

## ХІРУРГІЯ

УДК 616.329-006.6-089-085.28-085.849  
DOI 10.11603/2415-8798.2016.4.7142

©С. І. Кіркільєвський, Р. І. Фридель, Ю. М. Кондрацький, П. С. Крахмальов  
Національний інститут раку, м. Київ

### РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ВНУТРІШЬОАРТЕРІАЛЬНИМ ВВЕДЕННЯМ ЦИТОСТАТИКІВ ХВОРИМ НА РАК СТРАВОХОДУ

РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ВНУТРІШЬОАРТЕРІАЛЬНИМ ВВЕДЕННЯМ ЦИТОСТАТИКІВ ХВОРИМ НА РАК СТРАВОХОДУ – Незважаючи на досягнення в сучасній онкології, результати лікування раку стравоходу залишаються незадовільними. Більшість вчених визнала найбільш ефективним комплексний підхід, який включає доопераційну хіміопроменеву терапію з подальшою операцією. З метою покращення результатів лікування було розроблено методу внутрішньоартеріальної хіміотерапії, яку поєднували з променевою терапією на доопераційному етапі. Для визначення ефективності неoad'ювантної хіміопроменевої терапії проведено рандомізоване дослідження, в яке увійшло 69 хворих на рак стравоходу. В 34 пацієнтів проведено доопераційну хіміопроменеву терапію з внутрішньоартеріальним введенням цитостатиків у 35 – стандартну хіміопроменеву терапію. Безпосередні результати не відрізнялись за частотою токсичних та післяопераційних ускладнень. Однорічна виживаність в основній групі – (81,0±6,7) %, у контрольній – (55,8±9,0) %. Дворічна виживаність в групі внутрішньоартеріальної хіміотерапії склала (58,3±11,8) %, у групі стандартної хіміопроменевої терапії – (33,1±12,1) %. Медіана виживаності в контрольній групі становила 15 місяців, а в основній ще не досягнута. Застосування внутрішньоартеріального введення цитостатиків у комплексному лікуванні хворих на рак внутрішньогрудного відділу стравоходу достовірно підвищує однорічну виживаність з 55,8 до 81,0 % ( $p < 0,05$ ) порівняно зі стандартною хіміопроменевою терапією.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ НЕОАД'ЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНЫМ ВВЕДЕНИЕМ ЦИТОСТАТИКОВ БОЛЬНЫМ РАКОМ ПИЩЕВОДА – Несмотря на достижения в современной онкологии, результаты лечения рака пищевода остаются неудовлетворительными. Большинство ученых признала наиболее эффективным комплексный подход, включающий дооперационную химиолучевую терапию с последующей операцией. С целью улучшения результатов лечения была разработана методика внутриартериальной химиотерапии, которую объединяли с лучевой терапией на дооперационном этапе. Для определения эффективности неoad'ювантной химиолучевой терапии проведено рандомизированное исследование, в которое вошло 69 пациентов с раком пищевода. В 34 пациентов проведено дооперационную химиолучевую терапию с внутриартериальным введением цитостатиков, в 35 – стандартную химиолучевую терапию. Непосредственные результаты не отличались по частоте токсичных и послеоперационных осложнений. Однолетняя выживаемость в основной группе – (81,0±6,7) %, в контрольной – (55,8±9,0) %. Двухлетняя выживаемость в группе внутриартериальной химиотерапии составила (58,3±11,8) %, в группе стандартной химиолучевой терапии – (33,1±12,1) %. Медиана выживаемости в контрольной группе 15 месяцев в основной еще не достигнута. Применение внутриартериального введения цитостатиков в комплексном лечении больных раком внутригрудного отдела пищевода повышает однолетнюю выживаемость с 55,8 до 81,0 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению со стандартной химиолучевой терапией.

THE RESULTS OF APPLICATION OF NEOADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY WITH INTRA-ARTERIAL INJECTION OF CYTOSTATICS FOR PATIENTS WITH ESOPHAGEAL CANCER –

Despite advances in modern cancer treatment outcomes of esophageal cancer remains unsatisfactory. Most scientists recognize integrated approach as the most effective – it includes preoperative chemoradiotherapy followed by surgery. In order to improve the results of treatment we developed the new method of intra-arterial chemotherapy, which is combined with radiotherapy for preoperative stage. To determine the efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy there was conducted a randomized study which included 69 patients with esophageal cancer. 34 patients received preoperative chemoradiotherapy with intra-arterial injection of cytostatics, 35 patients received standard chemoradiation therapy. Short-term results did not differ in frequency of toxic and postoperative complications. Annual survival rate in the main group was (81.0±6.7) %, in the control group – (55.8±9.0) %. Two-year survival rate in the intra-arterial chemotherapy group was (58.3±11.8) %, in a standard chemoradiotherapy group – (33.1±12.1) %. The median of survival rate in the control group was 15 months, and in the main group hadn't been reached yet. Application of intra-arterial injection of cytostatics in treatment of cancer patients with intrathoracic esophageal cancer significantly increased one-year survival rate from 55.8 to 81.0 % ( $p < 0.05$ ) compared with standard chemoradiation therapy.

