

*В.Л. Ганул
С.И. Киркилевский
П.С. Крахмалев*

*Институт онкологии
АМН Украины, Киев, Украина*

ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА

Ключевые слова: рак пищевода, комбинированное лечение, лучевая терапия, сульфат меди.

Резюме. Представлены результаты использования оригинальных методик в комбинированном лечении больных раком пищевода. Проводили предоперационное облучение не только области опухоли, но и регионарного лимфатического аппарата пищевода, а также применяли радиосенсибилизатор – сульфат меди. Применение сульфата меди позволило получить положительный объективный эффект (сумма полной и частичной регрессии опухоли) в 73,8% случаев, что более чем в 2 раза больше, чем при проведении только лучевой терапии как обычным (27,6%), так и расширенным (29,2%) полем. Пятилетняя выживаемость после комбинированного лечения с предоперационным облучением расширенным полем составила 35,8%, после комбинированного лечения с предоперационным облучением области опухоли – 24,4%, а после проведения только хирургического лечения – 12,1%. Разработанные методики по эффективности являются альтернативой широко применяемым в настоящее время предоперационной радиохимиотерапии и расширенной лимфодиссекции. Преимуществами данных методик являются значительная простота и дешевизна лечения, а также отсутствие тяжелых, подчас летальных осложнений.

ВСТУПЛЕНИЕ

Рак пищевода (РП) – одна из самых трудных проблем современной клинической онкологии. В масштабах всего мира игнорировать эту грозную патологию невозможно. В 2000 г. на планете РП заболели 0,4 млн человек, что составило 6,81 на 100 тыс. населения. В том же году от РП умерли 0,3 млн больных – эта цифра не нуждается в комментариях. РП – болезнь развивающихся стран. В 2000 г. в развивающихся странах число заболевших составило 341 тыс. человек, а в экономически развитых – 71 тыс. В Украине, как и в большинстве европейских стран, отмечен умеренный уровень заболеваемости РП: в 2000 г. заболевание диагностировано у 2404 жителей, что составило 4,76 на 100 тыс. населения.

РП характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом. Отрицательными факторами являются раннее лимфогенное метастазирование (даже при стадии T1–2) и значительное количество местно-распространенных опухолей к моменту установления диагноза.

После установления диагноза РП необходимо выбрать метод лечения, назначить радикальную или консервативную терапию. Решение зависит, с одной стороны, от стадии заболевания и общефизического статуса больного. Кроме высокого уровня запущенности на момент установления диагноза, неблагоприятно то, что наиболее высокий уровень заболеваемости РП отмечают среди лиц в возрасте старше 50 лет. Наличие сопутствующих заболеваний, иногда достаточно серьезных и даже не уступающих по тяжести раку, может

быть существенным сдерживающим фактором при выборе агрессивных лечебных методик. С другой стороны, решение проблемы лежит в медико-идеологической или медико-квалификационной плоскости. Критерии установления показаний к радикальному или консервативному лечению при РП в масштабе всего мира достаточно многочисленны. Мнения специалистов относительно целесообразности выполнения хирургических вмешательств неоднозначны: одни отрицают их необходимость при любой стадии заболевания, другие считают рациональным применение суперкомбинированных операций при распространенном раке. Не существует единства взглядов относительно видов и способов радикального лечения. Достаточно давно комбинированное лечение, включающее не только оперативное вмешательство, но и другие виды специального лечения (лучевая терапия, химиотерапия), признано при РП более эффективным. Сегодня предпринимаются попытки увеличить резектабельность путем использования массивной предоперационной радиохимиотерапии (РХТ). Улучшение отдаленных результатов многие видят в выполнении расширенных лимфодиссекций.

К концу 80-х годов установлено, что химиотерапия (ХТ), малоэффективная при РП сама по себе, при комбинации с лучевой терапией (ЛТ) оказывает выраженное радиосенсибилизирующее действие. С конца 80-х – начала 90-х гг. термин «radiochemotherapy» появляется в большинстве работ зарубежных авторов. Сегодня, когда завершены многочисленные рандомизирован-

