

Комплексное лечение больных раком прямой кишки с использованием полирадиомодификации и системного цитотоксического компонента в схемах неоадьювантной лучевой терапии

Ю.А. Барсуков

Хирургическое отделение № 3 РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Юрий Андреевич Барсуков barsukov@oncoproct.ru

Цель исследования — улучшение результатов лечения больных раком прямой кишки (РПК) путем создания нового варианта комплексного лечения с использованием программы полирадиомодификации и системной цитотоксической противоопухолевой терапии.

Материалы и методы. Комплексная программа лечения состояла из неоадьювантной 5-дневной лучевой терапии разовой дозой 5 Гр до суммарной дозы 25 Гр на фоне ежедневного приема капецитабина (ежедневной дозой 1500 мг/м²), 3-кратной внутримектальной локальной СВЧ-гипертермии и 2-кратного внутримектального введения метронидазола (10 г/м²) в составе полимерной композиции.

Результаты. Показано, что созданная программа комплексного лечения обладает приемлемым профилем токсичности, позволяет достоверно снизить частоту локорегионарных рецидивов рака до 0,5% по сравнению с комбинированным и хирургическим лечением (6,7 и 13,7% соответственно) на фоне достоверного уменьшения частоты отдаленного метастазирования (до 2,1%) по сравнению с группами комбинированного и хирургического лечения (6,1 и 8,5% соответственно).

Выводы. Использование созданной программы лечения позволило при отсутствии локорегионарных рецидивов рака в условиях комплексного лечения расширить показания к выполнению сфинктеросохраняющих операций при запущенных формах РПК и улучшить безрецидивную выживаемость (до 95,1%), обеспечивая тем самым высокий уровень социальной и трудовой реабилитации пациентов, особенно при локализации опухоли в средне- и нижнеампулярном отделах прямой кишки.

Ключевые слова: рак прямой кишки, неоадьювантная лучевая терапия, хирургическое, комбинированное и комплексное лечение

Complex treatment of rectal cancer with polyradiomodification and systemic cytotoxic component in addition to neoadjuvant radiotherapy

Y.A. Barsukov

Department of Surgery № 3,

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

Objective. The aim of this study is to improve long-term treatment results of localized rectal cancer by development of a new complex treatment scheme including polyradiomodification and systemic cytotoxic chemotherapy.

Subjects and methods. Complex treatment scheme included neoadjuvant radiotherapy 5×5 Gy with daily capecitabine 1500 mg/m², local hyperthermia on days 3–5 and metronidazole 10 g/m² in polymeric composition per rectum on days 3, 5.

Results. Investigated treatment scheme has acceptable toxicity, allows to significantly decrease locoregional recurrence rate to 0.5% when compared to combined (6.7%) and surgical (13.7%) treatment, decrease distant failures rate to 2.1% when compared to combined (6.1%) and surgical (8.5%).

Conclusions. Investigated treatment scheme allowed to decrease locoregional recurrence rate and increase indications to sphincter-sparing surgery for advanced rectal cancer, as well as improve disease-free survival rate (95.1%), allowing high quality of life and social rehabilitation level for patients with middle and low rectal cancer.

Key words: rectal cancer, neoadjuvant radiotherapy, surgical, combined and complex treatment

Хирургический метод лечения рака прямой кишки (РПК), пройдя более чем полтора века историю, является стандартом в терапии данного заболевания и составляет основной компонент любого мульти-модального лечебного подхода. В последние годы в хирургическом лечении РПК произошли опреде-

ленные позитивные изменения, связанные с оптимизацией показаний к органосохраняющим операциям, внедрением методики тотальной мезоректумэктомии [1], определения онкологически обоснованного уровня дистального края резекции [2], что, однако, позволило лишь снизить частоту локорегионарных

рецидивов (до 10–13%) и незначительно увеличить показатели 5-летней безрецидивной выживаемости [3, 4, 5].