**Ключові слова:** рак стравоходу; внутрішньоартеріальна хіміотерапія; неoad'ювантна хіміопроменева терапія; хірургічне лікування.

**Ключевые слова:** рак пищевода; внутриартериальная химиолучевая терапия; хирургическое лечение.

**Key words:** esophageal cancer; intra-arterial chemotherapy; neoadjuvant chemoradiation therapy; surgical treatment.

**ВСТУП** Рак стравоходу належить до найменш вивчених та найбільш несприятливих із прогностичної точки зору пухлинних захворювань шлунково-кишкового тракту. Виживаність хворих на рак стравоходу залежить від стадії: при I–II стадіях 5-річна виживаність становить 40 %, III – 21 %, IV – 4 % [1]. Дані показники відображають не лише недоліки діагностики, але і недостатню ефективність методик, які застосовують для лікування раку стравоходу. Все це вимагає комплексного підходу, що включає доопераційну хіміопроменеву терапію в різних її поєднаннях із подальшим хірургічним лікуванням [2, 3].

З метою підвищення ефективності лікування у науково-дослідному відділі пухлин органів грудної порожнини Національного інституту раку було розроблено і впроваджено методу внутрішньоартеріальної селективної хіміотерапії. Для оцінки методу проведено рандомізоване дослідження, в якому порівняна ефективність неoad'ювантної хіміопроменевої терапії із внутрішньоартеріальним або внутрішньовенним введенням цитостатиків. У дослідження увійшло 69 пацієнтів: 35 – в основну групу, 34 – у контрольну, які лікувались у відділенні пухлин органів грудної порожнини Національного інституту раку з 2013 до 2015 року. Групи були статистично однорідними за віком, статтю, стадією онкологічного процесу. Всі хворі були з плоскоклітинним раком, найчастіше зустрічалась

пухлина в середній третині стравоходу. В основній групі спостереження проводили курс променевої терапії 30 Гр, який одночасно доповнювали циклом внутрішньоартеріальної хіміотерапії, у контрольній – стандартну доопераційну хіміопроменеву терапію з внутрішньовенним введенням цитостатиків. В обох групах використовували стандартну схему 5-фторурацил+цисплатин. В основній групі цисплатин вводили внутрішньоартеріально 5-фторурацил – внутрішньовенно. Катетеризацію артерій здійснювали трансаксиларним доступом для того, щоб пацієнт одночасно міг отримувати хіміо- і променеву терапії. Розчин цисплатину вводили за допомогою інфузомату, після закінчення процедури катетер видаляли. У хворих на рак верхньої третини стравоходу катетеризували лівий щитошийний стовбур або ліву нижню щитоподібну артерію, у хворих на рак середньої третини – ліву нижню діафрагмальну артерію, у хворих на рак нижньої третини – ліву шлункову або ліву нижню діафрагмальну артерію залежно від ангіоархітекtonіки. Через два-три тижні після завершення неoad'ювантної терапії пацієнтам проводили хірургічне лікування.

У таблиці 1 представлено розподіл пацієнтів залежно від виду операції.

Таблиця 1. Типи операційних втручань

Показник	Основна група, n (%)	Контрольна група, n (%)	p
Операція типу Гарлока	5 (14,71±6,07)	4 (11,43±5,38)	0,4
Операція типу Льюїса	26 (76,47±7,27)	25 (71,43±7,64)	0,3
Субтотальна езофагектомія	2 (5,88±4,04)	2 (5,71±3,92)	0,3
Пробна торакотомія	1 (2,94±2,90)	4 (11,43±5,38)	0,2
Разом	34 (100,00)	35 (100,00)	

Найчастіше в обох групах застосовували операцію типу Льюїса; на другому місці – типу Гарлока. Субтотальну езофагектомію використовували набагато рідше, оскільки локалізація пухлини у верхній третині стравоходу зустрічається не так часто, як у середній та нижній третинах. Резектабельність в основній групі склала 97,06 %, у контрольній – 88,57 % ( $p>0,05$ ). Пацієнтам виконували радикальну операцію з одномоментною пластикою шлунком або тонкою кишкою. В усіх випадках проводили патогістологічне дослідження препарату, після чого визначалась заключна стадія процесу.

