

ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ ЯК ЕТАП КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ПРОКСИМАЛЬНОГО ВІДДІЛУ РАКУ ШЛУНКА

Проаналізовано віддалені результати комбінованого і хірургічного лікування 75 хворих верхнім відділом раку шлунка. Встановлено, що дози, які близькі до канцероцидних, підведені до пухлини перед операцією, вірогідно покращують виживаність. За допомогою лінійно-регресійного рівняння є можливість з великим ступенем вірогідності визначити тривалість життя у конкретного хворого.

Ключові слова: рак шлунка, комбіноване лікування, канцероцидна доза, тривалість життя.

Проанализированы отдаленные результаты комбинированного и хирургического лечения 75 больных верхнего отдела рака желудка. Установлено, что дозы, близкие к канцероцидным, подведенные к опухоли перед операцией, достоверно улучшают выживаемость. С помощью линейно-регрессионного уравнения имеется возможность с большой степенью достоверности определить продолжительность жизни у отдельно взятого больного.

Ключевые слова: рак желудка, комбинированное лечение, канцероцидная доза, продолжительность жизни.

The analysis of the results of the combined and surgical treatment in 75 patients with gastric carcinoma at the superior part of stomach. It was shown that doses, near to carcinogenic, given to the tumor before operation improves the survivability linear regressive equation gives higher possibility to detect the life span of the particular patients.

Key words: cancer of stomach, combined treatment, carcinogenic dose, life span.

Лікування хворих з пухлинним враженням кардіо-езофагеальної зони – одна з найбільш складних проблем сучасної клінічної онкології. Статистичне дослідження більшості великих клінічних і науково-дослідних закладів різних країн свідчать про чітко визначену тенденцію до зниження захворюваності раком шлунка за останні десятиріччя. Однак, рівень захворюваності раком верхніх відділів шлунка і кардіо-езофагеальної зони складають прикре виключення з цієї тенденції, залишаючись практично незмінним. Деякі спеціалісти [1] навіть роблять висновки, що цей показник зростає.

Хірургічний метод є основним радикальним способом лікування. Однак, незважаючи на появу більш досконалих методик пластики, формування стравохідних анастомозів, широкої лімфодисекції, методів вісцерації верхнього лівого квадранта очеревини, ці складні і часто ризиковані операції не призвели до суттєвого покращання показників 5-річної виживаності [2,3,4].

Рандомізовані дослідження останніх років [5, 6, 7, 8] показали перевагу комбінованого лікування перед хірургічним, так як до початку оперативного втручання вже є метастази (мікрометастази), які клінічно не виявляються, після операції залишаються

пухлинні комплекси (в зоні інвазії, лімфатичних вузлах, клітковині), а також дисимінація ракових клітин під час операції.

Використовуючи сучасні методи молекулярного аналізу [9] доказано, що після операції пухлинні клітини виявляються в крові у 33,3 % хворих в порівнянні з 8,8 % до операції (відмінності статистично значимі), а оперативне втручання відіграє істотну роль в процесі дисимінації пухлинних клітин, як по системній циркуляції, так і інтраперітонеально, збільшуючи ризик розвитку гематогенних метастазів і канцерогенезу очеревини.

Одержані дані виключно важливі для обґрунтування доцільності неoad'ювантної терапії у хворих на рак шлунка (РШ) з місцево-поширеними формами.

Передопераційна променева терапія (ППТ) має переваги, так як опромінюється інтактна пухлина із збереженою васкуляризацією; відсутні фіброзні зміни, які неминуче виникають після хірургічного втручання, перешкоджаючи впливу променевої терапії. Передопераційна променева терапія здатна привести до вираженої регресії або зникненню пухлини і, таким чином, сприяє значному підвищенню радикалізму операції. Тільки передопераційна променева терапія здатна вплинути на реалізацію

метастазування внаслідок неминучої дисимінації ракових клітин по кровоносним і лімфатичним судинам, серозним оболонкам при оперативному втручанні; в процесі неоад'ювантної терапії є можливість контролювати її ефективність і у випадках відсутності відповіді пухлини на терапію і її відмінення спробувати виконати радикальну операцію.

Багаточисленні експериментальні і клінічні дослідження дозволяють стверджувати, що променева терапія (ПТ) здатна покращати віддалені результати лікування раку шлунка. На жаль, багаточисленність використаних методик ПТ, відсутність їх стандартизації не дають відповіді на основне питання – яка ж схема є оптимальною і може бути рекомендована для практичного застосування.

Матеріали і методи. Дослідження засновано на аналізі даних обстеження, лікування і подальшого спостереження за 320 хворими на РШ, яким проведено лікування в Дніпропетровському обласному онкологічному диспансері з 1984 по 2004 р.

Комбіноване лікування (передопераційна променева терапія + радикальна операція) проведено у 180 хворих, хірургічне – у 140. Аналізуються результати лікування хворих з локалізацією пухлини у верхніх відділах шлунка (кардіоезофагеальний

рак). В залежності від проведеного лікування хворі розподілені на дві групи. Першу (основну) групу склали 55 (30,6 %) хворих, яким було проведено радикальне комбіноване лікування – передопераційна променева терапія з подальшим оперативним втручанням. Другу групу склали 20 (14,3 %) хворих, яким проведено хірургічне лікування.