Требование сегодняшнего дня — создание и реализация принципиально новых высокотехнологичных медицинских программ, направленных на полное излечение пациента и расширяющих показания к выполнению органосохраняющих операций.

Их основные направления определены приказом Минздравсоцразвития РФ от 27.08.2008 № 458н «О государственном задании на оказание высокотехнологической медицинской помощи...» в пункте 9 раздела 3 — онкология — как использование «хирургического, комбинированного и комплексного лечения злокачественных новообразований с применением различных физических факторов (лучевая терапия, лазерная деструкция, криодеструкция, гипертермия, радиочастотная абляция и др.)».

В основе таких программ заложена концепция многокомпонентного лечения, органично сочетающего применение высоких хирургических технологий с современными достижениями лучевой и лекарственной терапии. В настоящее время на основании данных проведенных многоцентровых рандомизированных исследований доказана эффективность комбинированного метода лечения с использованием неоадьювантной лучевой терапии (ЛТ) [4, 6, 7], которая является обязательным стандартом лечения в ведущих онкопроктологических клиниках.

В то же время при использовании неоадьювантной ЛТ в комбинированном лечении не удается достичь полной элиминации локорегионарных рецидивов и метастазов рака, что связано с недостаточным канцероцидным воздействием ЛТ на опухоль и зоны регионарного метастазирования. Данное положение обусловлено как относительно низкой радиочувствительностью аденогенного РПК, высокой его способностью к репарации сублетальных и потенциально летальных лучевых повреждений, так и невозможностью обеспечить полную блокаду процессов лимфогематогенной диссеминации и элиминацию метастазов в лимфатических узлах экстрафасциальной области (лимфатических узлах малого таза). Повысить эффективность лучевого компонента и комбинированного метода лечения возможно за счет усиления канцероцидного воздействия на опухоль и зоны регионарного распространения путем повышения суммарной поглощенной дозы облучения. В то же время применение высоких суммарных доз, которые используются при лучевом лечении по «радикальной» программе, предпочтительно для лечения местно-распространенных опухолей для достижения их выраженной регрессии и менее оправданно для лечения локализованного РПК. Кроме прочего, при использовании длительных курсов облучения возрастает опасность развития послеоперационных ослож-

нений за счет подавления репарации нормальных тканей. Последнее положение ограничивает возможность увеличения разовых и суммарных доз также при использовании коротких курсов неоадьювантной ЛТ в схемах комбинированного лечения.

Дальнейшие успехи в улучшении результатов лучевого, а следовательно, и комбинированного метода лечения, по нашему мнению, связаны с разработкой методов селективного воздействия на радиочувствительность опухолевых клеток, особенно их радиорезистентной гипоксической фракции. Одним из способов преодоления радиорезистентности гипоксической фракции опухолевых клеток в процессе ЛТ является применение в клинической практике радиомодификаторов как в монорежиме (в сочетании с ЛТ), так и с одновременным использованием нескольких радиомодификаторов (программа полирадиомодификации). Однако данный подход обеспечивает только локальный контроль над распространением опухолевого процесса и не влияет на процессы гематогенной диссеминации.

Цель настоящего исследования — улучшение результатов лечения больных РПК путем создания нового варианта комплексного метода лечения с использованием программы полирадиомодификации и системной противоопухолевой терапии.

Материалы и методы

Работа основана на анализе результатов лечения 1101 больного, из которых 875 составили контрольную группу пациентов, включенных ранее (до 2002 г.) в 2 протокола рандомизированных исследований. В первый протокол (протокол № 1-03/78, 1978–1984 гг.) было включено 655 пациентов, 262 из них проведена неоадьювантная ЛТ (разовая доза 5 Гр, СОД 25 Гр), 393 выполнено хирургическое лечение. Во втором протоколе (№ 1-03/84, 1984–1990 гг.) у 220 пациентов проведено изучение эффективности неоадьювантной термолучевой терапии в плане комбинированного лечения.

