

А. Ф. Цыб, Ю. С. Мардынский, В. Н. Медведев

ПРЕД- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЛЕГКОГО

Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

В последние десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости и смертности от рака легкого. Среднегодовой темп роста составляет 3,8%. С 1990 г. по заболеваемости и смертности в России рак легкого вышел на первое место: заболеваемость — 67 770 случаев, смертность — 62 847 [2].

Сложности проблемы лечения рака легкого связаны с непредсказуемостью течения и разочарованиями в методах лечения этого заболевания.

Улучшение диагностической службы и стремление к выявлению ранних форм рака легкого пока не привело к желаемым результатам. Только 9—13% общего количества больных, обратившихся в поликлинику, подлежат радикальному оперативному лечению. По сводным данным отечественных и зарубежных авторов [4], операбельность составляет 45,4%, а резектабельность — 63,1% к числу оперированных и 28,6% — к числу госпитализированных больных.

Неудовлетворительными остаются результаты 5-летней выживаемости радикально оперированных больных. По обобщенным данным ведущих клиник мира за 20 лет, сообщенным А. Х. Трахтенбергом и соавт. [6], из более чем 30 000 больных после радикальной операции 5 лет жили 27%. Относительно благоприятные результаты после радикальных операций возможны лишь при ранних формах рака легкого, когда 5-летняя выживаемость составляет 50—60%.

Вовлечение в процесс ближайших зон регионарного метастазирования резко ухудшает прогноз заболевания: 2/3 таких больных после радикально выполненных операций умирают от рецидива в культе бронха или регионарного метастазирования [1, 3, 9]. По свидетельству А. И. Пирогова и соавт. [5], тот факт, что значительная часть (около 50%) больных раком легкого умирают в первые два года после операции, позволяет сомневаться в ее радикальности.

Немалая роль в развитии рецидива рака легкого принадлежит имплантационным метастазам из клеток, отторгнувшихся от опухоли во время операции. Данные обстоятельства послужили основой для обоснования предоперационной лучевой терапии.

Различные варианты предоперационного облучения по традиционной методике в дозе 30—40 Гр с отсроченной операцией в основном представляют исторический интерес из-за большой послеоперационной летальности и возникновения неблагоприятных условий для последующих оперативных вмешательств.

В настоящее время в качестве способа предоперационной лучевой терапии наиболее часто используют различные варианты средне- и крупнофракционного облучения за относительно короткое время.

A.F.Tsyb, Yu.S.Merdynsky, V.N.Medvedev

PRE- AND POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY OF LUNG CANCER

Medical Radiology Research Center RAMS, Obninsk

There was a continuous rise in lung cancer morbidity and mortality over the last decades. The average annual increase is 3.8%. Since 1990 lung cancer has been demonstrating the highest incidence and death rates among other malignancies in Russia, the incidence reaching 67,770 and the death rate 62,847 cases [2].

The treatment for lung cancer is difficult due to its unpredictable course and poor results of various treatment modalities applied.

Improvement in the disease diagnosis and early detection is not yet successful. Only 9 to 13% of the total number of lung cancer patients are eligible to radical surgery. According to Russian and foreign statistical surveys [4] operability in lung cancer is 45.4%, resectability is 63.1% of the patients undergoing surgery and 28.6% of the patients admitted to hospitals.

The 5-year survival of patients undergoing radical surgery also leaves much to be desired. According to A.Kh.Trakhtenberg et al. [6] who summarized reports of world leading medical centers only 27% of more than 30,000 cases survived 5 years following radical surgery for lung cancer. Satisfactory results after radical surgery (60% 5-year survival) may be achieved only in early cancer stages.

The involvement of regional metastasis areas considerably aggravates the prognosis: 2/3 of such cases die after radical surgery due to disease recurrence in the bronchial stump or regional metastasis [1,3,9]. According to A.I.Pirogov et al. [5] the fact that a significant part (more than 50%) of lung cancer patients die within the first two years following surgery arises doubt in the operation radicality.

Implantation metastasis developing from cells separating from the tumor during surgery play an important part in lung cancer recurrence. These findings suggest that preoperative radiotherapy may be reasonable.

