

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

С.О. Шалімов
В.Б. Коробко
В.О. Чорний
Д.О. Розумій
Д.С. Осинський
А.В. Тофан
Г.С. Бойко
К.П. Гордієнко
Л.Ю. Левковська

Інститут онкології
АМН України, Київ, Україна

Ключові слова: шлунок, неходжкінська злоякісна лімфома, діагностика, поліхіміотерапія, променева терапія, виживаність.

НОВИЙ ПІДХІД ДО ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПЕРВИННУ НЕХОДЖКІНСЬКУ ЗЛОЯКІСНУ ЛІМФОМУ ШЛУНКА БЕЗ ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ

Резюме. Запропоновано схему лікування хворих з первинними неходжкінськими злоякісними лімфомами шлунка (ПНЗЛШ) без хірургічного втручання. Лікування починається з поліхіміотерапії (ПХТ) за схемою СНОР (6 курсів). Перші 4 курси забезпечують повну регресію пухлини і стійку ремісію у 84,2% хворих з I–E–II–E стадією захворювання. 5-й і 6-й курси проводять з інтервалом 3 міс для профілактики рецидиву. За відсутності повної регресії ПНЗЛШ після 4 курсів ПХТ застосовують променево-терапію (СВД 30 Гр). Після 1–1,5 міс після досягнення повної регресії проводять курс терапії рекомбінантним інтерфероном альфа-2b (30 млн од.). Проаналізовано переносимість та віддалені результати проведеного лікування.

ВСТУП

Протягом останнього десятиріччя відзначають зростання захворюваності на пухлини лімфоїдного походження в Україні, Росії, у країнах Західної Європи. Первинні неходжкінські злоякісні лімфоми шлунка (ПНЗЛШ) становлять до 8% усіх злоякісних пухлин цієї локалізації [1]. Неходжкінську злоякісну лімфому шлунково-кишкового тракту вважають первинною за таких умов: відсутність ураження периферичних і медіастинальних лімфовузлів; нормальний клітинний склад білої крові; ураження пухлиною органів шлунково-кишкового тракту (можливо з метастазами у регіонарні лімфовузли); відсутність ураження печінки, селезінки та кісткового мозку.

Результати аналізу літератури свідчать, що більшість клінік світу продовжують традиційно оперувати хворих на ПНЗЛШ, іноді доповнюючи гастректомію або субтотальну резекцію поліхіміотерапією (ПХТ) чи променевою терапією (ПТ) [2–7]. Треба зазначити, що поєднання хірургічного втручання з ПТ і ПХТ вважається достатньо перспективним для хворих на ПНЗЛШ усіх стадій. Проте загальна 5-річна виживаність за даними різних авторів не перевищує 38,0–70,5%, а при I–E–II–E стадії — 80,0–90,5%. Недоліками хірургічного методу лікування залишаються значна кількість пробних лапаротомій (25–30%) і висока післяопераційна летальність, яка у різних клініках становить 8,6–17,0% [8–9]. Особливістю ПНЗЛШ є мультицентричність росту, що впливає на частий розвиток рецидивів захворювання у куксі після субтотальної резекції. Можливо також виявлення раніше не діагностованого вогнища іншої локалізації. Це потребує додаткового застосування хіміопроменевої терапії, яку хворі з гастральною анемією та астеною переносять значно важче. Тому розробка та впровадження в практику нових підходів до лікування ПНЗЛШ, що виклю-

чають хірургічне втручання, є досить важливою задачею клінічної онкології.