Комплексная программа лечения проведена у 226 больных. Распределение по стадиям групп хирургического, комбинированного и комплексного лечения было аналогичным. У подавляющего числа больных диагностированы запущенные стадии заболевания (T3N0M0+ТлюбаяN1–2M0), их доля составляла 81,2; 83,4 и 84,5% соответственно.

Основу комплексной программы лечения составила неоадьювантная ЛТ в 5-дневном режиме разовой дозой 5 Гр до суммарной дозы 25 Гр.

Важнейшей составляющей частью при создании нового варианта комплексного лечения является программа полирадиомодификации, под которой подразумевают одновременное или последовательное применение 2 и более однонаправленных или разнонаправленных радиомодулирующих агентов для максимального расширения терапевтического интервала

между лучевым поражением опухолей и нормальных тканей [8].

Таковыми радиомодулирующими агентами в нашей клинике были выбраны два наиболее значимых радиосенсибилизатора гипоксической фракции опухолевых клеток — локальная СВЧ-гипертермия (СВЧ-ГТ) и электроно-акцепторное соединение (ЭАС) — метронидазол (МЗ). Выбор данных радиомодификаторов был не случайным — оба являются радиосенсибилизаторами гипоксической фракции опухолевых клеток. Помимо этого, при их сочетанном применении повышается эффективность ЛТ за счет потенцирования (аддитивности) радиосенсибилизирующих эффектов, достигаемых при использовании этих двух радиомодификаторов и приводящих к усилению гибели опухолевых клеток (синергизм радиосенсибилизирующих эффектов и эффект радиосенсибилизации).

Радиосенсибилизатор гипоксической фракции опухолевых клеток внутриполостная СВЧ-ГТ осуществляется на аппаратах «Ялик» и «Яхта-4» на 3, 4 и 5-м сеансах предоперационной ЛТ с частотой электромагнитных колебаний 460 МГц в течение 60 мин при достижении температуры в опухоли 41–45 °С.

Для непосредственной доставки радиосенсибилизирующих доз МЗ к опухоли прямой кишки сотрудниками ООО НПО «Колетекс» (Москва) был разработан принципиально новый подход, который заключается во внутримануальном (*per rectum*) способе подведения МЗ в составе полимерной композиции (патент РФ № 2352359, 2009 г. «Способ создания композиции для доставки лекарственного препарата в полости организма при заболеваниях»). Состав полимерной композиции при следующих соотношениях ингредиентов масс-% содержит: МЗ — 12–22, альгинат натрия — 4–6, диметилсульфоксид — 2, воду дистиллированную — до 100. Длительный контакт МЗ происходит за счет набухания и биодеструкции полимерной основы, определяемой как свойствами самого полимера, так и первоначальной вязкостью системы. Альгинат натрия, входящий в состав композиции, обеспечивает необходимую вязкость геля, удобную для длительного удержания его в полости прямой кишки, а содержащиеся микроэлементы (дерибаты бурых морских водорослей) способствуют стиханию воспалительных явлений, снижают кровоточивость и ускоряют регенерацию тканей.

При создании и реализации комплексной программы лечения для системного противоопухолевого цитотоксического действия представилось целесообразным использовать пропрепарат фторпиримидинового ряда капецитабин, который превращается в 5-фторурацил преимущественно в опухоли под воздействием фермента тимидинфосфорилазы (ТФ) с минимальной его концентрацией в плазме крови.

Основанием для применения капецитабина в схеме комплексного лечения послужили следующие данные:

1. ЛТ повышает концентрацию ТФ в тканях опухоли, тем самым повышается эффективность препарата [9].
2. В условиях применения ЭАС, в частности МЗ, усиливается противоопухолевый эффект лекарственных препаратов — эффект хемосенсибилизации [10].
3. Препарат имеет умеренный профиль токсичности (гематологической, гастроинтестинальной).
4. Таблетированная форма удобна для применения.
5. Противоопухолевая активность капецитабина не уступает таковой при использовании 5-фторурацила в режиме длительных внутривенных инфузий [11, 12].

