

Г.В. Бондар, Ю.В. Думанський,
О.Ю. Попович, А.В. Сидюк, Ю.О. Попович,
М.Л. Тараненко

ККЛПЗ «Донецький обласний протипухлинний
центр»,

Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького

Гематологічна токсичність неoad'ювантної хіміопроменевої терапії раку шлунка

Hematological toxicity of neoadjuvant chemoradiation therapy for gastric cancer

Summary: It is shown that the developed by the authors and applied in proactive method of neoadjuvant chemoradiation therapy allowing improvement of long-term results in patient with gastric cancer did not produce a marked toxic effect on the patients and did not increase the frequency of post-radiation complications.

Key words: gastric cancer, neoadjuvant chemoradiation therapy, hematological toxicity.

Резюме. Цель работы — улучшить отдаленные результаты лечения больных раком желудка путем разработки и применения способа неoad'ювантної химиолучевой терапии. Разработанный способ неoad'ювантної лечения рака желудка не оказывает выраженного токсического эффекта на больных и не увеличивает частоту послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: рак желудка, неoad'ювантная химиолучевая терапия, гематологическая токсичность.

Ключові слова: рак шлунка, неoad'ювантна хіміопроменева терапія, гематологічна токсичність.

Рак шлунка залишається одним із найпоширеніших пухлинних захворювань і посідає друге місце у структурі онкозахворюваності населення України та Європи в цілому. Частка хворих на поширений рак шлунка Т3-Т4 у європейських країнах досягає 50–60%, в Україні — наближається до 80% [1–3].

На фоні реальної виліковності ранніх стадій раку шлунка результати лікування основної маси хворих, яку складають пацієнти з Т3-Т4, треба визнати незадовільними [1, 4].

Оскільки суттєве поліпшення діагностики раку шлунка в Україні у найближчій перспективі мало ймовірно, актуальним залишається завдання покращення безпосередніх та віддалених результатів лікування хворих саме на розповсюджені пухлинні процеси [4–6].

У тих випадках, коли оперативне втручання в радикальному обсязі зробити не вдається, тривалість життя хворих обмежена кількома місяцями. Великі клінічні дослідження показали, що у структурі причин летальності від раку шлунка на частку локорегіонарного рецидиву припадає 32–35%, перитонеальної дисемінації — 43–44%, гематогенних метастазів — 34–54% [1, 2, 7].

Як відомо, токсичний вплив на гемопоєз є найчастішим побічним ефектом хімотерапії та променевої терапії. Уражуючи, в основному, проліферуючі клітини кісткового мозку, і значно рідше — клітини, які перебувають у спокої, протипухлинні препарати здатні спричинити пригнічення будь-якого паростка кровотворення. Однак найчастіше відзначається зниження рівнів показників грануло- і тромбоцитарного паростків; еритроцитарний паросток менше піддається токсичній дії. Генез розвитку анемії неоднаковий — від прямої пригнічуючої дії до гемолізу [5, 9, 10].

З огляду на це очевидна актуальність розробки ефективних неoad'ювантних методів впливу на пухлину, які не справляють вираженого токсичного ефекту на хворих і не збільшують частоти післяопераційних ускладнень.

У Донецькому обласному протипухлинному центрі розроблений і впроваджений метод неoad'ювантної лікування раку шлунка, який включає проведення курсу променевої терапії (ПТ) (РОД 5 Гр, СОД 25 Гр) з курсом ендолімфатичної хімотерапії (5-фторурацил 1,0 г/д., протягом 5 днів), з наступним оперативним лікуванням (через 24–72 години після закінчення хіміопроменевої терапії).

Для вивчення гематологічної токсичності перед та після закінчення неoad'ювантної лікування робили клінічний аналіз крові.

При проведенні неoad'ювантної хіміопроменевої терапії переслідували такі цілі: досягнення регресії як первинної пухлини, так і її метастатичних вогнищ, і збільшення пропорції радикальних (R0) резекцій як основного фактора, що визначає ефективність лікування; елімінація органних мікротастазів і циркулюючих у крові й лімфі ракових комплексів; зниження біологічного потенціалу пухлинних клітин, зменшення їх здатності до адгезії й росту при інтраопераційній дисемінації; зменшення кількості рецидивів, метастазів і збільшення виживаності.