У відділенні абдомінальної онкології Інституту онкології АМН України розроблено принципово нову тактику комбінованого лікування хворих на ПНЗЛШ, що складалася з курсу інтенсивної ПТ у сумарній дозі 30 Гр на зону локалізації пухлини та регіонарних метастазів і 6 курсів ПХТ вінкристином, циклофосфамідом, доксорубіцином у відповідному дозуванні та дозволила уникнути травматичної, ризикованої та висококоштовної операції [10–12]. У 39 з 48 (81,3%) хворих на лімфосаркому шлунка з I–E та II–E стадією вже після ПТ отримано часткову регресію пухлини, у 6 пацієнтів не визначали раніше виявлені метастази у регіонарних лімфатичних вузлах, що увійшли у ділянку променевого впливу. Після двох курсів ПХТ у цій групі хворих констатована повна регресія пухлини. У інших 9 (18,7%) хворих з локальними, але великими ураженнями шлунка після ПТ та 2 курсів ПХТ відзначали зменшення об'єму пухлини в 3–4 рази, а після 4 курсів ПХТ дані гастроскопії, біопсії, ультразвукового дослідження та комп'ютерної томографії свідчили про повну регресію. У 3 хворих за 3–4 роки після лікування виникли рецидиви захворювання у шлунку, ліквідовані повторними курсами ПТ та ПХТ. У попередніх дослідженнях встановлено, що ПНЗЛШ асоційовані з порушенням як регуляторного, так і ефекторного ланцюгів імунної системи. Після проведення 4–5 курсів ПХТ посилювались негативні тенденції: поглиблювались стійкий дефіцит Т-лімфоцитів, у тому числі Т-хелперів/індукторів та зниження ступеня активації імунної системи, що свідчить про необхідність збільшення інтервалу між останніми курсами ПХТ та застосування на цьому етапі імунорегулюючих засобів [13]. Мета даної роботи — аналіз ефективності скоригованої з урахуванням викладеної схеми лікування хворих на ПНЗЛШ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Запропоновано удосконалити схему лікування хворих на ПНЗЛШ, що розпочинається з ПХТ (6 курсів за схемою СНОР: вінкрестин 1,4 мг/м², циклофосфамід 600 мг/м², доксорубіцин 40 мг/м², преднізолон 40 мг/м² протягом 1–4 курсів). Перші 4 курси проводять з інтервалом 21–28 днів, 5-й та 6-й курс — з інтервалом у 3 міс. ПТ у сумарній дозі 30 Гр на зону локалізації пухлини та регіонарних метастазів застосовують тільки у тих випадках, коли не вдається після 4 курсів ПХТ досягти повної регресії пухлини. Індивідуальну чутливість до протипухлинних хіміопрепаратів визначали за допомогою диск-агарового методу [14–15]. При отриманні повної регресії пухлини через 1–1,5 міс після 4–5 курсів ПХТ проводили курс терапії рекомбінантним інтерфероном альфа-2b (лаферон, 30 млн од. в/м). Протипоказання до застосування ПХТ та ПТ у хворих на ПНЗЛШ: ускладнення основного захворювання — кровотеча, перфорація пухлини, декомпенсований стеноз шлунка; важкий загальний стан хворого, кахексія, тяжкі супутні захворювання серця, легень, печінки, нирок у стадії декомпенсації; анемія, лейкопенія 3–4 ст.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Лікування, що розпочинали з ПХТ за схемою СНОР, проведено 37 хворим на ПНЗЛШ: 15 пацієнтам з I-E, 4 — з II-E, 2 — з III-E, 16 — з IV-E стадією захворювання (класифікація Ann Arbor, 1971). Усі пацієнти мали морфологічне підтвердження діагнозу. Під час першого курсу ПХТ за схемою СНОР в інтенсивному режимі (усі препарати протягом однієї доби) [16] у 2 хворих з IV-E стадією виникла кровотеча і перфорація пухлини шлунка. Цим хворим виконали термінові паліативні операції в обсязі субтотальної резекції шлунка (в одному випадку з резекцією підшлункової залози та поперечної ободової кишки), а через 2 тиж продовжена ПХТ.

На підставі отриманих клінічних та лабораторних даних проведена корекція схеми лікування, визначені показання та протипоказання до застосування окремих курсів ПХТ у хворих на ПНЗЛШ. З метою зменшення вираженості побічної дії цитостатиків при наявності анемії і лейкопенії або тяжких супутніх захворювань, а також для запобігання таких важких ускладнень, як перфорація та кровотеча у хворих з місцево поширеними пухлинами ПХТ проводять, розділяючи кожний курс на 2 етапи з перервою 3–4 дні, не знижуючи при цьому сумарні дози цитостатиків.

Після 2–3 курсів ПХТ часткова регресія пухлинного процесу отримана у всіх 19 хворих з I-E–II-E стадією. Після 4 курсів ПХТ у 16 регресія була повною. У 3 інших випадках при гістологічному дослідженні біоптатів слизової оболонки шлунка виявлені пухлинні елементи; після проведення курсу ПТ отримано повну регресію і у цих пацієнтів. Локальний рецидив пухлини у шлунку відзначили тільки у 3 пацієнтів з I-E стадією через 1,5–2,5 роки, причому у зв'язку з особистими обставинами усі ці хворі отримали тільки

3–5 курсів ПХТ. Застосована ПТ привела до часткової, а наступна ПХТ — до повної регресії рецидивної пухлини. 1-річна виживаність становила 93,3 ± 4,9, дворічна — 83,3 ± 5,7, 3-річна — 75,0 ± 6,8%.

