

ХАРАКТЕР ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА

Джабаров Ф.Р., Розенко Л.Я., Жужеленко И.А.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, т.(863)300-30-05, e-mail onko-sekretar@mail.ru.

39 больным раком желудка T₃₋₄N₁₋₂M₀ стадий адъювантно до 40 изоГр проводили ДГТ в режиме ускоренного фракционирования и расщеплением курса. 20 больным основной группы дополнительно дважды за курс ДГТ эндолимфатически вводилось 5 мг метотрексата и 1 раз в 4 дня внутривентриально 50 мг/м² элоксатина, разведенного на 250,0 мл 5% раствора озонированной глюкозы. 19 больным контроля до и в середине перерыва ДГТ проводилась внутривенная химиотерапия. В основной группе суммарно введено 10 мг метотрексата и 300 мг/м² элоксатина, в контрольной соответственно 170 мг/м² элоксатина, 800 мг/м² 5-фторурацила и лейковарина 40 мг/м². Гастроинтестинальные и гематологические осложнения в основной группе выявлены, в среднем, соответственно в 22,0% и 17,1% случаях, а в контроле существенно чаще, соответственно в 84,3% и в 34,5% больных. Сочетанное использование эндолимфатически введенного метотрексата и внутривентриального введения препаратов платины на озонированной глюкозе оказывает заметное радиопротекторное действие, позволяя провести облучение в полном объеме и без перерыва.

Ключевые слова: местнораспространенный рак желудка, адъювантная химиолучевая терапия, озонотерапия, эндолимфатическое введение, побочные токсические реакции.

ADVERSE REACTIONS IN COMPLEX TREATMENT OF GASTRIC CANCER

Dzhabarov F.R., Rozenko L.Ya., Zhuzhelenko I.A.

Federal State Budgetary Institution «Rostov Cancer Research Institute» Ministry of Public Health, 344037, Rostov-on-Don, 14 line, 63, (863)300-30-05, e-mail onko-sekretar@mail.ru.

39 patients with gastric cancer T₃₋₄N₁₋₂M₀ received up to 40 isogray adjuvant remote gamma-therapy in accelerated fractionated scheme and split-course. 20 patients from the study group received chemotherapy, including endolymphatic administration of 5 mg of methotrexate and intraperitoneal administration of 50 mg/m² of eloxatin diluted in 250 ml ozonized 5% glucose solution every four days, twice during the course of radiation therapy. 19 patients in the control group received intravenous chemotherapy before radiotherapy and in the middle of radiotherapy interruption. Patients from the study group received summarily 10 mg of methotrexate and 300 mg/m² of eloxatin, patients from control group received in total 170 mg/m² of eloxatin, 800 mg/m² of 5-fluorouracil and 40 mg/m² of leucovorin. Gastrointestinal and hematologic complications were found in 22% and 17% respectively in the study group, and 84% and 34,5% respectively in control group. Combined use of endolymphatically administered methotrexate and intraperitoneally administered platinum drugs with ozonized glucose solution has a significant radioprotective effect that allows patients to receive a full dose of radiation therapy without interruption.

Key words: locally advanced gastric cancer, adjuvant chemoradiotherapy, ozonotherapy, endolymphatic administration, adverse toxic reactions.

Введение

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

Дополнительное использование различных вариантов полихимиотерапии при выраженной токсичности не существенно, в среднем только на 10% улучшает результаты

лечения [5]. Внутривентриальное введение химиопрепаратов (ВВХ) после условно радикальной операции позволяет увеличить 3-летнюю выживаемость до 36% [10].

Проведение дистанционной гамма-терапии (ДГТ) способствует улучшению 3-летних результатов лечения РЖ в среднем до 50%. Однако авторы отмечают значительный процент лучевых реакций и осложнений, с сохранением частоты и характера генерализации процесса. И считают целесообразность разработки менее токсичных и более эффективных режимов облучения с применением модификаторов, усиливающих повреждающее действие лучевого воздействия на опухоль [3].

Одним из перспективных и широко внедряемых в практическое здравоохранение методов является озонотерапия, обладающая, по мнению авторов, радиомодифицирующим воздействием, а в высоких концентрациях при парентеральном введении и противоопухолевым эффектом [6; 8].

Цель данного исследования: провести сравнительный со стандартом анализ числа и характера осложнений при проведении разработанного адъювантного варианта химиолучевого лечения больных раком желудка с использованием радиомодификаторов (препараты платины, озонотерапия).

