

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 хемопротеневу 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 протеневною або хемопротеневною терапією, удосконалення методик якої ще триває.

Представлений метод неoad'ювантної хемопротеневної 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., Стилки 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 не розв'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 хемопротенів, 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:

9 (18,0 ± 5,4 %) пацієнтів контрольної групи і 15 (31,3 ± 6,7%) — досліджуваної групи.

Після першого етапу ПТ РОД — 5 Гр, СОД — 25 Гр піддано оперативному втручанню 19 (38,0 ± 6,9%) хворих контрольної групи та 15 (31,3 ± 6,7%) — дослідної.

Після двох етапів інтенсивно-розщепленого курсу ПТ: на першому етапі РОД — 5 Гр, СОД — 25 Гр, на другому РОД — 2–3 Гр, СОД — 25–30 Гр виконано оперативне втручання в 22 (44,0 ± 7,0%) хворих контрольної групи та 18 (37,5 ± 7,0%) — дослідної.

У зв'язку з наростанням явищ кишкової непрохідності, пацієнтам контрольної групи виконували лапаротомію, ревізію органів черевної порожнини, розвантажувальну колостому. Хворим дослідної групи, крім того, проводили катетеризацію верхньої прямокишкової артерії за розробленим у клініці способом [6], у частини хворих формували розвантажувальну колостому, або колопексію [7].

У перший день від моменту оперативного втручання у пацієнтів контрольної групи починали традиційну антибіотикотерапію, в дослідній групі — внутріартеріальну антибіотикотерапію, у хворих із явищами кровотечі — у контрольній групі — системну, у дослідній — регіонарну гемостатичну терапію. Потім у контрольній групі на 5–7-му добу після операції розпочинали системну внутрішню хемотерапію. Хемопрепарат вводили 1 раз на добу краплинним методом протягом 3–4 годин. Усім хворим призначали 5-фторурацил за схемою Мейо у разовій дозі 425 мг/м², на фоні лейковорину 20,0 мг/м². У дослідній групі проведення регіонарної внутріартеріальної хемотерапії починали на 2–5-ту добу після операції. Вводили хемопрепарат 1 раз на добу за допомогою електромеханічного ін'єктора «ДШ-07». Усі пацієнти отримували 5-фторурацил у разовій дозі 250–750 мг/м², до сумарної дози 5000–7500 мг.

Один курс ХТ отримали 12 (27,3 ± 6,7%) хворих контрольної групи і 14 (29,2 ± 6,6%) — дослідної групи; 2 курси — відповідно 10 (22,7 ± 6,3 %) і 10 (20,8 ± 5,9 %); 3 курси — 21 (47,7 ± 7,5 %) хворий контрольної і 22 (45,8 ± 7,2 %) дослідної; 5 курсів — 1 (2,1 ± 2,1 %) хворий дослідної групи; 6 курсів — 1 (2,3 ± 2,2%) хворий контрольної; 7 курсів — 1 (2,1 ± 2,1%) хворий дослідної групи (розбіжність не є статистично значущою, $p > 0,05$). Інтервал між циклами становив 14–21 день.

З метою вивчення характеру змін, що відбуваються у пухлині під впливом ПТ на фоні регіонарної внутріартеріальної ХТ 5-фторурацилом, досліджено біопсійний і видалений матеріал прямої кишки до початку лікування, під час і після його завершення у хворих обох груп. У гістологічних препаратах методом точкового рахунку [8, 9] визначено питому вагу клітин пухлини, некрозу, стромі.

Патоморфоз РПК залежно від застосування ПТ та системної ХТ або ПТ і внутріартеріальної ХТ 5-фторурацилом має якісні й кількісні відмінності. Кількісні параметри питомого обсягу збереженої паренхіми пухлини, некрозу, стромі при ПТ і системній або внутріартеріальній ХТ наведені в табл. 1, 2.

При вивченні лікувального патоморфозу пухлинної тканини у хворих, які піддавались ПТ та внутріартеріальній ХТ 5-фторурацилом, у паренхімі виявлено виражені дистрофічні, некробіотичні і некротичні зміни пухлини на відміну від хворих, які отримали променеву та системну ХТ 5-фторурацилом.

