

Комбинированное лечение больных раком прямой кишки с регионарными метастазами (T2–3N1–2M0)

О.А. Власов, Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, М.Ю. Федянин, А.В. Николаев,
Р.И. Тамразов, Д.В. Кузьмичев, А.М. Павлова
РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Олег Александрович Власов vlasoff@mail.ru

В статье проанализированы результаты комбинированного лечения больных раком ампулярного отдела прямой кишки, у которых в удаленном препарате выявлены метастазы в регионарных лимфатических узлах. Проведен сравнительный анализ результатов лечения больных с использованием предоперационной крупнофракционной лучевой терапии (ЛТ) в самостоятельном варианте, а также в сочетании с 1 или 2 радиомодулирующими агентами. У другой группы пациентов изучена эффективность лечения с использованием предоперационной крупнофракционной ЛТ в сочетании с послеоперационным облучением стандартными фракциями, а также послеоперационного облучения в стандартном режиме фракционирования в самостоятельном варианте. Показано, что наиболее перспективным направлением улучшения результатов лечения данной категории пациентов является сочетание предоперационной ЛТ с несколькими радиомодификаторами (программа полирадиомодификации), приводящая к достоверному улучшению отдаленных результатов лечения.

Ключевые слова: рак прямой кишки, комбинированное лечение, лучевая терапия, радиомодификаторы

Combined treatment of rectal cancer with locoregional metastases (T2–3N1–2M0)

O.A. Vlasov, Y.A. Barsukov, S.I. Tkachev, M.Y. Fedyanin, A.V. Nikolayev, R.I. Tamrazov, D.V. Kuzmichev, A.M. Pavlova
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Results of combined treatment of rectal cancer with regional lymph node metastases (based on postoperative pathological examination data) are being analyzed in the article. Comparative analysis of treatment results after short-term preoperative radiotherapy (RT) with or without 1 and 2 radiosensitizers is presented. Results of treatment using both short-term preoperative and postoperative RT in standard fractions and postoperative-only RT in standard fractions are presented for another patient group. The most effective treatment method based on presented results is preoperative RT with several radiosensitizers (polyradiomodification programme), which leads to significant improvement of long-term results.

Key words: rectal cancer, combined treatment, radiotherapy, radiosensitizers

Совершенствование хирургических методик, применяемых для лечения операбельного рака прямой кишки (РПК) за несколько последних десятилетий не привело к заметному улучшению отдаленных результатов хирургического лечения. Высокая частота возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов приводит к тому, что показатель 5-летней выживаемости после чисто хирургического лечения у пациентов с III стадией заболевания редко превышал 30–40 % до широкого применения адъювантной полихимиотерапии и техники тотальной мезоректумэктомии [1–4] и не превышает 50–60 % в современных исследованиях [5–9]. По мнению ряда авторов, основным путем улучшения отдаленных результатов лечения является применение лучевой терапии (ЛТ) в дополнение к оперативному вмешательству как метода профилактики развития локорегионарных рецидивов рака. При этом используются курсы предоперационной или послеоперационной ЛТ или их

сочетание [10–12]. Еще одно перспективное направление — повышение эффективности ЛТ с использованием радиомодификаторов, избирательно повышающих радиочувствительность опухолевых клеток, особенно их наиболее радиорезистентной гипоксической фракции [13, 14]. Одним из таких модификаторов служит локальная сверхвысокочастотная гипертермия (СВЧ-ГТ), обеспечивающая быстрое и глубокое прогревание всей ткани опухоли до температуры 41,0–45,0 °С. Другими радиомодификаторами гипоксической фракции опухолевых клеток являются электронакцепторные соединения, к числу которых относится препарат метронидазол [15, 16]. Причем совместное применение этих радиомодификаторов приводит к повышению эффективности неoadъювантной ЛТ за счет потенцирования (аддитивности) радиосенсибилизирующих эффектов, приводящих к усилению гибели опухолевых клеток, что лежит в основе реализации программы полирадиомодификации [17].

