

Група хворих	Період спостереження	Лейкопенія	Нудота, блювання	Цистит	Ректит	Кольпіт
Основна, n = 28	Після 1-го етапу	3 (10,7 %)	4 (14,3 %)	3 (10,7 %)	1 (3,6 %)	2 (7,1 %)
	Після закінчення лікування	4 (14,3 %)	3 (10,7 %)	3 (10,7 %)	2 (7,1 %)	4 (14,3 %)
Контрольна, n = 30	Після 1-го етапу	5 (16,7 %)	4 (13,3 %)	3 (10,0%)	4 (13,3 %)*	1 (3,3 %)
	Після закінчення лікування	6 (20,0%)	4 (13,3 %)	4 (13,3 %)	6 (20%)*	9 (30%)*

* Різниця вірогідна, $p < 0,05$.

Об'єм первинної пухлини після першого етапу лікування зменшувався в середньому на 24,5 % у контрольній групі і на 29,2 % — в основній ($p > 0,05$). На момент завершення курсу ПТ повну ремісію за класифікацією ВООЗ зареєстровано в 23,3 і 28,6 % відповідно, частково — в 60,0 і 64,3 % випадків ($p > 0,05$).

У 16,7 % пацієток групи порівняння і 7,1 % — основної групи визначено первинну невилікованість, що стало підставою для призначення додаткового лікування (хірургічне втручання, лікувальні курси ПХТ). Частота загальнотоксичних проявів у групах вірогідно не відрізнялася і корелювала з прийомом хемопрепаратів. Відносно локальних променеви реакцій отримано вірогідні відмінності у вигляді зниження частоти епітелітів у пацієток, що використовували генферон® (таблиця).

Всі пацієнтки відзначали добру переносність препарату, в жодному випадку не зареєстровано побічних проявів. Симптоми епітеліту не перевищували I ступеня тяжкості, ПТ проводили згідно з планом. У контрольній групі в 3 випадках розвинувся променеви кольпіт II–III ступеня, в 2 випадках — ректит II ступеня тяжкості, що потребувало перерви в лікуванні.

При контрольних оглядах через 1, 3, 6 місяців після завершення лікування у пацієток, що дотримувалися рекомендацій щодо застосування супозиторіїв «Генферон®», у жодному випадку не розвинувся злипливий кольпіт. Стан слизової стінки піхви нормалізувався протягом 1–2 місяців. З тих жінок, що до лікування мали регулярні статеві контакти (23 пацієнтки), 20 (87 %) відновили їх протягом 3–6 місяців. Пізніх променеви ускладнень з боку слизових оболонок не зареєстровано в жодному випадку.

Таким чином, наш досвід використання препарату «Генферон®» дозволяє рекомендувати його як патогенетично обґрунтований лікувальний засіб у пацієток, що отримують поєднану ПТ з приводу РШМ. Застосування супозиторіїв «Генферон®» дозволяє вірогідно знизити частоту місцевих променеви реакцій і поліпшити якість життя пацієток на етапі лікування і реабілітації. Препарат добре переноситься і зручний у застосуванні. Нами не відзначено вірогідних відмінностей у темпах і ступені резорбції пухлини, пов'язаних із прийомом досліджуваного препарату, проте спостерігалася тенденція до збільшення даних показників. Протівірусна та імуномодулювальна активність інтерферону- $\alpha 2b$ є підставою для про-

гнозування зниження частоти рецидивів захворювання, але остаточні висновки можуть бути зроблені лише при більш тривалому спостереженні за хворими.