При выборе суммарной дозы капецитабина исходили из представления о том, что при совместном его применении с МЗ реализуется эффект хемосенсибилизации и на этом основании доза препарата редуцирована и составила 1500 мг/м² в сутки. Препарат принимается *per os* во время предоперационной ЛТ с 1-го по 5-й дни в 2 приема с интервалом 12 часов. Схема комплексной терапии больных РПК представлена на рис. 1.

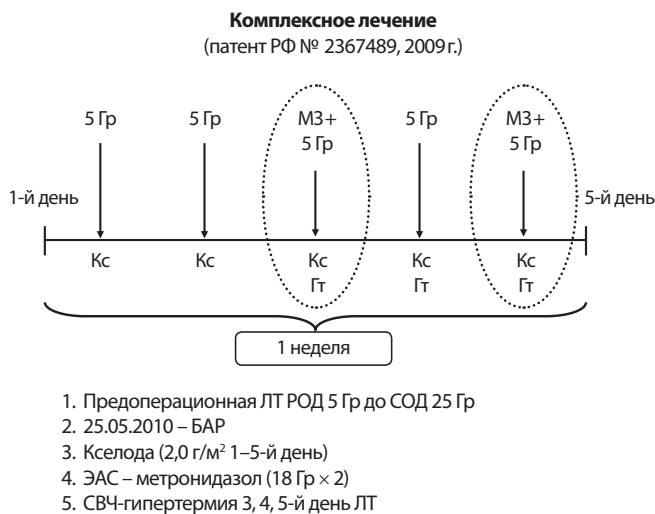


Рис. 1. Схема комплексной терапии больных РПК

Таким образом, в основу созданного нового варианта комплексной программы лечения РПК (патент РФ № 2367489, 2009 г.) заложены представления об усилении канцероцидного воздействия на опухоль путем потенцирования радиосенсибилизирующих эффектов, получаемых при совместном применении локальной СВЧ-ГТ, ЭАС МЗ, подводимого внутримануально в составе полимерной композиции (синергизм радиосенсибилизирующих эффектов), а также на реализацию радио- и хемосенсибилизирующих эффектов при пероральном применении капецитабина.

Результаты и обсуждение

У больных РПК, включенных в программу комплексного лечения, оценен профиль различных видов токсичности, частота возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов, показатели 5-летней безрецидивной выживаемости больных. Отдаленные результаты у этой группы пациентов сопоставлены с результатами лечения 393 больных, которым ранее выполнено одно хирургическое вмешательство, и с 482 — у которых применены различные варианты комбинированного лечения (ЛТ в монорежиме, ЛТ в сочетании с локальной СВЧ-ГТ).

Токсичность созданного нового варианта комплексного лечения оценена в соответствии с общепринятыми критериями токсичности Национального института рака США (NCI-CTC; v3.0, 2010) (рис. 2).

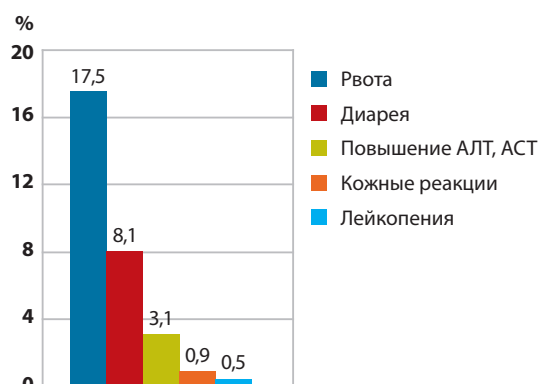


Рис. 2. Частота токсических проявлений при созданных вариантах лечения (шкала токсичности NCI-CTC; v3.0, 2010)