#### Безпосередні результати хірургічного лікування хворих в основній та контрольній групах

Дані про ступені регресії пухлини після передопераційного лікування наведені у таблиці 2.

Отже, після проведеного доопераційного хіміопроменевого лікування в основній та контрольній групах спостерігалось зменшення розмірів пухлини, а також лімфовузлів, які визначались перед неoad'ювантною терапією. Після проведеного лікування протяжність патологічного

Таблиця 2. Регресія пухлини після лікування

Показник	Основна		Контрольна		p
	n	%	n	%	
Повна регресія	5	14,71±6,07	3	8,57±4,73	0,80
Часткова регресія	26	76,47±7,27	20	57,14±8,36	0,1
Стабілізація	3	8,82±5,86	6	17,14±6,37	0,3
Прогресування	0		0		0
Разом	34	100,00	35	100,00	–
Зменшення стадії	8	(23,53±7,27)	9	(25,71±7,39)	0,21

процесу у хворих основної групи коливалась від 0 до 62 мм, середня довжина пухлинних змін становила (41,1±3,8) мм; середня протяжність пухлини зменшилась на 38,01 %. У хворих контрольної групи протяжність пухлини після проведеного лікування коливалась від 0 до 39 мм; середня довжина пухлини становила (36,2±4,1) мм; середня протяжність пухлини зменшилась на 33,91 %. Разом із зменшенням розмірів пухлини після проведеного доопераційного лікування зменшились прояви дисфагії, що дозволяло покращити нутритивний статус пацієнта перед хірургічним втручанням (рис. 1, 2).

Тривалість операції, післяопераційного періоду, перебування в стаціонарі та у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії (табл. 3) в основній та контрольній групах були практично однакові, різниця між ними статистично не достовірна ( $p>0,05$ ).

Тривалість перебування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії, а також загального післяопераційного періоду зменшилась за рахунок використання елементів програми "fast track surgery".

Післяопераційні ускладнення зареєстровані у 28 хворих із 69, яким проведено хірургічне лікування. У контрольній групі двоє пацієнтів померли унаслідок післяопераційних ускладнень через 8 і 17 діб після операції від

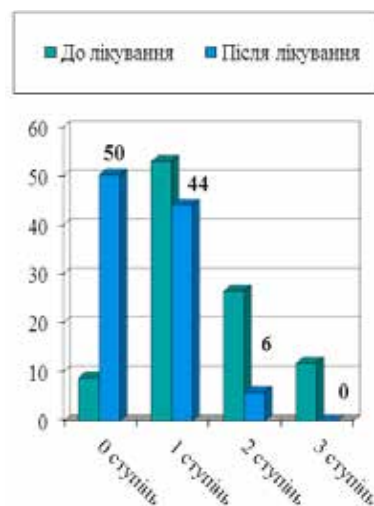


Рис. 1. Регресія дисфагії після хіміопроменевого лікування (основна група).

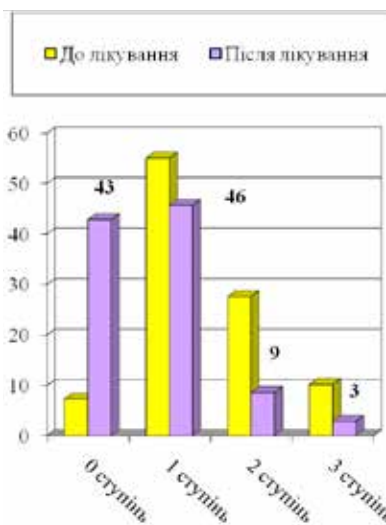


Рис. 2. Регресія дисфагії після хіміопроменевого лікування (контрольна група).

Таблиця 3. Показники стаціонарного лікування

Показник	Основна група, n	Контрольна група, n
Тривалість перебування у стаціонарі, дів	15,4±1,3	19,6±1,8
Тривалість доопераційного періоду, дів	4,3±0,7	5,4±0,8
Тривалість операції, хв	320±12,4	350±16,5
Тривалість перебування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії, дів	1,5±0,3	2,3±0,5
Тривалість післяопераційного періоду, дів	11,1±1,2	14,3±1,5

тромбоемболії легеневої артерії. Ускладнення в післяопераційному періоді у пацієнтів досліджуваних груп були різні (табл. 4), але найчастіше пов'язані з дихальною системою: гідроторакс, парез гортані, пневмонії. В обох групах, що пояснюється наявністю супутньої хронічної патології дихальної системи (хронічного бронхіту курця і хронічного обструктивного захворювання легень), тривалим періодом штучної вентиляції легень, об'ємом і особливостями операційного втручання. Також часто зустрічався гідроторакс у зв'язку з медіастинальною лімфодисекцією.

