

Національний інститут раку, Київ

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ВЕРХНЬОЇ ТРЕТИНИ СТРАВОХОДУ



Ю.М. Кондрацький, В.Л. Ганул,
С.І. Кіркільський, С.Л. Зайцев,
Р.І. Фридель, О.А. Супруненко,
П.С. Крахмальов

Адреса:
Кондрацький Юрій Миколаєвич
03022 Київ, вул. Ломоносова 33/43,
Національний інститут раку
Тел.: 259-01-68
E-mail: ykondr@gmail.com

Ключові слова: рак стравоходу,
рак верхньої третини стравоходу,
селективна хіміотерапія, внутрішньоартеріальна хіміотерапія, комбіноване лікування.

Розроблено методику лікування хворих на рак стравоходу з використанням дистанційної променевої терапії та селективної поліхіміотерапії. Проведено лікування 32 хворим за розробленою методикою та 30 хворим контрольної групи, які отримували виключно променеву терапію. В основній групі повна регресія пухлини зафіксована у 4 (12,5%) хворих, часткова регресія — у 19 (59,4%), стабілізація процесу — у 9 (28,1%). У контрольній групі часткову регресію пухлини відзначали у 16 (53,3%) хворих, стабілізацію процесу — у 12 (43,3%), прогресування захворювання — у 1 (3,4%).

ВСТУП

Рак стравоходу входить у 10 найбільш розповсюджених локалізацій пухлин [1] та є однією з основних причин смертності від злоякісних новоутворень. Щороку в світі реєструють 8 млн нових випадків захворювання на рак стравоходу і 5,2 млн випадків смерті від нього [5]. У 90% випадків це є плоскоклітинний рак [2]. Загальна 5-річна виживаність хворих на рак стравоходу в середньому становить 6,3% [3, 4, 5]. В Україні захворюваність на рак стравоходу становить у чоловіків приблизно 7 випадків на 100 тис. населення, у жінок — 1 на 100 тис. Показник смертності становить в середньому 3 випадки на 100 тис. [1, 5]. За гістологічною структурою 93–95% займає плоскоклітинний рак, 3–5% припадає на аденокарциному. За даними японських авторів, при проростанні пухлини у підслизовий шар стравоходу у 40% хворих виявляють метастази у регіонарних лімфатичних вузлах, що у 4 рази вище, ніж при раку шлунка та колоректальному раку [6]. При використанні методики імуногістохімічного дослідження було виявлено, що при інвазії пухлини рівня T1 метастази у регіонарних лімфовузлах є у 14–21% пацієнтів, а при T2 — у 38–60% [7, 8]. За даними інституту ім. Герцена, тільки комбіноване лікування раку стравоходу може покращити 5-річну виживаність. При раку верхніх відділів 5-річна виживаність становить 15–20%, середніх відділів — 30–35% (тільки хірургічне лікування — 10%), нижніх відділів — 35–45% (тільки хірургічне лікування — 25%) [9]. За даними В.Л. Ганула та С.І. Кіркільського, 5-річна виживаність навіть після радикальних оперативних втручань становить 5–20%, середній термін

до прогресування хвороби — 11,9 міс [10, 11]. Отже, є очевидним, що хіміотерапія, а особливо хіміопроменева терапія, відіграє значну роль у лікуванні раку стравоходу.

Лікування раку стравоходу є однією з найскладніших проблем сучасної клінічної онкології. Стравохід тісно прилягає до оточуючих його органів, які при пухлинній інфільтрації неможливо видалити разом із пухлиною. Крім того, важкість захворювання обумовлена тим, що пухлина стравоходу при швидкому рості викликає порушення прохідності їжі. Синдром дисфагії наносить хворому серйозну психоемоційну травму. Протягом декількох місяців розвивається кахексія, і хворі помирають від голоду.

Найбільш складним є лікування раку верхньої третини стравоходу, яке залишається нерозв'язною проблемою сучасної онкології. З одного боку, оперативні втручання при раку верхньої третини травматичні та малоефективні, з іншого боку, результати застосування комплексної променевої та комбінованої терапії є обнадійливими. За даними різних дослідників, проведення самостійної хіміотерапії не дає можливості отримати задовільну об'єктивну відповідь. Адекватних результатів лікування можна домогтися лише за допомогою комбінації променевої терапії та поліхіміотерапії. Однак таке лікування є високотоксичним при внутрішньовенному шляху введення цитостатиків, що є досить важливим обмежувальним фактором.

Беручи до уваги вищесказане, нами було розроблено методику комбінованого лікування хворих на рак верхньої третини стравоходу. Ця методика відрізняється від існуючих внутрішньоартеріальним шляхом введення цитостатиків.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Метою нашого дослідження було покращення результатів консервативного лікування хворих на рак верхньої третини стравоходу за рахунок комбінації променевої терапії з селективною поліхіміотерапією.

Для проведення лікування було вибрано схему поліхіміотерапії, зазначену у стандартах лікування онкологічних хворих [11]. Використовувався 5-фторурацил та цисплатин. Грунтуючись на позитивних результатах, отриманих при застосуванні внутрішньоартеріального способу введення цитостатичних препаратів для лікування раку шлунка, ми обрали цей метод введення хіміопрепаратів як основний [10, 11].