Как видно из рис. 2, наиболее часто наблюдалась рвота у 17,5% пациентов (вероятнее всего является проявлением нейротоксичности МЗ), затем диарея — у 8,1% пациентов (проявление гастроинтестинальной токсичности), повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) — у 7 (3,1%) (как проявление гепатотоксичности). Изучение переносимости данных вариантов лечения позволило установить, что в результате возникшей нейротоксичности, несмотря на проведение сопроводительной терапии, у 11,2% больных применено лишь однократное внутривенное введение полимерной композиции с МЗ. Остальные 88,8% пациентов на фоне проведенной сопроводительной терапии получили полный курс комплексного лечения. Ни одно из указанных осложнений не явилось причиной отсрочки оперативного вмешательства.

Показатель частоты возникновения локорегионарных рецидивов рака отражает, по сути дела, как радикальность выполненных оперативных вмешательств, так и эффективность используемых схем лечения.

Созданная программа комплексного лечения, оказывая многоплановое воздействие на биологические особенности РПК, блокирует реализацию основных механизмов опухолевой прогрессии (рецидивов и метастазов рака), способствуя тем самым существенному улучшению показателей безрецидивной выживаемости.

Так, при использовании комплексного лечения (рис. 3а) достигнуто достоверное улучшение 5-летней безрецидивной выживаемости как по сравнению с группой комбинированного (92,2% против 67,4%), так и хирургического лечения (59,8%).

Высокие показатели безрецидивной выживаемости достигнуты за счет снижения частоты локорегионарных рецидивов до 0,5% (рис. 3б) по сравнению с комбинированным и хирургическим лечением (6,7 и 13,7% соответственно) и достоверного уменьшения частоты отдаленного метастазирования до 2,1% (рис. 3б) по сравнению с группами комбинированного и хирургического лечения (6,1 и 8,5% соответственно).

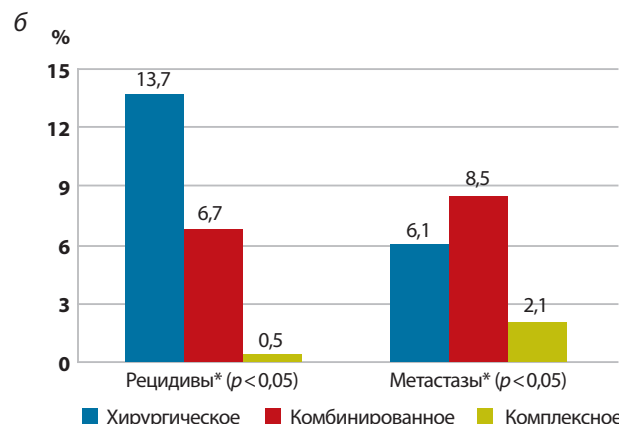
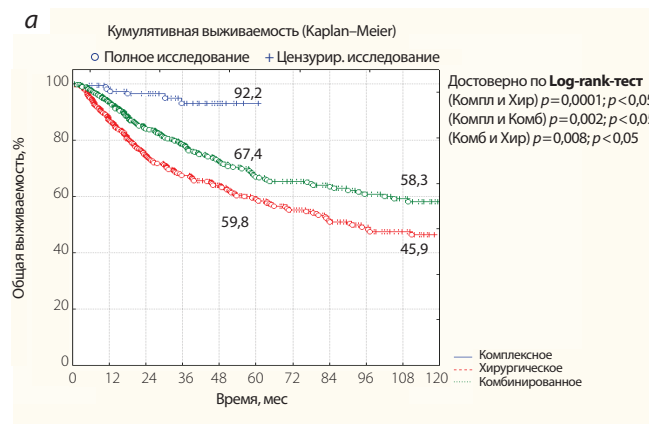


Рис. 3. Отдаленные результаты лечения РПК в зависимости от метода лечения (вся группа): а — безрецидивная выживаемость; б — частота рецидивов и метастазов

Столь существенное повышение абластики оперативных вмешательств за счет редукции локорегионарных рецидивов рака (рис. 4б) в условиях комплексного лечения позволило без ущерба для онкологического радикализма расширить показания к выполнению

сфинктеросохраняющих операций, особенно при запущенных формах РПК и улучшить безрецидивную выживаемость (рис. 4а).

