

# ФАКТОРИ ІНДИВІДУАЛЬНОГО ПРОГНОЗУ ПІСЛЯ ПРОМЕНЕВОГО І КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ РАКУ ШЛУНКА

Ю.М. Хворостенко

Дніпропетровська державна медична академія

Незадовільні результати лікування місцево-поширеного раку шлунка, незважаючи на "надзвичайно" радикальні втручання, після яких уже на першому році летальність досягає 56—62% [2], послужили підставою для пошуку доповнюючих методів протипухлинного впливу у пацієнтів з резектабельними ураженнями. Перш за все це стосується розробки комбінованих методів, а саме — використання як доповнення до операції променевої терапії [1,3,7—9]. Одержані результати з різними режимами фракціонування вірогідно перевищили показники при суто хірургічному лікуванні в цих же лікувальних закладах.

Значна частина радіаційних онкологів схильється до режиму інтенсивного або інтраопераційного опромінювання, вважаючи що стандартний режим (2 Гр x 5 разів на тиждень до СОД 40 Гр) пов'язано з можливістю прогресування пухлини і метастазування за час променевої терапії (ПТ), а також з технічними труднощами виконання операції в зв'язку із променевими ушкодженнями тканин. Основна мета використання вищевказаних режимів опромінювання полягає в зниженні життєздатності клітин пухлини, пригніченні їх мітотичної активності та адгезивної можливості, що дозволяє зменшити кількість локорегіонарних і віддалених метастазів. У літературі майже немає робіт, в яких відображено використання перед операцією СОД, близьких до канцероцидних (60 Гр), і їх вплив на виживаність.

Резервом покращання віддалених результатів лікування може бути, крім ранньої діагностики, удосконалення методів локорегіонарного впливу, якість лікування, пошук критеріїв прогнозу можливого рецидиву захворювання.

У зв'язку з цим набуває актуальності науково обгрунтоване передбачення кінця захворювання у кожного конкретного хворого. Визначення індивідуального прогнозу життя дозволить вирішити ряд питань при виборі лікувальної тактики, організації диспансерних і реабілітаційних заходів.

**Матеріали та методи.** Нами ретроспективно проаналізовано вплив СОД і безлічі факторів, які характеризують як пухлину, так і організм пацієнта, на індивідуальний прогноз.

Променеву терапію перед операцією проведено 246 хворим віком від 26 до 78 років. Опромінювання здійснювали на кобальтових апаратах Рокус та АГАТ-Р у режимі 4 Гр 3 рази на тиждень до СОД

40—44 Гр, що відповідає 54—56 Гр у перерахунку на конвенційне фракціонування (по 2 Гр 5 разів на тиждень). Кінцеву СОД визначали залежно від ступеня тяжкості променевої реакції. Опромінювання проводили зустрічними фігурними полями розміром від 14x16 до 16x20 см. Оперативне втручання виконували через три тижні після закінчення променевої терапії. Радикальні операції виконано у 178 хворих, у 68 вони закінчилися лапаротомією.

**Результати та їх обговорення.** Побуювання опонентів, що використання променевої терапії перед операцією призведе до збільшення ускладнень, не виправдалися. Кількість їх при хірургічному лікуванні (17,1±2,8%) та комбінованому (17,4±4,0%) не відрізнялася, а після гіпоксірадіотерапії, незважаючи на збільшення СОД на 25—30%, навіть зменшилася (13,1±3,2%). Променева терапія не позначилася і на післяопераційній летальності.

У частини хворих передопераційна ПТ спричиняє появу помірного набряку тканин у зоні опромінення, однак не погіршує технічне виконання операції. Проведені дослідження по визначенню втрати крові під час операції не виявили достовірних відмінностей при хірургічному і комбінованому лікуванні.

Аналіз результатів передопераційної ПТ показав, що ані на кількість ускладнень, ані на технічне виконання операції, ані на якість післяопераційного періоду вона не позначилася.

У попередніх роботах нами проаналізовано вплив різних факторів на загальну виживаність після комбінованого лікування [4,6].