Заданою методикою було проліковано 52 хворих.

Кількість чоловіків і жінок склала $59,6 \pm 4,9\%$ і $40,4 \pm 4,9\%$ відповідно (таблиця 1), середній вік хворих — $63,4 \pm 2,3$ року.

У $83,8 \pm 3,4\%$ випадків пухлина проростала серозну оболонку шлунка та (або) прилеглі органи і тканини (таблиця 2). У $59,6 \pm 2,6\%$ випадків виявлено метастази в регіонарні лімфатичні вузли (таблиця 3).

Таблиця 1

Розподіл хворих за віком

Вік, років	Жінки		Чоловіки		Разом	
	абс.	% (M ± m)	абс.	% (M ± m)	абс.	% (M ± m)
30–39	1	3,0 ± 1,7	–	–	1	3,0 ± 1,7
40–49	2	5,1 ± 2,2	6	9,1 ± 2,9	8	14,1 ± 3,5
50–59	6	10,1 ± 3,0	9	17,2 ± 3,8	15	27,3 ± 4,5
60–69	8	16,2 ± 3,7	12	25,3 ± 4,4	20	41,4 ± 4,9
Старше 70	3	6,1 ± 2,4	5	8,1 ± 2,7	8	14,1 ± 3,5
Разом	20	40,4 ± 4,9	32	59,6 ± 4,9	52	100

Таблиця 2

Розподіл хворих за критерієм T

T	Жінки		Чоловіки		Разом	
	абс.	% (M ± m)	абс.	% (M ± m)	абс.	% (M ± m)
1	1	3,0 ± 1,7	2	3,0 ± 1,7	3	6,1 ± 2,4
2	2	4,0 ± 1,9	5	7,1 ± 2,6	7	11,1 ± 3,2
3	15	28,3 ± 4,5	19	41,4 ± 4,9	34	69,7 ± 4,6
4	2	5,1 ± 2,2	6	8,1 ± 2,7	8	13,1 ± 3,4
Разом	20	—	32	—	52	100

Таблиця 3

Розподіл хворих за критерієм N

N	Жінки		Чоловіки		Разом	
	абс.	% (M ± m)	абс.	% (M ± m)	абс.	% (M ± m)
0	8	16,2 ± 3,7	12	24,2 ± 4,3	20	40,4 ± 4,9
1	6	11,1 ± 3,2	8	12,1 ± 3,3	14	23,2 ± 4,2
2	6	13,1 ± 3,4	12	23,2 ± 4,2	18	36,4 ± 4,8
Разом	20	40,4 ± 4,9	32	59,6 ± 4,9	52	100

Таблиця 4

Характеристика гематологічної токсичності після проведення неоад'ювантної хіміопроменевої терапії

Показник	Ступінь прояву	Дослідна група, абс. (M ± m %)
Лейкоцити	0	34 (65,3 ± 8,3)
	1	10 (19,2 ± 8,2)
	2	8 (15,5 ± 6,9)
	3	—
	4	—
Тромбоцити	0	34 (65,3 ± 8,3)
	1	18 (34,7 ± 7,3)
	2	—
	3	—
Гемоглобін	0	26 (50,0 ± 4,0)
	1	20 (38,4 ± 8,0)
	2	6 (11,6 ± 7,6)
Гранулоцити	0	18 (34,6 ± 2,9)
	1	20 (38,4 ± 4,0)
	2	14 (27,0 ± 8,3)
	3	—
Лімфоцити	0	32 (61,5 ± 7,9)
	1	10 (19,2 ± 8,4)
	2	8 (15,3 ± 4,9)
	3	2 (4,0 ± 5,5)
Еритроцити	0	34 (65,3 ± 4,9)
	1	12 (23,0 ± 5,6)
	2	6 (11,7 ± 6,5)
	3	—

Таблиця 5

Вживаність хворих, яким виконано радикальні оперативні втручання

Тривалість життя, років	ЕХТ + ПТ + Операція
	% (M ± m)
1	82,9 ± 2,1
2	70,1 ± 1,2
3	63,4 ± 2,1
4	53,4 ± 2,1
5	46,0 ± 3,2
Середня тривалість життя	3,58 ± 0,69

Найчастіше у шлунку мало місце тотальне—29% і субтотальне—37% ураження.

