

Медицинский  
Радиологический научный  
центр РАМН (дир. - акад.  
РАМН А.Ф.Цыб), Обнинск

*Пути улучшения  
отдаленных результатов  
лечения связаны  
с применением  
комбинированных методов,  
включающих лучевую  
и лекарственную  
терапию.*

## РАЦИОНАЛЬНАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА: МЕСТО ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

В.Ю.Скоропад

Хирургический метод является основным в лечении рака желудка. Совершенствование технического обеспечения оперативных вмешательств, новые виды шовного материала, создание надежных сшивающих аппаратов, электро- и плазменных коагуляторов и т.д., а также совершенствование методов общей анестезии и ведения послеоперационного периода сделали возможным выполнение обширных, комбинированных оперативных вмешательств в сочетании с расширенной диссекцией лимфатических узлов при низких показателях послеоперационной летальности и осложнений. Вместе с тем прогресс в хирургической технике однозначно не коррелирует с улучшением отдаленных результатов. Если лечение опухолей относительно ранних стадий достаточно успешно, то результаты хирургического лечения местно- и регионарно-распространенных, инфильтративных, низко- и недифференцированных опухолей до настоящего времени остаются неутешительными. Пути улучшения отдаленных результатов лечения связаны с применением комбинированных методов, включающих лучевую и лекарственную терапию.

### Вопросы терминологии

Понятие «местно-распространенный рак желудка» до настоящего времени не стандартизовано и различными авторами понимается по-разному. Не вдаваясь в подробности многочисленных мнений, считаем возможным, в качестве рабочего варианта, остановиться на наиболее распространенном определении. Оно получило поддержку и на состоявшемся в ноябре 2008 г. пленарном заседании и дискуссии в рамках 12 Российского онкологического конгресса. Предлагается разделить рак желудка на 3 категории: ранний, местно-распространенный и генерализованный. Ранний рак желудка (T1) подлежит хирургическому (отдельные формы – консервативному) лечению, выживаемость без дополнительных методов противоопухолевого воздействия весьма высока, как правило, более 90%. В лечении генерализованного рака желудка (M1), как и любого другого диссеминированного онкологического заболевания, основным методом является химиотерапия и/или таргетные препараты; однако, несмотря на явный прогресс, результаты лечения все еще далеки от приемлемых. Что касается местно-распространенных форм (T2-4N0-3M0), то они, конечно, представляют весьма разнородную по распространенности и прогнозу группу опухолей – от 1В до 4 стадии, однако, на наш взгляд, их объединяет главное – все они требуют применения различных вариантов дополнительного противоопухолевого воздействия – то есть комбинированного лечения.

### Обоснование необходимости комбинированного лечения местно-распространенного рака желудка

Отдаленные результаты хирургического лечения местно-распространенного рака желудка нельзя признать удовлетворительными. Так, 5-летняя выживаемость снижается с 65-80% у больных 1В стадией до 10-24% у больных 3В и 0-13% 4 (M0) стадией; с 48-60% при pT2 до 10-22% при pT4; с 63-90% в случае отсутствия метастатического поражения регионарных лимфатических узлов до 25-45% при их наличии. Наряду с драматическим уменьшением показателя 5-летней выживаемости, при увеличении категорий pT, pN и стадии резко снижается и медиана выживаемости, что говорит о значительно более раннем развитии рецидивов и метастазов.

Субстрат их развития можно разделить на три основные категории: во-первых, уже имеющиеся к моменту выполнения оперативного вмешательства, но клинически не определяемые, метастазы (микрометастазы); во-вторых, не удаленные при операции опухолевые комплексы (в зоне инвазии, лимфатических узлах, клетчатке и т.д.); в-третьих, диссеминированные во время операции, в том числе при лимфодиссекции, раковые клетки.

Masadam R. и соавт. [14], Popiela T. и соавт. [19] выявили опухолевые клетки в костном мозге и/или периферической крови более чем у половины больных местно-распространенным раком желудка; наблюдение показало, что их наличие было связано с ранним развитием рецидива и статистически достоверно ухудшало выживаемость. Авторы также показали, что неоадьювантная химиотерапия способствовала элиминации раковых клеток.

Miyazono F. и соавт. [17], используя современные методы молекулярного анализа, показали, что после операции опухолевые клетки выявляются в крови у 33,3% больных в сравнении с 8,8% до операции (различие статистически значимо). Частота обнаружения раковых клеток закономерно возрастала с увеличением глубины прорастания опухоли стенки желудка (T1 - 17%, T2 - 58%, T3 - 75%, T4 - 100%). Наблюдение показало, что рецидив заболевания развивался статистически достоверно чаще у больных, у которых были обнаружены циркулирующие раковые комплексы в крови, причем превалировали гематогенные метастазы. Полученные данные исключительно важны для обоснования целесообразности неоадьювантной терапии у больных раком желудка, особенно местно-распространенных форм (pT2-4). Действительно, только предоперационное воздействие способно повлиять на реализацию интраоперационного метастазирования. В этом, собственно, и состоит одна из целей неоадьювантной терапии - снижению биологического потенциала раковых клеток к адгезии и росту после их интраоперационной диссеминации.

