

Г.В. Бондар, А.Ю. Попович, Н.Г. Семикоз,
А.І. Ладур, Б.П. Кондратюк, А.В. Сидюк,
Р.В. Звездін, С.А. Панасенко

Комунальний клінічний лікувально-профілактичний заклад «Донецький обласний протипухлинний центр»

Неoad'ювантна хемопротенева терапія в комбінованому лікуванні раку стравоходу

Neoadjuvant chemoradiation therapy in multimodality treatment for esophageal cancer

Summary. A program of randomized study of neoadjuvant chemoradiation therapy in multimodality treatment for esophageal cancer is presented. Radiation therapy was delivered against a background of 5-fluorouracil administration with the purpose to promote radiosensibilization and influence the tumor. The obtained findings suggest about a high efficacy and good tolerance of endolymphatic chemoradiation therapy.

Key words: esophageal cancer, multimodality, chemoradiation, endolymphatic therapy.

Резюме. Представлена программа рандомизированного исследования с применением неоад'ювантной химиолучевой терапии в комбинированном лечении рака пищевода. Лучевая терапия проводилась на фоне эндолимфатического введения 5-фторурацила с целью радиосенсибилизации и непосредственного воздействия на опухоль. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости эндолимфатической химиолучевой терапии.

Ключевые слова: рак пищевода, комбинированная, химиолучевая, эндолимфатическая терапия.

Ключові слова: рак стравоходу, комбінована, хемопротенева, ендолімфатична терапія.

Рак стравоходу (РС) в Європі не належить до поширених онкозахворювань, проте динаміка захворюваності на нього в деяких країнах, і особливо значний приріст аденокарцином стравоходу на фоні гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, дозволяють припустити істотне збільшення кількості хворих з цією патологією в перспективі [1]. В Україні останніми роками також зростає частка аденокарцином стравоходу, крім того, ситуація обтяжується низьким рівнем своєчасної діагностики РС і вкрай низькими показниками радикального і комбінованого лікування хворих (таблиця).

Рак стравоходу в Україні в 2004–2009 рр.

Показник	2004 р.	2009 р.
Виявлено хворих (чол./жін.)	1865 (1622/243)	1739 (1509/230)
Захворюваність (чол./жін.)	3,9 (7,4/1,0)	3,8 (7,1/0,9)
Виявлено в I–II ст. (відсоток в областях України)	49,4 (31,4–82,1)	50,1 (16,7–70,0)
Отримали тільки хірургічне лікування, %	16,1	16,8
Отримали комбіноване лікування, %	15,2	16,7

Незважаючи на те що вітчизняними онкологами [2] накопичено кількісно унікальний досвід лікування хворих на РС (понад 1,2 тис. хворих), багато питань, що стосуються, перш за все, ролі передопераційної хемопротеневої терапії, до кінця не розв'язані [2, 3]. У багатьох клініках України такі пацієнти отримують переважно хірургічне лікування, тоді як вітчизняні стандарти однозначно вказують на необхідність комбінованої терапії з обов'язковою

передопераційною променевою терапією (ПТ). Втім, слід зазначити, що доцільність ПТ при РС залишається предметом дискусії і в усьому світі, хоча на думку багатьох авторів її необхідність не викликає сумніву. Протеневе лікування, завдяки локальній дії дає можливість, перш за все, запобігти розвитку місцевого рецидиву і локальних метастазів. Поєднання променевої і медикаментозної терапії сприяє поліпшенню не тільки місцевого ефекту, але і зниженню частоти розвитку віддалених метастазів унаслідок девіталізації пухлинних клітин, розташованих у зоні опромінювання [4–7]. Urschel J.D., Vasan H.A. на підставі метабіологічного аналізу результатів лікування 1116 хворих показали, що передопераційна хемопротенева терапія при резектабельному РС дозволяє досягти морфологічно повної регресії пухлини у 21% хворих, зменшити ризик розвитку місцевого рецидиву на 64% і ризик смерті від прогресування пухлини на 34% порівняно з групою тільки оперативного лікування [8].

У Донецькому обласному протипухлинному центрі розроблена і застосовується методика неоад'ювантної терапії раку грудного відділу стравоходу, яка полягає в ПТ, що проводиться на фоні ендолімфатичного введення 5-фторурацилу як радіомодифікатора і хемопротену.

Перший раз 5-фторурацил вводять у день початку ПТ. Потім, протягом п'яти днів, — по 1000 міліграмів. Протенева терапія проводиться на апаратах ТераТрон Еліт 80 і РОКУС-М у ротаційному режимі по 3 Гр до сумарної осередкової дози 30 Гр.

