

8. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study / B. Sadeghi, C. Arvieux, O. Glehen [et al.] // *Cancer*. – 2000. – V. 88. – P. 358 – 363.
9. Intraperitoneal free cancer cells and their viability in gastric cancer / Y. Iitsuka, S. Kaneshima, O. Tanioda [et al.] // *Cancer*. – 1979. – V. 44. – P. 1476-1480.
10. Peritoneal carcinomatosis: feature of dissemination / M. Deraco, N. Santoro, O. Carraro [et al.] // *Tumori*. – 1999. – V. 85. – P. 1-5.
11. Relationship between the area of serosal invasion and prognosis in patients with gastric carcinoma / N. Kaibara, Y. Iitsuka, A. Kimura [et al.] // *Cancer*. – 1987. – V. 60. – P. 136-139.
12. Furukawa H. A rational technique for surgical operation on Borman type 4 gastric carcinoma: left upper abdominal evisceration plus Appleby's method / H. Furukawa, M. Hiratsuka, T. Iwanaga // *Brit. J. Surg.* – 1988. – V. 75, № 2. – P. 116-119.
13. Risk factor which predict pattern of recurrence after curative surgery for patients with advanced gastric cancer / S. Moriguchi, Y. Maehara, D. Karenaga [et al.] // *Surg. Oncol.* – 1992. – V. 1. – P. 341-346.
14. Japanese classification of gastric cancer – 2nd English edition / Japanese Gastric Cancer Association // *Gastric Cancer*. – 1998. – V. 1. – P. 10-24.
15. Adjuvant chemotherapy after curative resections for gastric cancer: Meta-analysis of randomised trials / J. Hermans, J.J. Bonenkamp, M.C. Boon [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – V. 11. – P. 1441-1447.
16. Sugarbaker P.H. Peritonectomy procedures / P.H. Sugarbaker // *Ann. Surg.* – 1995. – V. 221, № 1. – P. 29-42.
17. Effects of intraoperative chemohyperthermia in patients with gastric cancer with peritoneal dissemination / Y. Yonemura, T. Fujimura, G. Nishimura [et al.] // *Surgery*. – 1996. – V. 119, № 4. – P. 437-444.
18. Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study / O. Glehen, F. Mithieux, D. Osinsky [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – V. 21, № 5. – P. 799-806.
19. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy / J.S. Spratt, R.A. Adcock, M. Muskovin [et al.] // *Cancer Res.* – 1980. – V. 40. – P. 256-260.
20. Positive results of combined therapy of surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion for far-advanced gastric cancer / S. Fujimoto, R.D. Shrestha, M. Kokubun [et al.] // *Ann. Surg.* – 1990. – V. 212, № 5. – P. 592-596.
21. Dedrick R.L. Theoretical and experimental bases of intraperitoneal chemotherapy / R.L. Dedrick // *Semin. Oncol.* – 1985. – V. 12. – P. 1-6.
22. Suit H.D. Potential for hyperthermia and radiation therapy / H.D. Suit, L.E. Gerweck // *Cancer Res.* – 1979. – V. 39, № 6. – P. 2290-2298.
23. A new surgical approach (peritonectomy) for the treatment of peritoneal dissemination / Y. Yonemura, T. Fujimura, S. Fushida [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 1999. – V. 46, № 25. – P. 601-609.
24. Hahn G.M. Potential for therapy of drugs and hyperthermia / G.M. Hahn // *Cancer Res.* – 1979. – V. 39. – P. 2264-2268.
25. Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for advanced gastric cancer / J.J. Hall, B.W. Loggie, P. Shen [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2004. – V. 8, № 4. – P. 454-463.
26. Sugarbaker P.H. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis / P.H. Sugarbaker // *Semin. Surg. Oncol.* – 1998. – V. 14. – P. 254-261.
27. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer / T.D. Yan, D. Black, P.H. Sugarbaker [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2007. – V. 14, № 10. – P. 2702-2713.
28. Laparoscopic intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for palliation of debilitating malignant ascites / A. Garofalo, M. Valle, J. Garcia [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2006. – V. 32, № 6. – P. 682-685.
29. Sugarbaker P.H. Management of peritoneal-surface malignancy: the surgeon's role / P.H. Sugarbaker // *Langenbeck's Archives of Surgery*. – 1999. – V. 384, № 6. – P. 576-587.
30. 120 peritoneal carcinomatoses from colorectal cancer treated with peritonectomy and intra-abdominal chemohyperthermia: a S.I.T.I.L.O. multicentric study / F. Cavaliere, M. Valle, M. Simone [et al.] // *In Vivo*. – 2006. – V. 20, № 6A. – P. 747-750.
31. Беляев А.М. Внутривнутрибрюшинная химиотерапия злокачественных опухолей брюшной полости / А.М. Беляев, С.Ф. Багненко, Н.В. Рухляда. – Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2007. – 200 с.