Marutsuka T. и соавт. [16] изучили механизмы развития канцероматоза брюшины после оперативного лечения рака желудка, не прораставшего серозную оболочку (pT1-2). Авторы использовали метод ПЦР для выявления опухолевых клеток в смывах с брюшины до начала операции, а также после удаления опухоли и D2 лимфодиссекции. До начала мобилизации ни у одного больного раковых клеток обнаружено не было; после операции они определялись при T1sm в 14% случаев, T2a - 27%, T2b - 46%. Авторы заключили, что лимфодиссекция является важным фактором диссеминации жизнеспособных раковых клеток в брюшной полости.

Таким образом, оперативное вмешательство играет существенную роль в процессе диссеминации раковых клеток как по системной циркуляции, так и интраперитонеально, увеличивая риск развития гематогенных метастазов и канцероматоза брюшины. Поскольку методов эффективного лечения отдаленных метастазов рака желудка не существует, для предотвращения развития рецидива следует применять нео-/адьювантную терапию.

## Возможности хирургической профилактики развития рецидивов и метастазов

В целом, возможности профилактики рецидивов или уменьшения частоты их развития и, таким образом, улучшение отдаленных результатов лечения связываются с (1) расширением объема оперативного вмешательства на желудке, окружающих органах и лимфатических коллекторах и (2) использованием лучевой, лекарственной терапии, либо их сочетания.

Еще в 80-х гг. 20 века Gunderson и Sosin [11], выполняя плановые повторные вмешательства ("Second or symptomatic look"), проанализировали частоту развития и структуру рецидивов в зависимости от объема операции. Авторы сделали вывод о том, что расширение объема операции, в том числе лимфодиссекции, достоверно не влияет на частоту развития рецидивов, включая локо-регионарные, и не может обеспечить удовлетворительные отдаленные результаты лечения. Многочисленные рецидивы в ложе опухоли, регионарных лимфатических узлах, культе желудка и зоне анастомоза авторы связывали с наличием субклинических микродиссеминатов, которые остаются не удаленными, несмотря на «радикальный» характер операции. Авторы полагали, что если исключить те случаи, когда опухоль располагается на уровне слизистого или подслизистого слоев и не имеет метастазов в лимфатические узлы, результаты лечения оставшейся группы больных могут быть улучшены только за счет адьювантной локо-регионарной или системной терапии.

Окончательные итоги Голландского рандомизированного исследования эффективности D2 лимфодиссекции подвели Hartgrink H. и соавт. [12]. Срок наблюдения за больными превысил 10 лет. Авторы не отметили различий отдаленных результатов ни в целом по группам сравнения, ни при проведении факторного анализа. Частота развития локо-регионарного рецидива после операции D1 по сравнению с D2 составила 21 и 19%; локо-регионарного рецидива в сочетании с отдаленными метастазами - 37 и 26%; отдаленных метастазов - 11 и 15% (различия статистически не достоверны). Аналогичные данные привели D'Angelica M. и соавт. [8]: расширение объема лимфодиссекции (D2-3 по сравнению с D1) не привело к снижению частоты развития локо-регионарного рецидива (56 и 53%, p=0,67), перитонеальных (27 и 30%, p=0,66) и гематогенных метастазов (49 и 53%, p=0,49). Roviello F. и соавт. [20] не выявили влияния расширения объема лимфодиссекции с D1 до D2-3 на частоту развития перитонеальных метастазов (16 и 18%), в то же время отметили уменьшение частоты развития локо-регионарного рецидива и гематогенных метастазов (39 и 27%). В целом, кумулятивный риск развития рецидива не различался в зависимости от объема оперативного вмешательства (p=0,43) и составил 65-70%. Неред С.Н., Клименков А.А. [4] показали отсутствие эффективности увеличения объема лимфодиссекции у больных раком желудка с высоким риском имплантационного метастазирования.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что расширение объема хирургического вмешательства может привести к снижению частоты развития локо-регионарных рецидивов (что, однако, подтверждается не всеми авторами), но существенно не сказывается на частоте развития отдаленных метастазов, занимающих ведущее положение в структуре причин смерти при местно-распространенном раке желудка. Очевидно, что хирургический метод не в состоянии обеспечить удовлетворительные отдаленные результаты лечения при наличии неблагоприятных прогностических факторов (местно-распространенные стадии, диффузно-инфильтративные формы, низко- и недифференцированные опухоли, субтотальное и тотальное поражение желудка и др.).

### Лучевая терапия

Лучевая терапия является универсальным методом противоопухолевого воздействия, при подведении канцероцидных доз ионизирующего излучения все без исключения опухоли могут быть уничтожены. Проблема состоит в том, что абсолютно прецизионное подведение излучения к опухоли в настоящее время невозможно, а канцероцидные дозы, как правило, значительно превышают толерантность нормальных тканей и органов, неизбежно попадающих в поле облучения.