У 1 пацієнта з III-E стадією після ПХТ та ПТ отримано стійку ремісію (більше 3 років), другий — отримав тільки 1 курс ПХТ і помер через 18 міс. У 5 з 14 хворих з IV-E стадією захворювання (локальне, але тотальне дифузне ураження шлунка) після 4 курсів ПХТ теж наступила повна регресія пухлини, ще у 3 випадках вона стала повною після комбінації ПХТ з ПТ (6 з них живуть від 6 міс до 5 років, 2 померли за 2 роки). У інших 6 хворих з IV-E стадією хіміопроменева терапія малоефективна: регресії пухлини часткові, ремісії — нестійкі. 1-річна виживаність хворих з III-E–IV-E стадією становила 80,0 ± 5,3, 2-річна — 53,3 ± 6,5, 3-річна — 41,7 ± 7,1%.

Індивідуальна чутливість до вінкрестину, циклофосфаміду та доксорубіцину визначена у 30 хворих. У 21 хворого — висока або помірна, у 9 — низька. Прогресування захворювання відзначали не тільки при низьких (4 хворих), але й при помірних (2) та навіть при високих (4) показниках індивідуальної чутливості до застосованих цитостатиків. Навпаки, у 5 пацієнтів з низькими показниками індивідуальної чутливості після ПХТ отримано стійку ремісію. При статистичному аналізі виявити достовірний взаємозв'язок між реакцією пухлини на ПХТ та показниками індивідуальної чутливості до кожного з протипухлинних хіміопрепаратів, визначеної за використаною методикою, не вдалося.

Вивчення токсичності розробленої схеми ПХТ хворих на ПНЗЛШ важливий компонент оцінки ефективності лікування. У 18 (48,6%) хворих ПХТ супроводжувалася нудотою (1 бал токсичності за шкалою ВООЗ), у 8 (21,6%) — нудотою з періодичним блюванням (2 бали). У 17 (45,9%) хворих відзначали часткову алопецію, у 9 (23,3%) — майже повна. Відповідна підтримувальна терапія забезпечувала досить швидке зняття побічної дії ПХТ, зменшувала анорексію і слабкість, що відзначали у всіх пацієнтів під час лікування. Вираженої специфічної побічної дії, характерної для доксорубіцину (кардіотоксичність) та вінкрестину (нейротоксичність) не зафіксовано.

Ступінь вираженості побічної дії цитостатиків на гемопоез оцінювали згідно з шкалою, запропонованою ВООЗ. Аналіз змін показав, що ПХТ несуттєво вплинула на показники червоної крові. Вихідна кількість еритроцитів становила $(4,3 \pm 0,5) \times 10^{12}/л$, вміст гемоглобіну — $(121,0 \pm 12,3) г/л$. Під час ПХТ рівень еритроцитів коливався у межах $(4,1 \pm 0,7)–(3,3 \pm 0,6) \times 10^{12}/л$, а рівень гемоглобіну — від $(128,0 \pm 9,2)–(119,0 \pm 11,0) г/л$. У 4 хворих встановлена вихідна анемія, що майже ліквідована наприкінці 4–5-го курсу ПХТ.

Зміни показників білої крові простежувалися більш явно. У 89,2% хворих виявляли зменшення кількості лейкоцитів з $(5,2 \pm 0,7) \times 10^9/л$ (вихідний рівень) до $(3,7 \pm 0,6) \times 10^9/л$ після двох курсів ПХТ та до $(3,2 \pm 0,5) \times 10^9/л$ — після 4 курсів ($p < 0,05$). Достовір-

ні зміни у відносному вмісті гранулоцитів, лімфоцитів і міелоцитів відсутні, що відповідало міелотоксичності у 1 бал і не вимагало зниження доз цитостатиків. У 4 (10,8%) хворих після 2, а у 6 (16,2%) — після 4 курсів ПХТ мало місце зменшення кількості лейкоцитів нижче $3,9 \times 10^9/\text{л}$ (2 бали). Для відновлення лейкопоезу призначали лейкоген, глутаміл-триптофан, тималін та проводили переливання свіжої крові, лейкомаси, завдяки чому ці показники доведені практично до вихідного рівня вже на початку 5-го курсу ПХТ. Подальші зміни їх несуттєві.