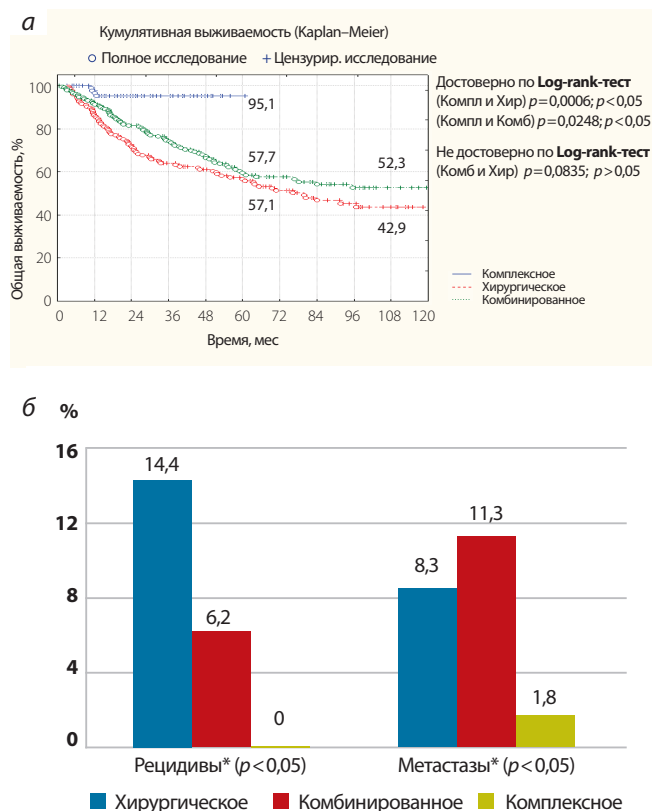


Рис. 4. а — безрецидивная выживаемость; б — частота рецидивов и метастазов РПК при выполнении сфинктеросохраняющих операций при запущенных стадиях РПК (T3N0M0 + T2–3N1–2M0)

Полученные данные дают основание к научно обоснованному расширению показаний к выполнению сфинктеросохраняющих операций в условиях комплексного лечения без ущерба для онкологического радикализма.

Так, в условиях комплексного лечения частота выполняемых сфинктеросохраняющих операций увеличилась с 71,4% в 2006 г. до 92,1% в 2009–2010 гг. (рис. 5).

Причем особенно показательным является расширение показаний к сфинктеросохраняющим операциям до 70,5% в условиях комплексной терапии при локализации опухоли в нижеампулярном и до 88,3% в среднеампулярном отделе прямой кишки (рис. 6).

Выводы

Таким образом, созданный новый вариант комплексного лечения больных РПК позволяет повысить

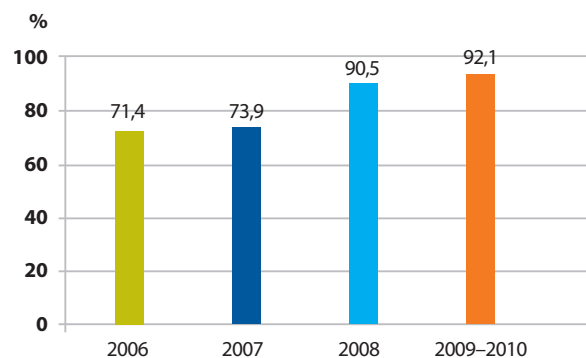


Рис. 5. Частота выполнения сфинктеросохраняющих операций при комплексной терапии по годам