ные исследования III стадии, данные литературы позволяют провести анализ ее результативности. В 1998 г. J.F. Bosset и соавторы [1] посчитали возможным заявить, что «дополнительная радиохимиотерапия полностью изменила лечение рака пищевода». Они подытожили результаты многих исследователей и пришли к выводу, что доказаны выполнимость, эффективность и возможность с помощью нового метода улучшить выживаемость. По их мнению, предоперационная (неoadьювантная) радиохимиотерапия (НРХТ) способствует продлению жизни больных с аденокарциномой пищевода, удлинению безрецидивного периода при плоскоклеточном раке, а при местно-распространенном раке уже сейчас должна рассматриваться как стандартная методика. J.M. Kane 3rd et al. [2] подтверждают высокий местный эффект НРХТ, но считают, что только последующая операция обеспечивает удлинение жизни. Другие авторы [3] утверждают, что НРХТ повышает выживаемость только тех больных, у которых она обеспечивает полную регрессию опухоли, либо у пациентов с заболеванием I–II стадий [4]. Практически все исследователи единодушны в том, что это лечение показано при местно-распространенном раке, особенно при стадии T4, что, по-видимому, действительно подтверждает его выраженное местное действие. Хорошей демонстрацией служит работа N. Ando и соавторов [5], которым удалось больным с заведомо местно нерезектабельным раком (T4) перевести в категорию операбельных.

РХТ сопряжена с высоким уровнем тяжелых осложнений. K.S. Wilson, J.T. Lim [6] наблюдали у 62,5% больных осложнения III–IV степени токсичности, из-за которых ни один больной не закончил полностью планируемый комплекс лечения. По данным J.L. Raoul и соавторов [7], токсические эффекты III степени (лейкопения, тромбоцитопения, эпителиит) отмечены у 50% больных, IV степени – у 25%, 1 (3,1%) больной умер от сепсиса на фоне иммунодепрессии. По данным C.D. Wright, летальность от подобных осложнений составляет 5% [8], N. Aoyama и H. Koizumi еще выше – 10% [9]. Понятно, что высокий риск осложнений, неизбежно обусловленный разработанными протоколами агрессивного лечения, вызывает у некоторых исследователей сомнение в целесообразности их применения. Очевидно, следует согласиться с мнением U. Fink et al. [10], которые считают преждевременной окончательную оценку роли НРХТ. По мнению авторов, неoadьювантную терапию в настоящее время следует проводить только в крупных центрах и только в пределах программы клинических испытаний.

В последние годы в мире возрос интерес к тактике лечения больных с метастазами в регионарных лимфоузлах. Некоторые хирурги поставили перед собой задачу добиваться полного удаления всех лимфатических узлов, считая, что даже макроскопически неизменные лимфоузлы могут содержать опухолевые клетки. Сторонники широкой лимфодиссекции избрали наиболее оптимальной операцией эзофагэктомию с

применением 3 доступов: торакального, абдоминального и цервикального. Эти доступы, по их мнению, позволяют наиболее полно и методично удалить весь регионарный лимфатический аппарат пищевода, потенциально содержащий опухолевые клетки. По данным одних исследователей, эти мероприятия существенно улучшают прогноз [11], однако данные других авторов [12] этого не подтверждают. Расширенная лимфодиссекция сопряжена с повышением частоты послеоперационных осложнений – за счет повышенной кровопотери, длительной внутриплевральной лимфореей и экссудации. Одним из наиболее часто возникающих неблагоприятных последствий шейной лимфодиссекции является нарушение функций гортани и глотки из-за повреждения возвратных нервов: по данным T. Nishimaki и соавторов [13], – у 45,3% больных. Паралич возвратных нервов способствует повышению количества легочных осложнений и ухудшает отдаленные функциональные результаты, существенно снижая качество жизни больных. Исходя из этого, S. Law, J. Wong [14] не рекомендуют подобные операции и настаивают на поиске эффективных методов адьювантной или неoadьювантной терапии, способных улучшить результаты хирургического лечения менее травматичным способом.