Література

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женских половых органов // Клиническая онкогинекология: Рук-во для врачей / Под ред. В.П. Козаченко — М.: ОАО «Изд-во Медицина», 2005. — 376 с.
2. Levi F., Lucchini F., Negri E. et al. // Eur. J. Cancer. — 2000. — Vol. 36, № 117. — P. 2266–2271.
3. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. — М.: Димитрейд График Групп, 2004. — 184 с.
4. Мазуренко Н.Н. // Совер. онкол. — 2003. — Т. 5, № 1.
5. Castello G., Esposito G., Stellato G. et al. // Gynecol. Oncol. — 1986. — Vol. 25. — P. 61–64.
6. Лучевая терапия в лечении рака: Практик. рук-во // ВОЗ. — Медицина, 2000. — 338 с.
7. Використання хіміорадіомодифікаторів при променевиї терапії поширених форм раку шийки матки: Метод. рекомендації / В.С.Іванкова, Л.І.Воробйова, Г.О.Курило та співавт. — К., 2009. — 18 с.
8. Complications of uterine cervix carcinoma treatments: the problem of uniform classification // Radiother. Oncol. — 1999. — № 14. — P. 9–17.

Ю.М. Хворостенко

Дніпропетровська державна медична академія

Аналіз віддалених результатів комбінованого і хірургічного лікування хворих на рак шлунка

Analysis of long-term results of multimodality and surgical treatment for gastric cancer

Summary. The experience of treatment of 318 gastric cancer (GC) cases, of them 178 (56%) were administered multimodality treatment (pre-operative radiation therapy followed by surgery) and 140 (44%) only surgery, is reported. The analysis of the long-term treatment results showed that at early pT1 GC combination treatment did not have any advantages over surgery; both methods were characterized by high survival rate indices. In patients with involvement of all layers of the wall and presence of metastases to regional nodes (T3N1–2), multimodality treatment with pre-operative radiation therapy has statistically significant advantages ($p < 0,05$).

Key words: gastric cancer, multimodality treatment, surgery, long-term results.

Резюме. Представлен опыт лечения 318 больных раком желудка (РЖ), из которых 178 (56 %) было проведено комбинированное лечение (предоперационная лучевая терапия с последующей операцией) и 140 (44 %) — только хирургическое вмешательство. Анализ отдаленных результатов лечения показал, что при раннем (pT1) РЖ преимуществ комбинированного лечения перед хирургическим не было, оба метода сопровождалась

высокими уровнями показателей выживаемости. При лечении больных с прорастанием всех слоев стенки и наличием метастазов в регионарные лимфатические узлы (ТЗН1–2) комбинированное лечение с предоперационной лучевой терапией имеет статистически значимое преимущество ($p < 0,05$) перед хирургическим.

Ключевые слова: рак желудка, комбинированное лечение, хирургическое лечение, отдаленные результаты.

Ключові слова: рак шлунка, комбіноване лікування, хірургічне лікування, віддалені результати.

У структурі онкозахворюваності в Україні рак шлунка (РШ) на третьому місці після пухлин легень та шкіри. Абсолютну більшість хворих (близько 80 %) госпіталізують для лікування з III–IV ст. захворювання, що визначає дуже високі рівні показників летальності на першому році з моменту встановлення діагнозу — 56 % [1].

У 60–70 % випадків після так званих радикальних операцій протягом першого року пухлинний процес генералізується [2]. П'ятирічна виживаність серед первинно виявлених хворих не перевищує 10–30 % [3, 4]. Основні джерела рецидивів і метастазів — пухлинні клітини, які залишилися невидаленими, мобілізація їх хірургічним утручанням, розсіювання по операційній рані, розповсюдження шляхами лімфо- і кровотечі [5].

Надзвичайно незначні результати хірургічного лікування пацієнтів при III ст. ураження в провідних клініках світу змусила спеціалістів шукати додаткових способів протипухлинного впливу.

Прогрес променевої терапії (ПТ) дозволив за допомогою останнього покоління радіотерапевтичної техніки опромінювати великі об'єми тканин. Використання різноманітних радіомодифікаторів уможливило компенсування здатності аденогенних пухлин до відновлення суб- і потенціально летальних уражень, що тим самим знизило їх радіорезистентність.

Однак на сьогодні в клінічній онкології одним з дискусійних є питання про доцільність комбінованого лікування з місцево-поширеними, але резектабельними формами РШ, хоч відомі аргументи на користь суттєвого позитивного впливу неoad'ювантної ПТ на операбельність і виживаність [6, 7].