У хворих на РПК контрольної та дослідної груп виявлено статистично значущу кількісну відмінність співвідношення площі некрозу, стромі та паренхіми ($p < 0,05$) для помірно- (G2) і низькодиференційованої (G3) аденокарциноми. Для високодиференційованої аденокарциноми

Таблиця 1

Морфометричні показники раку прямої кишки та анального каналу при патоморфозі, спричиненому променевою терапією, внутрішню (в/в) хемотерапією

Структура	Променева терапія, в/в хемотерапія			
	G1	G2	G3	плоско-клітинний
	D ± m %	D ± m %	D ± m %	D ± m %
Паренхіма	48,4 ± 2,0	23,7 ± 4,0	24,2 ± 8,9	23,6 ± 3,1
Некроз	5,1 ± 2,2	18,4 ± 5,2	42,4 ± 9,5	31,3 ± 4,2
Строма	46,5 ± 3,0	57,9 ± 6,2	33,4 ± 7,4	45,1 ± 4,5

Таблиця 2

Морфометричні показники раку прямої кишки та анального каналу при патоморфозі, спричиненому променевою терапією, внутріартеріальною (в/а) хемотерапією

Структура	Променева терапія, в/а хемотерапія			
	G1	G2	G3	плоско-клітинний
	D ± m %	D ± m %	D ± m %	D ± m %
Паренхіма	31,8 ± 1,8	20,4 ± 4,3	11,2 ± 7,8	19,2 ± 4,3
Некроз	12,3 ± 1,9	51,8 ± 5,6	72,4 ± 8,9	45,2 ± 5,7
Строма	55,9 ± 2,8	27,8 ± 7,1	16,4 ± 9,9	38,3 ± 5,2

(G1) та плоскоклітинного раку статистично значущі відмінності між контрольною групою та групою дослідження були відсутні ($p > 0,05$).

У пухлинній тканині змінюються якісні показники: формуються виразки, порушуються співвідношення паренхіми та стромі на користь останньої, у стромі наростає лімфо-плазмоцитарна інфільтрація, відбувається плазматичне просочування, гіаліноз і облітерація просвіту артеріол; у пухлинних клітинах спостерігали реакцію макрофагів із великою кількістю велетенських багатоядерних клітин «сторонніх предметів», що свідчить про виражену пошкоджувальну дію регіонарної внутріартеріальної хемотерапії.

Застосування в лікуванні регіонарної внутріартеріальної ХТ дає ефект у 87,5% (ВІ 76,5–95,4%) пацієнтів дослідної групи (часткова регресія у 52,1 ± 7,2% пацієнтів, стабілізація процесу у 33,3 ± 6,8%, повна регресія пухлини у 2,1 ± 2,1%). Резектабельність у групі дослідження склала 6,3 ± 3,5%. У контрольній групі застосування системної ХТ дало ефект у 28,0% (ВІ 16,3–41,5%) пацієнтів (часткова регресія пухлини у 18,0 ± 5,4%, стабілізація процесу у 10,0 ± 4,2% пацієнтів), (розбіжність статистично значуща $p < 0,001$).

Розроблений спосіб із використанням внутріартеріальної регіонарної ХТ дозволив збільшити однорічне виживання до 66,1 ± 7,1% у дослідній групі, при 35,8 ± 7,3% у контрольній, медіана виживаності склала 16,6 і 8,8 міс. відповідно ($p < 0,001$).

Література

1. Кикоть В.А., Колесник Е.А., Сорокин Б.В. и др. Сравнительная характеристика эффективности применения различных методов хирургического, комбинированного и комплексного лечения больных раком прямой кишки // X з'їзд онкологів України: тези доп. – К., 2001. – С. 111.

2. Акбаров Э.Т., Белоножка А.В., Мамонтов К.Г. и др. Эндоартериальная полихимиотерапия в лечении нерезектабельных форм рака прямой кишки // *Всезд онкологов и радиологов СНГ (Ташкент, 14–16 мая 2008 г.)*. – Ташкент, 2008. – С. 276.
3. Захарченко А.А., Галкин Е.В., Дыхно Ю.А. и др. Эндоваскулярная радиосенсибилизация рака прямой кишки // *Актуальные проблемы колопроктологии: науч.-практ. конф. (Москва, 2–4 февраля 2005 г.)* – М., 2005. – С. 216–218.
4. Koide Y., Maeda K., Hanai T. et al. // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2005. – Vol. 32, № 11. – P. 1718–1720.
5. Simmonds P.S. // *BMJ*. – 2000. – Vol. 321, № 7260. – P. 531–535.
6. Декларацийний патент на винахід 69945 UA, МПК А 61 В 17/00. Спосіб лікування неоперабельного місцево-розповсюдженого раку прямої кишки / Г.В. Бондар, О.В. Борота, Г.Г. Псарас, О.В. Бондар, С.Е. Золотухін, О.Ю. Кияшко; патентовласник Донецький державний медичний університет ім. М. Горького, Донецький обласний протипухлинний центр. – № 20031211706; заявл. 16.12.03; опубл. 15.09.04, Бюл. № 9.
7. Декларацийний патент на корисну модель 5442 UA, МПК А 61 В 17/00. Спосіб формування постійної превентивної колостоми у разі неоперабельного раку прямої кишки / Г.В. Бондар, О.В. Борота, С.Е. Золотухін, М.В. Бондаренко, Г.Г. Псарас, О.Ю. Кияшко; патентовласник Донецький державний медичний університет ім. М. Горького, Донецький обласний протипухлинний центр. – № 20040604377; заявл. 07.06.04; опубл. 15.03.05, Бюл. № 3.
8. Автандилов Г.Г. *Основы количественной патологической анатомии: Учеб. пособие.* – М.: Медицина, 2002. – 240 с.
9. Лавникова Г.А. // *Вест. АМН СССР.* – 1976. – № 6. – С. 13–19.