Various types of preoperative irradiation by routine schedules at 30-40 Gy and delayed operation are of but historic interest due to high lethality and poor conditions for further surgery.

Medium- and large-fraction irradiation for a rather short time are the most common preoperative radiotherapy methodologies.

These methodologies reduce time of radiotherapy to perform surgery before radiation reactions develop in normal tissues. There are recent publications demonstrating improvement of treatment results even after a single large-fraction preoperative irradiation (7.5 Gy) [8]. According to this publication the 5-year survival increased dramatically up to 76.7% in stage I, 63.7% in stage II, 38.1% in stage IIIa. This approach seems promising.

Использование таких методик позволяет, сократить сроки лучевого лечения, проводить операцию до развития лучевых реакций в здоровых тканях. Данные, подтверждающие улучшение результатов лечения, представлены в последних исследованиях даже при однократном крупнофракционном предоперационном облучении (7,5 Гр) [8]. По данным этих авторов, достигнуто значительное увеличение 5-летней выживаемости при всех стадиях рака легкого (I — до 76,7%; II — до 63,7%; IIIa — до 38,1%). Нам представляется такой подход весьма современным и перспективным.

В данной работе представлены собственные результаты комбинированного лечения с использованием пред- и послеоперационной лучевой терапии. Лечение проведено 336 больным раком легкого, контрольная группа состояла из 273 аналогичных больных.

Материалы и методы. Оценку эффективности оперативного лечения с предоперационным облучением сравнивали с таковой только оперативного лечения у 336 больных. Больным I-й группы (186) проведено комбинированное лечение, 2-й группы (150) — только хирургическое. Распределение больных по возрасту, клинко-анатомической форме заболевания, стадии болезни представлено в табл. 1.

Как видно из табл. 1, группы существенно не различаются по представленным признакам и по морфологическим формам опухолей. В I-й группе плоскоклеточный рак определялся у 150 больных, железистый — у 36 больных, во 2-й группе — у 118 и 32 соответственно.

Предоперационную гамма-терапию проводили в суммарной очаговой дозе 20 Гр по методике укрупненных разовых доз по 5 Гр через день, т. е. всего 4 раза в течение 8 дней. Облучение осуществляли с двух встречных полей, размеры которых варьировали в зависимости от величины и локализации опухоли. В зону облучения, кроме первичной опухоли, включались регионарные лимфоузлы. Операцию проводили в основном в первые 2 сут после облучения и только у 8 больных вынужденно в более поздние сроки.

Результаты. Как правило, предоперационная лучевая терапия не оказывала существенного отрицательного влияния на состояние и самочувствие больных. Как и ожидалось, при такой дозе и ритме облучения существенных изменений в рентгенологической картине непосредственно после предоперационного облучения не зафиксировано. Техническое выполнение оперативного вмешательства после курса облучения 20 Гр существенно не отличалось от подобных вмешательств у больных без предварительного облучения.

При комбинированном лечении радикальные операции (пневмонэктомии, лоб- и билобэктомии) выполнены 140 (75,3%) больным, а торакотомии — 46 (24,7%), при хирургическом — 110 (73,5%) и 40 (26,5%) больным соответственно.

У всех оперированных больных после предоперационного облучения изучали лучевой патоморфоз удаленных опухолей по Г. А. Лавниковой (табл. 2).

Таким образом, даже после такого кратковременного курса предоперационного облучения в большинстве случаев зафиксировано повреждение клеток опухоли — от слабо до умеренно выраженного — у 117 (62,7%) больных. При этом и степень лучевого патоморфоза возрастала при снижении дифференцировки опухоли.

Непосредственные, ближайшие и отдаленные результаты хирургического и комбинированного лечения оценивали в зависимости от стадии, гистологического

Таблица 1

Table 1

Клиническая характеристика больных
Patient clinical characteristics

Характеристика больных	Комбинированное лечение	Хирургическое лечение
Возраст, годы: Years of age:		
до 40 / under 40	12 (6,4)	8 (5,3)
до 50 / under 50	57 (30,6)	53 (35,5)
до 60 / under 60	87 (47,3)	66 (44,0)
старше 60 / above 60	30 (16,1)	23 (15,3)
Клинко-анатомическая форма заболевания: Disease clinical anatomic form:		
центральный рак central	104 (55,9)	84 (56,0)
периферический рак peripheral	82 (44,1)	66 (44,0)
Стадия / Stage:		
T1-2N0-1M0, I—II	45 (24,2)	38 (25,3)
T1-3N1-2M0, III	92 (51,2)	72 (48,0)
T1-3, IV	46 (24,6)	
T1-2N0-2M1		40 (26,7)
Patient characteristic	Combined modality	Surgery

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4, 5 в скобках — процент больных.
Note. Here and in tables 3,4,5 numbers in parentheses show percentage.