Материал и методы исследования. Под наблюдением находились 39 больных местнораспространенным РЖ $T_{3-4}N_{1-2}M_0$ стадий после операции в объеме гастрэктомии с лимфодиссекцией D2. По способу адъювантной терапии больные распределены на 2 сопоставимые по основным клиническим параметрам группы: 20 пациентов в основной и 19 в контрольной. Средний возраст составил $63,3 \pm 4,5$ лет. В основной группе соотношение мужчин и женщин составило 1,1:1, а в контрольной 2:1, что соответствует данным литературы [2; 7]. С IIIA-B ($T_{2-4}N_{1-2}M_0$) стадией процесса в основной группе было 16 из 20 (80%) больных, в контрольной – 16 из 19 (84,2%). С IV ($T_4N_{1-2}M_0$) стадией соответственно – 4 из 20 (20%) и 3 из 19 (15,8%). Морфологически после операции аденокарцинома различной степени дифференцировки выявлена у 12 из 20 (60%) больных в основной группе и у 13 из 19 (68,4%) больных в контрольной. Перстневидноклеточный рак установлен у 8 из 20 (40%) и у 6 из 19 (31,6%) больных соответственно по группам.

В основной группе I этап адъювантного химиолучевого лечения (АХЛЛ) начинался через 2–3 недели после операции. В 1-й день в лимфатические сосуды нижних конечностей по стандартной методике вводилось 5 мг метотрексата. С 4-го дня после топометрической подготовки (система NUCLETRON) проводилась ДГТ на ложе удаленного желудка и пути регионарного метастазирования. Использовались трехпольное статическое облучение с тангенциальных прямоугольных полей и режим ускоренного фракционирования разовой очаговой дозой (РОД) по 1,2 Гр, подводимой дважды в день с интервалом между сеансами 5 часов. В 4, 8 и 12-й дни I этапа ДГТ через интраоперационно установленные

микроирригаторы выполнялось внутрибрюшинное введение 50 мг/м^2 элоксатина, разведенного на 250,0 мл 5% раствора глюкозы, ex tempore озонированной в течение 20 минут на аппарате УФООК «Надежда-О» по стандартной методике. После достижения суммарной очаговой дозы (СОД) 22 изоГр проводился запланированный 2-недельный перерыв в лечении.

II этап лечения также начинался с эндолимфатического введения 5 мг метотрексата, а ДГТ проводилась РОД по 1 Гр дважды в день с интервалом между сеансами 5 часов. На фоне облучения 1 раз в 4 дня через микроирригаторы выполнялось внутрибрюшинное введение 50 мг/м^2 элоксатина на 250,0 мл – 5% раствора озонированной глюкозы.

В контрольной группе АХЛЛ включало ДГТ, методически аналогичную по плану и режиму фракционирования на обоих этапах, с 2-недельным плановым перерывом. За 7–10 дней до проведения ДГТ, а также в середине перерыва проводилось общепринятое внутривенное введение элоксатина по 85 мг/м^2 , 5-фторурацила по 400 мг/м^2 , лейковарина по 20 мг/м^2 .

В обеих группах за полный курс лечения СОД составила 40 изоГр. В основной группе эндолимфатически введено 10 мг метотрексата и внутрибрюшинно введено 300 мг/м^2 элоксатина, в контрольной внутривенно введено 170 мг/м^2 элоксатина, 800 мг/м^2 5-фторурацила, лейковарина по 40 мг/м^2 .

Результаты и обсуждение. Опрос больных, оценку характера жалоб больных, динамику гастроинтестинальной симптоматики, а также общих субъективных клинических признаков мы проводили постоянно, на каждом этапе ДГТ. В рамках данного сообщения представлен сводный анализ показателей в процессе всего курса химиолучевого лечения, когда все больные получили сопоставимые дозы ионизирующего излучения и лекарственных препаратов. Данные об изменениях гастроинтестинальной и общей симптоматики в группах больных представлены в таблице 1. Из данных таблицы 1 видно, что до лечения больные обеих групп предъявляли сходные по характеру и частоте жалобы. В среднем у каждого 3-го больного имела место тошнота, иногда (у 5% больных) рвота, связанная с приемом пищи. На неустойчивый стул, а также на умеренной интенсивности боли в животе обращал внимание почти каждый 4-й пациент в обеих группах.

Проведение ДГТ на зону желудочно-кишечного тракта всегда сопровождается симптомами интоксикации. Однако в основной группе больные переносили ДГТ заметно легче, чем в контрольной группе.

Жалобы на постоянную тошноту предъявляли 4 из 20 (20%) пациентов из основной группы и в 3 раза большее – 68,4% ($p < 0,05$) число больных в контроле. При этом больных в контроле, страдавших 1–2-кратной рвотой и горечью во рту увеличилось

соответственно в 6 и 5 раз ($p < 0,05$) по сравнению с исходом. Мучительный метеоризм и боли по ходу кишечника на протяжении облучения имели место соответственно у 84,2% и 36,8% больных в контрольной группе и соответственно только у 30% и 10% ($p < 0,05$) в основной. В контрольной группе в 2 раза – до 47,4% увеличилось число пациентов, жаловавшихся на неустойчивый стул, вплоть до диареи.