У 38 з 52 хворих виконані радикальні оперативні втручання в обсязі гастректомії і субтотальної дистальної резекції шлунка. Таким чином, резектабельність склала 73,07 ± 4,10%.

Відомо, що найчастіше токсичні наслідки хіміотерапії та ПТ полягають у гематологічній токсичності. У дослідження ввійшли пацієнти без відхилень у клінічних аналізах крові, тому наводимо характеристику гематологічної токсичності після проведення неоад'ювантної хіміопроменевої терапії (таблиця 4).

Дослідження не виявило значних відхилень кількісних характеристик клітин крові після проведеного лікування.

У післяопераційному періоді ускладнення спостерігалися в 2 хворих (в 1 — пневмонія, 1 — панкреатит), які після проведеного консервативного лікування було купіровано.

При вивченні віддалених результатів радикального лікування хворих отримано такі результати (таблиця 5). Середня тривалість життя склала 3,58 ± 0,69 року, 5-річна виживаність—46,0 ± 3,2%.

Таким чином, розроблена методика неоад'ювантного хіміопроменевого лікування хворих на рак шлунка не збільшує частоти післяопераційних ускладнень, що доводить безпеку її застосування в передопераційному періоді,

й поліпшує віддалені результати лікування даної категорії пацієнтів.

Література

1. *Вибрані лекції з клінічної онкології / Під заг. ред. акад. АМНУ Г.В. Бондаря і проф. С.В. Антипової.* – Луганськ, 2008. – 580 с.
2. *Гарин А.М., Базин И.С. Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей.* – М.: КМК, 2006. – 266 с.
3. *Энциклопедия клинической онкологии. Рук-во для практ. врачей / Давыдов М.И., Вышковский Г.Л. и др.* – М.: РЛС, 2005. – 1536 с.
4. *Lochhead P., El Omar E.M. // Brit. Med. Bull.* – 2008. – Vol. 85. – P. 87–100.
5. *Рак в Україні 2008–2009: Бюлетень нац. канцер-реєстру України.* – К., 2010. – № 11.
6. *Roth A.D., Allal A.S., Brundler M. et al. // Ann. Oncol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 110–115.
7. *Ajani J.A., Mansfield P.F., Jankan N. et al. // J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 2774–2780.
8. *Боженко В.К. Многопараметрический анализ лабораторных показателей крови для получения диагностической информации в экспериментальной и клинической онкологии: Автореф. дис. ... д.м.н.* – М., 2004.
9. *Ганцев Ш.Х., Жбанкова Т.И., Сакаева Д.Д. Прогнозирование осложненной лекарственной терапии опухолей // Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей.* – М.: ОНЦ им.Н.Н. Блохина РАМН, 1998. – С. 123.
10. *Горбунова В.А., Бесова Н.С., Бредер В.В., Орел Н.Ф. Лекарственное лечение рака желудка и колоректального рака.* – М.: Литтерра, 2006.

Г.В. Бондар, Н.Г. Семикоз, В.Х. Башеев,
О.В. Борота, М.В. Бондаренко,
О.Ю. Кияшко

Комунальний клінічний
лікувально-профілактичний заклад
«Донецький обласний протипухлинний центр»

Променева терапія резектабельного раку прямої кишки

Radiation therapy for operable rectal cancer

Summary. The authors present a review of the literature on modern tendencies of radiation therapy application to treatment of operable rectal cancer. Many randomized control studies compared the efficacy of combination of radiation therapy (pre-operative or post-operative) and surgery versus surgery only demonstrating various results. Meta-analysis of the data on efficacy of combination of radiation therapy and standard surgery revealed 22 randomized control studies (14 with pre-operative radiation therapy and 8 with post-operative radiation therapy) with total number of 8507 patients (Colorectal Cancer Collaborative Group, 2000). The use of combination treatment reduced the number of isolated loco-regional relapses both with pre-operative (22.5 – 12.5 %; $p < 0.00001$) and post-operative radiation therapy (25.8 – 16.7 %; $p = 0.00001$). The influence on total survival was not significant (62 % vs. 63 %; $p = 0.06$).