Методы лучевой терапии вообще и при раке желудка, в частности, весьма многообразны. В зависимости от времени проведения лучевая терапия подразделяется на пред-, интра- и послеоперационную. В зависимости от сроков проведения она может быть интенсивной и пролонгированной. В зависимости от методики фракционирования – традиционной; с дневным дроблением дозы; с использованием динамического, ускоренного, гипер- и гиподробления; применением 1-2-3 крупных фракций и т.д. Возможно проведение лучевой терапии на фоне физических и химических радиомодификаторов, а также в сочетании с различными режимами химиотерапии – конкурентно либо последовательно.

### Метанализ влияния лучевой терапии на отдаленные результаты лечения резектабельного рака желудка

В соответствии с канонами доказательной медицины, наибольшей степенью достоверности обладает метанализ рандомизированных клинических исследований. К настоящему времени опубликована одна подобная работа – в 2007 г. в авторитетном международном издании Cancer Treatment Reviews [9]. В результате поиска в Medline, Cancerlit и других международных базах данных авторами было отобрано для анализа 9 рандомизированных клинических исследований, опубликованных с 1970 по 2006 гг. и включавших более 1700 больных. В 4 работах были приведены результаты предоперационной лучевой терапии (832 больных), в 5 – послеоперационной химио-лучевой терапии (869 больных). Были отобраны только те рандомизированные исследования, в которых объектом был морфологически подтвержден-

ный рак желудка без отдаленных метастазов, группой сравнения - хирургическое лечение, а также приводился показатель общей выживаемости. Предоперационная лучевая терапия была завершена в запланированном объеме у всех больных и не влияла на частоту несостоятельности швов анастомоза и послеоперационную летальность. Послеоперационная химио-лучевая терапия переносилась существенно хуже, у 26,7% больных она не была завершена; частота развития токсических явлений 3-4 ст. достигала 48%. Анализ отдаленных результатов лечения показал, что как лучевая терапия в целом, так и предоперационная лучевая и послеоперационная химио-лучевая терапия по отдельности с высокой степенью статистической достоверности ( $p=0,002-0,0001$ ) увеличивают 5-летнюю выживаемость. В то же время, различий в выживаемости между группами с пред- и послеоперационной терапией выявлено не было ( $p=0,086$ ). Несмотря на высокую степень статистической достоверности, значимость этих результатов не достаточно высока, поскольку группы сравнения, как правило, были невелики, отличались по основным прогностическим факторам; применялись различные методики облучения, величины разовой и суммарной очаговой доз, широко варьировал объем оперативных вмешательств и т.д. Таким образом, ответив положительно на принципиальный вопрос «может ли лучевая терапия улучшить результаты лечения рака желудка?», исследование не дало ответа на важнейшие практические вопросы – для какой группы больных и какая методика облучения является оптимальной и может быть рекомендована к использованию?

### Предоперационная лучевая, химио-лучевая терапия

*Преимущества предоперационной терапии:*

- Лечение подвергается интактная опухоль с сохраненной васкуляризацией; отсутствуют фиброзные изменения, неизбежно возникающие после хирургического вмешательства, препятствующие воздействию лучевой терапии и проникновению лекарственных препаратов.
- Предоперационная терапия способна привести к выраженной регрессии либо к исчезновению опухоли и, таким образом, способствует значительному повышению радикализма последующей операции.
- Только предоперационное воздействие способно повлиять на реализацию метастазирования вследствие неизбежно происходящей в процессе оперативного вмешательства диссеминации раковых клеток по кровеносным и лимфатическим сосудам, серозным оболочкам.
- Предоперационная лучевая и химио-лучевая терапия переносятся больными значительно лучше, чем послеоперационные воздействия.
- В процессе неoadьювантной терапии имеется возможность контролировать ее эффективность и, таким образом, продолжать лечение только у «респондентов». В случае отсутствия ответа опухоли на терапию возможна ее отмена и попытка выполнения радикальной опера-

ции. При прогрессировании опухоли в течение курса неоадьювантной терапии больному не выполняется неоснованная лапаротомия.

• К несомненным плюсам следует отнести раннее начало системной терапии, что принципиально важно, так как основной причиной смерти больных раком желудка является отдаленное метастазирование.

*Недостатком* предоперационной терапии является отсутствие достоверных данных о стадии опухолевого процесса на дооперационном этапе. В результате предоперационная терапия в ряде случаев проводится больным, которым она не показана: это ранние формы рака желудка, а также случаи генерализованного рака. Следует отметить, что в последние годы точность дооперационной оценки степени распространенности рака желудка существенно возросла. Основополагающими исследованиями являются эндосонография, которая при достаточном опыте ее проведения позволяет установить глубину инвазии опухоли с точностью до 90% и более, и лапароскопия, которая в сочетании с внутривидеоскопическим исследованием и морфологическим изучением смывов с брюшины, позволяет исключить метастатическое поражение органов в пределах брюшной полости. Использование этих двух методов диагностики является абсолютно необходимым в современных протокольных исследованиях по изучению эффективности любых схем предоперационной терапии.

