

В.Л. Ганул

С.И. Киркилевский

И.И. Смолянка

Украинский НИИ онкологии
и радиологии МЗ Украины,
Киев, Украина

КОМБИНИРОВАННОЕ И КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО И ГРУДНОЙ ЧАСТИ ПИЩЕВОДА

Ключевые слова: рак легкого, рак пищевода, комбинированное лечение, хирургическое лечение, лучевая терапия, химиотерапия, магнитотерапия, сульфат меди.

Резюме. Проведена оценка результатов комбинированного и комплексного лечения больных раком легкого с использованием пред- и послеоперационной лучевой и химиотерапии, а также предоперационной магнито- радио- и магнитохимиотерапии. При I–II стадии заболевания комбинированное лечение преимуществ перед только хирургическим лечением не имело. При III стадии использование предоперационной магнитохимиотерапии увеличивает 5-летнюю выживаемость. Представлены результаты применения оригинальной методики предоперационной лучевой терапии с использованием сульфата меди у больных раком грудной части пищевода: по сравнению с традиционным облучением непосредственный объективный эффект повысился с 25,9 до 73,8%, а резектабельность — с 55,9 до 75,4%. Описаны методики разработанных билатерального трансторакального доступа к грудной части пищевода и комбинированной операции типа Льюиса с краевой резекцией аорты, которые позволяют расширить возможности хирургического лечения больных с местнораспространенным раком пищевода.

ВВЕДЕНИЕ

Статистические данные свидетельствуют о повышении смертности вследствие рака легкого [1], занимающего первое место в структуре онкологической заболеваемости мужского населения многих государств, в том числе Украины [2]. В экономически развитых странах заболеваемость раком пищевода составляет 4–7 на 100 тыс. населения, но в развивающихся странах, население которых составляет большую часть населения планеты, рак пищевода занимает четвертое место среди прочих злокачественных опухолей [3].

К сожалению, в последние десятилетия позитивных сдвигов в проблеме лечения больных как раком легкого, так и раком пищевода не произошло. К отягощающим обстоятельствам при обеих локализациях рака относятся раннее метастазирование даже при стадии T1–T2 [4, 5] и высокая степень запущенности процесса на момент установления диагноза [6, 7]. Поэтому хирургическое лечение, которое считается наиболее действенным, характеризуется малоутешительными отдаленными результатами [8, 9]. Это предопределило необходимость поиска методов комбинированного и комплексного воздействия для повышения выживаемости больных и увеличения резектабельности.

Интенсивно разрабатываются варианты сочетанного хирургического лечения больных раком легкого с лучевой и химиотерапией, однако единого мнения относительно эффективности предоперационной и послеоперационной терапии нет [1, 10].

При раке пищевода комбинированное лечение традиционно включает предоперационную луче-

вую терапию. Однако рандомизированные исследования последних лет убедительно показали, что при ее использовании нет существенных различий в резектабельности и 5-летней выживаемости по сравнению с только хирургическим лечением [11]. Сравнительно недавно было установлено, что химиотерапия, которая практически неэффективна при раке пищевода, в комбинации с лучевой терапией оказывает выраженное радиосенсибилизирующее действие. С начала 90-х годов термин «радиохимиотерапия» появляется в большинстве зарубежных работ, посвященных лечению больных раком пищевода, результаты которых позволяют утверждать, что предоперационная радиохимиотерапия существенно повышает резектабельность [12]. Вместе с тем, высокая токсичность лечения и проблематичность улучшения отдаленных результатов заставляют относиться к радиохимиотерапии с осторожностью [13].

Следует также отметить, что разработкам комбинированных хирургических вмешательств при местнораспространенном раке уделяется недостаточно внимания [14].

Учитывая все сказанное, мы сосредоточили наши усилия на разработке методик комбинированного и комплексного лечения, а также совершенствовании оперативных вмешательств с целью повышения резектабельности и увеличения продолжительности жизни больных.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рак легкого. Для больных раком легкого (основная группа) мы разработали и применили сле-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

дующие схемы лечения: предоперационная лучевая терапия и операция (ЛТ + О), предоперационная химиотерапия и операция (ХТ + О), предоперационная магниторадиотерапия и операция (МРТ + О), предоперационная магнитохимиотерапия и операция (МХТ + О), операция и послеоперационная лучевая терапия (О + ЛТ), операция и послеоперационная химиотерапия (О + ХТ). Контролем служили больные, которым провели только оперативное лечение (О).