В обох групах переважали чоловіки, які склали 67,3 % і 75 % в першій і другій групі відповідно. Вік хворих в основній групі коливався від 34 до 69 років, склав в середньому $54 \pm 1,2$ років; в другій – від 30 до 76 років, в середньому $59,5 \pm 2,8$. Найбільш часто зустрічалася низькодиференційована аденокарцинома, яка в першій групі виявлена у 33 (60 %), в другій – у 10 (50 %) хворих.

Ранній рак, при якому розповсюдження пухлини обмежувалося базальною мембраною та підслизовим шаром стінки шлунка, виявлено лише у 6 (8 %) хворих і тільки в першій групі. По характеру росту частіше зустрічався екзофітний тип росту – у 45 (60 %). Інфільтративна і змішана форма росту пухлини мала місце у 30 (40 %) хворих.

У процесі підготовки матеріалів усі морфологічні висновки були переглянуті і пухлини перестадійовані згідно 5-го видання класифікації TNM (1997 р.)

Таблиця 1

Розподіл хворих згідно категорії TNM і стадії

Показник	Перша група		Друга група	
	Абсол.	%	Абсол.	%
T1	6	10,9	0	
T2	14	25,5	3	15
T3	30	54,5	14	70
T4	5	9,1	3	15
N+	24	43,6	17	85
N-	31	56,4	3	15
IA	5	9,1	0	
IB	11	20	3,0	15
II	16	29,1	0	
III	16	29,1	14	70
IV	7	12,7	3	15

Як видно із таблиці 1 у більшості хворих пухлина проростала усі стінки шлунка і відмічалася метастатичне ураження лімфатичних вузлів.

Опромінювання перед операцією проводили на гамма-терапевтичних апаратах «РОКУС» і «АГАТ Р» в статичному режимі з двох зустрічних фігурних полів (абдомінальне та вертебральне) розмірами 14x16 та 16x20 см. Режим опромінювання – 4 Гр через день до сумарної осередкової дози (СОД) 40-44 Гр. При такому режимі фракціонування доза в пухлині складала 88-97 од. ЧДФ, що в перерахунку на традиційне фракціонування (по 2 Гр 5 разів на тиждень) відповідає 54-56 Гр.

Для зменшення частоти і тяжкості променевих реакцій 21-го (38,2 %) хворого опромінювали в умовах гіпоксії. Усім пацієнтам проводили дезінтоксикаційну терапію (неогемодез, фізіологічний розчин, розчин Рінгера, аскорбінова кислота, вітамінотерапія, гепатопротектори), а також препарати, що усувають нудоту і регулюють здійснення блю-

ватних рефлексів – церукал, а в останні роки «осетрон». Операцію виконували через 2,5-3 тижні.

Результати і обговорення. Опромінювання на повітрі задовільно перенесли 12 (35,4 %) із 34 хворих, середній ступінь загальної променевої реакції відзначено у 11 (32,3 %), тяжкий – у 11 (32,3 %). Променеву терапію в умовах гіпоксії задовільно перенесли 17 (80,9 %), середній ступінь тяжкості у 3 (14,3 %), тяжкий тільки у одного пацієнта (4,8 %). Класифікація променевих реакцій представлена згідно рекомендацій ВООЗ (серія технічних докладів № 644, Женева, 1982). Легкими реакціями вважали відсутність апетиту, нудоту, одноразову блювоту після першої фракції або в кінці лікування; середніми – постійна нудота, блювота в першій або в другій половині променевого лікування, загальна слабкість; важкими – багаторазова блювота на протязі усього курсу променевої терапії, як в день опромінювання, так і в дні, коли опромінювання не проводилося, поява болю. Слід зазначити, що в групі, де опромі-

нювання проведено в умовах гіпоксії, СОД склала $39,5 \pm 0,6$ Гр, на повітрі – $31,3 \pm 0,5$ гр.

Через 2 тижні після опромінювання проводили гастроскопію і рентгеноскопію для оцінки ефективності передопераційної променевої терапії. Виявлено, що у 4,2 % пухлина повністю зникла, у 10,4 % зменшилася більш ніж на 50 %, у 43,7 % до 50 % початкової величини, у 39,6 % динаміки не виявлено, у одного хворого вона була негативна.

Резорбція пухлини залежала від СОД. У 9,5 % пацієнтів, яким підведено 54-56 Гр, при обстеженні пухлину не виявили, у 19,1 % вона зменшилася більш ніж на 50 %, у 57,1 % менше за 50 %, у 14,3 % залишилася без змін. Після СОД 40-42 Гр у 59,3 % пухлина залишилася без змін, у 33,3 % резорбція менше 50 %.

Після передопераційної променевої терапії незалежно від величини пухлини поліпшується суб'єктивний стан (зменшення або зникнення болю, явищ диспепсії та дисфагії, покращення апетиту, сну та ін.), що значно полегшує передопераційну підготовку.