Zhang et al. [21] провели крупное рандомизированное исследование эффективности предоперационной лучевой терапии у больных раком кардиального отдела желудка. В исследование было включено 370 больных, из которых 171 составили исследуемую группу. Суммарная очаговая доза составила 40 Гр, которая подводилась в течение 4 недель по 2 Гр за фракцию. Интервал до операции варьировал от 2 до 4 недель. Анализ результатов показал, что предоперационная лучевая терапия способствовала повышению показателя резектабельности с 79 до 89% ( $p < 0,01$ ). Было отмечено статистически достоверное уменьшение стадии опухоли ("downstaging"); так в исследуемой группе по сравнению с контрольной увеличилось количество случаев pT1-2 (13,5 и 4,5%,  $p < 0,01$ ), в то же время уменьшилось количество больных pT4 (40,3 и 51,3%,  $p < 0,05$ ) и с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов (38,6 и 54,6%,  $p < 0,005$ ). Послеоперационная летальность (0,6 и 2,5%), как и частота несостоятельности швов анастомозов (1,8 и 4%) не различались в группах сравнения. Показатели 5-летней (30,1 и 26,2%) и 10-летней выживаемости (19,8 и 13,3%) были статистически достоверно ( $p = 0,009$ ) выше у больных при комбинированном лечении. Авторами был сделан вывод о том, что предоперационная лучевая терапия способна улучшить отдаленные результаты хирургического лечения больных раком кардиального желудка.

В 2005 г. были опубликованы предварительные результаты клинического исследования эффективности предоперационной лучевой терапии по схеме динамического фракционирования на фоне капецитабина (доза - 1650 мг/м<sup>2</sup>

в качестве радиомодификатора. Была показана безопасность и хорошая переносимость метода, а также высокая степень повреждения опухоли – терапевтический патоморфоз 2-3 степени наблюдался у 86% больных [6].

В последнее 10-летие появилось большое число сообщений о проведении различных вариантов химиолучевой терапии в предоперационном периоде. Ajani J.A. и соавт. [7] опубликовали результаты многоцентрового исследования 2 фазы у 43 больных с клинической стадией 1B-3B. Лечение состояло из трех этапов: (1) два 28-дневных индукционных курса химиотерапии препаратами 5ФУ, лейковорин, цисплатин; (2) лучевая терапия в СОД 45 Гр за 25 фракций на фоне 5ФУ и паклитаксела; (3) оперативное вмешательство (50% D2) через 5-6 недель после окончания химио-лучевой терапии. Полное исчезновение опухоли по данным патоморфологического исследования имело место у 11 (26%) больных. Одногодичная выживаемость составила 72% и была выше у больных с полной регрессией опухоли (82% против 69%).

МРНЦ РАМН располагает опытом выполнения более 1100 радикальных оперативных вмешательств, более 600 больным проведено комбинированное лечение с различными схемами предоперационной лучевой терапии; период наблюдения за больными превышает 30 лет [1, 5]. Показано, что применение интенсивных курсов предоперационной лучевой терапии не приводит к увеличению числа послеоперационных осложнений и послеоперационной летальности, независимо от объема оперативного вмешательства и лимфодиссекции. Более того, лучевая терапия способствует существенному снижению частоты развития послеоперационного панкреатита за счет ингибирующего действия на внешнесекреторную функцию поджелудочной железы. Из выполненных в последние годы более 100 операций с лимфодиссекцией D2, в числе которых 1/3 вмешательств были комбинированными, послеоперационные осложнения имели место у 9% больных, летальность составила 1%. Таким образом, современные технологии планирования и осуществления лучевой терапии позволяют успешно завершить интенсивные курсы предоперационного облучения практически у всех больных без серьезных лучевых реакций и негативного влияния на течение послеоперационного периода. Анализ отдаленных результатов комбинированного и хирургического лечения показал, что выживаемость больных была достаточно высокой и не различалась в зависимости от метода лечения в тех случаях, когда опухоль не прорастала серозную оболочку (pT1-2), имела строение высоко- и умереннодифференцированной аденокарциномы, отсутствовали регионарные метастазы (pN0). В то же время, в тех случаях, когда опухоль прорастала все слои стенки желудка, имела низкую степень дифференцировки, регионарные метастазы, 2A-3A стадии, комбинированное лечение было более эффективным, чем хирургическое с различной степенью статистической достоверности ( $p = 0,04-0,0001$ ). Особенно важными, на наш взгляд, являются результаты лечения низко- и недиффе-