УДК 616.33-006+616.34-006.6/053-89

****Бондар Г.В., **Башеев В.Х., **Золотухін С.Е., Семикоз Н.Г., Бережной В.В., *Осауленко Є.І., *Понсе Прадо А.О., **Пономаренко В.А., *Мутик М.Г.**

СПЕЦІАЛЬНЕ ПАЛІАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ НЕОПЕРАБЕЛЬНИХ ХВОРИХ НА РАК ПРЯМО КИШКИ

*Донецький обласний протипухлинний центр

**Донецький національний медичний університет імені М. Горького

СПЕЦІАЛЬНЕ ПАЛІАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ НЕОПЕРАБЕЛЬНИХ ХВОРИХ НА РАК ПРЯМО КИШКИ – Надано аналіз лікування 682 (100 %) хворих на розповсюджений рак прямо кишки ІV ст. У 395 (58,0 %) випадків на фоні системно хіміотерапі використано променево лікування на первинний осередок. 287 (42,0 %) хворих одержували тільки хіміотерапію. У 246 (36,1%) випадків застосовано ендолімфатичний метод введення хіміопрепаратів, в решті випадків застосовано традиційне внутрішньовенне введення. Найбільш ефективним методом лікування неоперабельних хворих на рак прямо кишки визнано комбінацію локального променевого впливу на первинний осередок на фоні застосування ендолімфатично хіміотерапі 5-фторурацилом, яка дозволила отримати 17-місячне виживання, що не є меншим, ніж у випадках використання препаратів нового покоління.

СПЕЦІАЛЬНОЕ ПАЛЛИАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ – Представлен анализ лечения 682 больных распространенным раком прямой кишки IV ст. В 395 (58,0 %) случаев на фоне проведения системной химиотерапии, использовалось лучевое воздействие на первичный опухолевый очаг. В 287 (42,0 %) – применена только химиотерапия. В 246 (36,1%) случаев использован эндолимфатический метод введения химиопрепаратов, в остальных – 436 (63,9 %) случаях – традиционный внутривенный метод. Наиболее эффективной схемой лечения неоперабельных больных раком прямой кишки явилось сочетание локального лучевого воздействия на первичный опухолевый очаг на фоне эндолимфатической химиотерапии 5-фторурацилом, позволившее достичь 17-месячной выживаемости, что не уступает аналогичному показателю при использовании препаратов нового поколения.

SPECIFIC PALLIATIVE TREATMENT FOR INOPERABLE RECTAL CANCER PATIENTS – It is demonstrated the analysis of treatment of 682 widespread non-resectable rectal cancer IV stage patients. In 395 cases (58,0 %) simultaneously with system chemotherapy was applied radiological affect in the primary focus, in 287 (42,0 %) was applied only chemotherapy. In 246 (36,1 %) cases the endolymphatic way for chemotherapeuticals drugs was utilized. The most effective method of treatment of inoperable rectal cancer patients was the combination of the local radiological effect in the primary tumour with the endolymphatic way for chemotherapy with fluorouracil, allowing to get 17-monthly survival, index that not yield the palm to new generation drugs.

Ключові слова: ерезектабельний рак прямо кишки, спеціальне лікування.

Ключевые слова: нерезектабельный рак прямой кишки, специальное лечение.

Key words: non-resectable rectal cancer, special treatment.

ВСТУП Відомо усім, що останніми роками наголошується на неухильному рості злоякісних пухлин усіх локалізацій. Одним із лідерів у цій сумній статистиці є ректальний рак.