Предоперационную лучевую терапию осуществляли на установке «РОКУС» по интенсивной методике в статическом режиме с двух встречных полей разовой дозой 5 Гр до суммарной дозы 20–25 Гр ежедневно. В зону облучения включали первичный очаг и региональные лимфатические коллекторы: бронхопульмональные, корня легкого, бифуркационные, трахеобронхиальные, паратрахеальные с обеих сторон до уровня яремной вырезки. Операцию выполняли через 1–2 сут, в отдельных случаях (для полной реализации эффекта радиотерапии) — через 2 нед.

Химиотерапию проводили по такой схеме — циклофосфамид 400 мг/м² + адриамицин 40 мг/м² или винкристин 1,4 мг/м², или везпид 100 мг/м² + цисплатин 40 мг/м² внутривенно. Через 5–7 дней выполняли хирургическую операцию.

Наличие радио- или химиорезистентных фракций опухолевых клеток обуславливает низкую эффективность лучевой и химиотерапии. Применение же гипертермии позволяет усилить реакцию опухоли на лучевую и химиотерапию [15]. Мы применили локальную магнитотерапию в магнитном поле высокой частоты [16]. Магнитотерапию проводили в течение 40–50 мин непосредственно перед облучением или вместе с химиотерапией.

Послеоперационную лучевую или химиотерапию назначали через 9–15 дней после радикального хирургического лечения при отсутствии послеоперационных осложнений. Облучение осуществляли на установке «РОКУС» в статическом режиме с двух встречных полей по методике мелкого и среднего фракционирования дозы по 2–3 Гр ежедневно до суммарной очаговой дозы 40 Гр. В зону облучения включали зоны регионарных лимфатических коллекторов: бронхопульмональные, корня легкого, бифуркационные, трахеобронхиальные, паратрахеальные с обеих сторон до уровня яремной вырезки.

Послеоперационную химиотерапию проводили по такой же схеме, как и при предоперационном лечении. Последующие курсы проводили с интервалом 1 мес.

Сведения о больных обеих групп представлены в табл. 1.

Рак пищевода. При лечении больных раком пищевода мы разработали методику предоперационной лучевой терапии с использованием сульфата меди, основываясь на данных литературы о

Таблица 1

Сведения о больных раком легкого в различных группах

Количество больных, распределенных по стадиям процесса и гистологическому типу опухоли	Вид лечения						
	ЛТ+О	ХТ+О	МРТ+О	МХТ+О	О+ЛТ	О+ХТ	О
Всего больных	151	45	44	62	35	129	382
Железистый	27	9	6	14	8	53	87
Гистологи- ческий тип							
Плоскоклеточный	95	32	29	42	24	14	248
Недифференцированный	29	4	9	6	3	62	47
Стадия							
I	47	21	17	24	4	21	129
процесса							
II	16	5	4	5	9	18	31
III	88	19	23	33	22	90	222

преимущественном накоплении атомов меди в тканях опухолей [17], а также об их мутагенном [18, 19] и цитостатическом [20] эффектах. Разработанная методика заключалась в следующем: лучевую терапию (телегамматерапия) проводили на установке «РОКУС» на область опухоли и на область регионарного метастазирования (средостение, область чревного ствола) ежедневно 5 раз в неделю при разовой дозе 2,5 Гр до суммарной очаговой дозы 30 Гр. Оперативное вмешательство выполняли через 2–3 нед после окончания лучевой терапии. Сульфат меди в дозе 20 мг назначали внутрь ежедневно 3 раза в день.

По этой методике лечение проведено 61 больному с плоскоклеточным раком грудной части пищевода. Мужчин было 59, женщин — 2. Средний возраст больных составил 58,7 года. Для сравнительной оценки результатов лечения мы проанализировали истории болезни 193 больных, которым в 1995–1997 гг. проводили предоперационную лучевую терапию без использования сульфата меди.

Для повышения резектабельности при местнораспространенном раке грудной части пищевода мы разработали методику комбинированного билатерального трансторакального доступа и комбинированной операции Льюиса с краевой резекцией грудной части аорты.