Неспроможність внутрішньоплеврального стравохідно-шлункового анастомозу виникла у 2 (5,88±4,04) % пацієнтів основної групи і в одного хворого контрольної групи. Ускладнення, які вимагали повторного хірургічного втручання, були в 1(2,94±2,9) % пацієнта основної групи та в 1 (2,86±2,82) % контрольної.

Таким чином, частота і характер післяопераційних ускладнень в основній та контрольній групах були статистично однорідними ( $p>0,05$ ). Різниця в частоті тяжких післяопераційних ускладнень в основній та контрольній групах була статистично не достовірною ( $p>0,05$ ).

Післяопераційна летальність у контрольній групі – (5,71±3,92) %, в основній – 0 %.

#### Віддалені результати лікування хворих основної та контрольної груп

У всіх хворих обох груп, яких включено у дослідження і виконано радикальну операцію, вдалось досягнути R0-резекції. Пацієнти основної та контрольної груп після завершення лікування проходили спостереження в Національному інституті раку кожних три місяці після операції у перший рік спостереження. Один рік після операції пережили 28 (80,98±6,71) % пацієнтів основної групи

та 19 (55,82±8,36) % контрольної. Дворічна виживаність в основній групі – (55,8±12,1) %, у контрольній – (33,1±11,8) %. При цьому виявлена тенденція до підвищення виживаності в групі внутрішньоартеріальної хіміотерапії із променевою терапією і хірургічним лікуванням ( $p=0,7713$ ) (рис. 3).

Згідно з показниками кривих виживаності, ми спостерігаємо достовірну різницю між основною та контрольною групами в інтервалі з 12 до 24 місяців включно ( $p<0,05$ ) (рис. 4).

В основній групі віддалені результати вдалось простежити у 34 (100 %) випадках. Включення пацієнтів відбувалось з липня 2013 до серпня 2015 року. На момент спостереження 14 (41,18±8,44) % пацієнтів основної групи померли, з них 10 (71,43±12,53) % хворих через прогресування хвороби, 4 (28,57±12,53) % від супутньої патології. Із десяти пацієнтів, які загинули через прогресування хвороби, у 3 (30,00±15,28) % локальний рецидив у стравохідно-шлунковому анастомозі та метастазування, в 7 (70,00±15,28) % віддалене метастазування. З 14 хворих основної групи, які померли протягом періоду спостереження, 4 (28,57±12,53) % пацієнтів мали II стадію захворювання, 10 (71,43±12,53) % з III стадією. Усі пацієнти, які померли, були чоловічої статі віком від 39 до 61 року. З них хворих на рак верхньої третини стравоходу 1(7,14±7,14) % пацієнт, середньої третини – 9 (64,29±13,29) % нижньої третини – 4 (28,57±12,53) %.

У контрольній групі віддалені результати відстежено у 35 (100 %) хворих. Пацієнтів включали в дослідження з січня 2013 до вересня 2015 року. На даний момент 23 (65,71±8,02) % хворих контрольної групи померли. З них 2 (8,70±6,01) % пацієнтів від післяопераційних ускладнень, у зв'язку з чим крива виживаності групи внутрішньовенної хіміотерапії та променевої терапій відразу

Таблиця 4. Операційні ускладнення залежно від досліджуваної групи, n (%)

Ускладнення	Основна група (n=34)	Контрольна група (n=35)	p
Серцево-судинна система:			
– тромбоемболія гілок легеневої артерії;	–	2 (5,71±3,92)	–
– порушення ритму	1 (2,94±2,9)	2 (5,71±3,92)	0,3
Дихальна система:			
– пневмонія;	4 (11,76±5,53)	5 (14,29±5,92)	0,31
– бронхіт;	1 (2,94±2,9)	2 (5,71±3,92)	0,57
– дихальна недостатність	1 (2,94±2,9)	2 (5,71±3,92)	0,57
Нервова система:			
– парез гортані	2 (5,88±4,04)	2 (5,71±3,92)	0,3
Травна система:			
– панкреатит	1 (2,94±2,9)	2 (5,71±3,92)	0,57
Кровотворна система:			
– анемія	2 (5,88±4,04)	3 (8,57±4,73)	0,43
Гідроторакс	4 (11,76±5,53)	5 (14,29±5,91)	0,31
Неспроможність анастомозу і некроз трансплантата	2 (5,88±4,04)	1 (2,86±2,82)	0,61
Емпієма плеври	2 (5,88±4,04)	1 (2,86±2,82)	0,61
Перитоніт	1 (2,94±2,9)	–	–
Нагноєння післяопераційної рани	1 (2,94±2,9)	1 (2,86±2,82)	0,2
Евентерація	1 (2,94±2,9)	–	–
Інші	–	1(2,86±2,82)	–