Незважаючи на теоретичні і практичні переваги комбінованого лікування із застосуванням передопераційної ПТ, поширення методу затримується через відсутність необхідного технічного забезпечення і стандартизованих підходів до його виконання. Залишаються протиріччя щодо частоти розвитку і тяжкості ускладнень у ранньому післяопераційному періоді, а також у віддалені терміни після лікування. Недостатньо досліджені можливості поєднання передопераційного опромінювання з різними за об'ємом радикальними операціями на шлунку. При проведенні неoad'ювантної ПТ не визначено об'єм мішені, сумарну осередкову дозу (СОД), методику фракціонування, величину інтервалу між опромінюванням і хірургічним втручанням [5].

З огляду на це в роботі була поставлена мета з'ясувати доцільність використання ПТ у хворих із ре-

зектабельним РШ і проаналізувати вплив СОД передопераційного опромінювання на виживаність.

Проаналізовано результати лікування 318 хворих, з яких 178 (1-ша група) пройшли комбіноване лікування (ПТ і операція). Результати порівнювали з хірургічним лікуванням 140 хворих (2-га група). Опромінювання проводили на гамма-терапевтичних апаратах РОКУС і АГАТ-Р в статичному режимі з двох зустрічних фігурних полів (абдомінальне і вертебральне) розмірами 14×16 та 16×20 см. До зони 80–90 % ізодози включали шлунок та регіонарні лімфатичні вузли: перигастральні, брижові, воріт печінки, селезінки та парааортальні. Режим опромінювання: 4 Гр через день, до СОД 32 Гр за 8 фракцій у 106 (59,6 %) хворих на повітрі та 42–44 Гр у 72 (40,4 %) в умовах гіпоксії. При такому режимі фракціонування доза в пухлині склала 71 та 88–97 од. ЧДФ, що в перерахунку на традиційне фракціонування по 2 Гр 5 разів на тиждень відповідає 42 і 54–56 Гр.

Операцію виконували через 2,5–3 тижні.

Всім хворим перед початком лікування уточнювали стадію пухлинного процесу і гістологічну структуру шляхом проведення комплексного дослідження, яке включало клінічне, рентгенологічне, ендоскопічне.

Вік хворих в обох групах становив 33–79 років і в середньому склав 56 років.

При хірургічному методі лікування локалізація раку в нижньому відділі шлунка зустрічалася в два рази частіше, ніж при комбінованому (47,2 і 24,8 % відповідно).

Пухлина інфільтрувала базальну мембрану та підслизовий шар у 15 (8,4 %) хворих 1-ї групи і в 11 (7,9 %) 2-ї; м'язовий і субсерозний — у 56 (31,5 %) і 36 (25,7 %); виходила за межі серозного шару у 106 (59,5 %) і 85 (60,7 %); поширювалася на сусідні структури в 1 (0,6 %) і 8 (5,7 %) хворих відповідно.

Морфологічно підтверджені метастази в регіонарні лімфатичні вузли у 82 (46,0 %) хворих 1-ї групи і у 81 (57,9 %) 2-ї. За стадіями хворі розподілилися таким чином: I ст. — 54 (30,3 %) у 1-ї групі, 33 (23,6 %) у 2-ї; II ст. — 55 (30,9 %) і 32 (22,8 %); III ст. 48 (27 %) і 68 (48,6 %); IV ст. — 21 (5,0 %) і 7 (5,0 %) відповідно.

Найчастіше зустрічалася аденокарцинома — 118 (66,3 %) випадків у 1-ї групі і 114 (81,4 %) — у 2-ї. Хворих з низькодиференційованим раком у 1-ї групі було 45 (25,3 %), у 2-ї — 21 (15,0 %); з персеподібним у 15 (8,4 %) і 5 (3,6 %) осіб відповідно.

Після ПТ у 109 (61,2 %) хворих оперативне втручання виконано в об'ємі резекції; у 40 (22,5 %) — гастректомії; у 13 (7,7 %) — комбінованої резекції, у 15 (8,4 %) — комбінованої гастректомії. В 2-ї групі резекцію виконано в 97 (69,2 %) хворих, гастректомію — в 43 (30,7 %).