За допомогою програми "Прогноз" [5] з'явилася можливість вирахувати персонально для кожного пацієнта тривалість життя, що дає змогу своєчасно спрогнозувати ризик відновлення пухлинного процесу, цілеспрямовано розпочати діагностичні, лікувальні та реабілітаційні заходи.

Лінійне регресійне рівняння для хворих, пролікованих радикально комбінованим методом, має такий вигляд:

$$y/x = - 5,05 - 0,83x_1 - 0,19x_2 + 0,24x_3 - 1,27x_4 - 0,40x_5 - 0,40x_6 - 0,22x_7 + 0,13x_8 + 0,27x_9 + 0,84x_{10} + 0,92x_{11} + 0,33x_{12} - 0,05x_{13} + 0,15x_{14} + 0,06x_{15} + 0,22x_{16} + 0,07x_{17} + 0,02x_{18} + 0,51x_{19} - 0,004x_{20} - 0,0001x_{21} - 0,73x_{22}, \text{ де:}$$

$x_1$  — величина пухлини;  $x_2$  — стан лімфатичних вузлів;  $x_3$  — глибина інвазії;  $x_4$  — стадія пухлинного

процесу;  $x_5$  — характер росту пухлини;  $x_6$  — доза опромінення в од. ЧДФ;  $x_7$  — умови опромінення;  $x_8$  — променева реакція;  $x_9$  — резорбція пухлини;  $x_{10}$  — вид операції;  $x_{11}$  — клітинний склад строми;  $x_{12}$  — СТГ до лікування;  $x_{13}$  — кількість сегментоядерних лейкоцитів до ПТ;  $x_{14}$  — кількість сегментоядерних лейкоцитів після ПТ;  $x_{15}$  — кількість сегментоядерних лейкоцитів через два тижні після ПТ;  $x_{16}$  — кількість палочкоядерних лейкоцитів через два тижні після ПТ;  $x_{17}$  — кількість  $\beta$ -ліпопротеїдів після ПТ;  $x_{18}$  — кількість лімфоцитів до ПТ;  $x_{19}$  — кількість тестостерону до ПТ;  $x_{20}$  — IgA до ПТ;  $x_{21}$  — IgG до ПТ;  $x_{22}$  — ступінь променевого патоморфозу. Коefіцієнт множинної кореляції  $R=0,847$ .

У випадках відсутності деяких факторів брали їх середні значення:

$x_1 - 3,22$ ;  $x_2 - 1,46$ ;  $x_3 - 2,52$ ;  $x_4 - 2,63$ ;  $x_5 - 1,39$ ;  $x_6 - 75,95$ ;  $x_7 - 1,40$ ;  $x_8 - 1,79$ ;  $x_9 - 1,85$ ;  $x_{10} - 1,39$ ;  $x_{11} - 5,38$ ;  $x_{12} - 1,54$ ;  $x_{13} - 55,70$ ;  $x_{14} - 60,98$ ;  $x_{15} - 58,35$ ;  $x_{16} - 5,32$ ;  $x_{17} - 38,32$ ;  $x_{18} - 28,48$ ;  $x_{19} - 2,60$ ;  $x_{20} - 323,98$ ;  $x_{21} - 1326,78$ ;  $x_{22} - 2,74$ .

Фактична тривалість життя 178 хворих після комбінованого лікування становила  $4,2 \pm 0,29$  років згідно з прогнозом, розрахованим за допомогою виведеного рівняння  $4,29 \pm 0,17$ .

За допомогою одержаного регресійного рівняння вираховували тривалість життя конкретного хворого.

