



Непосредственные результаты неоадьювантной химиолучевой терапии рака прямой кишки

М.А. Кузиков

Казахский НИИ онкологии и радиологии, г. Алматы, Республика Казахстан

В данной статье рассмотрены вопросы комбинированной терапии 146 больным раком прямой кишки. В основной группе 44 пациентам проведена неоадьювантная химиолучевая терапия с последующей радикальной операцией. В контрольных группах проведены только оперативное лечение и неоадьювантная лучевая терапия. После неоадьювантной химиолучевой терапии положительная рентгенологическая динамика отмечена у 72,7% пациентов, тогда как в группе получивших только лучевую терапию – 52,6%.

Ключевые слова: рак прямой кишки, химиотерапия, лучевая терапия, неоадьювантная химиолучевая терапия

ВВЕДЕНИЕ. Рак толстой кишки составляет 15% в структуре общей онкологической заболеваемости и 30% из этого числа составляет рак прямой кишки (РПК). Ежегодно в мире регистрируют более одного миллиона случаев колоректального рака [1]. В большинстве стран мира смертность от РПК занимает 5-6 место [2]. Проблема РПК в течение десятилетий продолжает оставаться в центре внимания ведущих отечественных и зарубежных онкологов, так как стратегической целью лечения рака является полное выздоровление больных с сохранением основной функции толстой кишки – управляемой дефекации [3]. К сожалению, при лечении РПК эта цель оказывается недостижимой, так как нередко радикализм операции достигается за счёт обширных резекций с потерей запирающего аппарата прямой кишки. Непроходимость, перфорация опухоли, кровотечение, перифокальный воспалительный процесс требуют экстренного хирургического вмешательства [4]. Кишечная непроходимость, занимающая первое место в структуре осложнённых форм колоректального рака, является одной из важных проблем в онкологии [5,6,3]. Частота этого осложнения колеблется от 15 до 88,9% [7,3]. При этом летальность больных от этого осложнения достигает до 5 лет [8]. Отмечается тенденция к росту колостомированных больных, что приводит к снижению работоспособности, росту инвалидизации населения в трудоспособном возрасте [6].

В настоящее время нет общепризнанных рекомендаций по тактике хирургического и комбинирован-

ного лечения больных РПК [9,4]. За последние годы опубликован ряд исследований о целесообразности проведения неоадьювантной химиолучевой терапии РПК [10,11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: совершенствование методов лечения рака прямой кишки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. В основу клинического исследования были включены сведения о 146 больных РПК, которым провели химиолучевое, хирургическое и комбинированное лечение в онкопроктологическом отделении Казахского НИИ онкологии с 2009 г. по 2010 г. В анализируемую группу вошли 69 (47,2%) женщин и 77 (52,7%) мужчин в возрасте от 26 до 86 лет. Средний возраст мужчин составил $64,6 \pm 9,4$ года, женщин – $61,8 \pm 11,8$ лет. В зависимости от вида проведённого лечения все больные были разделены на три группы: I группа (основная) – пациенты, которым проведена неоадьювантная химиолучевая терапия с последующей радикальной операцией (44 человека) по предложенному нами методу; II группа – пациенты, получившие неоадьювантный курс лучевой терапии (52 человека); III группа – пациенты, получившие только оперативное лечение (50 человек).

Во всех исследуемых группах были проведены клинически радикальные операции. Сравнительный анализ эффективности проведён нами на основании данных результатов лечения больных основной и контрольных групп. Исследование было нерандомизированным, поэтому принципиальным явились



ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАСПРОСТРАНЁННОСТИ ОПУХОЛИ

Метод лечения	I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия
	Абс. %	Абс. %	Абс. %	Абс. %
Неоадьювантный ХТ+ЛТ+операция (n=44)	5 (11,4±2,5)	17 (38,6±4,1)	20 (45,5±4,3)	2 (4,5±1,6)
Неоадьювантный ЛТ+операция (n=52)	4 (7,7±2,3)	24 (46,1±3,9)	22 (42,3±4,4)	2 (3,8±1,5)
Только операция (n=50)	5 (10,0±2,7)	21 (42,0±3,7)	23 (46,0±3,9)	1 (2,0±0,9)
Всего	14 (9,5±2,1)	62 (42,5±3,8)	65 (44,5±3,7)	5 (3,4±1,1)