Оперативне лікування в об'ємі резекції шлунка в першій групі виконано у 34 (61,8 %), в другій – у 7 (35 %) хворих, гастректомії у 21 (38,2 %) і 13 (65,0 %) в другій. Збільшення дози не позначилося на крововтраті під час операції і післяопераційних ускладненнях.

Враховуючи, що наше дослідження носило нерандомізований характер, і, як наслідок, в групах порівняння є суттєві відмінності по таким прогностично важливим факторам, як глибина проростання пухлиною стінки шлунка, стадії, в основу вивчення віддалених результатів було використано факторний аналіз.

Факторний аналіз дозволив виявити перевагу комбінованого метода перед хірургічним. Загальна виживаність, яка визначається як інтервал часу від операції до останнього спостереження або смерті хворого, незалежно від її причини, після комбінованого лікування ($4,33 \pm 0,59$ років) більш ніж в два рази – ($2,07 \pm 0,4$ р). перевищувала результати хірургічного лікування ($t=3,18$; $p<0,02$). Середня тривалість життя хворих, яким перед операцією до пухлини підведена доза 54-56 Гр склала $6,8 \pm 1,2$ роки і $3,06 \pm 0,8$, якщо СОД не перевищувала 42 Гр ($t=2,87$; $p<0,01$).

Загальна п'ятирічна виживаність хворих, у яких перед операцією СОД в пухлині становила 54-56 Гр, склала 52,4 %, якщо не перевищувала 42 Гр – 23,5 % і майже не відрізнялася від хворих, пролікованих хірургічним методом – 25 %.

Таким чином, передопераційне променеве опромінювання РШ в дозах близьких до канцероцидних (54-56 Гр) статистично вірогідно покращує виживаність хворих, в яких СОД перед операцією не перевищувала 42 Гр, а остання не відрізнялася від хворих, пролікованих хірургічним методом.

Виключно важливим напрямком досліджень є виявлення і клінічне використання факторів, за допомогою яких є можливість прогнозувати індивідуальну ефективність ад'ювантної терапії. Передбачення індивідуального прогнозу життя дозволяє вирішити ряд питань, які виникають при виборі лікувальної тактики, організації подальших диспансерних і реабілітаційних заходів.

Для визначення індивідуальної, максимально вірної тривалості життя хворого на РШ, якому проведено перед операцією променеву терапію, нами використано лінійно-регресійне рівняння з довільною кількістю змінних при неповному обсязі даних [10].

Проведені розрахунки показали, що практична тривалість життя 55 хворих кардіоезофагеальним раком, яким перед операцією проведена променева терапія, становила $4,33 \pm 0,59$ років, згідно прогнозу, розрахованого за допомогою лінійно-регресійного рівняння $5,05 \pm 0,33$ р. Розбіжності між фактичною тривалістю життя і прогнозом не перевищувала 6 місяців.

Висновки

1. Опромінювання великими полями і збільшення дози радіації до рівня канцероцидних не мало негативного впливу на якість хірургічного втручання і ускладнення в післяопераційному періоді, дозволило вірогідно збільшити п'ятирічну виживаність.

2. Тривалість життя хворих після комбінованого лікування майже не відрізнялася від хірургічного, якщо передопераційна доза опромінювання не перевищувала 42 Гр.

3. За допомогою лінійно-регресійного рівняння є можливість з великою долею вірогідності визначити довготривалість життя конкретного хворого.

ЛІТЕРАТУРА

1. Maruyama K., Okabayashy K., Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality // World J. Surg. – 1987. – Vol. – P. 418-425.
2. Неред С. Н., Клименков А. А. Хирургическое лечение рака желудка с высоким риском имплантационного метастазирования // Вопросы онкологии. – 2005. – № 1. – С. 75-80.
3. 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.
4. Hartgrink H. N., 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.
5. Бердов Б. А., 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.
6. Скоропад В. Ю., Бердов Б. А., Мардынский Ю. С., Титова Л. Н. Сравнительный анализ отдаленных результатов комбинированного и хирургического лечения рака желудка // Вопросы онкологии. – 2007. – № 4. – С. 427-435.
7. Fiorica F., Carlei F., Enea M. et al. The impact of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: a meta-analysis of literature data // Cancer Treatm Rev. – 2007. – Vol. 33. – P. 729-740.

8. Zhang Z. X., Gu X. Z., Yin W. 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.
9. Miyazono F., Natsugoe S., Tacao S. et al. Surgical maneuvers enhance molecular detection of circulating tumor cells during gastric cancer surgery //Ann Surg. – 2001. – Vol. 233. – № 2. – P. 189-194.
10. Хворостенко М. І., Федякін О. І., Жукова Л. Г., Хворостенко Ю. М. Ретроспективний моніторинг прогнозування комбінованого лікування раку шлунка //Променева діагностика, променева терапія. – 2005 р. – № 4. – С. 62-65.

Рецензенти: Гродзинський Д. М., академік НАНУ, д.б.н., професор;
Томілін Ю. А., д.б.н., професор

© Хворостенко М. І., Хворостенко Ю. М.,
Бомбін А. В., Санік В. Й., 2011

Стаття надійшла до редколегії 09.06.2011 р.