Приклад: Н-ко 1930 р. (54 роки) госпіталізовано в жовтні 1984 р. з діагнозом: Рак шлунка Т3N0M0 низькодиференційована аденокарцинома ст. II кл. гр. II. Пухлина уражала тіло і кардіальний відділ шлунка. З 16.10 до 7.11.84 р. проведено курс передопераційної променевої терапії в гіпоксії. СОД — 40 Гр за 10 фракцій (88 од. ЧДФ — 54 Гр). Опромінювання переніс задовільно, резорбція пухлини < 50%. Через 3 тижні виконана гастректомія. В одержане регресійне рівняння внесено абсолютне значення кожного фактора.

$$y/x = - 5,05 - 0,84 \cdot 4 - 0,19 \cdot 2 + 0,24 \cdot 3 - 1,28 \cdot 3 - 0,40 \cdot 3 - 0,40 \cdot 88 - 0,22 \cdot 2 + 0,13 \cdot 1 + 0,27 \cdot 2 + 0,84 \cdot 3 + 0,92 \cdot 11 + 0,33 \cdot 1,54 - 0,05 \cdot 44 + 0,15 \cdot 45 + 0,06 \cdot 29 + 0,22 \cdot 19 + 0,07 \cdot 50 + 0,02 \cdot 43 + 0,51 \cdot 2,6 - 0,004 \cdot 120 - 0,0001 \cdot 500 - 0,73 \cdot 2,74 = 16,09$$

За відсутності 4 факторів внесено їх середнє значення.

За підрахунками хворий повинен прожити 16,09 років. Фактично прожив більше 24 і на квітень 2009 знаходиться на диспансерному обліку.

На відміну від хворих, яким проведено радикальне комбіноване лікування, в регресійному рівнянні для пацієнтів після пробних операцій коefіцієнти регресійного рівняння мають суттєві відмінності:

$$y/x = 6,4080 + 0,053 \cdot X_1 - 0,0456 \cdot X_2 - 0,0221 \cdot X_3 + 0,0003 \cdot X_4 + 0,0001 \cdot X_5 + 0,1703 \cdot X_6 + 0,0003 \cdot X_7 + 0 \cdot X_8 + 0,0432 \cdot X_9 + 0,0179 \cdot X_{10} + 0,6348 \cdot X_{11} - 0,0379 \cdot X_{12} - 0,0697 \cdot X_{13} - 0,0223 \cdot X_{14} - 0,757 \cdot X_{15} + 0,0506 \cdot X_{16} - 0,0675 \cdot X_{17} + 0,0475 \cdot X_{18} - 0,0002 \cdot X_{19} - 0,0578 \cdot X_{20} - 0,3756 \cdot X_{21} + 0,1 \cdot X_{22},$$

$X_1$  — вік у роках;  $X_2$  — наявність метастазів;  $X_3$  — доза опромінення в од. ЧДФ;  $X_4$  — рівень альдостерону після опромінювання;  $X_5$  — рівень корти-

золу після опромінювання;  $X_6$  — рівень реніну після опромінювання;  $X_7$  — Ig E після променевої терапії;  $X_8$  — Ig G після променевої терапії;  $X_9$  — М-рок до променевої терапії;  $X_{10}$  — гемоглобін до променевої терапії;  $X_{11}$  — рівень еритроцитів після променевої терапії;  $X_{12}$  — рівень с/я лейкоцитів після променевої терапії (%);  $X_{13}$  — рівень лімфоцитів після променевої терапії (%);  $X_{14}$  — рівень моноцитів після променевої терапії у %;  $X_{15}$  — кількість еритроцитів через 2 тижні після променевої терапії;  $X_{16}$  — кількість п/я лейкоцитів через 2 тижні після променевої терапії у %;  $X_{17}$  — кількість с/я лейкоцитів через 2 тижні після променевої терапії у %;  $X_{18}$  — ШОЕ через 2 тижні після променевої терапії;  $X_{19}$  — кількість еритроцитів у сечі через 2 тижні після променевої терапії;  $X_{20}$  — білірубін загальний до променевої терапії;  $X_{21}$  — цукор крові до променевої терапії;  $X_{22}$  — сулемова проба після променевої терапії.

Коefіцієнт множинної кореляції  $R=0,930$ , що свідчить про правильність підбраного регресійного рівняння.

Експериментальними і клінічними дослідженнями доведено, що на стадії клінічного виявлення осередка пухлинного росту в організмі хворого визначаються характерні зміни в базових адаптаційних системах, таких як антиоксидантна, імунна, нейроендокринна.