Аналізуючи результати лікування хворих на РШ в Дніпропетровському ОКОД, слід зауважити, що порівняно з хірургічним методом лікування передопераційна ПТ дозволила збільшити питому вагу

радикально оперованих на 14,4 % ($61,4 \pm 2,8$ і $75,8 \pm 3,0$), а при проксимальних і середніх локалізаціях пухлини — майже вдвічі ($39,0$ і $67,2$ %).

Передопераційне опромінювання 178 хворих на РШ не збільшило кількості інтраопераційних ускладнень. Проведені дослідження з визначення втрати крові при операціях не виявили вірогідних відмінностей. У частини хворих ПТ спричиняє помірний набряк тканин у зоні опромінення, однак у зв'язку зі зменшенням об'єму пухлини і затуханням реактивного запалення визначений факт технічно не погіршує виконання операції.

Загальна кількість післяопераційних ускладнень після хірургічного і комбінованого лікування ($17,1 \pm 2,8$ і $17,4 \pm 4,0$ %), як і летальність ($9,1 \pm 2,2$ і $7,3 \pm 3,1$ %), не відрізнялися. Незалежно від методу лікування більш високий відсоток ускладнень і летальності відзначено у хворих віком понад 60 років, а також при значному поширенні пухлинного процесу, який вимагав розширення хірургічного втручання.

Найчастішим ускладненням як при хірургічному, так і комбінованому лікуванні була неспроможність швів з розвитком перитоніту та емпієми, що стало причиною смерті більш ніж половини померлих, здебільшого у випадках накладання стравохідно-шлункового (стравохідно-кишкового) анастомозу.

Зазначені ускладнення вірогідно рідше реєструвалися при комбінованому лікуванні (10 %), ніж при хірургічному (18 %), що, ймовірно, пов'язане з ліквідацією перифокального запального компонента після ПТ. Віддалені результати комбінованого і хірургічного методів лікування представлені в таблиці.

Як можна побачити з наведених даних, результати лікування при комбінованому та хірургічному методах у хворих на І ст. РШ практично не відрізнялися.

Практично однакову виживаність хворих на II ст. як при хірургічному, так і при комбінованому лікуванні можна пояснити тим, що при комбінованому методі спрацював ефект зменшення стадії (регресії) пухлини внаслідок проведеної терапії, в результаті частина хворих з III ст. перейшла в II ст. Крім того, останні рекомендації міжнародної TNM-класифікації передбачають встановлення стадії захворювання з урахуванням тільки глибини інвазії пухлини і стану лімфовузлів, площа ураження пухлиною шлункової стінки при цьому не враховується. В представлених даних при хірургічному методі лікування пацієнтів з II стадією вели-

чина пухлини T1–2 в 2,5 разу (35 % проти 14) частіше зустрічалася, а T4 в 2,5 разу менше (15,7 проти 38,8 %), ніж при комбінованому.

При III стадії результати виживаності були кращими у хворих, пролікованих комбінованим методом, 3- і 5-річна в цій групі склали $33,3 \pm 6,8$ % і $25,0 \pm 6,2$ % проти $16,00 \pm 4,52$ % і $10,3 \pm 3,7$ % в 2-й групі ($t = 2,11$; $p < 0,05$).

Незалежно від методу лікування хворі з IV ст. померли в перші два роки.

Комбінований метод лікування, на перший погляд, не вплинув на виживаність в залежності від інфільтрації пухлиною стінок шлунка, але підвищення СОД перед операцією на 25 % дозволило вірогідно збільшити 5-річну виживаність як при проростанні пухлиною м'язового шару — з $31,6 \pm 5,4$ до $55,9 \pm 6,9$ % ($t = 2,8$; $p < 0,01$), так і при поширенні за межі серозної оболонки з $14,7 \pm 6,0$ до $34,1 \pm 7,4$ % ($t = 2,0$; $p < 0,05$).

Слід зазначити, що після комбінованого лікування 22,6 % хворих, які померли в перші 3 роки, з інфільтрацією pT1–2 по 8,3 % припадає на 1-й і 2-й роки і 5,6 % — на 3-й; пролікованих хірургічним методом у 1-й рік померло 25 %.

Вивчення віддалених результатів комбінованого лікування хворих на РШ залежно від розмірів пухлини показало: якщо вона займає не більше половини ВООЗ 1987 р.) виживаність хворих досить висока: 5 років — $87,5 \pm 7,2$ %, якщо більше половини, але в межах однієї зони (T3) — $38,75 \pm 5,4$ %, а при поширенні за межі однієї зони (T4) — $19,7 \pm 4,7$ %.

Після хірургічного лікування 5-річна виживаність при T1–2 складає — $64,0 \pm 6,8$, при T3 — $32,4 \pm 5,5$ % і T4 — $5,3 \pm 5,1$ %.

Відчутна різниця між методами лікування у випадках, якщо пухлина займає не більше половини однієї області ($t = 2,37$; $p < 0,02$) і якщо поширюється за межі однієї зони ($t = 2,1$; $p < 0,05$).

Метод лікування не позначався на результатах при відсутності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах: п'ятирічна виживаність після хірургічного — $43,9 \pm 6,6$, після комбінованого — $42,8 \pm 5,0$ %. У хворих з метастазами в регіонарні лімфатичні вузли вона складала $25,0 \pm 4,8$ % після комбінованого лікування і вірогідно відрізнялася від такої після хірургічного $10,8 \pm 3,4$ % ($t = 2,4$; $p < 0,02$).

Значне збільшення тривалості з $29,3 \pm 5,4$ до

Тривалість життя хворих на РШ залежно від методу лікування

Стадія	Кількість хворих	Хірургічний метод, %		Кількість хворих	Комбінований метод, %	
		> 3 р.	> 5 р.		> 3 р.	> 5 р.
I	33	$87,8 \pm 5,7$	$87,8 \pm 5,7$	54	$82,6 \pm 5,1$	$82,6 \pm 5,1$
II	32	$46,9 \pm 8,8$	$40,6 \pm 8,7$	55	$61,8 \pm 6,5$	$41,8 \pm 6,6$
III	68	$16,2 \pm 4,5$	$10,3 \pm 3,7$	48	$33,3 \pm 6,8$	$25,0 \pm 6,2$
IV	7	0	0	21	0	0
Разом	140			178		

51,3 ± 6,5 % (t = 2,6; p < 0,01) і п'ятирічної з 17,0 ± 4,0 до 33,3 ± 5,5 % (t = 2,4; p < 0,02) виживаності спостерігали не тільки серед хворих з метастазами в лімфатичні вузли, яким СОД підведено в межах 52–56 Гр, але й у тих, у яких після операції метастази в лімфатичних вузлах були відсутні. Так 5-річна виживаність при відсутності метастазів і СОД 40 Гр зростає з 28,0 ± 5,1 % до 45,2 ± 5,8 % (t = 2,23; p < 0,05) при СОД 52–56 Гр.

Аналіз результатів лікування РШ при інфільтрації усіх стінок і метастазах у лімфатичні вузли показав, що передопераційна ПТ вірогідно покращує результати. П'ятирічна виживаність при комбінованому лікуванні — 25,0 ± 6,25 %, при хірургічному — 9,4 ± 3,6 % (t = 2,2; p < 0,05).

Перед операцією СОД в межах 40–42 Гр (в перерахунку на конвенційне фракціонування) майже не вплинула на виживаність цієї категорії хворих, порівняно з такою при хірургічному методі. Після комбінованої терапії понад 3 роки прожили 17,4 ± 7,9 % пацієнтів, після хірургічної — 14,0 ± 4,3 %; 5 років — 13,0 ± 4,9 і 9,4 ± 3,6 % відповідно. Підвищення СОД на 25 % дозволило вірогідно збільшити 3-річну виживаність з 17,4 ± 7,9 до 44,0 ± 9,9 % і п'ятирічну — з 13,0 ± 4,9 до 36,0 ± 9,6 % (t = 2,1; p < 0,05).

Аналіз віддалених результатів лікування показав, що при ранньому РШ комбіноване лікування не мало переваг перед хірургічним. Обидва методи супроводжувалися високими значеннями показників виживаності. При терапії хворих з проростанням усіх стінок шлунка і метастазами в регіонарні лімфатичні вузли комбінований метод з передопераційною ПТ має статистично значущу перевагу перед хірургічним (p < 0,05).