Отримані результати лікування хворих на ПНЗЛШ I–E–II–E стадії порівнювали з 4 контрольними групами пацієнтів з тими стадіями захворювання, що і у досліджуваній групі. У 12 хворих, яким виконано хірургічне втручання (гастректомію чи субтотальну резекцію шлунка), 1-річна виживаність становила $74,2 \pm 5,9$, 2-річна — $67,3 \pm 7,7$, 3-річна — $54,5 \pm 8,7\%$. У 35 хворих, яким гастректомію чи субтотальну резекцію шлунка доповнено ПХТ, 1-річна виживаність становила $90,4 \pm 4,6$, 2-річна — $85,5 \pm 5,2$, 3-річна — $78,1 \pm 5,6\%$. У 14 хворих, яким гастректомію чи субтотальну резекцію шлунка доповнено ПТ та ПХТ до чи після операції, 1-річна виживаність становила $92,4 \pm 4,9$, 2-річна — $85,3 \pm 5,8$, 3-річна — $76,9 \pm 6,8\%$. У 48 хворих, яким проведено інтенсивну ПТ, а потім ПХТ без операції, 1-річна виживаність становила $94,4 \pm 4,8$, 2-річна — $87,3 \pm 4,7$, 3-річна — $81,5 \pm 5,5\%$.

Таким чином найгірші віддалені результати при локальних формах ПНЗЛШ отримані при хірургічному втручанні, як самостійному методі лікування (різниця вірогідна ($p < 0,05$) відносно величин показників виживання в усіх інших групах). При локальних формах ПНЗЛШ комбінація хірургічного втручання з ПХТ та ПТ у будь-яких схемах сприяє приблизно однакової 1-річній, 2-річній та 3-річній виживаності ($p > 0,05$). Ці дані співпадають з результатами інших авторів [17–18]. Крім того, при аналізі результатів післяопераційна летальність до уваги не береться, не враховуються і наслідки операції — пострезекційні синдроми, що значно погіршують якість життя пацієнтів. Розроблена схема хіміопроменевої терапії при локальних формах ПНЗЛШ без операції забезпечує отримання аналогічної виживаності. Після такого лікування пацієнти зберігають якість життя, залишаються практично здоровими та працездатними, а не інвалідами, як після гастректомії чи субтотальної резекції шлунка. Тому соціально-економічний ефект запропонованої методики важко переоцінити. Протягом останніх років з'являються публікації, автори яких висловлюють таку ж думку [19].

ВИСНОВКИ

1. Розроблено схему лікування хворих на ПНЗЛШ, що розпочинається з ПХТ (6 курсів за схемою СНОР; перші 4 курси — з інтервалом 21–28 днів, 5-й та 6-й курси — в 3 міс. ПТ (СВД 30 Гр) застосовують за відсутності повної регресії пухлини після 4 курсів ПХТ. Через 1–1,5 міс після 4–5 курсів ПХТ проводять курс терапії рекомбінантних інтерфероном альфа-2.

2. 4 курси ПХТ за схемою СНОР у пацієнтів з ПНЗЛШ забезпечують при задовільній переносимості повну регресію пухлини та стійку ремісію у 84,2% пацієнтів з I–E–II–E стадією захворювання, 1-річна виживаність становить $93,3 \pm 4,9$, 2-річна — $83,3 \pm 5,7$, 3-річна — $75,0 \pm 6,8\%$.

3. Найближчі та віддалені результати ПХТ за схемою СНОР без хірургічного втручання у хворих на ПНЗЛШ аналогічні результатам комбінованого лікування, що включає гастректомію чи субтотальну резекцію, а виключання операції з схеми лікування зберігає якість життя хворих, що зумовлює соціально-економічний ефект.