This paper summarizes our results of combined treatment including pre- and postoperative radiotherapy.

Materials and Methods. The treatment was carried out in 335 patients with lung cancer, the control group consisted of 273 patients with the same lesion. Efficacy of treatment was evaluated in 336 patients undergoing surgery plus preoperative irradiation or surgery alone. Patients of group 1 (186) underwent combined modality treatment, group 2 (150) received surgery alone. Patients characteristics are presented in table 1.

As seen the groups were well balanced with respect to patients' age, disease anatomy, stage and morphology. In group 1 there were 150 cases with squamous-cell carcinoma and 36 patients with adenocarcinoma against 118 and 32 cases in group 2, respectively.

Preoperative gamma-therapy was given at a total tumor dose 20 Gy by large fractions at 5 Gy every other day, i.e. 4 times for 8 days. The doses were delivered to two opposing fields varying in size with respect to disease size and site. The irradiation area included the primary and regional lymph nodes. Surgery was mainly performed within the first two days following radiotherapy except 8 cases in whom the operation was undertaken at later terms.

Results. The preoperative radiotherapy as a rule had no negative effect on patients' state. As expected for the dose and schedule administered there were no changes in x-ray findings immediately following the preoperative irradiation. Surgical procedures performed after the irradiation at 20 Gy were technically similar to those in cases without preliminary irradiation.

In the combined modality group 140 (75.3%) patients underwent radical operations (pneumonectomy, lob- and bilobectomy) and 46 (24.7%) thoracotomy. In the surgery group the respective figures were 110 (73.5%) and 40 (26.5%).

Study of tumor radiation pathomorphosis after

Таблица 2

Table 2

Лучевой патоморфоз в опухолях легких больных после предоперационного «концентрированного» облучения
Tumor radiation pathomorphosis after preoperative concentrated irradiation

Гистологическое строение опухоли	Без повреждений	Степень лучевых повреждений			Общее число больных	Всего
		I	II	III		
Плоскоклеточный ороговевающий рак Squamous-cell keratinizing carcinoma	12	14	23	—	37	49
Плоскоклеточный неороговевающий рак Squamous-cell non-keratinizing carcinoma	36	32	36	5	73	109
Аденокарцинома Adenocarcinoma	14	3	4	—	7	21
Низкодифференцированный рак Poorly differentiated carcinoma	7	2	3	1	6	13
Итого / Overall ...	69	51	66	6	123	192
Tumor histology	No damage	grade I	grade II	grade III	No. of cases with damage	Total
		Radiation damage				

строения, анатомической формы и локализации опухоли. Больных обеих групп сравнивали также по осложнениям в послеоперационном периоде.

Не выявлено существенной разницы в результатах лечения больных обеих групп в зависимости от клинико-анатомической формы (периферический и центральный рак), гистологического строения опухоли (плоскоклеточный и железистый рак).

Однако при сравнительном анализе 3- и 5-летней выживаемости больных раком легкого после комбинированного лечения с предоперационным облучением и хирургического лечения выявлены определенные закономерности (табл. 3, 4).

В табл. 4 и далее не включены больные I стадии (5 человек 1-й и 2-й группы; они живут более 5 лет).

Как видно из табл. 3, 4, заметное отличие в 5-летней выживаемости выявляется при комбинированном лечении ранних стадий рака легкого.

По данным [7], предоперационное облучение по методике интенсивно концентрированного курса улучшает 3- и 5-летние результаты лечения, особенно при плоскоклеточном раке, но в то же время сопровождается увеличением частоты послеоперационных осложнений.