Література

1. Чиссов В.И., Старинский В.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2004 г. / Под ред. Г.В. Петровой. – М., 2005.
2. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А., Черноусов Ф.А. Хирургия рака желудка. – М.: ИЗДАТ, 2004. – С. 316.
3. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Мардынский Ю.С., Титова Л.Н. // *Вопр. онкол.* – 2007. – Т. 53. № 4. – С. 427–435.
4. Hartring H.H., van de Velde C.J., Putter H. et al. // *Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 2069–2077.
5. Бердов Б.А., Скоропад В.Ю., Шорин М.В., Фомин С.Д. // *Рос. онкол. журн.* – 2008. – № 5. – С. 4–9.
6. Исмаилов А.М., Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Эфендиев В.А. // *Вопр. онкол.* – 2006. – Т. 52. № 6. – С. 633–637.
7. Krambling H.J., Willich N., Cramer C. et al. // *Prog. JSSJORT* 2005. – Miami, USA. – Abstr. 24.

М.І. Хворостенко, С.М. Тимчук, О.В. Ковтуненко
Дніпропетровська державна медична академія

Неоад'ювантна селективна внутріартеріальна хемоемболізація пухлин як радіомодифікатор при комбінованому лікуванні хворих на рак гортані

Neoadjuvant selective intra-arterial tumor chemoembolization as a radiomodifier at combination treatment for laryngeal cancer

Summary. The work deals with investigation of immediate results of treatment of patients with laryngeal cancer who were administered radiation therapy in combination with neoadjuvant selective intra-arterial tumor chemoembolization. The work is based on the results of treatment of 103 patients. The use of the suggested method improves the efficacy of treatment due to reduction of manifestations of late radiation lesions. Chemoembolization produces not only radiosensibilizing effect in the tumor but also protects relatively healthy tissues.

Key words: laryngeal cancer, radiation therapy, neoadjuvant selective chemoembolization therapy.

Резюме. Работа посвящена изучению непосредственных результатов лечения больных раком гортани, получавших лучевую терапию в сочетании с неоадьювантной селективной внутріартеріальною химиоэмболизацией опухоли. В основу работы вошли результаты лечения 103 больных. Применение разработанного метода повышает эффективность лечения больных за счет уменьшения проявлений поздних лучевых повреждений. Химиоэмболизация имеет не только радиосенсибилизирующее действие по отношению к опухоли, но и протекторное относительно нормальных тканей.

Ключевые слова: рак гортани, лучевая терапия, неоадьювантная селективная химиоэмболизация опухоли.

Ключові слова: рак гортані, променева терапія, неоад'ювантна селективна хемоемболізація пухлини.

Рак гортані (РГ) за поширеністю займає сьоме місце у світі. На нього припадає 1–8 % випадків у загальній структурі онкопатології та 38–65 % новоутворів ЛОР-органів [1–3]. Захворюваність в Україні в 2007 році становила 5,6 на 100000 населення, показник смертності хворих — 3,7 на 100000 населення, а не прожили 1 року з тих, хто вперше захворіли — 30,3 %. До 70 % пацієнтів вперше діагностується у поширених стадіях захворювання (III–IV ст.), коли необхідно застосувати в повному обсязі комплексне лікування [4–6]. Прогноз для життя (загальна 5-річна виживаність) при поширеному процесі не перевищує 20–56 %. Несприятливими факторами, що впливають на виживаність хворих на РГ, є регіонарне метастазування, частість якого, за даними авторів, становить 25–80 %, і місцеві рецидиви з частістю 10–53 % [7, 8].

Основним методом радикального лікування хворих на РГ є хірургічний, але для підвищення його ефективності розробляються і вивчаються нові схеми і методи неоад'ювантного лікування. Використання неоад'ювантних методів у таких хворих має особливе значення внаслідок високої соціальної значущості органа за рахунок можливості проведення органозберігальних операцій та збереження функцій гортані.