Селективне введення цитостатиків ґрунтується на таких перевагах:

- цілеспрямоване підведення цитостатиків дозволяє створити їх високу концентрацію у зоні пухлинного ураження;
- тривала інфузія цитостатика забезпечує його контакт з пухлинними клітинами на всіх стадіях клітинного циклу;
- регіонарне введення хіміопрепаратів значно знижує системну токсичну дію на організм пацієнта.

Васкуляризація стравоходу здійснюється з різних джерел. Його шийна та верхньогрудина ділянки кровопостачаються нижньою щитоподібною артерією (басейн щитошийного стовбура), середня частина внутрішньогрудного відділу — стравохідними артеріями, які беруть початок безпосередньо від грудного відділу аорти, а нижня частина — стравохідними гілками лівої шлункової артерії (з басейну черевного стовбура) та нижньої діафрагмальної артерії.

Спираючись на роботи закордонних вчених та на власні напрацювання, ми розробили методики болосного та інфузійного селективного введення хіміопрепарату для лікування хворих на рак стравоходу різних рівнів локалізації.

У загальному вигляді методика лікування була такою. Пацієнтам проводили 2 курси променевої терапії у разовій вогнищевій дозі (РВД) 2,2 Гр, сумарній вогнищевій дозі (СВД) 28–32 Гр. Загалом за 2 курси дистанційної променевої терапії хворі отримували біля 60 Гр. На тлі променевої терапії застосовували 2 цикли хіміотерапії з 7-го по 10-й і з 28-го по 32-й день. Через 2 тиж після останнього курсу променевої терапії проводили ще 4 курси селективної хіміотерапії з інтервалом 3 тиж між курсами.

Обстеження хворих на рак верхньої третини стравоходу проводили згідно зі стандартами. Виконували езофагогастроудоденоскопію з біопсією пухлини, комп'ютерну томографію органів грудної

і черевної порожнини з контрастним підсиленням, рентгенографію стравоходу, додаткові клінічні та лабораторні аналізи. Після верифікації пухлинного процесу та стадіювання процесу хворих розподіляли в досліджувану або контрольну групу «сліпим» методом на основі таблиць випадкових чисел.

Хворим дослідної групи проводили променево-хіміотерапію (РВД — 2,2 Гр, СВД 28–32 Гр), з 7-ї доби розпочинали лікування поліхіміотерапією.

Методика катетеризації нижньої щитоподібною артерією аксиллярним доступом полягала в наступному: під місцевим знеболюванням 5% розчином новокаїну в дозі 10 мл роблять пункцію аксиллярної артерії справа. Ангіографічний катетер F-4 Cobra-3 вводять в проксимальний відділ правої підключичної артерії. Кінець катетера повертають вгору, вводять рентгенконтрастну речовину і визначають місцезнаходження щитошийного стовбура. Катетер вводять у стовбур і після контрастування розміщують у нижній щитоподібній артерії. Подібну маніпуляцію проводять з лівого боку.

У відділенні проводили інфузію цитостатиків: цисплатину дозу 75 мг/м² та 5-фторурацил у дозі 750 мг/м². Потім катетер з артерії видаляли, і пацієнт отримував внутрішньовенну інфузію 5-фторурацилу у дозі 750 мг/м² на добу протягом 2 діб. Під час хіміотерапевтичного лікування пацієнтам проводили терапію супроводу. Разом з лікуванням цитостатиками хворий продовжував отримувати променево-хіміотерапію.

Після закінчення 1-го курсу лікування пацієнта виписували зі стаціонару. Повторне проведення ідентичного 1-му 2-го циклу лікування за розробленою методикою починалося на 14-ту добу після закінчення 1-го курсу променевої терапії. При надходженні пацієнти проходили обстеження, що включало загальний і біохімічний аналіз крові, гастроскопію і електрокардіограму. Після обстеження пацієнти проходили 2-й курс лікування з подальшою випискою зі стаціонару.

Через 2 тиж після закінчення 2-го етапу комбінованого лікування хворі проходили контрольну комп'ютерну томографію та фіброезофагоскопію, після чого вони одержали ще 4 курси внутрішньоартеріальної та внутрішньовенної поліхіміотерапії за розробленою методикою.

Після останнього курсу хворих виписували зі стаціонару та залишали на амбулаторному спостереженні (контроль кожні 3 міс).

Пацієнтам контрольної групи проводили тільки 2 курси променевої терапії РВД 2,2 Гр (СВД 60 Гр).

За розробленою методикою проведення лікування 32 пацієнтів. Контрольну

групу склали 30 пацієнтів, які отримували тільки променево-хіміотерапію.

РЕЗУЛЬТАТИ

В основній групі лейкопенію II–III ступеня виявлено у 17 (53,1%) пацієнтів, у контрольній — у 7 (23,3%) пацієнтів ($p < 0,05$).