идентичность распределения больных в группах по полу и возрасту, морфологической структуре, распространённости опухолевого процесса, характеру оперативного вмешательства. В основной группе были 21 мужчина и 23 женщины, в группе пациентов, получивших в предоперационном периоде лучевую терапию их было поровну (по 26), а в группе больных, получивших только хирургическое лечение, мужчин было 30 и женщин 20. Таким образом, в первых двух группах женщины несколько преобладали, а в третьей, наоборот, мужчин было несколько больше – 60% и 40%, соответственно. Основное число больных находилось в возрасте 50 лет и старше (более 80%) и только около 20% были в возрасте до 50 лет.

Гистологически высокодифференцированные опухоли наблюдались в 18,5% случаев. Более чем в два раза чаще встречались умеренно-дифференцированные варианты аденокарцином (38,4%) и чаще всего гистологически опухоли были представлены низкодифференцированным типом – в 43,1%.

Распространённость опухоли определяли согласно Международной классификации злокачественных опухолей по системе TNM, разработанной и дополненной специальным комитетом Международного противоракового союза (табл. 1). У исследованных нами больных РПК, первая стадия опухолевого процесса была отмечена у 14 пациентов (9,5%), вторая стадия – у 62 (42,5%), третья – у 65 (44,5%) и четвёртая – у 5 (3,4%). Таким образом, относительно запущенности третья и четвёртая стадия опухоли были выявлены почти у половины больных – 70 пациентов (около 48%). И примерно столько же было пациентов с начальными стадиями опухоли (I и II стадии) – 76 больных (52%).

Распределение больных по группам в зависимости от распространения в лимфатические узлы или по

критерию N, согласно международной классификации. Из 44 пациентов основной группы у 25 (56,8%) лимфатические лимфоузлы не были поражены, а в 19 случаях (43,2%) имелось распространение опухолевого процесса в локо-регионарных лимфоузлах. Во второй группе больных, получивших лучевую терапию в предоперационном периоде в 29 случаях (55,8%) лимфоузлы были негативными и в 23 (44,2%) случаях они являлись морфологически позитивными. В третьей группе пациентов соотношение было примерно таким же – 56,0% и 44,0%, соответственно. Учитывая, что различия показателей были статистически недостоверными, можно считать, что по критерию распространения процесса в лимфатические узлы локо-регионарной зоны группы были также идентичны.

Оперативное лечение было выполнено у всех больных как в основной, так и контрольных группах. Все выполненные операции носили радикальный характер. Радикальность операций соответствовала принятым в онкологии определённым принципам. Были выполнены следующие оперативные вмешательства – брюшно-анальная резекция, экстирпация прямой кишки, передняя резекция, низкая резекция, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, операции с илео- и колостомией и операция Гартмана (табл.2).

МЕТОДИКИ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ. Всем больным проводили общепринятые методики обследования: рентгенологическое исследование прямой кишки и органов грудной клетки, эндоскопическое исследование прямой кишки, включая биопсию, УЗИ брюшной полости, печени, почек, органов малого таза, включая трансректальное и трансвагинальное исследование. Также всем больным проводилось исследование функции внешнего дыхания (ФВД), электрокардиография (ЭКГ) и общеклинические анализы крови. По показаниям проводили компьютерную томографию малого таза, сцинтиграфию скелета,



ТАБЛИЦА 2. ВИДЫ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

Вид оперативного вмешательства	Количество больных (1 группа)	Количество больных (2 группа)	Количество больных (3 группа)	Всего
Передняя резекция прямой кишки	15	12	12	39
Низкая передняя резекция прямой кишки	5	2	4	11
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	7	10	8	25
БПЭ прямой кишки с формированием Э-образного резервуара	2	2	2	6
ПРПК с разгрузочной илеостомой	4	5	9	18
БАР прямой кишки с разгрузочной колостомой	10	19	13	42
Операция Гартмана	1	2	2	5
Всего	44	52	50	146

сканирование почек. Морфологическое подтверждение опухоли было обязательным и выполнено во всех исследуемых группах.