Торакальная школа Института онкологии АМН Украины располагает опытом радикального лечения более 1100 больных РП. Применяемая нами лечебная тактика основана на двух принципах: максимальное расширение показаний к оперативному лечению и обязательное сочетание операции с ЛТ. Для повышения операбельности и резектабельности нами пересмотрены и расширены возрастные ограничения, разработаны билатеральный трансторакальный доступ и комбинированная резекция пищевода с резекцией грудной аорты. Большая работа проведена по созданию оптимальных способов комбинированного лечения. Мы последовательно совершенствовали методы неoadьювантного облучения. В 1969–1974 гг. получены предварительные результаты поиска. В 1975–1986 гг. использовали методику, включавшуюся в облучении области опухоли и в выполнении оперативного вмешательства через 2 нед. В 1987–1998 гг. применяли методику ЛТ расширенными полями с облучением не только опухоли, но и области регионарного метастазирования. С 1998 г. ЛТ мы дополняем радиосенсибилизатором – сульфатом меди. Две последние методики лечения мы рассматриваем как альтернативу РХТ и расширенной лимфодиссекции.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно методике ЛТ расширенным полем, в целях девитализации опухолевых клеток в собственной лимфатической системе пищевода на всем его протяжении, а также в периорганном параэзофагальном регионе метастазирования мы расширили зону облучения в направлении вверх с захватом всего грудного отдела пищевода. Таким образом, в зону облучения стали входить опухоль, проксимальные отделы пищевода и параэзофагальная клетчатка.

Распределение дозы было неодинаковым. На область опухоли подвели 30 Гр за 6 фракций, а на дополнительно облучаемую зону – только 20 Гр за 4 фракции. Дозовое ограничение было введено вынужденно, поскольку применение в начале исследования суммарной очаговой дозы (СОД) в 30 Гр вызывало выраженный лучевой эзофагит непораженных опухолю отделов пищевода. Оперативное вмешательство выполняли через 2 нед после облучения.

Использование сульфата меди в качестве радиосенсибилизатора обосновано нами ранее [15]. Методика лечения заключается в следующем. Сульфат меди назначают внутрь по 20 мг 3 раза в день после еды ежедневно одновременно с началом ЛТ и продолжают вплоть до операции.

Были внесены дальнейшие изменения в методику проведения предоперационной ЛТ. Мы еще более расширили зоны облучения, воздействуя на дистальные отделы пищевода ниже опухоли и область чревного ствола, руководствуясь тем, что при раке пищевода достаточно часто в лимфатических узлах этого региона (паракардиальные лимфоузлы, лимфоузлы вдоль левой желудочной артерии и лимфоузлы самого чревного ствола) возникают метастазы. Отныне проводим терапевтическое облучение всего пищевода и средостения в режиме секторного качания, а эпигастральной области – в статическом режиме широким полем (примерно 10 • 10 см). Разметку эпигастральной области производим во время ультразвукового исследования, ориентируясь на чревный ствол. Повышение суммарной лучевой нагрузки заставило нас изменить режим фракционирования дозы. Величину разовой дозы снизили до 2,5–3 Гр. ЛТ проводим по-прежнему ежедневно 5 раз в неделю до достижения СОД 30 Гр.

Были изменены и сроки выполнения оперативных вмешательств. При лечении с применением методики был отмечен выраженный местный эффект, максимально выраженный к концу 3–4-й недели после окончания облучения. Поэтому мы избрали дифференцированный подход к определению срока операции. При небольших и средних опухолях оперативные вмешательства выполняли через 2–3 нед, при изначально больших опухолях – через 3–4 нед и более, а в некоторых случаях, при поражении особо больших размеров, вероятность резекции которых минимальна, – после проведения второго аналогичного курса облучения.

Согласно методике 1975–1986 гг. (ЛТ только на область опухоли) комбинированное лечение было проведено 333 больным с плоскоклеточным РП. Женщин было 23 (6,9%), мужчин – 310 (93,1%). Средний возраст больных составил 52,7 года. Рак верхней части грудного отдела пищевода диагностирован у 1 (0,3%), средней части – у 218 (65,5%), нижней – у 114 (34,2%) больных. В соответствии с методикой 1987–1998 гг. (ЛТ расширенным полем) лечение проведено 236 больным. Женщин было 4 (1,7%), мужчин – 232 (98,3%). В среднем возраст больных составил 53,9 года. Рак верхней трети пищевода диагностирован у 7 (3%), сред-

ней трети – у 156 (66,1%), нижней трети – у 73 (30,9%) больных. Методику предоперационной радиотерапии с применением сульфата меди мы начали применять с середины 1998 г. За это время радикальное лечение проведено 63 больным. Распределение больных всех групп по стадиям TNM представлено в табл. 1.