Рис. 3. Загальна виживаність.

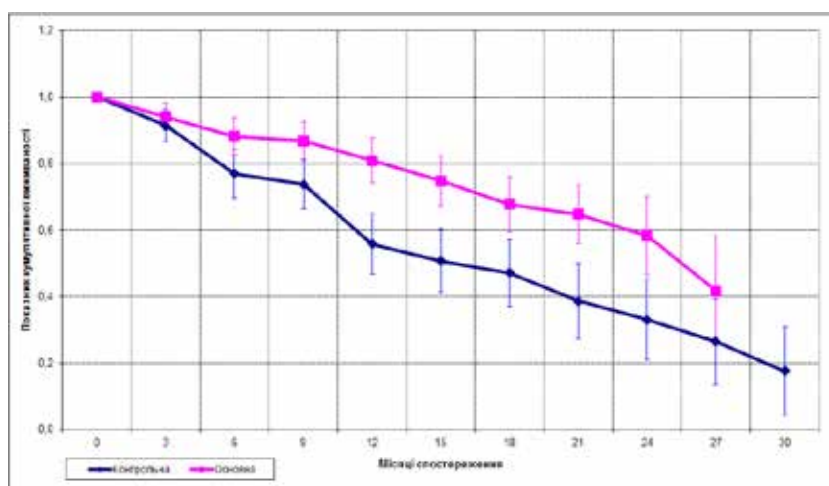


Рис. 4. Криві виживаності в основній та контрольній групах.

опускається вниз. Четверо з них ( $17,39 \pm 8,08$ ) % померло від супутньої патології. З 19 пацієнтів, які померли від прогресування хвороби, у 5 ( $26,32 \pm 10,38$ ) % виявлено локальний рецидив та метастазування, у 14 ( $73,68 \pm 10,38$ ) % – віддаленні метастази. З 23 пацієнтів контрольної групи, які померли на момент спостереження, у 13 ( $56,52 \pm 10,57$ ) % була III стадія, у 10 ( $43,48 \pm 10,57$ ) % – II стадія процесу. Серед пацієнтів, які загинули, було 2 жінки та 21 чоловік віком від 39 до 69 років. З них хворих на рак верхньої третини стравоходу – 1 ( $4,35 \pm 4,35$ ) % пацієнт, середньої третини – 16 ( $69,57 \pm 9,81$ ) %, нижньої третини – 6 ( $26,09 \pm 9,36$ ) %.

**ВИСНОВКИ 1.** Застосування доопераційної хіміопроменевої терапії із внутрішньоартеріальним введенням цитостатиків проявляється у тенденції до збільшення частоти повної регресії на 5,47 %, підвищення резектабельності – на 8,49 % порівняно із стандартною хіміопроменевою терапією.

2. Використання хіміопроменевої терапії із внутрішньоартеріальним введенням цитостатиків, порівняно зі стан-

дартною хіміопроменевою терапією раку стравоходу, не відрізняється за частотою та характером післяопераційних ускладнень та післяопераційної летальності ( $p > 0,05$ ).

3. Застосування внутрішньоартеріального введення цитостатиків у комплексному лікуванні хворих на рак внутрішньогрудного відділу стравоходу достовірно підвищує однорічну виживаність з 55,8 до 81,0 % ( $p < 0,05$ ) порівняно із стандартною хіміопроменевою терапією.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Enzinger P. C. Esophageal Cancer / P. C. Enzinger, R. J. Mayer // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 349. – P. 2241–2252.
2. Urschel J. D. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer / J. D. Urschel, H. Vasan // Am. J. Surg. – 2003. – Vol. 185. – P. 538–543.
3. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis / F. Fiorica, D. DiBona, F. Schepis [et al.] // Gut. – 2004. – Vol. 53. – P. 925–930.

Отримано 16.10.16