Наиболее частыми осложнениями, приводящими к смерти после радикальных операций на легких, являются бронхиальные свищи и эмпиема плевры. При ана-

Таблица 3

Table 3

Продолжительность жизни больных раком легкого при комбинированном и хирургическом лечении
Life time of lung cancer patients undergoing combined modality treatment and surgery alone

Годы наблюдения	Комбинированное лечение	Хирургическое лечение
3 года / 3 years	51 (42,1±4,5)	40 (39,0±4,8)
5 лет / 5 years	37 (36,0±4,7)	22 (30,1±5,3)
Years of follow-up	Combined modality	Surgery

G.A.Lavnikova was performed in all patients undergoing radiotherapy plus surgery (table 2).

As seen, even such a short-term preoperative irradiation induced mild to medium tumor cell damage in 117 (62.7%) cases. The radiation pathomorphosis degree was the greater the less was tumor differentiation.

Immediate, early and follow-up results of the surgery alone and combination-modality treatment were evaluated with respect to disease stage, histology, anatomy and site. The groups were also compared by postoperative morbidity.

There were no significant differences in treatment outcomes with respect to disease clinical and anatomical characteristics (peripheral vs central cancer), histology (squamous-cell carcinoma vs adenocarcinoma).

While there were certain regularities discovered on comparison of the groups by the 3- and 5-year survival (tables 3,4).

Table 4 and further tables do not include data for patients with stage I (5 patients in groups 1 and 2) who are alive more than 5 years.

As seen there is a considerable difference in the 5-year survival as concerns early stages.

According to [7] preoperative irradiation by intense concentrated cycles improves the 3- and 5-year survival especially in squamous-cell carcinoma though increases postoperative morbidity.

Most common fatal complications of radical surgery

Таблица 4

Table 4

Продолжительность жизни больных раком легкого при комбинированном и хирургическом лечении в зависимости от стадии заболевания
Life time of lung cancer patients undergoing combined modality treatment and surgery alone with respect to disease stage

Годы наблюдений	Комбинированное лечение		Хирургическое лечение	
	T2N0-1M0	T1-3N1-2M0	T2N0-1M0	T1-3N1-2M0
3 года 3 years	27 (68,6±6,8)	22 (26,4±4,8)	21 (56,05±7,2)	17 (23,4±4,9)
5 лет 5 years	18 (60,2±8,1)	15 (19,1±4,3)	12 (37,3±8,0)	10 (12,8±3,8)
Years of follow-up	T2N0-1M0	T1-3N1-2M0	T2N0-1M0	T1-3N1-2M0
	Combined modality		Surgery	

лизе гнойных осложнений радикально оперированных больных обеих групп выявлено, что при комбинированном лечении чаще, чем при хирургическом, развивались бронхиальные свищи (соответственно в 11,4 и 7,1% случаев). Следует отметить, что большая часть бронхиальных свищей развивалась у больных, которым по организационным и техническим причинам операцию проводили в более поздние сроки после окончания облучения, чем на 3-и сутки. Количество этих осложнений уменьшалось по мере накопления опыта комбинированного лечения.

При осторожной положительной оценке комбинированного метода лечения с предоперационной лучевой терапией отдаленные результаты лечения, особенно при III стадии, не могут удовлетворять онкологов. Перспектива улучшения результатов, по-видимому, возможна на пути совершенствования метода фракционирования дозы, использования модифицирующих радиочувствительность опухоли воздействий, таких, как электроноакцепторные соединения, газовая гипоксия и т. д.

В исследованиях 1988—1994 гг. по оценке послеоперационной лучевой терапии использованы наблюдения результатов лечения 278 больных. 150 больным проведена лучевая терапия после радикальных операций (пневмонэктомия, лоб- и билобэктомия), 128 больным (контрольная группа) — только оперативное лечение. Распределение больных по стадиям болезни представлено в табл. 5.

По гистологическому строению у больных обеих групп преобладали плоскоклеточный рак (87 и 85% соответственно), аденокарцинома (10 и 11%) и другие формы (2 и 4%). Больных с мелкоклеточным раком в исследования не включали.

Послеоперационную лучевую терапию проводили на средостение через 3—4 нед после операции в суммарной очаговой дозе не менее 45 Гр, ежедневно по 2 Гр 5 раз в неделю. У части больных дневную дозу подвели в режиме суперфракционирования (1 + 1 Гр).