Материал и методы

Нами изучены результаты лечения 375 больных операбельным РПК, имевших метастазы в регионарных лимфатических узлах (ЛУ) (стадия T2–3N1–2M0), лечившихся в отделении проктологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 1982 по 2008 г. Гистологическая форма рака у всех пациентов была представлена аденокарциномой различной степени дифференцировки. Всем пациентам были выполнены радикальные оперативные вмешательства в стандартном объеме, который определялся размерами и локализацией опухоли в прямой кишке и не зависел от варианта предоперационного лечения. При этом были изучены отдаленные результаты у пациентов, получивших следующие варианты комбинированного лечения:

1) короткий курс предоперационной ЛТ в разовой очаговой дозе (РОД) 5 Гр, суммарной очаговой дозе (СОД) 25 Гр с ежедневным облучением в течение 5 дней и последующей операцией в течение 1–3 дней — 90 пациентов;

2) предоперационная ЛТ коротким курсом РОД 5 Гр, СОД 25 Гр в сочетании с радиомодификатором — локальной СВЧ-ГТ — 75 пациентов. Локальная СВЧ-ГТ осуществлялась на 3, 4 и 5-й дни облучения после сеанса ЛТ внутриволостным методом на аппарате «Яхта-4» посредством электромагнитных колебаний с частотой 460 МГц в течение 60 мин при температуре в опухоли 41–45 °С;

3) предоперационная ЛТ коротким курсом РОД 5 Гр, СОД 25 Гр в сочетании с 2 радиомодификаторами — 34 пациента. У больных с дистальной локализацией опухоли (в средне- и нижеампулярном отделе) при отсутствии стеноза проводили 3 сеанса локальной СВЧ-ГТ (в 3, 4 и 5-й дни облучения) в сочетании с 2-кратным внутриволостным введением метронидазола в авторской лекарственной форме (Патент РФ № 2352359 от 20.04.2009 «Способ создания композиции для доставки лекарственного препарата в полости организма при заболеваниях») — полимерной композиции. Разовая дозировка составляла 10 г/м². Экспозиция препарата в прямой кишке составляла 5–6 ч до сеанса ЛТ. У пациентов с локализацией опухоли в верхнеампулярном отделе или при наличии опухолевого стеноза, когда проведение локальной внутриволостной СВЧ-ГТ было технически невозможно, применялось внутриволостное введение метронидазола, а в качестве 2-го радиомодификатора использовался препарат капецитабин (2000 мг/м² 1–14-й дни, начиная с первого дня ЛТ);

4) короткий курс предоперационной ЛТ РОД 5 Гр, СОД 25 Гр с последующим выполнением радикальной операции, который был дополнен ежедневным послеоперационным облучением РОД 2 Гр, СОД 30 Гр — 41 пациент. Послеоперационное облучение начиналось при отсутствии послеоперационных осложнений, но не позднее 6 нед с момента операции;

5) послеоперационная ЛТ стандартными фракциями ежедневно РОД 2 Гр СОД 55–60 Гр — 20 пациентов. Сроки и критерии возможности начала ЛТ — как и в предыдущей группе.

Контрольную группу составили 115 больных, которым было произведено только хирургическое вмешательство.

Из 115 больных хирургической группы было 53 (46,1 ± 4,7 %) женщины и 62 (53,9 ± 4,7 %) мужчины. Средний возраст больных хирургической группы составил 53,1 года, стандартное отклонение ± 15,1 года. Из 260 пациентов, которым было проведено комбинированное лечение по той или иной программе, было 120 (46,15 ± 3,1 %) женщин и 140 (53,85 ± 3,1 %) мужчин. Средний возраст больных, получавших комбинированное лечение, составил 54,0 года, стандартное отклонение ± 14,6 года. Таким образом, по возрастному составу группы больных, получавших комбинированное лечение, были сопоставимы с больными контрольной хирургической группы.

Результаты лечения оценивались по показателям частоты возникновения рецидивов и метастазов, а также по показателям 5-летней безрецидивной выживаемости (БРВ), рассчитанным по методу Каплана—Майера. Статистические различия показателей частоты возникновения рецидивов и метастазов оценивались по критерию Стьюдента, а показателей БРВ — по log-rank test.

Результаты

Данные о результатах различных вариантов лечения больных РПК с регионарными метастазами представлены в таблице.