МЕТОДИКА ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ. Принятая в КазНИИОиР методика ионизирующего излучения соответствует общепринятым принципам в онкологической практике и основана на различиях в радиочувствительности опухоли и нормальных тканей, что именуется радиотерапевтическим интервалом. Нами был использован режим классического фракционирования дозы: РОД 2 Гр ежедневно, 5 раз в неделю до СОД 50 Гр. В объём облучения включали всю прямую кишку и прилегающие параректальные, наружные, внутренние, общие подвздошные, пресакральные лимфатические узлы. В зависимости от локализации и распространённости опухолевого процесса использовали: статическое облучение (двух-, четырёхпольные методики), либо подвижное (секторное качание) с углами вращения 240-120 градусов, или их сочетание.

Планирование лучевой терапии было строго индивидуальным. Определяя оптимальный вариант лечения для каждого пациента, строили эскиз поперечного среза. Для воспроизведения топографии опухоли прямой кишки на поперечном срезе использовали рентгенограммы органа в двух проекциях, которые были взаимно перпендикулярными. На них с помощью линейных свинцовых меток были обозначены центры будущих полей. В дальнейшем сопоставляли истинный размер свинцовой метки с размером на рентгенограмме, определяли соответствующий коэффициент увеличения, и вносили поправку для каждого размера по ходу центрального луча, переносимого с рентгенограммы на эскиз поперечного среза, на котором определяли расположение опухоли и окружающих её органов. На из-

готовленном срезе выбирали число, ширину и углы наклона полей. При этом соблюдали следующие принципы: зона макроскопически определяемого опухолевого поражения с прилежащими участками охватывалась 90-100% изодозой, зона субклинического распространения опухоли (регионарные лимфатические узлы и клетчатка малого таза) - 80-80%.

МЕТОДИКА ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ. Пациентам основной группы химиотерапия проводилась 3 курсами с перерывом 2-3 недели в режиме FOLFIRI (ириротекан — 180 мг/м² в/в капельно в 1-й день, фолинат кальция (лейковорин) — 200 мг/м² в/в в 1-й день, фторурацил — 400 мг/м² в/в струйно в 1-й день, затем фторурацил — 2,4-3,0 г/м² 24-часовая в/в инфузия), параллельно 3 курсу химиотерапии проводилась лучевая терапия.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью общепринятых методов санитарной статистики, а достоверность сравниваемых величин оценена с помощью критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Результаты эффективности лучевой и химиолучевой терапии в предоперационном периоде были оценены нами у 52 и 44 пациентов, соответственно. В основном это был компонент комбинированного лечения. До начала терапии большинство пациентов было признано резектабельными в отношении злокачественной опухоли прямой кишки. Небольшая часть пациентов, имевших четвертую стадию заболевания, были признаны условно радикальными. Тем не менее, им проводилась соответствующая терапия с паллиативной целью. Однако, даже проведение терапии с паллиативной целью, позволило им выполнить впоследствии радикальные операции.

**ТАБЛИЦА 3. ДИНАМИКА ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА ПО ДАННЫМ
РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

Группы пациентов	Рентгенологические изменения		
	Положительная динамика	Стабилизация	Отрицательная динамика
Предоперационная лучевая терапия	30 (57,6±2,1%)	22 (42,4%)	-
Предоперационная химиолучевая терапия	32 (72,7±2,3%)*	12 (27,3%)	-

Примечание: * - $p < 0,05$

Субъективный положительный эффект в виде улучшения общего состояния, уменьшения болей, ложных позывов на стул, выделения крови и слизи, в процессе лучевой терапии был отмечен у 49 (94,2%) из 52 и у 42 (95,4%) больных ($p < 0,05$). Положительной динамики, т.е. у тех, у которых характер жалоб не изменился существенно к моменту завершения лечения, не было у 3 и 2 пациентов, соответственно.