ренцированных форм. При лечении перстневидно-клеточного и недифференцированного рака комбинированный метод обеспечивал статистически значимое ( $p=0,03-0,005$ ) улучшение результатов: 5-, 10-летняя выживаемость и медиана выживаемости были в 1,5-2,5 раза выше по сравнению с хирургическим лечением. Мы объединили все низкодифференцированные формы рака желудка в одну группу, и в этом случае преимущество комбинированного метода было более чем очевидно ( $p=0,004$ ): различие между кривыми выживаемости в пользу комбинированного метода начинает проявляться уже с первого года наблюдения (1-летняя выживаемость составила 87 и 82%), к 3 году наблюдения увеличивается до 9%, к пятому – до 14%, к десятому – до 20%. Мы хотим особо подчеркнуть, что низкодифференцированные формы рака желудка имели место у 60% больных. В соответствии с международными требованиями к статистической обработке результатов клинических исследований нами был проведен многофакторный анализ отдаленных результатов лечения с использованием регрессионной модели Кокса. Регрессионный анализ в группе больных низкодифференцированным, перстневидно-клеточным и недифференцированным раком желудка проводился по следующим факторам: пол, возраст, категории pT и pN, локализация опухоли, метод лечения. В результате анализа четыре фактора имели независимое влияние на результаты лечения. Менее значимыми оказались локализация и глубина прорастания опухоли стенки желудка. Наиболее важными факторами прогноза были состояние регионарных лимфатических узлов и метод лечения. Таким образом, многофакторный анализ подтвердил тот факт, что комбинированное лечение имеет независимое и статистически значимое влияние на отдаленные результаты. Учитывая недостаточную точность дооперационного стадирования рака желудка, нами были сформулированы следующие преимущественные показания для проведения предоперационной лучевой терапии: низкодифференцированный, перстневидно-клеточный и недифференцированный рак желудка при размере опухоли 3-10 см. (то есть исключая ранний рак желудка и опухоли с тотальным поражением органа).

Таким образом, результаты применения неоадьювантной лучевой и химио-лучевой терапии у больных раком желудка оставляют в целом позитивное впечатление. Идея неоадьювантной терапии не теряет своей привлекательности, о чем говорит значительное число пилотных исследований. Серия исследований в рамках 1-2 фаз продемонстрировала, что в настоящее время существуют достаточно эффективные схемы химиотерапии, а комбинация химиотерапии и лучевой терапии приводит к еще более выраженному воздействию на опухоль с достижением полной регрессии у 20% больных и более; что токсичность неоадьювантной терапии не чрезмерна и доступна медикаментозной коррекции; что послеоперационные осложнения и летальность не увеличиваются; что имеются предпосылки для улучшения отдаленных результатов лечения.

## Интраоперационная лучевая терапия

Медицинский радиологический научный Центр РАМН является одним из немногих онкологических центров в России, обладающих новым высокотехнологичным методом лечения злокачественных новообразований - интраоперационной лучевой терапией (ИОЛТ). Метод позволяет подвести высокую дозу ионизирующего излучения во время оперативного вмешательства непосредственно к опухоли или зоне наиболее вероятного развития рецидива. Прецизионное облучение «мишени», защита окружающих органов и тканей дают возможность значительно уменьшить риск развития лучевых осложнений. Полное удаление опухоли, пораженных метастазами лимфатических узлов, опухолевых депозитов, тканей и органов в зоне её инвазии, а также раковых комплексов, рассеянных в ране в процессе операции, в большинстве случаев невозможно. Этот факт находит свое подтверждение в высокой частоте рецидивов. Дистанционное облучение опухоли в брюшной полости высокой дозой ионизирующего излучения сопряжено с неизбежным развитием лучевых реакций, которые у большинства больных не позволяют завершить лечение. Для преодоления этих ограничений и была предложена ИОЛТ, которая интегрирует и неразрывно связывает два основных метода лечения рака – лучевую терапию и хирургию, соединяя их преимущества и в некоторой степени нивелируя недостатки. Однократное облучение во время радикальной операции высокой дозой ионизирующего излучения области, в которой с большой степенью вероятности может возникнуть возврат опухоли, создает предпосылки к уменьшению числа рецидивов при отсутствии выраженных лучевых осложнений. Другим несомненным достоинством ИОЛТ является значительное сокращение срока лечения. Так, одна фракция в 20 Гр по своему биологическому эффекту соответствует полному курсу послеоперационного облучения 40-50 Гр, который при классическом варианте подведения очаговой дозы занял бы 1-1,5 мес.

В МНРНЦ РАМН накоплен уникальный опыт применения интраоперационной лучевой терапии, в том числе был впервые разработан и применен в клинике метод лечения рака желудка, включающий интенсивную предоперационную лучевую терапию, радикальное оперативное вмешательство с расширенной лимфодиссекцией и ИОЛТ [2]. Следует подчеркнуть, что столь интенсивный и полный курс лечения не требует длительной госпитализации, осуществляется за 12-13 дней и позволяет, при необходимости, значительно раньше начать адьювантную химиотерапию. Результаты исследования показали, что дополнительное пред- и интраоперационное лучевое воздействие не оказывает негативного влияния на расширенные и комбинированные оперативные вмешательства. Анализ отдаленных результатов позволил очертить группу больных, у которых комбинированное лечение с ИОЛТ наиболее эффективно: это местно-распространенный, низко- и недифференцированный рак. Метод позволил достичь высокой степени локо-регионарного кон-

троля, увеличить 5-летнюю выживаемость на 20-25% по сравнению с хирургическим лечением.