На відміну від хворих, яким проведено радикальне комбіноване лікування, у пацієнтів після пробних операцій (у зв'язку з поширеним пухлинним процесом) більш суттєвий вплив на виживаність має стан базових адаптаційних систем. Менш значущими виявилися такі загальновідомі фактори прогнозу, як величина пухлини, морфологічна форма пухлини, локалізація, резорбція після променевої терапії, а найбільш впливовими виявилися гематологічні, гормональні, імунно-логічний статус і деякі біохімічні показники.

Враховуючи, що після пробної операції до уваги брали 90 факторів, які характеризують пухлину й організм пацієнта, суттєво відрізняються і середні значення порівняно з хворими, яким проведено комбіноване лікування, де:

$$X_1 - 52,4$$
;  $X_2 - 1,7$ ;  $X_3 - 76,7$ ;  $X_4 - 188,6$ ;  $X_5 - 666,6$ ;  $X_6 - 1,6$ ;  $X_7 - 176,0$ ;  $X_8 - 1746,4$ ;  $X_9 - 10,3$ ;  $X_{10} - 134,2$ ;  $X_{11} - 4,0$ ;  $X_{12} - 60,7$ ;  $X_{13} - 24,9$ ;  $X_{14} - 2,4$ ;  $X_{15} - 4,1$ ;  $X_{16} - 5,7$ ;  $X_{17} - 59,0$ ;  $X_{18} - 12,8$ ;  $X_{19} - 4,2$ ;  $X_{20} - 12,9$ ;  $X_{21} - 5,3$ ;  $X_{22} - 1,7$ .

Підрахунки індивідуального прогнозу у 68 хворих за допомогою лінійного регресійного рівняння показали, що вони майже не відрізняються від фактичної тривалості життя  $7,7 \pm 0,64$  місяців і  $8,70 \pm 0,87$  відповідно.

Аналіз виживаності хворих з нерезектабельним раком шлунка, які одержали променеву терапію, виявив, що тривалість життя достовірно ( $p < 0,001$ ) вища, ніж у хворих, які променеву терапію не отримували. Збільшення СОД до 54 Гр за ЧДФ, яка близька до канцероцидної, дозволило позитивно ( $p < 0,001$ ) вплинути на тривалість життя.

Приклад: Ш-ба, 1930 р. (56 років) госпіталізовано у квітні 1986 р. в ДОКОД з діагнозом: Рак шлун-

ка T4NxMx низькодиференційована аденокарцинома для комбінованого лікування. Перед операцією проведена променева терапія (в умовах гіпоксії) СОД на шлунок і регіонарні лімфатичні вузли 39,4 Гр за 10 фракцій (88 од. ЧДФ), що відповідає 54 Гр класичного фракціонування. Опроміювання переніс задовільно, регрес пухлини < 50%. Через 3 тижні виконано оперативне втручання. В результаті ревізії виявлено тотальне ураження шлунка, метастази в лімфатичні вузли, печінку, сальник, очеревину, асцит. Випадок визнаний нерезектабельним. Клінічний діагноз після пробної операції: Рак шлунка T4N2M1 IV ст. IV кл. група. За допомогою регресійного рівняння вираховано передбачувану тривалість життя хворого.

$$y/x = 6,4080 + 0,053 \cdot 56 - 0,04 \cdot 2 - 0,0221 \cdot 93,5 = 0,0003 \cdot 56,73 + 0,0001 \cdot 423,04 + 0,1703 \cdot 1,38 + 0,0003 \cdot 87 + 0 \cdot 0 + 0,0432 \cdot 10,3 + 0,0179 \cdot 130 + 0,6348 \cdot 3,5 - 0,0379 \cdot 75 - 0,0697 \cdot 18 - 0,0223 \cdot 2 - 0,757 \cdot 3,8 + 0,0506 \cdot 11 - 0,0675 \cdot 65 + 0,0475 \cdot 5 - 0,0002 \cdot 6 - 0,0578 \cdot 6,5 - 0,3756 \cdot 5,1 + 0,1 \cdot 1,9 = 0,171$$

За підрахунками хворий повинен прожити 2 місяці, фактично прожив 3 місяці.