Сравнивали 3- и 5-летнюю выживаемость больных обеих групп. Данные приведены в табл. 6.

Таким образом, отмечено улучшение результатов послеоперационного облучения при раке легкого, что не противоречит сообщениям других исследователей.

Тем не менее при II стадии 5 лет живут около 1/2 больных, а при III — лишь 1/3. Результаты также вряд ли можно считать удовлетворительными. Актуальной, поэтому, является разработка новых методов комбинированного лечения. В МРНЦ РАМН, в частности, начато использование УВЧ-гипертермии как компонента комбинированного лечения в сочетании с предоперационной лучевой терапией. В настоящее время преодолены технические трудности по измерению температуры в опухоли, в том числе и в глубоко расположенных опухолях. Пролечено 15 больных (3 по поводу рака легкого и 12 — метастазов опухоли в легкое).

Наличие достоверных данных улучшения отдаленных результатов комбинированного лечения с после-

Таблица 5

Table 5

Распределение больных по стадиям болезни
Case distribution with respect to disease stage

Лечение	Стадия	Число больных
Хирургическое Surgery	II, T1-2N0-1M0	35 (27,3)
	III, T1-3N1-3M0	93 (72,7)
Послеоперационная лучевая терапия Postoperative radiotherapy	II, T1-2N0-1M0	45 (30,0)
	III, T1-3N1-3M0	105 (70,0)
Treatment	Stage	No. of cases

on lungs are bronchial fistulas and pleural empyema. Bronchial fistulas developed more frequently after combination modality treatment than after surgery alone (11.4 vs 7.1%, respectively). Most of the complications occurred in patients with delayed surgery (later than on day 3). The rate of these complications was decreasing as experience in combined modality treatment was gained.

The combined modality treatment being assessed as cautiously positive, the follow-up results especially in stage III are rather poor. Promising approaches may involve improvement of dose fractionation and application of radiation modifiers such as electron-acceptor compounds, gas hypoxia, etc.

Evaluation of postoperative radiotherapy was performed in 278 patients managed during 1988-1994. Of them 150 received radiotherapy after radical surgery (pneumonectomy, lob- and bilobectomy) and 128 (control) underwent surgery alone. Table 5 presents the patients' characteristics.

Squamous-cell carcinoma (87 and 85%) and adenocarcinoma (10 and 11%) were predominating in both groups, other cancer forms being 2 and 4%, respectively. Cases with small-cell lung carcinoma were not evaluated.

Postoperative irradiation was given to mediastinum

Таблица 6

Table 6

3- и 5-летняя выживаемость больных раком легкого при хирургическом лечении и послеоперационном облучении

3- and 5-year survival of lung cancer patients undergoing surgery and postoperative irradiation, %

Выживаемость	Хирургическое лечение		Послеоперационная лучевая терапия	
	стадия заболевания			
	T1-2N0-1M0	T1-3N1-3M0	T1-2N0-1M0	T1-3N1-3M0
3 года 3 years	53,7 ± 8,9	28,5 ± 4,7	68,9 ± 7,0	51,6 ± 6,2
5 лет 5 years	27,8 ± 4,5	19,6 ± 4,1	42,8 ± 5,7	31,4 ± 4,7
Survival time	T1-2N0-1M0	T1-3N1-3M0	T1-2N0-1M0	T1-3N1-3M0
	disease stage			
	Surgery		Postoperative radiotherapy	

операционной лучевой терапией позволяет прийти к однозначному выводу о необходимости послеоперационного лучевого воздействия при III стадии рака легкого.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Вагнер Р. И., Позмогов А. И. и др. //Вопр. онкол. — 1982. — Т. 28, № 2. — С. 28—33.
2. Двойрин В. В., Аксель Е. М. //Там же. — 1992. — № 12. — С. 13—14.
3. Касьяненко И. В., Пирогов А. И., Муравская Г. В. и др. //Там же. — 1982. — Т. 28, № 2. — С. 56—64.
4. Киселева С. С., Дарьялова С. Л. и др. //Мед. радиол. — 1981. — № 1. — С. 10—15.
5. Пирогов А. И., Белевский А. И., Пророков В. В. и др. //Вопр. онкол. — 1981. — № 3. — С. 118—119.
6. Трахтенберг А. Х., Киселева Е. С., Харченко В. П. и др. //Там же — 1987. — № 10. — С. 25—30.
7. Трахтенберг А. Х., Киселева Е. С. и др. //Хирургическое и комбинированное лечение больных раком легкого: Метод. рекомендации. — М., 1991.
8. Харченко В. П., Чхиквадзе В. Д. //Вестн. рентгенол. — 1994. — № 2. — С. 49—52.
9. Mountain C. P. //Cancer Bull. — 1979. — Vol. 31. — P. 111—112.