Обсуждение

Из представленных данных видно, что проведение предоперационной крупнофракционной ЛТ СОД 25 Гр позволяет достоверно снизить частоту возникновения локорегионарных рецидивов у больных РПК с метастатическим поражением регионарных ЛУ с 23,5 ± 4,0 % при хирургическом лечении до 11,1 ± 3,3 % при комбинированном. Проведение предоперационного облучения по аналогичной методике в присутствии радиомодификатора — локальной СВЧ-ГТ — позволило также достоверно по сравнению с хирургическим лечением снизить этот показатель до 5,3 ± 2,6 %, однако при этом не достигнута достоверность различия с частотой возникновения рецидивов у больных, получивших предоперационное облучение СОД 25 Гр в монорежиме (5,3 ± 2,6 %, и 11,1 ± 3,3 %). Некоторое уменьшение частоты возникновения рецидивов при использовании одного радиомодификатора (локальной СВЧ-ГТ), по сравнению с облучением в монорежиме, достигается за счет усиления степени лучевой абластики при увеличении изоеквивалентной дозы облучения под воздействием радиомодулирующего агента. Проведение предоперационной ЛТ СОД 25 Гр в присутствии 2 радио-

Результаты различных видов лечения больных раком ампулярного отдела прямой кишки с метастазами в регионарные ЛУ

Вид лечения	Рецидивы	Метастазы	Пятилетняя БРВ
Хирургическое лечение ($n = 115$)	27 ($23,5 \pm 4,0\%$)	32 ($27,8 \pm 4,2\%$)	$37,1 \pm 5,0\%$
Предоперационная ЛТ ($n = 90$)	10 ($11,1 \pm 3,3\%$)*	16 ($17,8 \pm 4,0\%$)	$51,3 \pm 6,3\%$ *
Предоперационная ЛТ + СВЧ-ГТ ($n = 75$)	4 ($5,3 \pm 2,6\%$)*	8 ($10,7 \pm 3,6\%$)*	$53,9 \pm 7,5\%$ *
Предоперационная ЛТ + 2 радиомодификатора ($n = 34$)	0 (0%)**	1 ($3,0 \pm 3,0\%$)**	$95,2 \pm 4,6\%$ ***
Предоперационная ЛТ + операция + ПОО ($n = 41$)	6 ($14,6 \pm 5,5\%$)	14 ($34,2 \pm 7,4\%$)	$39,4 \pm 9,1\%$
Операция + ПОО ($n = 20$)	3 ($15,0 \pm 8,2\%$)	7 ($35,0 \pm 10,9\%$)	$38,1 \pm 14,1\%$

* $P < 0,05$ — различие достоверно по сравнению с контрольной хирургической группой.

** $P < 0,05$ — различие достоверно по сравнению с хирургической группой и группой больных, получивших предоперационную ЛТ в монорежиме.

*** $P < 0,05$ — различие достоверно по сравнению со всеми другими группами больных.

модификаторов привело к тому, что ни у одного из 34 пациентов, пролеченных по такой методике, локорегионарных рецидивов не возникло за все время наблюдения. В то же время дополнение предоперационного крупнофракционного облучения в монорежиме проведением послеоперационного курса мелкофракционного облучения хотя и приводило к уменьшению частоты возникновения рецидивов до $14,6 \pm 5,5\%$, этот показатель достоверно не отличался от показателя частоты возникновения рецидивов после предоперационного облучения в монорежиме ($p > 0,05$). Отсутствие эффекта от проведения послеоперационной ЛТ после ранее проведенного предоперационного облучения обусловлено, вероятнее всего, тем, что в облученных до операции тканях возникают явления выраженного постлучевого фиброза, что создает условия тканевой гипоксии и повышает радиорезистентность опухолевых клеток.

Цели и задачи предоперационного и послеоперационного облучения различны: если действие первого направлено на девитализацию клеток первичной опухоли и профилактику интраоперационной опухолевой диссеминации, то второго — на воздействие на комплексы раковых клеток в пределах операционного поля (которые могут появиться в результате диссеминации при мобилизации опухоли) и на группы ЛУ малого таза (обтураторные, наружные и внутренние подвздошные), которые не удаляются в ходе стандартных оперативных вмешательств.