За даною методикою до теперішнього часу в клініці проліковано 44 хворих на РС, з них чоловіків — 36: T2N0M0 — 14 (31,82%), T2N1M0 — 3 (6,82%), T3N0M0 — 14 (31,82%), T3N1M0 — 7 (15,91%), T4N0M0 — 2 (4,55%), T4N1M0 — 4 (9,1%). Пацієнти зі стадіями T2N0M0 склали 38,64%, T3N0M0 — 47,73%, а кількість пацієнтів, у яких пухлина розповсюджувалася на суміжні структури, зокрема, трахею, аорту, верхню порожнисту і непарну вену склали 13,65%. Вік хворих коливався в межах від 30 до 70 років, більшість пацієнтів (84,6%) були у віці 50–69 років.

На жаль, у переважній більшості хворих основною скаргою на момент госпіталізації була дисфагія, що свідчить про пізню діагностику захворювання. Дисфагія I ст. відмічена у 61,4%, 2–3 ст. — 38,6%. Всім хворим з важкою дисфагією встановлювали назогастральний зонд для забезпечення адекватного живлення, на фоні якого і проводили ПТ.

Після закінчення курсу неоад'ювантної хемопротеневої терапії у 36 (81,8%) хворих поліпшилася прохідність їжі стравоходом аж до повного зникнення дисфагії. Рентгенологічно майже в усіх пацієнтів збільшився просвіт раніше звуженого стравоходу в зоні ураження. При контрольному рентгенодослідженні перед операцією в 36 (81,8%) випадках відмічено зменшення протяжності пухлини на 1–4 см, в 6 (13,6%) випадках констатована стабілізація процесу, а в 2 (4,6%) — його прогресування.

При ендоскопічному дослідженні в 2 випадках не виявлено ознак раніше морфологічно верифікованої пухлини внаслідок її повної резорбції.

Всі хворі оперовані, як правило, на четвертому тижні після закінчення неоад'ювантної хемопротеневої терапії. 25 (56,8%) — при пухлинах нижньо- і середньогрудного відділів стравоходу — виконані операції типу Льюїса (за методикою клініки), 19 (43,2%) хворим при пухлинах верхньогрудного відділу — виконана екстирпація стравоходу з формуванням стравохідно-шлункового анастомозу на шії. У 6 (13,6%) випадках операції мали паліативний характер (R2) у зв'язку з наявністю місцево-поширеного

пухлинного процесу на фоні вираженого стенозу стравоходу.

У найближчому післяопераційному періоді різні ускладнення відзначалися в кожного четвертого хворого: пневмонія, плеврит, підшкірна емфізема, пневмоторакс, парез голосових зв'язок. У 4 (9,1%) випадках діагностована неспроможність анастомозу, яку вдалося купірувати у 3 хворих. Після операції померли 2 (4,5%) хворих, обидва після паліативних операцій: 1 — унаслідок неспроможності анастомозу і 1 — на фоні абсцедивної пневмонії. У післяопераційному періоді, за наявності показань (Т4, N+) пацієнти отримували ад'ювантну хемопроменеву терапію. Дворічна виживаність у них склала 58,8%.

Таким чином унаслідок пізньої діагностики понад 70% хворих на РС в Україні у зв'язку з поширеністю пухлинного процесу підлягають комбінованому лікуванню з передопераційною променевою або хемопроменевою терапією, удосконалення методик якої ще триває.

Представлений метод неoad'ювантної хемопроменевої терапії РС з ендолімфатичним введенням 5-фторурацилу відносно добре переноситься хворими, є досить ефективним. До того ж створює сприятливі умови для виконання оперативного втручання (R0–R2) і не призводить до погіршення перебігу післяопераційного періоду. Вивчення віддалених результатів дозволить більш аргументовано судити про ефективність методу.

Література

1. Давыдов М.И., Стилиди И.С. Рак пищевода. – М.: Медицина, 2007. – 389 с.
2. Ганул В.Л., Куркилевский С.И. Рак пищевода. Рук-во для онкологов и хирургов. – К.: Книга плюс, 2003. – 200 с.
3. AlSarraf M., Martz K. and Herskovic A. et al. // *An intergroup study. J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 277–284.
4. Sykes A.J., Burt P.A., Slevin N.J. et al. // *Radiother. Oncol.* – 1998. – Vol. 48. – P.15–21.
5. Sugahara S., Ohara K., Okumura T. et al. // *Nippon Igaki Hoshasen Gakkai Zasshi.* – 1999. – Vol. 59 (13). – P. 754–759.
6. Переводчикова Н.И. Рук-во по химиотерапии опухолевых заболеваний. – М.: Медицина. – 2005. – С. 698.
7. Coia L.R., Minsky B.D. and John M.J. et al. // *Cancer.* – 1999. – Vol. 85. – P. 2499–2505.
8. Urschel J.D., Vasan H.A. // *Amer. J. Surg.* – 2003. – Vol. 185. – P. 538–543.