Таблица 1 – Изменение гастроинтестинальной и общей симптоматики в процессе химиолучевой терапии у больных основной и контрольной групп, абс. ч. (%)

Симптомы	До лечения		На этапах облучения	
	Основная группа, n=20	Контрольная группа, n=19	Основная группа, n=20	Контрольная группа, n=19
Тошнота	7 (35,0)	7 (36,8)	4 (20,0) *	13 (68,4)*^
Рвота	1 (5,0)	1 (5,2)	1 (5,0)	6 (31,6)^
Метеоризм	9 (45,0)	7 (36,8)	6 (30,0)*	16 (84,2)*^
Неустойчивый стул	5 (25,0)	4 (21,0)	5 (25,0)	9 (47,4)
Боли в животе	5 (25,0)	4 (21,1)	2 (10,0)*	7 (36,8)*
Горечь во рту	1 (5,0)	1 (5,3)*	1 (5,0)	5 (26,3)*
Слабость	16 (80,0)	14 (73,7)	8 (40)*^	16 (84,2)*
Головокружение	13 (65,0)	11 (57,9)	6 (30)*^	12 (63,2)*
Снижение аппетита	14 (70)*	13 (68,4)*	3 (15)*^	17 (89,5)*
Потеря веса >5 кг	15 (75,0)	14 (73,7)	12 (60,0)	18 (94,7)

* – достоверно при $p \leq 0,05$ между данными групп на этапах лечения;

^ – достоверно при $p \leq 0,05$ между данными по сравнению с исходом.

При проведении ВБХ на озонированной глюкозе местных побочных реакций практически не было. Но все же нужно отметить, что у 3 из 20 (15,0%) больных основной группы на следующие сутки после внутривентриального введения элоксатина отмечалось появление вздутия, урчания в животе и умеренная диффузная болезненность в брюшной полости в зоне введения. Однако данные побочные реакции были нестойкими и легко купировались применением спазмолитиков.

Тем не менее, поскольку больным обеих групп проводилась методически идентичная ДГТ, возможно предположение, что определенное защитное действие с

существенным снижением выраженности гастроинтестинальной симптоматики в процессе ДГТ больных РЖ оказывало использование озонированной глюкозы, как носителя химиопрепарата. Известны данные, свидетельствующие о прямом бактерицидном, противовоспалительном, дезинтоксикационном и радиомодифицирующем действии озона в терапии ранних и поздних осложнений, вызванном химиолучевым и комбинированным лечением [6; 8].

Из данных таблицы 1 видно, что одной из основных жалоб пациентов обеих групп до лечения было снижение аппетита у 14 из 20 (70%) в основной и у 13 из 19 (68,4%) в контрольной группе. В процессе и в конце лечения эту жалобу предъявляли только 3 из 20 (15%, $p < 0,05$) больных в основной группе. В контрольной группе, напротив, число больных с ухудшением аппетита увеличилось – 17 из 19 (89,5%). Явления метеоризма беспокоили до лечения 13 из 20 (65%) и 12 из 19 (63,2%) соответственно в основной и контрольной группах. Уже к началу II этапа лечения симптомы метеоризма нивелировались у 7 больных (65% против 30% $p < 0,05$). В контрольной группе их число несущественно, но увеличилось на 21% (84,2% против 63,2%).

Частым субъективным симптомом были общая слабость и головокружение соответственно в основной и контрольной группах у 80% и 65% больных и у 73,7% и 57,9% больных. В контрольной группе общая слабость и головокружение оставались наиболее частыми жалобами и сопровождали больных в течение всего курса лечения. В основной группе число больных с подобными жалобами уменьшилось практически вдвое.

При этом мы обратили внимание, что 17 из 20 (85%) пациентов основной группы отметили повышение аппетита, субъективное улучшение общего состояния, значительное уменьшение явлений общей слабости и головокружения, появление чувства «прилива сил», бодрости непосредственно на следующий день после эндолимфатического введения 5 мг метотрексата. Данное явление, связанное с эндолимфатическим введением малых доз метотрексата, было отмечено ранее [4]. Были представлены доказательства, что, помимо общеукрепляющего и иммуномоделирующего действия, «малые» дозы цитостатиков, введенные эндолимфатически, по противоопухолевому эффекту сопоставимы с действием больших доз химиопрепаратов. Это, кстати, и было основанием для включения эндолимфатического введения малых доз метотрексата в схему комплексного лечения больных основной группы.

