

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

М.А. Кузикеев

*Казахский НИИ онкологии и радиологии, г. Алматы, Республика Казахстан
050022, Республика Казахстан, г. Алматы, пр. им. Абая, 91,
e-mail: marakuzi@mail.ru*

Проведен анализ непосредственной эффективности комбинированного лечения 146 больных раком прямой кишки. В основной группе пациентов 44 проведена неoadъювантная химиолучевая терапия с последующей радикальной операцией. В контрольных группах – только оперативное лечение и неoadъювантная лучевая терапия. Показано, что непосредственные результаты лечения после неoadъювантной химиолучевой терапии статистически значимо выше, чем при других методах.

Ключевые слова: рак прямой кишки, химиотерапия, лучевая терапия, операция, непосредственные результаты.

RESULTS OF PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY FOR RECTAL CANCER

M.A. Kuzikeev

*Kazakh Oncology and Radiology Research Institute
91, Abaya Street, Almaty, 050022, Almaty, Republic of Kazakhstan
e-mail: marakuzi@mail.ru*

Immediate response to combined modality treatment was analyzed in 146 rectal cancer patients. The patients of the studied group (n=44) received neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy followed by radical surgery. The control group patients received only surgery and neoadjuvant radiation therapy. The short-term results after neoadjuvant chemoradiotherapy were found to be significantly higher than those obtained after other treatment modalities.

Key words: rectal cancer, chemotherapy, radiation therapy, surgery, short-term results.

Колоректальный рак составляет 15 % в структуре общей онкологической заболеваемости, и 30 % из этого числа составляет рак прямой кишки (РПК). Ежегодно в мире регистрируют более 1 млн случаев колоректального рака. В большинстве стран мира смертность от РПК занимает 5–6-е места [5]. 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 [2, 8]. К сожалению, при лечении РПК эта цель не всегда достижима, так как нередко радикализм операции достигается за счет обширных резекций с потерей запирающего аппарата прямой кишки. В то же время расширение объема оперативного вмешательства не предотвращает риск развития рецидива заболевания, что требует проведения комбинированного лечения в различных режимах [3, 4, 6]. Такие частые осложнения РПК, как непроходимость, перфорация опухоли,

кровотечение, перифокальный воспалительный процесс, являются показаниями для экстренного хирургического вмешательства и не позволяют осуществить адекватную неoadъювантную терапию [1, 7]. Отмечается тенденция к росту колостомированных больных, что приводит к снижению работоспособности, росту инвалидизации населения в трудоспособном возрасте. В настоящее время нет общепризнанных рекомендаций по тактике хирургического и комбинированного лечения больных РПК [9, 10].

Цель исследования – оценить эффективность и непосредственные результаты комбинированного лечения рака прямой кишки с применением предоперационной химиолучевой терапии.

Материал и методы

В исследование были включены сведения о 146 больных РПК, которым провели лучевое, хирургическое и комбинированное лечение в онкопроктологическом отделении Казахского НИИ онкологии с 2009 по 2010 г. В анализируемую группу вошли 69 (47,2 %) женщин и 77 (52,7 %) мужчин в воз-

расте от 26 до 86 лет. Средний возраст мужчин – $64,6 \pm 9,4$ года, женщин – $61,8 \pm 11,8$ лет. В зависимости от вида проведенного лечения больные были разделены на три группы: I группа (основная) – 44 пациента, которым проведена неoadъювантная химиолучевая терапия с последующей радикальной операцией по предложенному нами методу; II группа – 52 пациента, получившие курс неoadъювантной лучевой терапии; III группа – 50 пациентов, получивших оперативное лечение.

Во всех исследуемых группах были проведены клинически радикальные операции. Сравнительный анализ эффективности сделан на основании данных результатов лечения основной и контрольных групп. Исследование было нерандомизированным, поэтому принципиальной явилась идентичность распределения больных в группах по полу и возрасту, морфологической структуре, распространенности опухолевого процесса, характеру оперативного вмешательства. В I группе – 21 мужчина и 23 женщины, в II группе – по 26, в III группе – мужчин 30 и женщин 20. Основное число больных находилось в возрасте 50 лет и старше (более 80 %) и около 20 % были в возрасте до 50 лет. Гистологически высокодифференцированные опухоли наблюдались в 18,5 % случаев, умеренно-

дифференцированные варианты аденокарцином – в 38,4 %, низкодифференцированные – в 43,1 %.

Распространенность опухоли определяли согласно Международной классификации злокачественных опухолей по системе TNM, разработанной и дополненной специальным комитетом Международного противоракового Союза. У больных РПК, включенных в исследование, I стадия опухолевого процесса была выявлена у 14 (9,5 %) пациентов, II стадия – у 62 (42,5 %), III стадия – у 65 (44,5 %), IV стадия – у 5 (3,4 %) (табл. 1).

Распределение больных в группах по критерию N, согласно международной классификации. У 25 (56,8 %) лимфатические лимфоузлы не были поражены, в 19 случаях (43,2 %) имелось опухолевое поражение локорегионарных лимфоузлов. Во II группе больных, получивших предоперационную лучевую терапию, в 29 (55,8 %) случаях лимфоузлы были негативными и в 23 (44,2 %) – лимфоузлы были поражены, в III группе – в 56,0 % и 44,0 % соответственно. Различия между группами по лимфогенной распространенности были статистически не значимыми. Радикальное оперативное лечение осуществлено у всех больных, объемы выполненных оперативных вмешательств представлены в табл. 2.

Таблица 1

Характеристика больных в зависимости от распространенности опухоли

Группы больных	I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия
I группа (n=44)	5 ($11,4 \pm 2,5$ %)	17 ($38,6 \pm 4,1$ %)	20 ($45,5 \pm 4,3$ %)	2 ($4,5 \pm 1,6$ %)
II группа (n=52)	4 ($7,7 \pm 2,3$ %)	24 ($46,1 \pm 3,9$ %)	22 ($42,3 \pm 4,4$ %)	2 ($3,8 \pm 1,5$ %)
III группа (n=50)	5 ($10,0 \pm 2,7$ %)	21 ($42,0 \pm 3,7$ %)	23 ($46,0 \pm 3,9$ %)	1 ($2,0 \pm 0,9$ %)
Всего	14 ($9,5 \pm 2,1$ %)	62 ($42,5 \pm 3,8$ %)	65 ($44,5 \pm 3,7$ %)	5 ($3,4 \pm 1,1$ %)

Таблица 2

Виды оперативных вмешательств у больных раком прямой кишки

Вид оперативного вмешательства	I группа	II группа	III группа
ПРПК	15	12	12
Низкая ПРПК	5	2	4
БПЭПК	7	10	8
БПЭПК с формированием Э-образного резервуара	2	2	2
ПРПК с разгрузочной илеостомой	4	5	9
БАР с разгрузочной колостомой	10	19	13
Операция Гартмана	1	2	2
Всего	44	52	50

Примечание: ПРПК – передняя резекция прямой кишки, БПЭПК – брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, БАР – брюшно-анальная резекция.

При предоперационной лучевой терапии был использован режим классического фракционирования дозы: РОД 2 Гр ежедневно, 5 раз в нед до СОД 50 Гр. В объем облучения включали всю прямую кишку и прилегающие параректальные, наружные, внутренние, общие подвздошные, пресакральные лимфатические узлы. В зависимости от локализации и распространенности опухолевого процесса использовали: статическое облучение (двух-, четырехпольные методики)... либо подвижное (секторное качание) с углами вращения 240–120°, 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 взаимно перпендикулярных проекциях. На них с помощью линейных свинцовых меток обозначались центры будущих полей. Сопоставляя 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 ее органов. На изготовленном 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 %.

Пациентам основной группы химиотерапия проводилась 3 курсами с перерывом 2–3 нед в режиме FOLFIRI (ириновекан – 180 мг/м² в/в капельно в 1-й день, 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 ин-

фузия), параллельно с 3-м курсом химиотерапии проводилась лучевая терапия.

Результаты исследования

Эффективность предоперационной лучевой и химиолучевой терапии в периоде оценена нами у 52 и 44 пациентов. До начала терапии большинство пациентов были признаны резектабельными. У небольшой части больных, имевших РПК IV стадии, основной процесс рассматривался как условно резектабельный, тем не менее им проводилась соответствующая терапия с паллиативной целью. 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 %) и у 42 (95,4 %) больных соответственно ($p < 0,05$). 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 данных рентгенологического и эндоскопического методов исследования, выполненных до начала и после окончания курса противоопухолевого лечения. Контрольное обследование проводили после стихания лучевых реакций. При контрольной рентгенографии положительная динамика была отмечена у 30 (57,6 %) и 32 (72,7 %) пациентов соответственно, у остальных больных наблюдалась стабилизация процесса ($p < 0,05$) (табл. 3). Непосредственный эффект предоперационной лучевой/химиолучевой терапии оценивали также по данным контрольной ректоскопии, которая была выполнена у всех больных. При этом полная или частичная резорбция опухоли была отмечена у подавляющего числа обследованных – в 45 (86,5 %) случаях в I группе

Таблица 3

Эффективность неoadъювантной терапии по данным рентгенологического исследования

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

Примечание: * – различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$)

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. В большинстве случаев это явление не требовало перерыва в терапии. Тем не менее у 4 (7,7 %) пациентов учащения стула были довольно выраженными – до 8–10 раз в сутки. При этом в 2 случаях отмечены 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 химиотерапии и облучения эти побочные явления были более выраженными, наблюдались у 6 (13,6 %) пациентов, что потребовало назначения симптоматической терапии на период 5–7 дней. После стихания побочных реакций и купирования симптомов лучевая терапия была продолжена.

Лучевые и токсические циститы наблюдались у 18 (34,6 %) пациентов, получивших лучевую терапию, и у 16 (36,3 %) – при химиолучевой терапии (различия статистически не значимы). Из 18 больных у 12 (23,1 %) лучевые циститы были легкой степени, которым лечение не прерывалось, а на этом фоне проводилась симптоматическая и дезинтоксикационная терапия. У 6 (11,5 %) пациентов побочные реакции были довольно выраженными, и лечение было отсрочено на 1 нед, в течение которой больные получили симптоматическую и противовоспалительную терапию. Всем пациентам, с перерывами курса облучения, лучевая терапия была продолжена до планируемых доз, с последующим радикальным оперативным этапом.

Критериями оценки непосредственных результатов лечения больных РПК являлись частота и структура послеоперационных осложнений и уровень летальности. Во всех группах осложнения возникли у 19 (20,2 %) больных. Преобладали гнойно-воспалительные процессы, в первую очередь, нагноение послеоперационной раны в 8 (5,4 %) случаях, из них в 5 наблюдениях они возникли после брюшно-промежностных экстирпаций. Из других воспалительных реакций

– в 2 (1,3 %) случаях была отмечена пневмония. Кровотечение в полости малого таза наблюдалось у 4 пациентов (2,7 %), в 3 случаях потребовавшее релапаротомии и остановки геморрагии. В 2 (1,3 %) случаях у ослабленных пациентов с различными сопутствующими заболеваниями наблюдалась эвентрация кишечника. Послеоперационной летальности при хирургическом лечении больных РПК в трех группах не было.

Заключение

Непосредственные результаты неоадьювантной химиолучевой терапии РПК свидетельствуют о том, что уровень послеоперационных осложнений было незначительным и сопоставим с группой пациентов, получавших предоперационную лучевую терапию. При сравнении непосредственной эффективности неоадьювантной терапии отмечается статистически значимое увеличение регрессии опухоли в основной группе, что позволяет надеяться на относительно лучший прогноз и повышение выживаемости больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев С.А. Пути улучшения результатов хирургического лечения непроходимости ободочной кишки опухолевого генеза // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2005. № 2. С. 34–39.
2. Ананко А. «Золотой стандарт» в лечении рака прямой кишки. Бавария, 2006. 23 с.
3. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Олтаржевская И.Д. и др. Полирадиомодификация – новый подход в комбинированном раке прямой кишки // Материалы конференции «Актуальные вопросы абдоминальной онкологии». М., 2005. С. 44–45.
4. Бутенко А.В., Разбирин В.Н. Рак прямой кишки. Современные направления и тенденции в лечении (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 6. С. 83–89.
5. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009. Т. 20. Прил. № 1. С. 1–150.
6. Неволюских А.А., Бердов Б.А., Неборак Ю.Т. и др. Латеральный край резекции как фактор прогноза при раке прямой кишки // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 5. С. 5–10.
7. Пугаев А.Е., Ачкасов Е.Е. Обтурационная опухолевая толстокишечная непроходимость. М., 2005. 224 с.
8. Erlichman C., Sargent D.J. New Treatment Options for Colorectal Cancer // NEJM. 2004. Vol. 351. P. 391–392.
9. Corvo R., Pastrone I., Scolaro T. et al. Radiotherapy and oral capecitabine in the preoperative treatment of patients with rectal cancer: rationale, preliminary results and perspectives // Tumor. 2003. Vol. 89. P. 361–367.
10. Glynn J.R. Preoperative chemoradiation in rectal cancer: why we need a common, language // Onkologie. 2005. Vol. 28. P. 237–240.

Поступила 19.12.11