Проведение в плане комбинированного лечения только послеоперационной ЛТ после радикальной операции по поводу РПК при выявлении регионарного метастатического поражения привело к некоторому снижению, по сравнению с хирургической группой, частоты возникновения локорегионарных рецидивов до $15,0 \pm 8,2\%$, однако этот показатель практически не отличался от аналогичного показателя в группе пациентов, получавших только предоперационное облучение в монорежиме.

Частота возникновения отдаленных метастазов у больных, имевших регионарные метастазы, после одного хирургического лечения составила $27,8 \pm 4,2\%$. Во всех группах пациентов, которым было проведено комбинированное лечение с облучением в монорежиме (без радиомодулирующего агента) отдаленные метастазы возникали реже, чем после обычного хирургического лечения, однако различия не носили статистически достоверного характера. В то же время частота возникновения отдаленных метастазов в группе больных, которым было проведено крупнофракционное предоперационное облучение в сочетании с локальной СВЧ-ГТ, составила $10,7 \pm 3,6\%$ и была достоверно ниже, чем в контрольной хирургической группе ($p < 0,05$). Этот факт свидетельствует о том, что усиление степени лучевой абластики в процессе предоперационной ЛТ при использовании радиомодификатора (СВЧ-ГТ) способствует значительному снижению частоты возникновения не только локальных рецидивов, но и отдаленных метастазов — за счет выраженной девитализации опухолевых клеток под действием ЛТ и снижения степени интраоперационной лимфогематогенной диссеминации. В присутствии же 2 радиомодификаторов (ГТ и метронидазола) частота возникновения отдаленных метастазов была снижена до $3,0 \pm 3,0\%$, что было достоверно ниже, чем во всех остальных группах пациентов.

Пятилетняя БРВ у больных РПК, при наличии метастатического поражения регионарных ЛУ, после хирургического лечения составила $37,1 \pm 5,0\%$. Проведение в плане комбинированного лечения предоперационной ЛТ в монорежиме и с одним радиомодификатором (локальной СВЧ-ГТ) позволило достоверно, по сравнению с хирургической группой, увеличить этот показатель соответственно до $51,3 \pm 6,3\%$ и $53,9 \pm 7,5\%$ ($p < 0,05$). Проведение предоперационного облучения в присутствии 2 радиомодификаторов позволило увеличить показатель 5-летней БРВ до

95,2 ± 4,6 %, что было достоверно выше, чем во всех остальных группах пациентов ($p < 0,05$). Показатели 5-летней БВ после проведения послеоперационного облучения и сочетания предоперационной ЛТ с послеоперационным облучением не отличались от показателя БРВ в хирургической группе ($p > 0,05$).

Таким образом, анализ представленного материала показал, что у больных РПК с метастазами в регионарных ЛУ проведение комбинированного лечения способствует достоверному уменьшению частоты возникновения локорегионарных рецидивов по сравнению с обычным хирургическим лечением. Это связано прежде всего с тем, что ЛТ является мощным фактором, обеспечивающим локальный контроль за процессами интраоперационной диссеминации опухолевых клеток (в случае использования предоперационного облучения). Приоритет в разработке методик комбинированного лечения РПК следует отдать проведению предоперационной ЛТ, что связано с малой длительностью курса лечения и хорошей его переносимостью, в то время как проведение послеоперационной ЛТ имеет более длительные сроки, возможность его проведения регламентирована отсутствием послеоперационных осложнений, а результаты лечения не улучшаются по сравнению с использованием одной неoadъювантной ЛТ. Проведение послеоперационной ЛТ в самостоятельном варианте следует планировать лишь при осложненном течении РПК, когда на первый план выступает необходимость безотлагательного выполнения оперативного вмешательства. Сочетание предоперационной ЛТ с послеоперационным облучением не приводит к улучшению результатов лечения по срав-