Ю.К. Вівчаренко, В.Р. Романчук,
А.Є. Крижанівська, І.М. Остап'як, І.Г. Черняк

Івано-Франківський обласний онкологічний диспансер,

Івано-Франківський національний медичний університет

Досвід променевого лікування раку стравоходу з модифікацією 5-фторурацилом

The experience of radiation treatment for esophageal cancer using modification with 5-fluorouracil

Summary. The authors report the results of radiation treatment for esophageal cancer using modification with 5-fluorouracil at Ivano-Frankivsk Regional Cancer Hospital. It is shown that the use of split distant gamma-therapy with different modes of irradiation and simultaneous administration of a modifier 5-FU allowed to improve the efficacy and quality of the treatment, eliminate dysphagia faster and more stably as well as to improve the results of the treatment itself and survival indices.

Key words: esophageal cancer, distance gamma-therapy, 5-fluorouracil, modification.

Резюме. В роботі приведені результати лучевого лікування раку пищевода з модифікацією 5-фторурацилом в Івано-Франківському обласному онкодиспансері. Показано, що використання методики проведення дистанційної гамма-терапії по расщепленной программе, с применением разных режимов облучения на этапах, с одновременным использованием модификатора 5-ФУ дает возможность повысить эффективность и качество лечения, быстрее и более стойко устранять

проявления дисфагии, а также улучшить результаты самого лечения и показателя выживаемости.

Ключевые слова: рак пищевода, дистанционная гамма-терапия, 5-фторурацил, модификация.

Ключові слова: рак стравоходу, дистанційна гамма-терапія, 5-фторурацил, модифікація.

Рак стравоходу (РС) впродовж останніх 10 років посідає стабільне місце в структурі онкологічної захворюваності як у світі, так і в Україні — 3% усіх злоякісних новоутворів і займає 13–14-те місце в структурі недуг. За даними бюлетеня Національного канцер-реєстру (2009 р.), захворюваність на РС складає в Україні 5,8, а в Івано-Франківській області — 2,6 на 100 тис. населення.

Показник смертності по Україні 2,9, по Івано-Франківській області — 1,8 на 100 тис. населення.

Особливо актуальною проблема РС постає у чоловіків віком 50–65 років.

Раніше для лікування цієї недуги застосовували традиційні методи променевої терапії (ПТ), різноманітні способи хірургічного лікування залежно від локалізації, а також їх комбінацію. На жаль, результати самостійного променевого лікування РС невтішні. Медіана виживаності досягає 9 місяців, 2-річна виживаність — близько 10%, 5-річна — 1–5%.

Метою нашого дослідження була оцінка ефективності променевого лікування хворих на РС із використанням модифікатора 5-фторурацилу (5-ФУ), різних режимів опромінювання на етапах, порівняно із проведенням тільки ПТ за класичною методикою.

У 2004–2008 роках проведено променеве лікування 71 хворого на РС. Пацієнти, які отримували ПТ за радикальною програмою, були поділені на дві групи. В досліджувану групу (ПТ + 5-фторурацил) увійшло 35, в контрольну (ПТ) — 36 осіб.

У табл. 1 представлено розподіл хворих обох груп за статтю.

Таблиця 1
Розподіл хворих на РС за статтю

Стать	Кількість, група	
	досліджувана	контрольна
Жінки	3	4
Чоловіки	32	32
Разом	35	36

Про розподіл хворих обох груп за віком і локалізацією новоутвору можна судити з табл. 2, 3.

Таблиця 2
Розподіл пацієнтів за віком

Вік, років	Чоловіки, група		Жінки, група	
	досліджувана	контрольна	досліджувана	контрольна
40–44	1	–	1	–
45–49	5	1	–	–
50–54	7	5	–	–
55–59	8	4	–	–
60–64	4	6	–	–
65–69	3	5	2	–
70–74	3	9	1	1
75–79	–	3	–	2
Разом	31	33	4	3