Изучение динамики проявлений клинической симптоматики показало, что уже после проведения половины курса предоперационной лучевой терапии в дозе 20 Гр улучшается общее состояние, наблюдается уменьшение выделения крови и слизи, снижается болевая симптоматика. Такие положительные сдвиги наступили у 27 пациентов данной группы исследованных.

Регрессию опухоли в процессе лечения оценивали на основании сравнительного анализа данных рентгенологического и эндоскопического методов исследования, выполненных до начала и после окончания курса противоопухолевого лечения. Контрольное обследование проводили после стихания лучевых реакций.

Непосредственный эффект от проведения лучевой/химиолучевой терапии в предоперационной периоде, по данным рентгенологического исследования, оценен у всех пациентов данной группы, динамика которых представлена в таблице 3.

Из данной таблицы видно, что положительная динамика была отмечена у 30 и 32 пациентов данной группы, что составило 57,6% и 72,7%, соответственно, а стабилизация процесса наблюдалась у оставшейся части больных ($p < 0,05$). Таким образом, отсутствие положительной динамики или отрицательные сдвиги не выявлялись.

Непосредственный эффект предоперационной лучевой/химиолучевой терапии оценивали и по данным контрольной ректоскопии, которая была выполнена также всем больным. При этом полная

или частичная резорбция опухоли была отмечена у подавляющего числа обследованных – в 45 случаях (86,5%) в первой группе и в 40 (90,9%) случаях – во второй. Стабилизация процесса отмечена в 7 (13,5%) и 4 (8,1%) случаях, соответственно.

На протяжении лучевой терапии практически у всех пациентов отмечалось учащение стула. Однако это не явилось препятствием для продолжения терапии. Тем не менее, у 4 пациентов (7,7%) из 52 учащения стула были довольно выраженными – до 8-10 раз в сутки. При этом в двух случаях отмечено повышение температуры тела, тенезмы, боли, чувство жжения в прямой кишке. Эти явления в основном возникли на дозе свыше 30 Гр. и лечение им пришлось прекратить. При проведении комбинации химиотерапии и облучения эти побочные явления были несколько выраженными: у 6 (13,6%) пациентов из 44 наблюдалась подобная симптоматика. Были назначены симптоматические средства на период 5-7 дней: дезинтоксикационные препараты, колибактерин, бифидумбактерин, линекс, имодиум и т.п.). После стихания побочных реакций и купирования симптомов лучевая терапия была продолжена. В последующем им были выполнены радикальные оперативные вмешательства.

Лучевые и токсические циститы в целом наблюдались у 18 пациентов (34,6%) в группе, получавших только лучевую терапию и у 16 (36,3%) в группе с химиолучевой терапией (разность статистически недостоверна). Из 18 больных раком прямой кишки у 12 (23,1%) лучевые циститы были лёгкой степени, которым лечение не прерывалось, а на этом фоне проводилась симптоматическая и дезинтоксикационная терапия (обильное щелочное питьё, диуретики, уросептики, травы и др.). У 6 пациентов (11,5%) лучевой цистит был довольно выраженным и лечение было отсрочено на одну неделю, в течение которой больные получили симптоматическую и противовоспалительную терапию. Всем пациентам через одну неделю была продолжена лучевая терапия до планируемых доз. А впоследствии им была выполнена радикальная операция.



ТАКИМ ОБРАЗОМ, в нашем исследовании все пациенты сумели пройти весь этап предоперационной лучевой терапии, причём основное число их прошло по намеченным срокам. Незначительная часть пациентов, из-за побочного действия лучевой терапии и возникших реакций (цистит и ректит) завершила в отсроченные сроки.