#### Висновки

1. Променева терапія перед операцією не призвела до збільшення ускладнень, не погіршала технічне виконання операції і якості післяопераційного періоду.
2. На тривалість життя, як після комбінованого лікування, так і після пробних операцій, позитивно впливає підвищення СОД, близької до канцероцидної.
3. За допомогою програми "Прогноз" можливо з великою долею вірогідності вирахувати тривалість життя конкретного хворого, якому перед операцією проведена променева терапія.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бердов Б.А., Скоропад В.Ю., Пахоменко К.В., Хичева Г.А. Комбинированное лечение рака желудка с предоперационным и интраоперационным облучением // *Практ. онкол.* — 2001. — № 3. — С.35—44.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М., Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. // *Вестн. РОНЦ им.Н.И.Блохина.* — 2006. — Т.17 № 3. — (прил. 1).
3. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Мардынский Ю.С., Титова Л.Н. Сравнительный анализ отдаленных результатов комбинированного и хирургического лечения рака желудка // *Вопр. онкологии.* — 2007. — Т. 53, № 4. — С.427 — 435.

4. Хворостенко Ю.М., Мазур О.П., Сембер М.В. Прогностичне значення зміни клітинної популяції строми при комбінованому лікуванні місцево-поширеного раку шлунка // *Укр.радіол. журнал.* — 2003. № 2. — С.235 — 236.

5. Хворостенко М.І., Федякін О.І., Жукова Л.Г., Хворостенко Ю.М. Ретроспективний моніторинг прогнозування комбінованого лікування раку шлунка // *Променева діагностика, променева терапія.* — 2005. — № 4. — С.62 — 65.

6. Хворостенко М.І., Хворостенко Ю.М., Бондаренко І.М. Результати лікування раннього раку шлунка. Фактори прогнозу // *Укр.радіол. журнал.* — 2006. — № 3. — С. 365 — 366.

7. Щепотин И., Эванс С.Р.Т. Рак желудка: Практическое руководство по профилактике, диагностике и лечению. — К.: Книга. 2000. — 227 с.

8. Ajani J.A., Mansfield P.F., Janjan N et al. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma // *S.Clin.Oncol.* — 2004. — Vol.22. — P. 2774 — 2780.

9. Borch K., Jonsson B., Torpila E. et al. Changing pattern of histological type, location, stage and outcome of surgical treatment of gastric carcinoma // *Brit J. Surg.* — 2000. — Vol. 87. — P. 1522 — 1530.

**РЕЗЮМЕ. Цель.** С помощью программы "Прогноз" вычислить продолжительность жизни конкретного больного после лучевого и комбинированного лечения, чтобы определить лечебную тактику при организации последующих диспансерных и реабилитационных мероприятий.

**Материалы и методы.** 246 больным проведена лучевая терапия. 178 радикально оперированы, у 68 операция закончилась лапаротомией. Использована программа "Прогноз" для определения персональной продолжительности жизни больного.

**Результаты.** Лучевая терапия не оказала отрицательного влияния на качество оперативного лечения, позволила увеличить продолжительность жизни по сравнению с больными, которые ее не получали. С большой долей вероятности вычислена продолжительность жизни каждого больного.

**SUMMARY. Purpose.** The aim of the program "Prognosis" to calculate life-span of the patients after radial and combined treatment, for determination of the medical tactic during organization of subsequent clinical and rehabilitation measures.

**Materials and methods.** 246 patients are treated with radial therapy. 178 patients are radically operated, 68 operations were made by laparotomy. The program "Prognosis" is used for determination of the life-span of the patients.

**Results.** Radial therapy did not have negative influence on the quality of operative treatment, allowed to multiply life-span of the patients as compared with the patients which had not been treated with radial therapy. With the great probability life-span of every patient is calculated.