Таблица 1

Стадия	ЛТ на опухоль		ЛТ расширенным полем		ЛТ с сульфатом меди	
	Число больных	%	Число больных	%	Число больных	%
T1N0M0	4	1,20	0	0,00	1	1,59
T1N1M0	1	0,30	0	0,00	0	0,00
T2N0M0	27	8,11	20	8,47	7	11,11
T2N1M0	7	2,10	7	2,97	2	3,17
T3N0M0	108	32,44	73	30,93	19	30,16
T3N1M0	144	43,24	91	38,56	26	41,27
T3N0M1	1	0,30	0	0,00	0	0,00
T3N1M1	8	2,40	7	2,97	1	1,59
T4N0M0	13	3,90	12	5,08	3	4,76
T4N1M0	18	5,41	26	11,02	4	6,35
T4N0M1	2	0,60	0	0,00	0	0,00
Всего	333	100,00	236	100,00	63	100,00

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Расширение зоны облучения, а также использование сульфата меди не сопровождалось ухудшением переносимости лечения – существенных побочных эффектов и осложнений не наблюдали. В ходе ЛТ у больных отмечено некоторое ухудшение гематологических показателей. При использовании первой методики лейкопения 1-й степени выявлена в 17,7% случаев (59 больных), а 2-й степени – только в 4,2% (14 пациентов); второй методики – соответственно в 20,3% (48 больных) и в 7,2% (17 больных); третьей методики – в 25,4% (16 больных) и в 7,9% случаев (5 больных) соответственно.

Непосредственные результаты ЛТ представлены в табл. 2. При применении сульфата меди положительный объективный эффект (сумма полной и частичной регрессии опухоли) составил 73,8%, что более чем в 2 раза больше, чем при проведении только ЛТ как обычным (27,6%), так и расширенным полем (29,2%).

В табл. 3 представлены отдаленные результаты лечения согласно двум первым методикам комбинированного лечения, а также – для сравнения – только хирургического лечения. Согласно данным табл. 3 5-летняя выживаемость после только хирургического лечения составила 12,1%, после комбинированного лечения с предоперационным облучением на область опухоли – 24,4%, а после комбинированного лечения с предоперационным облучением расширенным по-

Таблица 2

Степень регрессии	ЛТ на опухоль		ЛТ расширенным полем		ЛТ с сульфатом меди	
	Число больных	%	Число больных	%	Число больных	%
Полная	6	1,8	3	1,3	1	1,6
Частичная	86	25,8	66	28,0	48	76,2
Стабилизация	241	72,4	167	70,7	14	22,2
Прогрессирование	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Всего	333	100,0	236	100,0	63	100,0

Таблица 3
Выживаемость больных (%) после разных видов комбинированного и после только хирургического лечения

Временные интервалы	Комбинированное лечение		Только хирургическое лечение
	ЛТ на область опухоли	ЛТ расширенным полем	
1-летний	67,46 ± 3,09	63,98 ± 5,35	68,63 ± 6,50
2-летний	41,55 ± 3,28	39,60 ± 5,83	45,04 ± 7,17
3-летний	33,15 ± 3,16	35,83 ± 5,85	32,53 ± 7,03
4-летний	26,90 ± 3,00	35,83 ± 5,85	21,21 ± 6,47
5-летний	24,41 ± 2,92	35,83 ± 5,85*	12,12 ± 5,42*

* Различия достоверны.

лем – 35,8%. Статистически достоверными являются различия между 5-летней выживаемостью при только хирургическом лечении и при комбинированном лечении по методике расширения полей облучения.

На момент написания статьи в группе больных, которым проводили ЛТ с сульфатом меди, 1-летняя выживаемость составила 85,2%. Это выше, чем при всех вышеописанных методиках.

Таким образом, сегодня усилия, направленные на улучшение результатов радикального лечения больных РП, сводятся к усилению воздействия непосредственно на опухоль (НРХТ) и к стремлению к полному удалению не только опухоли, но и всего регионарного лимфатического аппарата. Следует отметить, что при обоих методах лечения высока частота различных осложнений. Говорить о существенном улучшении результатов при использовании этих видов лечения пока преждевременно. Разработанные нами методики являются альтернативными по отношению к этим подходам. Использование в качестве радиосенсибилизатора сульфата меди, а не высокотоксичных цитостатических препаратов, расширение облучаемой зоны на область регионарных лимфатических узлов вместо расширенной лимфодиссекции позволяют получить сопоставимые результаты. При этом удается избежать развития целого ряда тяжелых, подчас летальных, осложнений и значительно упростить и удешевить само лечение.

ВЫВОДЫ

1. Предоперационное облучение на область регионарных лимфоузлов способствует увеличению 5-летней выживаемости больных РП.