В качестве критериев оценки непосредственных результатов лечения больных РПК избраны общепринятые показатели: частота и структура послеоперационных осложнений и летальности, они отмечены в 19 (20,2%) наблюдениях во всех группах, вместе взятых. В структуре ранних послеоперационных осложнений преобладали гнойно-воспалительные процессы, в том числе нагноение послеоперационной раны в 8 случаях (5,4%). Причём из 8 случаев в 5 они возникли после брюшно-промежностных экстирпаций. Из других воспалительных реакций в 2 случаях (1,3%) была отмечена пневмония. Кровотечение в полости малого таза наблюдалось у 4 пациентов (2,7%), которое в 3 случаях потребовало релапаротомии и остановки геморрагии. Кровотечение в этих случаях носило паренхиматозный характер. В четвёртом случае кровотечение было остановлено консервативными методами. Послеоперационной летальности при хирургическом лечении больных РПК в трёх группах не было. В 2 случаях была отмечена эвентрация кишечника. Эти пациенты были ослабленными, с различными сопутствующими заболеваниями. Однако проведение соответствующих хирургических и консервативных мероприятий способствовало благоприятному разрешению этих грозных осложнений.

ВЫВОД. Непосредственные результаты неoadjuвантной химиолучевой терапии рака прямой кишки показали, что число послеоперационных осложнений было незначительным, и сопоставимо с группой пациентов, получивших только лучевую терапию. При сравнении клинической и рентгенологической картины сравниваемых групп отмечается статистически достоверное улучшение непосредственных результатов в основной группе, что позволяет надеяться на относительно лучший прогноз и повышение выживаемости больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Charles E. New Treatment Options for Colorectal Cancer / E.Charles, Daniel J. Sargent // NEJM. 2004. V.351. P. 391-392
2. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. / М.И.Давыдов, Е.М.Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. -2009. -Т.20. Прилож. №1. – 150 с.
3. Пугаев А.Е. Обтурационная опухолевая толстокишечная непроходимость / А.Е.Пугаев, Е.Е.Ачкасов. - М.: Наука, -2005. – 224 с.
4. Glynn Jones R. Preoperative chemoradiation in rectal cancer: why we need a common language // Onkologie. 2005. V.28. P.237-240
5. Александров В.Б. Рак прямой кишки / В.Б.Александров. -М. Медицина,-1977.-199 с.
6. Алиев С.А. Пути улучшения результатов хирургического лечения непроходимости ободочной кишки опухолевого генеза / С.А.Алиев // Вестник хирургии им. И.И. Ерекова. 2005. №2. С.34-39
7. Барсуков Ю.А. Полирадиомодификация – новый подход в комбинированном раке прямой кишки / Ю.А.Барсуков [и др.] // Материалы конф. «Актуальные вопросы абдоминальной онкологии». -М. -2005. -С. 44-45
8. Сидоров Д.В. Современные принципы лечения рака прямой кишки / Д.В.Сидоров, Л.А. Ватакмадзе // Сибирский онкологический журнал. -2000. -№1. -С.50-54
9. Corvo R. Radiotherapy and oral capecitabine in the preoperative treatment of patients with rectal cancer: rationale, preliminary results and perspectives / R.Corvo [et al.] // Tumor. 2003. V.89. P.361-367.
10. Anush Patel, Ajithkumar Puthillath, Gary Yang. Neoadjuvant Chemoradiation for Rectal Cancer: Is More Better? // Oncology. V. 22. No. 7. P. 345-348.
11. Ананко А. «Золотой стандарт» в лечении рака прямой кишки / А. Ананко. -Бавария, -2006. – 23 с.



Summary

The immediate results of neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer

M.A. Kuzikeev

This article examines the issues of combination therapy of 146 patients with rectal cancer. In the study group neoadjuvant chemoradiotherapy followed by radical surgery performed for 44 patients. In the control groups performed only surgery and neoadjuvant radiation therapy. After neoadjuvant chemoradiotherapy positive X-ray dynamics was noted in 72.7% of patients, whereas in the group receiving only radiation therapy - 52.6%.

Key words: rectal cancer, chemotherapy, radiation therapy, neoadjuvant chemoradiotherapy

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

М.А. Кузиков – старший научный сотрудник
торакоабдоминального отделения КазНИИОиР;
Республика Казахстан, Алматы, ул. Абая, 91
E-mail: marakuzi@mail.ru