Эффективность комбинированного лечения с ИОЛТ в составе двух различных лечебных программ у больных местно-распространенным раком желудка исследовали Завьялов А.А. и соавт. [3]. У абсолютного большинства больных опухоли были в стадии Т3, у половины – N+. ИОЛТ осуществляли на малогабаритном бетатроне ПМБ-6Э. У 41 больного радикальную операцию дополняли ИОЛТ в дозе 15 Гр на фоне внутривенного введения цисплатина в качестве радиосенсибилизатора. Послеоперационной летальности не было, различные осложнения имели место у 17% больных. 3-летняя выживаемость составила 73%, 5-летняя – 46%. У 39 больных была использована многокомпонентная схема, включавшая неоадьювантную химиотерапию (метотрексат 5 мг/м<sup>2</sup>, цисплатин 20 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup>, 1-5 дни), радикальную операцию и ИОЛТ в дозе 10-15 Гр. Проводили 2 курса неоадьювантной химиотерапии с интервалом 3 недели между ними и таким же интервалом до операции. Авторы отметили высокую противоопухолевую активность неоадьювантной химиотерапии, частичная регрессия опухоли была выявлена у 67% больных. Послеоперационная летальность составила 2,6% (1 больной), различные осложнения имели место у 8% больных. 3-летняя выживаемость была 82%, 5-летняя – 55%, что было статистически достоверно выше, чем после хирургического лечения, а также после хирургии + ИОЛТ. Кроме того, факторный анализ показал, что данный метод комбинированного лечения оказался эффективнее других и в случае наличия таких прогностически неблагоприятных факторов, как метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, проксимального расположения опухоли, ее инфильтративный рост и морфологическое строение - перстневидно-клеточный рак.

Qin H. и соавт. [18] представили результаты комбинированного лечения 106 больных 1-4 стадиями рака желудка в составе: радикальная операция с лимфодиссекцией D2-D3 и ИОЛТ. Доза ИОЛТ составила 10-15 Гр в тех случаях, когда операция расценивалась как радикальная (41 больной) и 20-25 Гр в тех случаях, когда имелись подозрения на наличие резидуальной опухоли в лимфатических узлах или окружающих органах (65 больных). Энергия пучка ускоренных электронов составила 6-16 МэВ. Группой сравнения послужил 441 радикально оперированный больной. Анализ отдаленных результатов лечения показал, что 5-летняя выживаемость не различалась при 1 (100 и 93%) и 4 (14 и 10%) стадиях. Статистически достоверные различия в пользу комбинированного лечения с ИОЛТ имели место при 2 (100 и 81%,  $p < 0,001$ ) и 3 (60 и 45%,  $p < 0,005$ ) стадиях. Авторы заключили, что ИОЛТ способствует статистически значимому увеличению 5-летней выживаемости у больных 2-3 стадиями рака желудка даже при использовании расширенной лимфодиссекции и всецело поддерживают ее применение для достижения локо-регионарного контроля.

Fu S. и соавт. [10] изучили эффективность интраоперационной лучевой терапии +/- последующей химио-лучевой терапии у 97 больных местно-распространенным раком желудка (Т3-4N+). Всем больным была выполнена радикальная операция с лимфодиссекцией D2. Сорока шести больным была проведена ИОЛТ в дозе 12-15 Гр и послеоперационная лучевая терапия (40-46 Гр) на фоне химиотерапии препаратами фторурацил, лейковорин, цисплатин и доцетаксел; 51 больному – только химио-лучевая терапия без ИОЛТ. Количество послеоперационных осложнений и общая токсичность лечения не различались. 3-летняя общая и скорректированная по причине смерти выживаемость в этих двух группах составила 56, 44% и 47, 36%, соответственно ( $p > 0,05$ ). 3-летний показатель локо-регионарного контроля был статистически достоверно выше в группе больных, получивших ИОЛТ: 77 и 63% ( $p = 0,05$ ). Многофакторный анализ показал, что применение ИОЛТ наравне с категориями pT, pN является независимым фактором прогноза ( $p < 0,05$ ). Авторы заключили, что трехкомпонентная схема лечения местно-распространенного рака желудка (гастрэктомия с лимфодиссекцией D2, ИОЛТ и послеоперационная химио-лучевая терапия) является безопасной и эффективной.

В июне 2008 г. в Мадриде состоялся 5 конгресс международного общества по интраоперационной лучевой терапии, собравший 220 участников из 21 страны. Было отмечено, что ИОЛТ активно используется в 150 Центрах на всех континентах. На сегодняшний день это лучшая методика прецизионного увеличения очаговой дозы; ее применение значительно уменьшает количество осложнений, сокращает время лечения, увеличивает его эффективность. В результате обсуждения докладов и дискуссии были сформулированы преимущественные показания к ИОЛТ, которыми являются рак молочной железы, прямой кишки, саркомы мягких тканей и ряд других локализаций. Было продемонстрировано очевидное преимущество мобильных ускорителей электронов в связи с их компактностью, мобильностью, отсутствием требований к дополнительной радиационной защите, точностью подведения аппликатора к мишени и относительно низкой стоимостью.