Четверо із п'яти уперше зареєстрованих хворих мають розповсюджену III-IV стадію процесу. Більш ніж у половині пацієнтів виявляють віддалені метастатичні осередки в печінці. Кожний п'ятий хворий має інші локалізації віддалених метастазів. Близько 40 % хворих зустрічаються з

нерезектабельним розповсюдженням місцевим процесом захворювання [1, 2]. Все це призводить до того, що в більшості хворих доводиться констатувати неоперабельні процеси вже на момент установлення діагнозу. Паліативна хіміотерапія залишається єдиним методом лікування таких хворих, оскільки за даними більшості літературних джерел, при дисемінованих формах пухлинного процесу прямо кишки, можливість використання променевої терапії вкрай обмежена через неефективність локального іонізуючого впливу. Одержані дані про середню тривалість життя у цих випадках (від 8 до 12 міс.) мало кого можуть задовольнити.

У той же час, препарати наступного, після 5-фторурацилу, покоління – кампто, елоксатин, кселода та ін., поки що не продемонстрували відчутного прориву у лікуванні первинного нерезектабельного раку прямо кишки. У кращому випадку – використання у лікуванні описаних схем, котрі включають у себе вищезазначені препарати, дозволяє досягти 15-, 16-місячного виживання [3]. У зв'язку з цим необхідно продовжити пошук нових способів паліативного лікування.

Метою нашої роботи став пошук найбільш ефективних варіантів і схем спеціального лікування неоперабельних хворих на ректальний рак.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У наше дослідження включені 682 пацієнти з різними стадіями і формами розповсюдження злоскісних новоутворень прямо кишки, яким через поширення місцевого процесу та наявність віддалених метастазів (3-4 стадія) хірургічне лікування не показано. Для того, щоб установити або уточнити діагноз у тих чи інших випадках, користувалися такими методами діагностики, як рентгенографія, сонографія, комп'ютерна томографія, а в деяких ситуаціях доводилося вдаватися і до пробних оперативних втручань (діагностичні лапаротомії). Обов'язковими методами обстеження також були ректальне дослідження і ректороманоскопія з морфологічним (цитологічне і гістологічне дослідження) підтвердженням діагнозу.

Хворі з вираженим місцевим і віддаленим розповсюдженням пухлинного процесу прямо кишки склали основну питому вагу – 347 (50,9 %). Пацієнти з імовірними місцеворозповсюдженими пухлинами без віддалених метастазів – 176 (25,8 %) спостережень. Рухомі пухлини з наявністю віддалених метастазів діагностовано у 159 (23,3 %) спостереженнях. Теоретично роздільний аналіз показників, залежно від форми розповсюдження пухлини, був би найбільш оптимальним для оцінки результатів лікування. Але на практиці реалізація такого методу виявилася мало вірогідною через цілий ряд суттєвих заперечень. Як показало спостереження в динаміці, можливість розвитку масивно місцевонерезектабельно пухлини і в той же час відсутність віддалених метастазів найчастіше є досить умовною. Незважаючи на не виявлення х після першого виконання рутинних методів діагностики, при виражених пухлинних ураженнях, скоріше можна припустити, ніж відкинути, наявність дисемінованих ракових комплексів. Підтвердженням цьому є виявлення віддалених метастатичних осередків у більшості із 157 спостережень імовірно місцеворозповсюджено форми через короткі строки з моменту початку лікування. У зв'язку з цим ми визнали доцільним оцінювати результати лікування в загальній групі неоперабельних хворих.

У ході аналізу відзначено превалювання чоловіків над жінками – 390 (57,1%) і 292 (42,9 %), оскільки будова чоловічого малого таза і промежини має умовно несприятливі анатомічні особливості при активному місцевому прогресуванні злоскісних пухлин прямо кишки. За локалізацією пухлин по відділах прямо кишки картина приблизно однакова: нижньоампулярний – 197 (28,9 %), середньоампулярний – 165 (24,1 %), верхньоампулярний – 153 (22,5 %), ректосигмо дний – 149 (24,5 %). За віком най-

більшу питому вагу склали пацієнти похилого і старечого віку – 422 (51,9 %).

Супутню патологію (257 нозологічних одиниць) відзначено у 199 (29,2 %) пацієнтів, причому в деяких зафіксовано 2 і більше захворювань. Ускладнений характер перебігу пухлинного процесу (159 ускладнень) зареєстровано у 155 (22,7 %) хворих, причому в деяких пацієнтів – 2 або 3 патологічних станів. Це змушувало нас вдаватися до симптоматичних втручань, у т.ч. оперативних. На догоспітальному етапі, через ускладнений перебіг, 46 (6,7 %) пацієнтам було сформовано колостоми, на госпітальному – необхідність відключення пасажу кишкового вмісту виникла у 262 (38,4 %) хворих. Усього з тих чи інших причин 402 (58,9 %) пацієнтам було виконано різні симптоматичні операції.