нению с использованием одной предоперационной ЛТ, поскольку в условиях развивающегося после облучения и операции выраженного фиброза и тканевой гипоксии послеоперационная ЛТ оказывается малоэффективной. Наибольшие перспективы повышения эффективности комбинированного лечения РПК, особенно при наличии такого неблагоприятного прогностического фактора, как метастатическое поражение регионарных ЛУ, открывает использование радиомодификаторов с целью радиосенсибилизации радиорезистентных гипоксических фракций опухолевых клеток. Использование СВЧ-ГТ в процессе предоперационной ЛТ способствовало более выраженной девитализации опухолевых клеток, обеспечивая повышение интраоперационной абластики и уменьшая тем самым степень интраоперационной местной и лимфогематогенной диссеминации опухолевых клеток при мобилизации опухоли. Это привело не только к значительному уменьшению частоты возникновения локорегионарных рецидивов, но и к достоверному уменьшению частоты возникновения отдаленных метастазов по сравнению с пациентами, которым было выполнено одно хирургическое вмешательство. Применение же 2-компонентной радиомодификации с использованием разнонаправленных радиомодулирующих агентов привело, за счет эффекта потенцирования их действия, к достоверному снижению частоты возникновения рецидивов, отдаленных метастазов и увеличению показателя 5-летней БВ не только по сравнению с одним хирургическим лечением, но и по сравнению со всеми другими методиками комбинированного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кныш В.И., Бондарь Г.В., Алиев Б.М., Барсуков Ю.А. Комбинированное и комплексное лечение рака прямой кишки. М.: Медицина, 1990. 199 с.
2. Рыжих А.Н., Файн С.Н., Иноятов И.М. и др. Хирургическое лечение рака прямой кишки. Профилактика, диагностика и лечение предопухолевых заболеваний и рака толстой и прямой кишки. Л., 1970. С. 74–9.
3. Федоров В.Д., Милитарев Ю.М., Брусиловский М.И. Хирургическое лечение рака прямой кишки. Хирургия 1975;5:126–31.
4. Folkesson J., Birgisson H., Pahlman L., Cedermarck B., Glimelius B., Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. J Clin Oncol 2005;23(24):5644–50.
5. Valentini V., van Stiphout R.G., Lammering G. et al. Nomograms for predicting local recurrence, distant metastases and overall survival for patients with locally advanced rectal cancer on the basis of european randomized clinical trials. J Clin Oncol 2011 Aug 10;29(23):3163–72. Epub 2011 Jul 11.
6. Law W.L., Chu K.W. Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients. Ann Surg 2004;240:260–8.
7. Dobie S.A., Warren J.L., Matthews B. et al. Survival benefits and trends in use of adjuvant therapy among elderly stage II and III rectal cancer patients in the general population. Cancer 2008 Feb 15; 112(4):789–99. doi: 10.1002/cncr.23244
8. Delaney C.P., Lavery I.C., Brenner A. et al. Preoperative radiotherapy improves survival for patients undergoing total mesorectal excision for stage T3 low rectal cancers. Ann Surg 2002 Aug;236(2):203–7.
9. MacFarlane J.K., Ryall R.D., Heald R.J. Mesorectal excision for rectal cancer. Lancet 1993 Feb 20;341(8843):457–60.
10. Babini L., Minaci G., Emiliani E. The role of radiotherapy in the management of rectum and rectosigmoid adenocarcinoma. Libri oncol 1984;13:125–8.
11. Hoskins R.B., Gunderson L.L., Desorets D.E. et al. Adjuvant postoperative radiotherapy in carcinoma of the rectum and rectosigmoid. Cancer 1985;55(1):61–71.
12. Mohiuddin M., Kramer S., Marks G. et al. Combined- and postoperative radiation for carcinoma of the rectum. Int Radiat Oncol Biol Phys 1982;8:133–6.
13. Бойко А.В., Дарьялова С.Л., Дрошнев И.В. Сидоров Д.В. Радиомодификация лекарственными препаратами в лечении злокачественных

новообразований терминального отдела толстой кишки. Тез. докл. Всеросс. конф. «Радиобиологические основы лучевой терапии». М., 2005; с. 16.