Опыт показывает, что при наличии в средней части пищевода опухоли очень больших размеров (50 × 60 мм и более) классическая односторонняя торакотомия не всегда дает удовлетворительный результат. Вследствие сложных топографоанатомических взаимоотношений грудной части пищевода с окружающими органами (бифуркация трахеи, бронхи, сердце, сосуды корней обоих легких, нисходящая аорта, позвоночник) только выяснение возможности выполнения радикальной резекции может оказаться задачей огромной технической сложности и повышенного риска. Несмотря на такие неблагоприятные предпосылки, при отсутствии истинного врастания в жизненно важные органы эти опухоли могут быть удалены посредством разработанного нами билатерального трансторакального доступа. Операцию начинают с торакотомии справа, в ходе которой производят планомерную мобилизацию правой полуокружности опухоли, а затем выполняют комбинирован-

ную левостороннюю тораколапаротомию, позволяющую под визуальным контролем закончить выделение левой полуокружности опухоли, а также подготовиться к восстановительному этапу операции — мобилизовать желудок для его транслокации в грудную клетку.

Анализ собственных данных показал, что основной причиной нерезектабельности (56%) при местнораспространенном раке пищевода является прорастание опухоли в аорту. Исходя из этого, мы разработали и применили оригинальную методику комбинированной операции Льюиса с краевой резекцией аорты, сущность которой заключается в следующем. Участок пищевода с опухолью освобождают от всех периорганых связей, за исключением зоны прорастания в аорту. После этого мобилизуют участок грудной части аорты в пределах врастания опухоли, а также несколько выше и ниже с перевязкой и пересечением 2–3 пар задних межреберных артерий. В результате комплекс «пищевод — опухоль — аорта» становится подвижным и доступным для резекции. На аорту выше и ниже врастания накладывают поперечно-аортальные зажимы, резецируют участок боковой стенки аорты с опухолью и накладывают на ее дефект однорядный непрерывный атравматический шов. Далее операцию выполняют по обычному плану.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Рак легкого. Мы провели анализ 2- и 5-летней выживаемости больных в зависимости от стадии заболевания и состояния регионарных лимфатических узлов. Полученные результаты представлены в табл. 2. Обращает на себя внимание факт, что предоперационные или послеоперационные воздействия на ранней (I–II) стадии (NO) заболевания существенно не изменили отдаленные результаты лечения. Наибольшая продолжительность жизни отмечена в группе больных с поздней стадией заболевания, которым проводили предоперационную магнитохимиотерапию: 2-летняя выживаемость при III стадии заболевания составила 71,2%, 5-летняя — 48,6%. Менее выраженным был эффект использования пред/послеоперационной радиотерапии либо

магниторадиотерапии (2-летняя выживаемость от 40,5 до 46,8%, 5-летняя — от 15,6 до 23,6%). Наихудшие результаты отмечены при использовании пред- и послеоперационной химиотерапии. Они практически не отличаются от таковых при только оперативном лечении (2-летняя выживаемость — около 25%, 5-летняя — 10%).

Рак пищевода. При проведении предоперационной лучевой терапии с сульфатом меди лейкопения I стадии диагностирована у 23% больных, II стадии — у 14% больных основной группы, в контрольной группе — у 23 и 6% больных соответственно. Статистически достоверных различий между группами не отмечено. Эти изменения характерны для терапевтического облучения, применение же сульфата меди не увеличивало его гематологическую токсичность.

На рис. 1 представлены непосредственные результаты лечения. При использовании сульфата меди у одной больной (1,6%) наблюдали полную регрессию опухоли, доказанную морфологически.

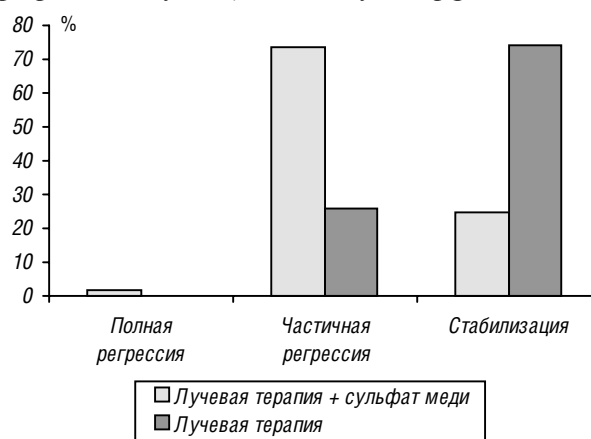


Рис. 1. Степень регрессии опухоли при предоперационной лучевой терапии больных раком пищевода. Положительный объективный эффект (сумма полной и частичной регрессии опухоли) у больных в основной группе отмечали почти в 3 раза чаще, чем в контрольной (73,8 и 25,9% соответственно, различия достоверны). Частота стабилизации процесса при использовании сульфата меди была почти в 3 раза меньше (24,6 и 74,1% соответственно).