Вид і доза спеціальних методів паліативного лікування відрізнялися в різних випадках залежно від таких факторів як: характер нерезектабельності пухлинного процесу, загальний стан хворих, наявність ускладненого перебігу і т.і. Обов'язковою стала хіміотерапія 5-фторурацилом. У 395 (58,0 %) спостереженнях, незалежно від характеру розповсюдження пухлинного процесу, ми визнали необхідним додатково використовувати променево терапію у вигляді загальноприйнятих дрібно-протяжних курсів. У 287 (42,0 %) спостереженнях хіміотерапія стала єдиним методом лікування. Таким чином, у дослідженні сформувалися дві самостійні групи: хіміопроменево і хіміотерапі. Крім цього, у 246 (36,1 %) випадках 5-фторурацил уводився ендолімфатичним шляхом, у 436 (63,9 %) – традиційним внутрішньовенним способом, що дозволило розглядати у дослідних групах окремі підгрупи, залежно від способу введення препарату [5].

Наявність великої кількості спостережень цілеспрямованого використання променево і хіміотерапі при дисемінованих нерезектабельних формах є на сьогодні досить рідкісним явищем, тому що за загальноприйнятою думкою, локальний променево вплив на первинну пухлину недоцільний при віддаленому метастазуванні. Із 395 спостережень комплексного хіміопроменево впливу у 267 (67,4 %) випадках було вірогідне підтвердження віддалено дисемінації до початку лікування. У решті 129 випадків віддалені метастази було виявлено у найближчому періоді спостереження. Варто підкреслити, що показання до призначення променево терапії деякою мірою носили суб'єктивний характер і залежали від ступеня розповсюдження віддалених метастазів, вираження ускладнень і захворювань, які супроводжували перебіг пухлинного процесу, або загрози х розвитку. При наявності несприятливих факторів, які погіршують загальний стан хворих, спеціальне лікування обмежувалося хіміотерапією. У зв'язку з цим, вважаємо некоректним проведення розширеного порівняльного аналізу ефективності хіміопроменево і хіміотерапевтичного лікування й гадаємо можливим обмежитися лише вивченням віддалених результатів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ Із 395 випадків паліативного комплексного хіміопроменево лікування у 181 (45,9 %) спостереженні променево і хіміотерапію проведено в послідовному режимі, у 214 (54,1 %) спостереженнях вони застосовувалися паралельно (одномоментно). Варто підкреслити, що надалі, після завершення хіміопроменево програми, в усіх випадках проводили підтримуючу хіміотерапію.

Ми не побачили як -небудь значущо різниці віддаленого виживання та середньо тривалості життя при двох режимах комплексного хіміопроменево впливу – послідовному або паралельному (табл. 1).

Певна перевага одномоментного використання променево і хіміотерапі для однорічного виживання повністю нівелювалася вже до 2-го року спостереження. Середня тривалість життя при двох режимах була практично однаковою і коливалася в межах 1,3 року (16 місяців). Останній

Таблиця 1. Віддалене виживання неоперабельних хворих на рак прямо кишки залежно від режиму проведення хіміопроменевої терапії

Режим хіміо-променевої терапії	Кількість абс.	Вживання за роками				Середня тривалість життя
		1	2	3	5	
Послідовний ПТ → ХТ	181	34,0±7,58	19,3±6,58	15,0±6,14	7,2±4,84	1,31±0,32
Паралельний ПТ+ХТ	214	41,2±5,82	17,8±5,83	9,6±4,68	4,3±3,41	1,27±0,27
Усього	395	38,0±5,25	18,4±4,37	12,0±3,80	5,6±2,87	1,29±0,27

показник абсолютно не уступає літературним даним виживання після використання нових дорогих препаратів – кампто, елоксатин, кселоди та ін. при розповсюджених формах раку прямо кишки [3, 4].

При вивченні ефективності способу введення хіміопрепаратів у комплексному впливі з променевою терапією ми побачили перевагу при ендолімфатичній хіміотерапії, однак різниця між показниками статистично не вірогідна (табл. 2).

У той же час, середня тривалість життя при ендолімфатичному способі паліативного хіміопроменевого лікування досягла 1,4 року (17 місяців), що вказує на досить високу ефективність.