Безпосередні результати були такі: після проведення комплексного лікування в усіх хворих відмічено часткову регресію або стабілізацію процесу, зниження ступеня дисфагії на 3–4-й день після лікування.

В основній групі повну регресію пухлини зафіксовано у 4 (12,5%) хворих, часткову регресію — у 19 (59,4%), стабілізацію процесу — у 9 (28,1%). У контрольній групі часткову регресію пухлини відзначали у 16 (53,3%) хворих ($p > 0,05$), стабілізацію процесу — у 12 (43,3%) ($p > 0,05$), прогресування захворювання — у 1 (3,4%). Зниження ступеня дисфагії в основній групі виявили у 31 (97%) хворого ($p < 0,05$), у контрольній — у 17 (56,6%) пацієнтів.

Однорічна виживаність в основній групі у хворих із I–II стадією процесу становила 93,8% ($p < 0,05$), із III–IV стадією — 56,3% ($p < 0,05$); у контрольній групі — 60,0 і 36,7% відповідно.

ВИСНОВКИ

Результати поєднання внутрішньоартеріального введення цитостатиків і дистанційної променевої терапії у лікуванні хворих на рак верхньої третини стравоходу достовірно кращі, ніж результати застосування дистанційної променевої терапії в монорежимі.

Незважаючи на збільшення небажаних побічних ефектів (лейкопенія, еметогенна дія), описана методика може бути рекомендована для введення в стандарти лікування раку верхньої третини стравоходу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ганул В.Л., Киркилевский С.И. (2003) Рак пищевода. Киев.: Медицина Плюс, 200 с.
2. Мамонтов А.С. (2003) Комбинированное лечение рака пищевода. Практическая онкология, 2 (4): 76–82.
3. Кіркільевський С.І. (2000) Комплексне лікування хворих на рак стравоходу та на рак шлунка з переходом на стравохід. Дис. Д-ра мед. Наук. Киев, 310 с.
4. Янкин А.В. (2003) Рак пищевода: от статистики к диагностике. Практическая онкология, 4(2): 10–14.
5. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох Є.Л. (2007) Рак в Україні 2005–2006. Бюлетень національного канцер реєстру України №8. Киев, 95 с.
6. Wobst A., Audisio R.A., Colleoni M. et al. (1998) Oesophageal cancer treatment: studies, strategies and facts. Ann Oncol, 9: 951–962.
7. Daly J.M., Fry W.A., Little A.G. et al. (2000) Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons Patient Care Evaluation Study. J Am Coll Surg, 190: 562–572.
8. Darnton J., Archer V.R., Stocken D.D. et al. (2003) Preoperative Mitomycin, Ifosfamide, and Cisplatin Followed by Esophagectomy in Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: Pathologic Complete Response Induced by Chemotherapy Leads to Long-Term Survival Journal of Clinical Oncology, Vol 21, Issue 21 (November): 4009–4015.
9. Watanabe H., Kato H., Tachimori Y. et al. (1995) Necessity of cervical lymph node dissection by retrospective analysis of submucosal cancer in mid- and lower thoracic esophagus. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 1: 49–53

10. Siewert J.R., Stein H.J., Feith M. et al. (2001) Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal

cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world. *Ann Surg*, 234: 360–367.

11. Collard J.-M., Otte J.-B., Fiasse R. et al. (2001) Skeletonizing en bloc esophagectomy for cancer. *Ann Surg*, 234: 25–32.

Лечение больных раком верхней трети пищевода

Ю.Н. Кондрацкий, В.Л. Ганул, С.И. Киркилевский, С.Л. Зайцев, Р.И. Фридель, А.А. Супруненко. П.С. Крахмалев

Национальный институт рака, Киев

Резюме. Разработано методику лечения больных раком пищевода с использованием дистанционной лучевой терапии и селективной полихимиотерапии. В основной группе полную регрессию опухоли зарегистрировано у 4 (12,5%) больных, частичную регрессию — у 19 (59,4%), стабилизацию процесса — у 9 (28,1%). В контрольной группе частичная регрессия отмечена у 16 (53,3%) больных, стабилизация процесса — у 12 (43,3%), прогрессирование заболевания у 1 (3,4%).

Ключевые слова: рак пищевода, рак верхней трети пищевода, селективная химиотерапия, внутриартериальная химиотерапия, комбинированное лечение рака

Treatment of patients with the oesophageal cancer

Y.N. Kondratsky, V.L. Ganul, S.I. Kirkilevsky, S.L. Zaycev, R.I. Fredel, A.A. Suprunenko, P.S. Krachmalov

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. The technique of treatment of patients with esophageal cancer using external beam radiotherapy and selective chemotherapy. In the study group complete tumor regression occurred in 4 (12.5%) patients, partial regression — in 19 (59.4%), stabilization of the process — from 9 (28.1%). In the control group, partial regression is marked in 16 (53.3%) of patients, stabilization of the process — 12 (43.3%), progression — 1 (3.4%).

Key words: esophageal cancer, the upper of the esophagus, selective chemotherapy, intraarterial chemotherapy, combined treatment of cancer.