Радикальные операции были выполнены у 46 из 61 больного. Резектабельность составила 75%, в то время как в контрольной группе — 56% (различия достоверны). Послеоперационная летальность в основной группе составила 8,7%, в контрольной группе — 10,6%. С июня 1998 г. по настоящее время из числа радикально леченых больных признаки прогрессирования заболевания отмечены у 7 пациентов (16,3%), медиана срока развития рецидива болезни — 4 мес.

Оперативные вмешательства с использованием билатерального трансторакального доступа выполнены 6 мужчинам в возрасте от 39 лет до 61 года. У всех больных был диагностирован плоскоклеточный рак средней части пищевода. Макроскопические размеры опухолей составляли от

Таблица 2
Выживаемость (%) больных раком легкого в зависимости от вида лечения

Вид лечения	Стадии I-II	Стадия III	NO	N1-2
ЛТ + 0	67,66 ± 5,95*	43,93 ± 5,52	68,92 ± 4,98	32,12 ± 6,26
	43,52 ± 6,46	23,56 ± 4,88	41,19 ± 5,48	18,71 ± 5,3
ХТ + 0	77,27 ± 8,93	26,47 ± 11,15	76,28 ± 9,27	32,35 ± 11,76
	23,29 ± 11,76	9,93 ± 8,66	20,14 ± 10,85	19,41 ± 10,0
МРТ + 0	67,52 ± 10,93	40,46 ± 10,99	61,63 ± 9,53	37,24 ± 13,86
	48,74 ± 12,21	22,13 ± 10,1	44,0 ± 10,15	13,97 ± 11,86
МХТ + 0	84,52 ± 7,14	71,23 ± 8,66	82,41 ± 6,54	69,2 ± 10,54
	51,51 ± 10,55	48,59 ± 10,53	53,09 ± 9,01	43,93 ± 13,49
0 + ЛТ	80,21 ± 12,79	46,76 ± 12,68	65,63 ± 14,02	59,55 ± 14,88
	32,08 ± 18,3	15,59 ± 9,94	29,17 ± 15,86	11,91 ± 11,06
0 + ХТ	62,32 ± 7,98	24,84 ± 4,81	53,02 ± 7,72	28,19 ± 5,19
	41,34 ± 8,36	11,7 ± 3,65	34,46 ± 7,56	13,95 ± 4,09
0	78,16 ± 3,37	27,84 ± 3,39	59,68 ± 3,35	32,71 ± 4,46
	56,61 ± 4,3	10,61 ± 2,62	38,1 ± 3,56	18,24 ± 3,93

* В числителе — 2-летняя выживаемость, в знаменателе — 5-летняя.

60 × 30 до 80 × 50 мм. В послеоперационный период у 1 пациента развилось ограниченное нагноение правосторонней торакотомной раны. Все больные были выписаны из стационара в обычные сроки в удовлетворительном состоянии.

Комбинированная операция Льюиса с краевой резекцией аорты выполнена 6 больным в возрасте от 51 года до 57 лет с плоскоклеточным раком средней трети пищевода. У всех больных было врастание опухоли в начальном сегменте нисходящего отдела грудной части аорты. Размеры участков врастания варьировали от 8 × 5 до 50 × 15 мм. В ходе выполнения операции осложнений не наблюдали. В послеоперационный период 1 больной умер вследствие несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза.

Таким образом, при раке легкого использование пред- и послеоперационных воздействий у больных с I–II стадией заболевания не имело преимуществ перед только хирургическим лечением. При III стадии дополнение хирургического лечения лучевой терапией привело к увеличению выживаемости в 1,5–2 раза, причем последовательность проведения облучения и операции, а также совместное применение магнитотерапии значения не имело. При лечении больных с III стадией заболевания получены наилучшие результаты при использовании предоперационной магнитохимиотерапии: по сравнению с контролем 2-летняя выживаемость возросла более чем в 3 раза, а 5-летняя — почти в 5 раз. Химиотерапия без магнитотерапии, проведенная как в пред-, так и в послеоперационный период, оказалась неэффективной.