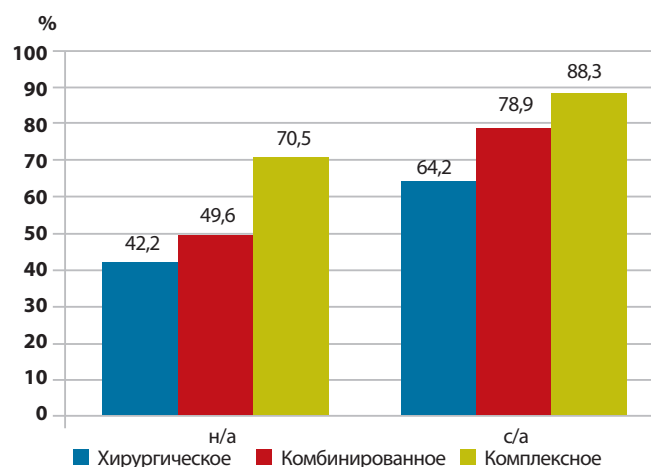


Рис. 6. Частота сфинктеросохраняющих операций в зависимости от локализации опухолевого процесса и метода лечения

абластику оперативных вмешательств и, наряду с высокими показателями безрецидивной выживаемости, расширить показания к выполнению сфинктеросохраняющих операций. Высокие результаты применения комплексного подхода в лечении РПК связаны с представлениями об усилении канцероцидного воздействия на опухоль путем потенцирования радиосенсибилизирующих эффектов, получаемых при совместном применении локальной СВЧ-ГТ, ЭАС МЗ, подводимого внутримектально в составе полимерной композиции (синергизм радиосенсибилизирующих эффектов), а также на реализацию радио- и хемосенсибилизирующих эффектов при пероральном применении капецитабина.

Созданные новые варианты комплексного метода лечения позволяют с оптимизмом смотреть на возможности излечения данного тяжелого контингента больных, обеспечивая тем самым высокий уровень социальной и трудовой реабилитации пациентов, особенно при локализации опухоли в средне- и нижеампулярном отделах прямой кишки.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Heald R.J., Husband E.M., Ryall R.D. The mesorectum in rectal cancer surgery: the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69:613–6.
2. Williams N.S., Dixon M.F., Johnston D. Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma: a study of distal intramural spread and of patient survival. *Br J Surg* 1983;70:150–439.
3. Bonadeo F.A., Vaccaro C.A., Benati M.L., Quintana G.M., Garione X.E., Telenta M.T. Rectal cancer: local recurrence after surgery without radiotherapy. *Dis Colon Rectum*. 2001;44(3):374–9.
4. Kapiteijn E., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638–46.
5. Kusters M., Marijnen C.A., van de Velde C.J., Rutten H.J., Lahaye M.J., Kim J.H. et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:470–6.
6. Peeters K.C., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: Increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007;246:693–701.
7. Sauer R., Becker H., Hohenberger W. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731–40.
8. Ярмоненко С.П. Полирадиомодификация как новый подход к повышению эффективности лучевой терапии опухолей. В кн.: Радиомодификаторы в лучевой терапии опухолей. Обнинск, 1982; с. 126–7.
9. Sawada N., Ishikawa T., Sekiguchi F. et al. X-ray irradiation induces thymidine phosphorylase and enhances the efficacy of capecitabine (Xeloda) in human cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 1999;5:2948–53.
10. Пелевина И.И., Воронина С.С., Каракулов Р.К., Потапов С.Л., Дронова Л.М., Богославская Е.П., Серебряный А.М. Метронидазол, основные экспериментальные результаты, перспективы для клиники. *Медрадиология* 1984;2:10–20.
11. Twelves C., Wong A., Nowacki M.P. et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696–704.
12. Twelves C., Boyer M., Findlay M. et al. Xeloda® Colorectal Cancer Study Group. Capecitabine (Xeloda™) improves medical resource use compared with 5-fluorouracil plus leucovorin in a phase III trial conducted in patients with advanced colorectal carcinoma. *Eur J Cancer* 2001;37(5):597–604.