии, довести ее до логического завершения, как метода локорегионарного воздействия. Проведенные исследования показали высокую эффективность комбинированного лечения с предоперационной и интраоперационной лучевой терапией, что позволяет рекомендовать разработанный метод к дальнейшим исследованиям и практическому применению в ведущих онкорadiологических центрах, оснащенных ускорителями электронов и имеющих подготовленный персонал.

### Основные положения

1. Комбинированное лечение рака желудка с предоперационной и интраоперационной лучевой терапией позволяет улучшить отдаленные результаты хирургического лечения при наличии местного и регионарного распространения опухоли, локализации опухоли в верхней трети желудка, а также прогностически неблагоприятном гистологическом строении – перстневидноклеточном и недифференцированном раке.

2. Среди методов предоперационного облучения, предпочтение следует отдать методике динамического фракционирования дозы, поскольку она, не уступая другим схемам предоперационного облучения в эффективности, лучше переносится больными и дает наилучшие результаты лечения (по критерию показателей послеоперационной летальности и частоты послеоперационных осложнений).

3. Разработан метод комбинированного лечения рака желудка, соединяющий предоперационное облучение в режиме динамического фракционирования дозы и ИОЛТ в единый курс лучевой терапии в сочетании с радикальным оперативным вмешательством.

4. Разработан и создан комплекс технических средств и методических подходов, позволяющих быстро и безопасно осуществлять ИОЛТ на базе стандартного операционного блока и отечественного ускорительного комплекса.

5. Использование разработанного метода не оказывает негативного влияния на функционирование жизненно важных органов и систем организма в раннем послеоперационном периоде и в отдаленные после лечения сроки, не приводит к росту послеоперационной летальности и тяжести послеоперационных осложнений, способствует статистически достоверному уменьшению количества послеоперационных панкреатитов.

### Выводы

1. Исследование эффективности комбинированного лечения рака желудка с предоперационным облучением: интенсивно-концентрированным курсом, в условиях радиосенсибилизации метронидазолом позволяет отдать предпочтение и рекомендовать к практическому применению методику динамического фракционирования дозы, которая при равной эффективности по критерию продолжительности жизни больных сопровождается наименьшей частотой развития общих лучевых реакций и осложнений послеоперационного периода.

2. Применение интенсивного предоперационного

облучения не приводит к росту показателей послеоперационных осложнений и летальности, способствует статистически достоверному (с 22 до 5–7%) снижению частоты развития послеоперационного панкреатита.

3. Комбинированное лечение рака желудка с предоперационным облучением, по сравнению с хирургическим, позволило статистически достоверно увеличить показатели 5- и 10-летней выживаемости при метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов с 12 до 38% и с 12 до 35%; проращение опухоли всей стенки желудка с 33 до 48% и с 22 до 42%; перстневидноклеточном и недифференцированном раке – с 28 до 63% и с 28 до 60% соответственно.

4. В связи с недостаточной точностью дооперационной диагностики местного и регионарного распространения опухоли, интенсивное предоперационное облучение следует применять всем больным с потенциально операбельным раком желудка, поскольку его проведение, не оттягивая сроков выполнения оперативного вмешательства и не оказывая негативного влияния на течение послеоперационного периода, у больных с неблагоприятным прогнозом улучшает отдаленные результаты лечения.

5. Разработан и применен в клинике метод лечения операбельного рака желудка, включающий предоперационную лучевую терапию в режиме динамического фракционирования дозы (27 Гр/11 дней), радикальное оперативное вмешательство и интраоперационную лучевую терапию (однократная доза 20 Гр). Оригинальные технические средства и методические подходы позволяют безопасно осуществить интраоперационную лучевую терапию на базе стандартного операционного блока в ускорителе электронов, сведя к минимуму потери времени, связанные с формированием поля облучения и транспортировкой больного.

6. Комбинированное лечение рака желудка с пред- и интраоперационной лучевой терапией по сравнению с хирургическим лечением не приводит к росту числа послеоперационных осложнений и способствует статистически достоверному (с 33 до 2%) снижению частоты развития послеоперационного панкреатита; не оказывает в раннем послеоперационном периоде и в отдаленные после лечения сроки негативного влияния на функциональное состояние жизненно важных органов и систем – миокарда, печени, почек, поджелудочной железы, показателей периферической крови, липоперексидного гомеостаза и системы антиоксидантной защиты.

7. Интраоперационная лучевая терапия является высокоэффективным адьювантным методом лечения операбельного рака желудка. Ее использование в сочетании с предоперационным облучением и радикальным оперативным вмешательством позволило улучшить отдаленные результаты лечения и достичь высоких показателей 3- и 5-летней выживаемости, которые составили: при I стадии заболевания – 93 и 84%; при II стадии – 87 и 82%; при III стадии – 73 и 62%; при инфильтративном и смешанном росте опухоли – 81 и 68%; при локализации опухоли в проксимальном отделе желудка – 73 и 68%.

8. Наиболее оптимальна интраоперационная лучевая терапия у больных местнораспространенным раком желудка (T3-4N1-2), при поражении проксимальных отделов органа, инфильтративном и смешанном типе роста опухоли.