14. Дрошнев И.В., Бойко А.В., Дарьялова С.Л. Усиление повреждения опухоли у больных местно-распространенным раком прямой кишки за счет использования химиопрепаратов. Мат. VI Всеросс. съезда онкологов «Современные техно-

логии в онкологии», Ростов-на-Дону, 2005. Т. I; с. 260–1.

15. Киселева Е.С., Дарьялова С.Л. Электронакцепторные соединения как радиосенсибилизаторы гипоксических клеток опухолей человека. Мед радиол 1984;9:74–82.

16. Коноплянников А.Г., Успенский В.А. Использование электронакцепторных соединений в схемах лучевого и лекарст-

венного лечения больных со злокачественными новообразованиями.

Медицина и здравоохранение (обзорная информация). Серия «Онкология». М., 1988. Вып. 2; с. 55.

17. Ярмоненко С.П. Полирадиомодификация как новый подход к повышению эффективности лучевой терапии опухолей. Радиомодификаторы в лучевой терапии опухолей. Обнинск, 1982; с. 126–7.

Фторпиримидины в комплексном лечении операбельного рака прямой кишки

Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, З.З. Мамедли, В.А. Алиев, Д.В. Кузьмичев, А.М. Павлова, А.Г. Малихов, С.Т. Мазуров

Отделение онкопроктологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Заман Заурович Мамедли z.z.mamedli@gmail.com

Цель исследования — оценить токсичность, клиническую переносимость и эффективность неoadъювантной химиолучевой терапии рака прямой кишки (РПК) с использованием фторпиримидинов.

Материалы и методы. С января 2011 г. начато проспективное рандомизированное исследование. В период с января по сентябрь 2011 г. 37 пациентов с потенциально операбельными формами РПК T2–3N0–1, аденокарциномой ампулярного отдела прямой кишки (4–15 см от анального кольца) получали комплексное лечение в отделении проктологии РОНЦ. Комплексная программа лечения состояла из неoadъювантной 5-дневной лучевой терапии (ЛТ) разовой дозой 5 Гр до суммарной дозы 25 Гр с 3-кратной локальной гипертермией и 2-кратного внутримышечного введения метронидазола (10 г/м²) в составе полимерной композиции. Все пациенты получали неoadъювантную химиотерапию, начиная с 1-го дня ЛТ. Пациенты были рандомизированы на 3 группы для проведения неoadъювантной химиотерапии по следующим схемам: капецитабин 2000 мг/м² в течение 14 дней per os, фторафур 800 мг/м² в течение 21 дня per os, 5-ФУ 425 мг/м² 120-часовая в/в инфузия.

Результаты. Программа комплексного лечения операбельного РПК с включением фторпиримидинов обладает приемлемым профилем токсичности и позволяет добиться III + IV степени лечебного патоморфоза (по шкале Г.А. Лавниковой, 1976; Dw orak, 1997) у 40% пациентов.

Выводы. Предварительная оценка эффективности различных фторпиримидинов показала их практическую идентичность по показателям токсичности и лечебного патоморфоза, что позволяет рекомендовать оральные фторпиримидины в связи с простотой приема для использования в схемах комплексного лечения операбельного РПК.

Ключевые слова: рак прямой кишки, предоперационная химиолучевая терапия, фторпиримидины, лечебный патоморфоз

Fluorpyrimidines in combined treatment of localized rectal cancer

Y.A. Barsukov, S.I. Tkachev, Z.Z. Mamedli, V.A. Aliyev, D.V. Kuzmichev, A.M. Pavlova, A.G. Malikhov, S.T. Mazurov
Department of oncoproctology,

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The aim of the study is to investigate efficacy and toxicity of rectal cancer neoadjuvant chemoradiotherapy using fluorpyrimidines.

Subjects and methods. A prospective randomized trial was launched since January 2011. 37 patients with T2–3N0–1 localized rectal adenocarcinomas were included (4–15 cm above the anal verge). All patients underwent chemoradiotherapy during January 2011 — September 2011 at the department of proctology of N.N. Blokhin Cancer Research Center. Combined treatment involved radiotherapy with 5 Gy up to a total dose of 25 Gy, local hyperthermia on days 3–5, metronidazole 10 g/m² on days 3, 5. Patients were randomized to additionally