### Послеоперационная химио-лучевая терапия

Наибольший резонанс из опубликованных в последние годы работ вызвало исследование MacDonald J.S. и соавт. [15], известное как "Intergroup 0116 - SWOG 9008". В исследовании было включено 603 радикально оперированных больных «с высоким риском развития рецидива» (Т2-4/N+). Больным исследуемой группы в послеоперационном периоде планировалось проведение 5 курсов химиотерапии фторурацилом (425 мг/м<sup>2</sup>) и лейковорином (20 мг/м<sup>2</sup>) и лучевой терапии в дозе 45 Гр за 25 фракций. Предложенная лечебная схема оказалась весьма токсичной – у 41% больных развились осложнения 3 ст. тяжести, а у 32% - 4 ст. тяжести; преобладала гематологическая токсичность. Провести адьювантную химио-лучевую терапию в полном объеме

ме оказалось возможным лишь у 64% больных. При медиане наблюдения 3,3 года отдаленные результаты оказались статистически достоверно лучше в исследуемой группе. Безрецидивная выживаемость при комбинированном и хирургическом лечении составила 48 и 30% ( $p < 0,0001$ ), общая выживаемость – 50 и 40% ( $p = 0,01$ ). Авторы заключили, что адьювантная химио-лучевая терапия статистически достоверно улучшает выживаемость больных с неблагоприятными прогностическими факторами и рекомендовали такую лечебную схему в качестве стандартной. Следует отметить, что при аудите первичных материалов сами авторы отметили значительные несоответствия предусмотренных протоколом параметров лечения, реально имевших место. Так, у 35% больных были отмечены значительные вариации параметров лучевой терапии; у 54% больных объем лимфаденэктомии был ниже, чем D1, то есть D0. Именно последнее обстоятельство вызвало обвальную критику всего хирургического сообщества. Ведь оказалось, что даже в ведущих онкологических центрах США, и даже в рамках контролируемого исследования, более чем 50% больных проводится оперативное лечение, которое даже по самым минимальным требованиям не может быть отнесено к радикальному. Критике подвергся и химиотерапевтический компонент лечения, также не отвечавший современным стандартам. Таким образом, по сути дела, это амбициозное исследование продемонстрировало лишь то, что адьювантная химио-лучевая терапия может улучшить результаты «неоптимальной» хирургии. Действительно, показатель 3-летней общей выживаемости в хирургической группе (40%) был весьма низок. Выживаемость при комбинированном лечении (50%), то есть то, что авторам удалось добиться ценой весьма высокой токсичности и финансовых затрат, лишь соответствовала аналогичному показателю (50-56%) при хирургическом лечении и лимфодиссекции в объеме D1 в двух Европейских рандомизированных исследованиях. Последнее подтверждает и тот факт, что адьювантная химио-лучевая терапия способствовала снижению количества локо-регионарных рецидивов с 29 до 19%, (то есть компенсировала неадекватные по объему хирургические вмешательства), в то же время частота отдаленных метастазов в обеих группах была одинаковой. Тем не менее, на Северо-Американском континенте предложенная авторами схема послеоперационной химио-лучевой терапии нашла много приверженцев и в настоящее время рассматривается как стандарт лечения больных местно-распространенным раком желудка (T2-4/N+).

Предложенную MacDonald J.S. и соавт. схему послеоперационной химио-лучевой терапии воспроизвели в Южной Корее, однако оперативное вмешательство у всех больных сопровождалось лимфодиссекцией в объеме D2 (Kim S. и соавт. [13]). Исследование не было рандомизированным, однако весьма значительным по объему: 544 больных получили комбинированное лечение и 446 – хирургическое. Результаты оказались впечатляющими: медиана общей выживаемости (95 мес. и 63 мес.) и медиана безрецидивной выживаемости (76 мес. и 53 мес.) оказались статистически достоверно выше при включении в схему

лечения послеоперационной химио-лучевой терапии, причем это преимущество сохранялось для каждой из стадий – 2, 3А, 3В, 4. Таким образом, было показано, что и после лимфодиссекции в объеме D2 послеоперационная химио-лучевая терапия позволяла существенно улучшить результаты хирургического лечения.

## Заключение

Теоретические предпосылки, экспериментальные и клинические исследования, включая рандомизированные исследования и их метанализ, а также многолетний опыт МРНЦ РАМН, позволяют утверждать, что лучевая терапия способна улучшить отдаленные результаты лечения рака желудка. К сожалению, многочисленность использованных методик лучевой и химио-лучевой терапии, отсутствие их стандартизации не дают ответа на основной вопрос, – какая же схема является оптимальной и может быть рекомендована для практического применения. В то же время, неудовлетворительные результаты хирургического лечения местно-распространенных форм рака желудка, неизбежная интраоперационная диссеминация раковых клеток, высокая частота развития локо-регионарных рецидивов и отдаленных метастазов показывают, что альтернативы адьювантной терапии нет. Дальнейшие пути повышения эффективности адьювантной и неoadьювантной терапии рака желудка связываются с совершенствованием методик лучевой терапии, новыми химио- и таргетными препаратами. Также исключительно важным направлением исследований представляется выявление и клиническое использование факторов, способных прогнозировать индивидуальную эффективность адьювантной терапии. Наиболее актуальными задачами осуществляемых в настоящее время и планируемых исследований являются, во-первых, поиск оптимальных схем неoadьювантной и адьювантной химиотерапии и рационального ее сочетания с лучевой терапией; и, во-вторых, формирование группы больных, у которых ее проведение наиболее эффективно. Иными словами идеальной клинической ситуацией представляется использование нео/адьювантной терапии только у потенциальных респондентов, то есть у тех больных, у которых наиболее вероятен ответ опухоли на воздействие с последующей трансформацией его в увеличение продолжительности жизни. Нео- и/или адьювантная лучевая и химио-лучевая терапия, учитывая безопасность ее сочетания с расширенными оперативными вмешательствами, вполне может занять свою «нишу» в лечении рака желудка. Исследования последних лет убедительно показывают обоснованность такого подхода – индивидуализации показаний к адьювантной терапии. С использованием молекулярных маркеров (P53, VEGF, HER2, HER3 и др.) связываются надежды как на отбор больных для лечения, так и на его мониторинг. Самые последние данные позволяют надеяться, что изучение профиля генома может стать ключевой технологией в лучшем понимании опухолевой биологии и клиническом ее использовании. И, безусловно, все полученные результаты должны быть подтверждены в рамках многоцентровых рандомизированных исследований.