2. Применение сульфата меди улучшает непосредственные результаты ЛТ и способствует увеличению выживаемости больных.

3. Разработанные методики являются альтернативой по отношению к РХТ и расширенной лимфодиссекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bosset JF, Gignoux M, Manton G, et al. Combined radiochemotherapy in treatment of esophageal cancers. *Ann Chir* 1998; **52** (2): 185–91.

2. Kane 3rd JM, Shears LL, Ribeiro U, et al. Is esophagectomy following upfront chemoradiotherapy safe and necessary? *Arch Surg* 1997; **132** (5): 481–5.

3. Thomas CR Jr. Biology of esophageal cancer and the role of combined modality therapy. *Surg Clin North Am* 1997; **77** (5): 1139–67.

4. Stahl M. Preoperative radiochemotherapy in esophageal carcinoma. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1996; **85** (10): 303–6.

5. Ando N, Ozawa S, Kitagawa Y, et al. Salvage surgery for the T4 esophageal cancer following downstaging by neoadjuvant chemoradiotherapy. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1997; **98** (9): 767–72.

6. Wilson KS, Lim JT. Esophageal cancer (EC): preliminary report of primary chemotherapy (CT) + radiotherapy (RT) and surgery (S) for incomplete responders (Meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1996; **15**: A 523.

7. Raoul JL, Le Prise E, Meunier B, et al. Neoadjuvant chemotherapy and hyperfractionated radiotherapy with concurrent low-dose chemotherapy for squamous cell esophageal carcinoma (Meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1997; **16**: A 925.

8. Wright CD, Wain JC, Lynch TJ, et al. Induction therapy for esophageal cancer with paclitaxel and hyperfractionated radiotherapy: a phase I and II study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; **114** (5): 811–5.

9. Aoyama N, Koizumi H. Neoadjuvant chemotherapy and concurrent radiochemotherapy for advanced esophageal carcinoma potentially invading adjacent structures. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1997; **98** (9): 761–6.

10. Fink U, Stein HJ, Siewert JR. Multimodal therapy of tumors of the upper gastrointestinal tract. *Chirurg* 1998; **69** (4): 349–59.

11. Mori S. Results of surgical treatment for thoracic esophageal cancer with reference to a randomized controlled trial. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1997; **98** (8): 700–5.

12. Watanabe H. Necessity of cervical lymph node dissection by retrospective analysis of submucosal cancer in mid-thoracic esophagus. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1997; **98** (9): 733–6.

13. Nishimaki T, Suzuki T, Suzuki S, et al. Outcomes of extended radical esophagectomy for thoracic esophageal cancer. *J Am Coll Surg* 1998; **186** (3): 306–12.

14. Law S, Wong J. The roles of multimodality treatment and lymphadenectomy in the management of esophageal cancer. *Chin Med J* 1997; **110** (11): 819–25.

15. Киркилевский СИ. Возможные механизмы радиосенсибилизирующего действия меди при лучевой терапии злокачественных опухолей. *Укр журн мед техн технол* 1999; (2–3): 43–6.

METHODS TO IMPROVE THE EFFICACY OF TREATMENT OF PATIENTS WITH INTRATHORACIC PART OF THE ESOPHAGUS

V.L. Ganul, S.I. Kirkilevsky, P.S. Krakhmalev

Summary. The paper presents results of a trial of original methods in a combined treatment of patients with cancer of the esophagus, involving pre-surgery exposure to irradiation not only of the tumor site but also of the regional lymphatic system of the esophagus as well as application of cupric sulfate as a radio-sensitizing agent. The application of cupric sulfate improved the positive objective effect (complete plus partial regression of the tumor) in 73.8% of patients, which is twice as many as in case of exposure to irradiation of either regular (27.6%) or expanded (29.2%) field alone. The five-year survival rate after combined treatment with pre-surgery exposure to irradiation of the expanded field was 35.8%; after combined treatment with pre-surgery exposure to irradiation of the tumor site – 24.4%, and after surgery alone – 12.1%. In terms of efficacy, the newly developed methods are comparable with methods widely used currently such as pre-surgery radiochemotherapy and extended lymphodissection. The advantages of the new methods include: prevention of severe and lethal complications; considerable simplicity; and low cost.

Key Words: cancer of the esophagus, combined treatment, radiotherapy, cuprum sulphate.