Анализ показателей гематологической токсичности после проведения АХЛП (табл. 2) также показал преимущества разработанного варианта лечения. При равной степени числа случаев лейкопении и нейтропении I степени в обеих группах, в контрольной в 4 раза чаще (42,1% против 10,0%, $p < 0,05$) возникало падение лейкоцитов ниже $2,9 \times 10^9/\text{л}$, и в 1 случае зарегистрирована лейкопения III степени. Нейтропения II степени выявлена в

контроле у 31,5% больных, а в основной группе только у 5% ($p < 0,05$). До лечения традиционная для больных РЖ анемия I и II степени имела место у 16 из 20 (80%) и у 15 из 19 (78,9%) больных соответственно основной и контрольной групп. После АХЛЛ в основной группе отмечена определенная нормализация показателей крови. Сниженный уровень гемоглобина и содержания эритроцитов сохранились у 8 из 20 (40%) больных. В контрольной группе число больных с анемией I и II степени осталось на прежнем уровне – 73,7%.

Таблица 2 – Гематологическая токсичность химиолучевой терапии у больных основной и контрольной групп, абс. ч. (%)

Гематологические показатели	Степень токсичности	Группы исследования	
		Основная n=20	Контрольная n=19
Лейкопения	I	5 (25,0)	4 (21,1)
	II	2 (10,0)*	8 (42,1)*
	III	-	1(5,3)*
Нейтропения	I	6 (30,0)	9 (47,3)
	II	1 (5,0)	6 (31,5)*
Анемия	I	8 (40,0)*	14 (73,7)*
	II	2 (10,0)	1 (5,3)

* – достоверно при $p \leq 0,05$ между данными групп.

С одной стороны, сохранение уровня гематологических показателей может свидетельствовать о низкой токсичности разработанного варианта АХЛЛ, с другой стороны – может являться залогом более высокой его эффективности, поскольку сохранение в конце лучевого лечения уровня эритроцитов и гемоглобина и лимфоцитов относят к прогностически благоприятным признакам [4; 9].

Курс АХЛЛ завершили все пациенты обеих групп. Однако в основной группе незапланированных перерывов и нарушения ритма или дозового объема ДГТ не отмечено. Вместе с тем у 9 из 19 (47,4%) пациентов контрольной группы требовалось прерывание курса лечения для купирования побочных реакций и осложнений.

Таким образом, первые результаты применения разработанного адъювантного химиолучевого лечения продемонстрировали его безопасность и хорошую переносимость. Сочетанное использование малых доз метотрексата, введенного эндолимфатически, внутрибрюшинное введение препаратов платины на озонированной глюкозе оказывают заметное протекторное действие, существенно купируя известную токсичность лучевого лечения. Целесообразно дальнейшее продолжение исследования в этом направлении.

Список литературы

1. Бердов Б.А., Скоропад В.Ю., Пахоменко К.В. и др. Комбинированное лечение рака желудка с предоперационным и интраоперационным облучением // Практическая онкология. – 2001. – Т. 7. – № 3. – С. 35–43.
2. Ганцев Ш.Х. Онкология : учебник для студ. мед. вузов. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – С. 315.
3. Захаров И.Ф., Васильков М.Ю., Калашников А.Р. и др. Отдаленные результаты комбинированного лечения рака желудка : мат. XII Рос. онкологич. конгресса (Москва, 18–20 ноября, 2008 г.). – М., 2008. – С. 185.
4. Розенко Л.Я. Консервативное лечение рака шейки матки III стадии с эндолимфатическим введением иммуномодулирующих препаратов : дис. ... док. мед. наук. – Ростов н/Д, 1999. – С. 407.
5. Сельчук В.Ю., Никулин М.П. Рак желудка // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 2. – № 26. – С. 1441–1448.
6. Титова В.А., Шипилова А.Н., Крейнина Ю.М. и др. Системная и локальная озонотерапия в профилактике осложнений, вызванных многокомпонентным лечением злокачественных опухолей // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2007. – Т. 52. – № 4. – С. 47–52.
7. Чиссов В.И., Давыдов М.Д. Онкология: национальное руководство. – М. : ГЕОТАР – Медиа, 2008. – С. 677.
8. Щербатюк Т.Г. Современное состояние озонотерапии в медицине. Перспективы применения в онкологии // СТМ. – 2010. – № 1. – С. 99–106.
9. Carlos A. Perez, Jean-Claude Horiot. LOR-brachytherapy for carcinoma of the Cervix: North American & French Experience // Brachytherapy for the 21 century. – 1998. – Chapter 21.
10. Yoo C.H., Noh S.H., Shin D.W. et al. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy (EPIC) for advanced gastric cancer / 3rd International gastric cancer congress, April 27–30, 1999, Seoul, Korea, p. 103.

Рецензенты:

Каймакчи О.Ю., д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону.

Нестерова Ю.А., к.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, врач-педиатр отделения детской хирургии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт», г. Ростов-на-Дону.