Поступила 07.12.95 / Submitted 07.12.95

© Т. П. Казубская, 1997
УДК 616-006.04-031.14:575

Т. П. Казубская

ОСОБЕННОСТИ ДЕРМАТОГЛИФИКИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

НИИ клинической онкологии

Папиллярные узоры кожи ладоней и подошв формируются в основном на самых ранних этапах развития плода и в значительной степени зависят от характера ветвления нервных волокон, которые являются наследственно детерминированными. Можно предположить, что основные характеристики кожных узоров могут отражать влияние процессов, связанных с мутацией хромосом во время закладки и дифференцировки органов. Так, например, тип кожных узоров у лиц с наследственными синдромами, связанными с делецией хромосом, принимает стереотипный вид, позволяющий диагностировать почти все случаи заболевания. При синдроме Дауна, ассоциированного с умственной отсталостью, наследственной аномалией развития желудочно-кишечного тракта, высоким риском развития лимфобластной лейкемии и др., особенности дерматоглифики используются как один из критериев при диагностике этого заболевания [9].

В отдельных работах отечественных и зарубежных авторов имеются указания на различную степень выраженности особенностей кожных узоров при злокачественных новообразованиях [3, 8, 10]. Связь между характерным, резко утолщенным, вельветоподобным изменением кожного рисунка ладоней и малигнизацией

at 3-4 weeks following surgery at a total tumor dose not less than 45 Gy, daily, at 2 Gy 5 times a week. Some patients received daily doses by superfractionations (1+1 Gy).

The groups were compared by the 3- and 5-year survival rates (table 6).

Thus, there was an improvement of treatment results in lung cancer patients undergoing postoperative irradiation which supported previous findings.

However, only 1/2 of stage II and 1/3 of stage III patients survive 5 years. These results can hardly be evaluated as satisfactory. Search for new combined modality methodologies is therefore urgent. The MRRC RAMS has started the use of UHF hyperthermia as a component of combined modality treatment together with preoperative radiotherapy. The technical problem of measuring tumor temperature including that in deeply located lesions has been successfully solved by now. The modality was applied in treatment of 15 patients (3 lung cancers, 12 lung metastatic tumors).

The statistically significant evidence of improvement of follow-up results of combined modality treatment including postoperative radiotherapy suggests that postoperative radiotherapy should become obligatory in stage III lung cancer.

T.P.Kazubskaya

DERMATOGLYPHIC CHARACTERISTICS OF GASTRIC CANCER PATIENTS

Research Institute of Clinical Oncology

Configurations of the ridges on volar surfaces are mainly formed at the earliest stages of development of the fetus and to a considerable extent depend upon the pattern of nerve fiber branching which is determined genetically. The supposition may be made that basic characteristics of the skin configurations are a reflection of processes involved in chromosome mutation during the formation and differentiation of body organs. For instance, the configurations of the ridges in persons with hereditary syndromes related to chromosome deletion demonstrate a specific pattern by which next to all forms of the disease can be diagnosed. Dermato-glyphics are used as a diagnostic criterion in Down's syndrome associated with mental deficiency, hereditary gastrointestinal abnormality, high risk of lymphoblastic leukemia etc. [9].

Several publications by Russian and foreign authors report of peculiarities of the skin patterns in cancer patients [3,8,10]. The relation between markedly thickened, velvet-like palm ridges and malignization of the stomach is established in paraneoplastic keratosis, the sign known as "cicatrical palms" [5]. Genetic study shows that gastric cancer demonstrates a complex pattern of the hereditary proneness and in many cases develops