Мы достигли определенных успехов в повышении резектабельности при лечении больных раком пищевода. Разработанная методика предоперационной лучевой терапии с сульфатом меди позволила существенно усилить повреждение опухоли. Частота объективно регистрируемого эффекта возросла с 25,9 до 73,8%, уровень резектабельности — с 55,9 до 75,4%. На рис. 2 приведе-

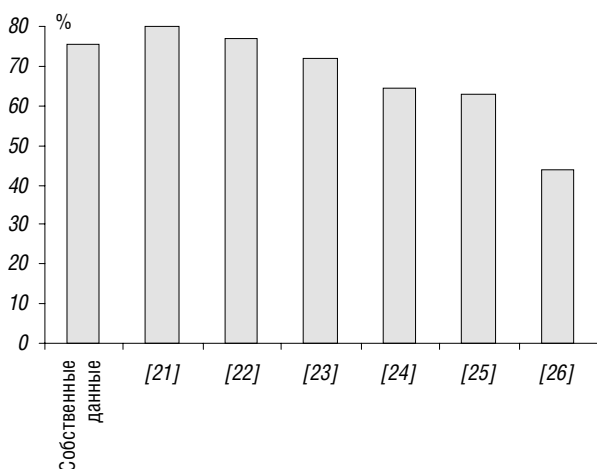


Рис. 2. Частота положительного объективно регистрируемого эффекта при лучевой терапии больных раком пищевода с использованием сульфата меди (собственные данные) и при радиохимиотерапии (данные литературы)

но сравнение наших результатов и данных литературы о применении радиохимиотерапии при раке пищевода. Если учесть, что при этих методах использовали суммарные очаговые дозы облучения 60 Гр и высокотоксичные схемы химиотерапии, подчас приводящие к летальным исходам еще до операции, то преимущества разработанной методики становятся очевидными. Усовершенствование техники хирургических вмешательств путем разработки билатерального трансторакального доступа и комбинированной операции типа Льюиса с краевой резекцией аорты позволяет увеличить число пациентов, которым показано радикальное лечение.

ВЫВОДЫ

1. При лечении больных раком легкого I и II стадий применение дополнительных методов воздействий (лучевая, химиотерапия) не имеет существенных преимуществ перед только хирургическим лечением. При III стадии заболевания использование пред- или послеоперационной лучевой терапии увеличивает 2- и 5-летнюю выживаемость в 1,5–2 раза; предоперационная магнитохимиотерапия повышает 2-летнюю выживаемость более чем в 3 раза, 5-летнюю — почти в 5 раз.

2. При раке пищевода методика предоперационной лучевой терапии с использованием сульфата меди позволяет повысить непосредственный объективный эффект лечения с 25,9 до 73,8%, а резектабельность — с 55,9 до 75,4%.

3. Разработанные методики билатерального трансторакального доступа и комбинированной операции типа Льюиса с краевой резекцией аорты расширяют возможности хирургического лечения больных с местнораспространенным раком пищевода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов МИ, Полоцкий БЕ. Рак легкого. Москва: Радикс, 1994. 210 с.
2. Федоренко ЗП, Мищенко АН, Гулак ЛЮ. Розповсюдженість злоякісних новоутворень в популяції України в 1991–1996 рр. Київ, 1997. 111 с.
3. Hennessy TP. Cancer of the oesophagus. Postgrad Med J 1996; 72: 458–63.
4. Elias A, Skarin A, Leong T. Neoadjuvant therapy for surgically staged IIIA N2 non small cell lung cancer. Lung Cancer 1997; 17: 146–61.
5. Ohno S, Kabashima A, Tomoda M, et al. Significance of routine annual esophagram for early detection of carcinoma of the esophagus. Hepatogastroenterology 1997; 44: 539–45.
6. Трахтенберг АХ, Киселева ЕС, Харченко ВП. Комбинированное лечение рака легкого. Вопр онкол 1987; 33: 25–30.
7. Izbicki JR, Hosch SB, Rehders A, et al. Prognostic and therapeutic significance of single disseminated tumor cells in lymph nodes in esophageal carcinoma. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd 1997; 114: 781–4.
8. Ferguson MK, Reeder LB, Mick R. Optimizing selection of patients for major lung resection. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 109: 275–83.