Г.В. Бондар, Н.Г. Семикоз, О.В. Борота, О.Ю. Кияшко

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького,

Комунальний клінічний лікувально-профілактичний заклад «Донецький обласний протипухлинний центр»

Патоморфоз раку прямої кишки після променевої терапії та внутріартеріальної регіонарної хемотерапії 5-фторурацилом

Pathomorphism of rectal cancer after radiation therapy and intra-arterial regional chemotherapy with 5-fluorouracil

Summary. The presented clinical investigation allowed to improve immediate and long-term treatment results in

patients with inoperable local rectal cancer using the original technique of regional intra-arterial chemotherapy.

Key words: intra-arterial chemotherapy for rectal cancer, tumor pathomorphism.

Резюме. На основани представленного клинического материала улучшены непосредственные и отдаленные результаты лечения больных с нерезектабельным местно-распространенным раком прямой кишки путем использования в лечении регионарной внутриаартериальной химиотерапии по разработанному в клинике способу.

Ключевые слова: внутриаартериальная химиотерапия рака прямой кишки, патоморфоз опухоли.

Ключові слова: внутріартеріальна хемотерапія раку прямої кишки, патоморфоз пухлини.

Незважаючи на дуже велику кількість робіт з проблем лікування нерезектабельного місцево-поширеного раку прямої кишки (РПК), вони залишаються принципово нерозв'язаними. У зв'язку з дозолімітувальною дією можливості променевої терапії (ПТ) при поширених формах РПК обмежені. Поряд із ПТ розробляються методи медикаментозного лікування РПК. Існуючі протипухлинні препарати не справляють вибіркової дії на пухлинну тканину, їх системне застосування, як правило, призводить до ураження не тільки пухлинних, але й здорових тканин. Тому розробляються методи регіонарного внутріартеріально-го введення хемопрепаратів, які б створювали підвищену концентрацію протипухлинної речовини в зоні пухлини, тривалий контакт ракової клітини з хіміоагентом та одержання на цій основі максимального терапевтичного ефекту, а також зменшення побічних явищ [1–5].

Метою нашого дослідження було вивчити шляхи підвищення ефективності лікування нерезектабельного місцево-поширеного РПК.

У дослідження включили 98 пацієнтів з нерезектабельним місцево-поширеним РПК, які пройшли лікування в Донецькому обласному протипухлинному центрі за 2000–2010 рр. з пухлинами T4N0-2M0 за 5-ю класифікацією міжнародного протиракового товариства. Це були пацієнти з іммобільними пухлинами прямої кишки без віддалених метастазів, які проростали стінки малого таза, магистральні судини, вічка сечоводів, шийку сечового міхура, передміхурову залозу в чоловіків, піхву у жінок, іноді — з утворенням нориць між прямою кишкою та піхвою і сечовим міхуром.

До контрольної групи ввійшли 50 пацієнтів, які отримали терапію, що передбачала ПТ, оперативне лікування у вигляді розвантажувальної колостоми, системну хемотерапію (ХТ). Дослідну групу склали 48 пацієнтів, які отримали терапію, що складається з ПТ, оперативного лікування у вигляді катетеризації верхньої прямокишкової артерії, у частини хворих доповненої розвантажувальною колостомою, або колопексією, регіонарною внутріартеріальною хемотерапією. Проведений порівняльний аналіз найбільш важливих прогностичних ознак показав однорідність ($p > 0,05$) досліджуваного контингенту, що свідчить про правомочність порівняння цих хворих.

Пацієнтам контрольної і дослідної груп лікування починали за виробленою в Донецькому обласному протипухлинному центрі тактикою з проведення інтенсивно-розщепленого курсу ПТ: перший етап — великими фракціями РОД — 5 Гр, СОД — 25 Гр. За 3 тижні потім проводили повторну оцінку пухлини, після чого виконували другий етап ПТ дрібними фракціями РОД — 2,0–2,5 Гр, СОД — 25–30 Гр.

При первинному зверненні до клініки у зв'язку з наростаючими явищами кишкової непрохідності хворі були піддані оперативному втручання до початку ПТ: