

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

**В.В. Дворниченко^{1,2}, А.В. Шевчук¹, А.В. Шелехов¹,
Д.М. Пономаренко¹, Е.В. Снетков¹, С.Г. Афанасьев³**

*Областной онкологический диспансер, г. Иркутск¹
Государственный институт усовершенствования врачей, г. Иркутск²
НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск³
664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32, e-mail: avsh@irk.ru¹*

Проведена оценка непосредственной эффективности предоперационной химио-лучевой терапии у 10 больных раком прямой кишки. Перед операцией проводилась дистанционная гамма-терапия в СОД 44 Гр в сочетании с неадьювантной химиотерапией по схеме RIFL (иринотекан, 5-фторурацил, лейковарин). Токсические реакции I–II степени наблюдались у 40 % больных, перерыва курса облучения не требовалось. Послеоперационных осложнений не наблюдалось. При морфологическом исследовании операционного материала в 70 % случаев выявлен лечебный патоморфоз III–IV степени.

Ключевые слова: рак прямой кишки, комбинированное лечение.

PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF RECTAL CANCER
*V.V. Dvornichenko^{1,2}, A.V. Shevchuk¹, A.V. Shelekhov¹, D.M. Ponomarenko¹, E.V. Snetkov¹, S.G. Afanasyev³
Regional Cancer Clinic, Irkutsk¹
State Institute of Advanced training of Physicians, Irkutsk²
Cancer Research Institute, SB RAMS, Tomsk³
32, Frunze Street, 664035-Irkutsk, e-mail: avsh@irk.ru¹*

The efficacy of preoperative chemoradiation therapy for 10 patients with rectal cancer was assessed. Preoperative distant gamma-therapy at a total dose of 44 Gy was administered in combination with neoadjuvant chemotherapy according to RIFL schedule (irinotecan, 5-fluorouracil, leukoverin). Grade I–II toxic effects were observed in 40 % of patients requiring no interruption of radiation cycle. No postoperative complications were observed. Morphological examination revealed therapeutic grade III–IV pathomorphosis in 70 % of cases.

Key words: rectal cancer, combined modality treatment.

Последние десятилетия во многих странах мира, в том числе и в России, наблюдается рост заболеваемости раком прямой кишки [3, 4]. Несмотря на современные достижения в комбинированном лечении колоректального рака, результаты лечения при местно-распространенном операбельном раке прямой кишки (РПК) остаются неудовлетворительными. Стандартом лечения РПК III стадии является предоперационная лучевая терапия, с последующим оперативным вмешательством и адьювантной химиотерапией [1, 2]. Повышенный интерес вызывает применение комбинации лучевой терапии и химиотерапии на предоперационном этапе в связи с тем, что сочетанное применение этих лечебных методов может способствовать проведению сфинктер-сохраняющих операций, дает возможность улучшить местный контроль и оказать системное воздействие на микромета-

стазы [6]. В 2006 г. А. De Paoli et al. опубликовали результаты лечения 53 пациентов, которым проводили предоперационную химиотерапию капецитабином в сочетании с лучевой терапией [5]. Частота полного патоморфологического ответа варьировала от 9 % до 29 %. В результате сфинктерсохраняющие операции были выполнены почти в 75 % наблюдений. Однако, несмотря на большое количество публикаций, посвященных данной тематике, отсутствует единая точка зрения в показаниях к применению различных схем предоперационной химиотерапии [7, 8]. Таким образом, отсутствие единообразных представлений о показаниях и способах лечения рака прямой кишки, предопределили содержание настоящей работы.

Цель работы – разработать и оценить эффективность программы комбинированного лечения рака прямой кишки, включающей

предоперационную химио-лучевую терапию с последующей операцией.

Материал и методы

В исследование было включено 10 больных раком прямой кишки III стадии, согласно 6 изданию Международной классификации TNM (2003), получавших лечение на базе Иркутского областного онкологического диспансера в период с 2006 по 2008 г. Из них было 8 мужчин и 2 женщины, средний возраст пациентов равнялся $58,2 \pm 1,1$ года. До начала лечения во всех случаях была получена гистологическая верификация процесса – аденокарцинома.

На первом этапе комбинированного лечения всем больным проводилась дистанционная гамма-терапия в режиме классического фракционирования (2 Гр x 5 сеансов в нед) на проекцию опухоли прямой кишки и пути регионарного метастазирования до суммарной очаговой дозы 44 Гр. Одновременно, начиная с 1-го дня лучевой терапии, пациентам назначался курс неадьювантной химиотерапии по схеме RIFL: иринотекан в дозе 100 мг/м^2 в 1, 8, 15, 22-й день; 5-фторурацил в дозе 500 мг/м^2 в 1, 8, 15, 22-й день; лейковарин в дозе 20 мг/м^2 в 1, 8, 15, 22-й день. Радикальное оперативное вмешательство выполнялось через 3–4 нед после завершения химиолучевого лечения.

Критериями определения переносимости и непосредственной эффективности проводимого лечения являлись оценка предлагаемой схемы предоперационной химиотерапии по степеням в соответствии NCI-CTC; частота послеоперационных осложнений и уровень летальности; вариант окончания оперативного вмешательства – сфинктеросохраняющая операция или экстирпация прямой кишки. Кроме того, помимо рутинного гистологического исследования удаленного препарата проводилась оценка степени лечебного патоморфоза опухоли по классификации Е.Ф. Лушников (1977).

Результаты

В целом применение предложенной схемы комбинированного лечения не приводило к тяжелым побочным реакциям. Чаще всего наблюдалась негематологическая токсичность I–II степени – у 40 % больных, и в основном она проявлялась диа-

реей, которая достаточно легко полностью купировалась консервативно. Проктиты наблюдались у 40 %, мукозиты I степени – у 20 % пациентов. Гематологическая токсичность в основном проявлялась нейтропенией II степени, которая возникла у 4 пациентов (40 %), и у одной пациентки наблюдалась нейтропения III степени. Коррекция нейтропении проводилась назначением колониестимулирующих факторов. У одного пациента при поступлении имелась анемия III степени, что потребовало гемотрансфузии и назначения эритропоэтинов. Анемия I степени в процессе лечения наблюдалась у 3 пациентов (30 %). Во всех случаях токсические реакции были купированы, прерывания терапии не требовалось.

На хирургическом этапе комбинированного лечения были выполнены следующие оперативные вмешательства: брюшно-промежностная экстирпация – в 2 случаях, передняя резекция прямой кишки – в 6, брюшно-анальная резекция прямой кишки – в 2 наблюдениях. Анализируя этот раздел работы, следует отметить, что 2 пациентам удалось выполнить сфинктеросохраняющие операции, что, по нашему мнению, обусловлено проведением неoadьювантного лечения. В этих случаях нижняя граница опухоли изначально располагалась на расстоянии – 2 см и 1,5 см от ануса соответственно, после консервативного этапа объем новообразований уменьшился более чем на 50 %. Во всех наблюдениях послеоперационный период протекал без осложнений, случаев летальных исходов после операции отмечено не было.

При анализе явлений лечебного патоморфоза получены следующие результаты:

- лечебный патоморфоз I степени отмечен в 1 случае. В микропрепаратах определялись слабо выраженные морфологические изменения опухоли с очагами дистрофии, гистогенез опухоли отчетлив, признаков повреждения стромы не выявлено;

- лечебный патоморфоз II степени выявлен у 2 пациентов, наблюдались умеренно выраженные дистрофические изменения опухолевых клеток, наличие некробиотических участков, изменения стромы опухоли в виде пролиферации фибробластов, определяется лимфоидная инфильтрация опухоли;

- лечебный патоморфоз III–IV степени установлен в 7 наблюдениях. При III степени при микроскопии выявлялись выраженные морфологические изменения опухоли: строма резко преобладает над паренхимой опухоли, выраженные дистрофические изменения опухолевых клеток, имеются явления склероза и гиалиноза стромы опухоли. Гистологическую структуру опухоли не представляется возможным определить, клетки с признаками резко выраженного полиморфизма. При IV степени в микропрепаратах определяются единичные клетки в стромальном компоненте новообразования, где не представляется возможным определить гистологическую структуру опухоли.

Заключение

Таким образом, включение химиотерапии в программу комбинированного лечения местнораспространенного рака прямой кишки улучшает непосредственную эффективность лечения, что подтверждается увеличением частоты выполнения сфинктеросохраняющих операций и случаев лечебного патоморфоза III–IV степени. Полученные в предварительном исследовании обнадеживающие результаты и благоприятный профиль токсичности позволяют продолжить

работу по изучению эффективности комбинации предоперационной химиотерапии и лучевой терапии классическим фракционированием у больных РПК III стадии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барсуков Ю.А., Николаев А.В., Тамразов Р.И. Сравнительный анализ хирургического и комбинированного лечения больных операбельным раком прямой кишки (результаты рандомизированного исследования) // Практическая онкология. 2002. Т. 3, № 2. С. 105–113.
2. Гарин А.М., Базин И.С. Злокачественные опухоли пищеварительной системы. М.: Инфомедиа Паблишерз, 2003. 264 с.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. М., 2005. 265 с.
4. Мартынюк В.В. Рак толстой кишки (заболеваемость, смертность, факторы риска, скрининг). Практическая онкология: Избранные лекции / Под ред. С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. СПб.: Центр ТОММ, 2004. С. 151–161.
5. De Paoli A., Chiara S., Luppi G. Capecitabine in combination with preoperative radiation therapy in locally advanced, resectable, rectal cancer: a multicentric phase II study // Ann. Oncol. 2006. Vol. 17, № 2. P. 246–251.
6. Minsky B.D. Adjuvant therapy of rectal cancer // Semin. Oncol. 1999. № 26. P. 540–544.
7. Moore H., Gittleman A., Minsky B. Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection // Dis. Colon Rectum. 2004. Vol. 47. P. 279–286.
8. Sauer R., Becker H., Hohenberger W. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer // New Engl. J. Med. 2004. № 349. P. 258–270.

Поступила 25.04.08