У групі хворих з використанням тільки хіміотерапевтичного методу з 287 спостережень у 92 (32,0 %) випадків хіміопрепарат уводився ендолімфатичним шляхом, у 195 (68,0 %) – традиційним внутрішньовенним способом (табл. 3).

Таблиця 2. Ефективність хіміотерапії в комплексному хіміопроменево-впливі залежно від способу введення 5-фторурацилу

Спосіб введення	Кількість абс.	Вживання за роками				Середня тривалість життя
		1	2	3	5	
Внутрішньовенне	241	37,8±6,73	17,7±6,81	9,3±5,41	4,1±3,91	1,23±0,39
Ендолімфатичне	155	38,3±8,38	18,9±5,69	13,8±5,18	6,5±4,02	1,41±0,34

Таблиця 3. Ефективність паліативної хіміотерапії неоперабельних хворих на рак прямо кишки

Спосіб введення 5-фторурацилу	Кількість абс.	Вживання за роками				Середня тривалість життя
		1	2	3	5	
Ендолімфатичне	82	23,4±6,55	10,9±5,24	9,0±4,97	7,0±4,60	1,04±0,53
Внутрішньовенне	174	15,5±8,07	6,7±5,87	3,3±4,44	1,7±3,24	0,80±0,43
Усього	256	20,8±5,16	9,5±4,02	7,1±5,66	5,0±3,29	0,96±0,35

В обох випадках було визначено досить низьку ефективність паліативної хіміотерапії 5-фторурацилом у неоперабельних хворих на дисемінований рак прямо кишки. При внутрішньовенній хіміотерапії середня тривалість життя склала 0,80±0,43 року, при ендолімфатичній – 1,04±0,53 року, загальний показник виживання після паліативної хіміотерапії відповідав 0,96±0,35 року. Невисока вірогідність віддалених результатів, починаючи з 2-го року спостереження, через незначну кількість хворих, які вижили, не дозволяє дійти остаточного висновку про ефективність того чи іншого способу введення хіміопрепарату. В цілому, враховуючи отримані результати використання 5-фторурацилу в режимі паліативної хіміотерапії, можна дійти висновків про його обмежену ефективність. Про це ж свідчить цілий ряд публікацій останніх років, що націлює на пошук інших рішень цієї проблеми.

ВИСНОВКИ Проаналізувавши результати віддаленого виживання неоперабельних хворих на дисемінований рак прямо кишки, ми дійшли таких висновків, що:

1. Існує перевага комплексного хіміопроменевого впливу над чистим хіміотерапевтичним методом. Спільне використання променевої і хіміотерапії дозволило одержати середню тривалість життя – 16 місяців.

2. Найбільш ефективною схемою комплексного паліативного хіміопроменевого впливу ми вважаємо сполучен-

ня променевого фактора й ендолімфатичної хіміотерапії. Середня тривалість життя при цьому досягла 17 місяців.

3. Отримані результати паліативного хіміотерапевтичного методу з використанням 5-фторурацилу, незалежно від способу введення, варто визнати незадовільними: загальна середня тривалість життя склала 12 місяців.

ЛІТЕРАТУРА

- Горин А.М. Химиотерапия диссеминированного рака ободочной кишки. Очередность назначенных цитостатиков // Практическая онкология. – 2000. – № 1. – С. 27-30.
- Трапезников Н., Аксель Е. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1998г. // М: РОНЦ им. Н.И.Блохина РАМН, 2000. – 270 с.
- Grothey A., Deschler B., Kroening H. et al. Bolus 5-Fluorouracil (5-Fu) Folinic Acid (FA) (Meyo) vs. Weekley, High-Dose 24h 5Fuinfusion/FA+Oxaliplatin (LONP) in Advanced Colorectal Cancer (CRC). Results of a MULTICENTER Randomized Phase III study // 3rd International Conference "Perspective in colorectal cancer: a consensus meeting". – Dublin, 2001. – Abs. 59.
- Weiss L., Grundmann E., Norhorts J. et al. Hoemetogenous metastatic. Petterns incolonic carcinoma: on analysis of 1541 necropsies // J. Pathol. – 1986. – № 150. – P. 195-203.
- Применение эндолімфатической терапии путем катетеризации лимфатических сосудов бедра в комплексе лечения онкологических заболеваний / Ю.И. Яковец, А.Г. Гончар, А.В. Борота и др. // Клінічна хірургія. – 2001. – № 2. – С. 30-32.