Key words: operable rectal cancer, radiation therapy.

Резюме. Представлен обзор литературы по современным тенденциям применения лучевой терапии (ЛТ) в лечении резектабельного рака прямой кишки. Во многих рандомизированных контролируемых исследованиях сравнивалась эффективность добавления ЛТ (пред- или послеоперацион-

ной) к операции и хирургического лечения в чистом виде, при этом демонстрировались различные результаты. В проведенном мета-анализе данных по эффективности добавления ЛТ к стандартному хирургическому вмешательству было выявлено 22 рандомизированных контролируемых исследования (14 с предоперационной ЛТ и 8 с послеоперационной) с общим количеством 8 507 пациентов (Colorectal Cancer Collaborative Group, 2000). Использование комбинированного лечения привело к сокращению частоты развития изолированных локорегионарных рецидивов с применением пред- (от 22,5 до 12,5 %; $p < 0,00001$) и послеоперационной ЛТ (от 25,8 до 16,7 %; $p = 0,00001$). Влияние на общую выживаемость было несущественным (62 против 63 %; $p = 0,06$).

Ключевые слова: резектабельный рак прямой кишки, лучевая терапия.

Ключові слова: резектабельний рак прямої кишки, променева терапія.

Хірургічний метод лікування раку прямої кишки (РПК) є стандартом у терапії даного захворювання. Хоча відбулися позитивні зміни, пов'язані з оптимізацією показань до органозберігальних операцій, впровадженням методики тотальної мезоректумектомії (ТМЕ) [1], визначення онкологічно обґрунтованого рівня латерального і дистального краю резекції [2–4] дозволило лише знизити до 10–13% частоту локорегионарних рецидивів і незначно збільшити величини показників 5-річного безрецидивного виживання [5–7]. Впровадження методики ТМЕ послужило приводом до того, щоб поставити під сумнів доцільність застосування передопераційної променевої терапії (ПТ) при резектабельному РПК. На думку ряду британських хірургів, застосування ПТ у більшості випадків недоцільне і має бути обмежене лише місцево-поширеними пухлинами [8]. Ця точка зору найбільш характерна для хірургів і частіше панує у тих клініках і центрах, де відсутні умови для сучасної ПТ. На думку ж інших фахівців, ПТ варто застосовувати більш широко, зокрема й при резектабельних РПК. Така точка зору характерна для онкологів, променевих терапевтів і хірургів, які працюють у клініках, оснащених обладнанням для ПТ [9].

Передопераційна ПТ зазвичай проводиться або зі стандартним фракціонуванням, або коротким курсом 5×5 Гр. При стандартному фракціонуванні використовуються сумарні дози 45–50 Гр у 25 щоденних фракціях протягом 5 тижнів. Операція проводиться через 4–8 тижнів після закінчення курсу ПТ.

При короткому курсі передопераційної ПТ доставляється мала доза — 25 Гр, але за короткий строк — 5 щоденних фракцій протягом тижня. Операція проводиться наступного за цим тижня.

У СРСР 1990 року були опубліковані результати спільного рандомізованого дослідження комбінованого і комплексного лікування РПК шляхом використання ПТ великими фракціями РОД — 5 Гр, СОД — 25 Гр у передопераційному періоді. У проведенні даного дослідження взяли участь ВОНЦ АМН СРСР, Донецький обласний протипухлинний центр, Молдавський науково-дослідний інститут онкології і радіології. У хворих, які підлягали тільки хірургічному лікуванню (197 осіб), рецидиви раку в різний термін спостереження були діагностовані у $19,8 \pm 2,8$, а метастази — $8,1 \pm 1,9\%$ випадків. У пацієнтів, яким було проведено комбіноване лікування (238 осіб) з використанням концентрованого великофракційного передопераційного опромінення, рецидиви виявлено в $9,6 \pm 1,9$, а метастази — $8,4 \pm 1,8\%$. Таким чином, застосування передопераційного великофракційного концентрованого опромінення дозволяє вірогідно ($T = 2,7$) знизити у 2 рази частоту рецидивування пухлин порівняно з проведенням лише