9. **Ilson DH, Kelsen DP.** Management of esophageal cancer. *Oncology (Huntingt)* 1996; **10**: 1385–96, 1401–2.

10. **Green M, Barkley J.** Intensity of neoadjuvant therapy in resectable non-small cell lung cancer. *Lung cancer* 1997; **17** (Suppl 1): 111–9.

11. **Li H, Yao SC.** Surgical treatment for carcinoma of the oesophagus in Chinese language publications. *Br J Surg* 1997; **84**: 855–7.

12. **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**: 767–72.

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

14. **Ayabe H.** Esophagectomy combined resection of invaded neighboring organs for T4 esophageal carcinoma. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1997; **98**: 773–7.

15. **Жаврид ЭА, Осинский СП, Фрадкин СЗ.** Гипертермия и гипергликемия в онкологии. Киев: Наук думка, 1987. 256 с.

16. **Мединеъ ЮР, Смолянка П.** Пристрій для високо-частотної терапії внутрішніх органів. Патент України № 25542 А. Промисл власність 1998; (6).

17. **Rizk SL, Sky-Peck HH.** Comparison between concentration of trace elements in normal and neoplastic human breast tissue. *Cancer Res* 1984; **44**: 5390–4.

18. **Эйхгорн ГЛ.** Комплексы полинуклеотидов и нуклеиновых кислот. *Неорг биохим* 1978; **2**: 683–719.

19. **Wedrychowski A, Schmidt WN, Hnilica LS.** The in vivo cross-linking of proteins and DNA by heavy metals. *J Biol Chem* 1986; **261**: 3370–6.

20. **Трещалина ЕМ, Коновалова АЛ, Преснов МА.** Глицинато-*L*-серинат меди [III] - представитель нового класса противоопухолевых препаратов. *Вестн АМН СССР* 1986; (5): 51–6.

21. **Roca E, Pennella E, Sardi M, et al.** Combined intensive chemoradiotherapy for organ preservation in patients with resectable and non-resectable oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 1996; **32A**: 429–32.

22. **Bates BA, Detterbeck FC, Bernard SA, et al.** Concurrent radiation therapy and chemotherapy followed by esophagectomy for localized esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 156–63.

23. **Fagerberg J, Tennvall J, Stockeld D, Lewensohn R.** Phase-II study on chemoradiation (CT-RT) and surgery for squamous-cell carcinoma (SCC) of the esophagus. In: *Proc Sixth Intern Congr Anti-Cancer Treatment.* Paris, France, 1996: 119.

24. **Ishida K, Iizuka T, Ando N, Ide H.** Phase II study of chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: nine Japanese institutions trial. *Jpn J Clin Oncol* 1996; **26**: 310–5.

25. **Keller SM, Ryan LM, Coia LR, et al.** High dose chemoradiotherapy followed by esophagectomy for adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction: results of a phase II study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 1998; **83**: 1908–16.

26. **Poplin EA, Jacobson J, Herskovic A, et al.** Evaluation of multimodality treatment of locoregional esophageal carcinoma by Southwest Oncology Group 9060. *Cancer* 1996; **78**: 1851–6.

COMBINED TREATMENT OF LUNG CANCER AND CANCER OF THORACIC ESOPHAGUS

V.L. Ganul, S.I. Kirkilevsky, I.I. Smolanka

Summary. *The results of the combined treatment of lung cancer using neoadjuvant and adjuvant radio- and chemotherapy, and neoadjuvant magnetoradio- and magnetochemotherapy have been estimated. While such a combined treatment did not appear to have significant advantages in stage I–II, increase in 5 year survival has been achieved after preoperative magnetochemotherapy in patients with stage III lung cancer. The results of an original technique of preoperative radiotherapy using copper sulfate for esophageal cancer treatment have been presented. In comparison with a traditional irradiation, the objective response rate has increased from 25.9 up to 73.8 %, and resectability — from 55.9 up to 75.4 %. The method of bilateral transthoracic approach to the thoracic esophagus and combined Lewis operation with a marginal resection of the aorta have been described. These techniques could be much more advantageous in surgical treatment of the local-advanced cancer of the esophagus.*

Key Words: lung cancer, esophageal cancer, combined treatment, surgical treatment, radiotherapy, chemotherapy, magnetotherapy, copper sulfate.