ЛІТЕРАТУРА

1. Adani GL, Marcello D, Mazzetti J, *et al.* Il ruolo della chirurgia nel trattamento dei linfomi gastrici primitivi e valutazione dei nuovi orientamenti terapeutici. *G chir* 2001; **22** (8–9): 273–6.
2. Поддубная И, Гейдаров А, Сельчук В и др. Эволюция хирургического лечения лимфосарком желудка. *Онкология 2000: Тез докл II съезда онкол стран СНГ 23–26 мая. К., 2000. С. 633.*
3. Makela J, Kapptunen T, Kiviniemi H, Leitenen S. Clinicopathological features of primary gastric lymphoma. *J Surg Oncol* 1999; **70** (2): 78–82.
4. Корчмару ИФ, Мустьяцэ ЛЗ, Яковлева ИА и др. MALT-лимфомы с первичным поражением желудка. *Вопр онкологии 2000; 46 (2): 156–9.*
5. Zhang Chao, Jiang Ju, Ruan Sheng-xing. Zhongguo puwai jichu yu linchuangzazhi. *Clin J Bases and Clin In Gen Surg* 2002; **9** (4): 269–71.
6. Franciosi C, Angelini C, Mussi C, *et al.* Linfoma a localizzazione gastrica. Attualita nel trattamento multidisciplinare. *Minerva chir* 2001; **56** (4): 337–43.
7. Kelessis NG, Vassilopoulos PP, Bai MP, *et al.* Update of the role of surgery in the multimodal treatment of MALT gastric lymphomas. *Anticancer Res* 2002; **22** (6B): 3457–63.
8. Manzoni G, Pasini F, Bonfiglio M, *et al.* Results of the surgical treatment of primary gastric lymphoma. *Chir Ital* 2001; **53** (2): 175–80.
9. Vaillant JC, Ruskone-Fourmestreaux A, Aegerter P, *et al.* Management and long-term results of surgery for localized gastric lymphomas. *Am J Surg* 2000; **179** (3): 216–22.
10. Коробко ВБ, Черный ВА, Валецкий ВЛ и др. Новый подход к лечению первичной злокачественной неходжкинской лимфомы желудка. *Клін хірургія 1996; 1*: 39–42.
11. Shchepotin IB, Evans SRT, Korobko V, *et al.* Primary Non-Hodgkin's Lymphoma of the Stomach: Three Radical Modalities of Treatment in 75 Patients. *Ann Surg Oncol* 1996; **3** (3): 277–84.
12. Коробко ВБ, Черный ВА, Валецкий ВЛ и др. Новая тактика лечения первичных неходжкинских лимфосарком желудка. *Матер I съезда онкол стран СНГ. М, 1996. С. 315.*
13. Коробко ВБ, Черный ВА, Валецкий ВЛ и др. Современный подход к лечению больных лимфосаркомой желудка. Злоякісні новоутворення шлунка. *Матер наук-практ конф, Кіровоград, 1998: 74–9.*
14. Ponomareva OV, Kindzelsky LP. Elimination of drug resistance in patients with malignant lymphomas exposed to Chernobyl accident. *Seventh International Congress on anticancer treatment. Paris, 1997. Abst. 163.*
15. Ponomareva OV. Treatment of lymphoproliferative disease dependence on individual sensitivity to chemotherapeutic drugs. *First European Congress of Chemotherapy. Glasgow. 1996. Abst. 161.*
16. Соляник ГИ, Кулик ГИ, Чехун ВФ. Цитостатическая терапия злокачественных новообразований. К: ІЕПОР НАН України, 2000. 293 с.

17. Salvagno L, Soraru M, Busetto M, *et al.* Gastric non-Hodgkin's lymphoma: analysis of 252 patients from a multicenter study. *Tumori* 1999; **85** (2): 113–21.

18. Thieblemont C, Dumontet C, Bouafia F, *et al.* Outcome in relation to treatment modalities in 48 patients with localized gastric MALT lymphoma: a retrospective study of patients treated during 1976–2001. *Leuk Lymphoma* 2003; **44** (2): 257–62.

19. Raderer M, Chott A, Drach J, *et al.* Chemotherapy for management of localised high-grade gastric B-cell lymphoma: how much is necessary? *Ann Oncol* 2002; **13** (7): 1094–8.

NEW APPROACH TO OPTIMIZING NON-SURGERY TREATMENT OF PRIMARY NON-HODGKIN MALIGNANT LYMPHOMA OF THE STOMACH

*S.O. Shalimov, V.B. Korobko, V.O. Chorny,
D.O. Rozumiy, D.S. Osinsky, A.V. Tofan,
G.S. Boyko, K.P. Gordiyenko, L.Y. Levkovska*

Summary. *A schedule is proposed for treating primary non-Hodgkin malignant lymphoma of the stomach (PNHLS) without any surgery intervention. Treatment begins with*

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
polychemotherapy (PCT) according to CHOP regime (6 courses). The first 4 courses ensure full regression and stable remission in 84.2% patients at stage I-E–II-E. The 5th and 6th courses are given at a 3-month interval for relapse prevention. In the absence of a full regression of PNHLS after 4 courses of PCT, radiation therapy (a total local dose of 30 Gy) can be added. Four to six weeks after the full regression, one course of recombinant alpha-2b interferon (30 million IU) is applied. The paper discusses the issues of tolerance and remote results of this therapy.

Key Words: stomach, non-Hodgkin malignant lymphoma, diagnostics, polychemotherapy, radiation therapy, survival.

Адреса для листування:

Коробко В.Б.

03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43

Інститут онкології АМН України,

відділення абдомінальної онкології