## Литература

1. Бердов БА, Скоропад В.Ю., Мардынский Ю.С., Титова Л.Н. Сравнительный анализ непосредственных результатов комбинированного и хирургического лечения рака желудка // Вопросы онкологии. – 2007. – № 4. – С.419-426.
2. Бердов БА, 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.
3. Завьялов А.А., Мусабаева Л.И., Лисин В.А. и др. Пятнадцатилетний опыт применения интраоперационной лучевой терапии // Сибирский онкологический журнал. – 2004. – № 2-3. – С.75-85.
4. Неред С.Н., Клименков А.А. Хирургическое лечение рака желудка с высоким риском имплантационного метастазирования // Вопросы онкологии. – 2005. – № 1. – С.75-80.
5. Скоропад В.Ю., Бердов БА, Мардынский Ю.С., Титова Л.Н. Сравнительный анализ отдаленных результатов комбинированного и хирургического лечения рака желудка // Вопросы онкологии. – 2007. – № 4. – С.427-435.
6. Слугарев В.В., Терентьев И.Г., Пахомов С.Р. и др. Первый опыт клинического использования капецитабина как радиомодификатора в комбинированном лечении рака желудка // Современная онкология. – 2005. – № 1. – С.3-6.
7. Ajani JA, Winter K, Okawara G.S. et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol.24. – P.3953-3958.
8. D'Angelica M, Gonen M, Brennan M.F. et al. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma // Ann Surg. – 2004. – Vol.240. – P.808-816.
9. Fiorica F, Cartei F, Enea M. et al. The impact of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: a meta-analysis of literature data // Cancer Treat Rev. – 2007. – Vol.33. – P.729-740.
10. Fu S, Lu JJ, Zhang Q. et al. Intraoperative radiotherapy combined with adjuvant chemoradiotherapy for locally advanced gastric adenocarcinoma // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2008. – Vol.72. – P.1488-1494.
11. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1982. – Vol.8. – P.1-11.
12. Hartgrink H.H., van de Velde C.J., Putter H. et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized dutch gastric cancer group trial // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol.22. – P.2069-2077.
13. Kim S, Lim D.H., Lee J. et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2005. – Vol.63. – P.1279-1285.
14. Macadam R, Sarela A, Wilson J. et al. Bone marrow micrometastases predict early post-operative recurrence following surgical resection of oesophageal and gastric carcinoma // Eur. J. Surg. Oncol. – 2003. – Vol.29. – P.450-454.
15. Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J. et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol.345. – P.725-730.
16. Marutsuka T, Shimada S, Sbiomori K. et al. Mechanisms of peritoneal metastasis after operation for non-serosa-invasive gastric carcinoma: an ultrarapid detection system for intraperitoneal free cancer cells and a prophylactic strategy for peritoneal metastasis // Clin. Cancer Res. – 2003. – Vol.9. – P.678-685.
17. Miyazono F, Natsugoe S, Takao S. et al. Surgical maneuvers enhance molecular detection of circulating tumor cells during gastric cancer surgery // Ann Surg. – 2001. – Vol.233. – N 2. – P.189-194.
18. Qin H.L., Lin C.H., Zhang X.L. Evaluation of intraoperative radiotherapy for gastric carcinoma with D2 and D3 surgical resection // World J Gastroenterol. – 2006. – Vol.12. – P.7033-7037.
19. Popiela T, Kulig J, Czupryna A. et al. Efficiency of adjuvant immunochemotherapy following curative resection in patients with locally advanced gastric cancer // Gastric Cancer. – 2004. – Vol.7. – P.240-245.
20. Roviello F, Marrelli D., de Manzoni G. et al. on behalf of the Italian Research Group for Gastric Cancer: Prospective study of peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer // Brit. J. Surg. – 2003. – Vol.90. – P.1113-1119.
21. Zhang Z.X., Gu X.Z., Yin W.B. et al. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC) report on 370 patients // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1998. – Vol.42. – P.929-934.