

Ускоренный и конвенциональный курсы лучевого лечения неоперабельного рака прямой кишки

А.Г. Золотков¹, Ю.С. Мардынский¹, М.Ю. Вальков², А.Ф. Спицын², И.А. Гулидов¹,
А.В. Красильников², В.А. Эфендиев³

¹ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздравсоцразвития России, Обнинск;

²ГУЗ Архангельский областной клинический онкологический диспансер;

³Калужский областной онкологический диспансер

Контакты: Юрий Станиславович Мардынский mardynsky@mrrc.obninsk.ru

Лучевая терапия проведена 343 больным неоперабельным раком прямой кишки в стадии T3–4NXM0: 290 (85 %) – T3; 53 (15 %) – T4. Больные разделены на 3 группы: 1-я (контрольная) – традиционное фракционирование (ТФ), 112 человек, разовая очаговая доза (РОД) – 2 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) 60–64 Гр; 1-я исследуемая группа – ускоренное фракционирование (УФ), 131 человек, РОД 2,5 Гр, облучение дважды в сутки, СОД эквивалентна 66–72 Гр при ТФ; 2-я исследуемая группа – 100 больных наружное облучение по методике ускоренного гиперфракционирования (УФ), РОД 1,25 Гр дважды в сутки до СОД 62 Гр, после 2-недельного перерыва – внутритопостное облучение (ВО) в РОД 6 Гр 2–3 раза в неделю до СОД 24 Гр. Трехлетняя выживаемость составила при ТФ – 25 %, при УФ – 37 %, при УФ + ВО – 51 %. Тяжелых осложнений, таких как язвенно-некротический ректит, рубцовый стеноз прямой кишки, ректовагинальные и ректовезикальные свищи, не было

Ключевые слова: неоперабельный рак прямой кишки, традиционное фракционирование, ускоренное гиперфракционирование лучевой терапии, ускоренное фракционирование лучевой терапии

Accelerated and conventional courses of radiation therapy of inoperable cancer of rectum

A.G. Zolotkov¹, Y.S. Mardynsky¹, M.Y. Valkov², A.F. Spitsyn², I.A. Gulidov¹, A.V. Krasilnikov², V.A. Efendiev³

¹Medical Radiology Research Center, Ministry of Health and Social Development of Russia, Obninsk;

²Arkhangelsk Regional Clinical Oncology Dispensary;

³Kaluga Regional Oncology Dispensary

Radiation therapy was provided to 343 patients with inoperable cancer of rectum in stage T3–4NXM0: 290 (85 %) – T3; 53 (15 %) – T4. Patients were divided in 3 groups: control group – conventional fractionation (CF) – 112 patients, daily dose 2 Gy 5 times per week to total dose 60–64 Gy; first investigated group – accelerated fractionation (AF) – 113 patients, daily dose 2.5 Gy twice a day 5 times per week to total dose equivalent to 66–72 Gy of CF; second investigated group – accelerated hyperfractionation (AHF), 1.25 Gy twice a day 5 times per week to total dose 62.5 Gy and after 2 weeks break – brachytherapy (BT) in daily dose 6 Gy 2–3 times per week to total dose 24 Gy. Three-year survival is 25 % for CF, 37 % for ACF and 51 % for AHF + BT. Serious radiation complications were not registered.

Key words: inoperable cancer of rectum, conventional fractionation, accelerated fractionated radiotherapy, accelerated hyperfractionated radiotherapys

Введение

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения России опухоли органов пищеварения занимают первое место [1–3]. Рак прямой кишки (РПК) ректосигмоидного соединения и ануса в структуре онкологической заболеваемости населения России составляет 4,0 %, а в структуре смертности на долю органов пищеварения приходится 4,4 % [4]. ФГБУ Медицинский радиологический научный центр (г. Обнинск), Северный государственный медицинский университет, Архангельский областной клинический онкологический диспансер, Калужский областной онкологический диспансер провели кооперативное исследование возможностей конвенциональной и лучевой терапии (ЛТ) ускоренными курсами у больных неоперабельными стадиями РПК.

Основным методом лечения РПК является хирургический, применяемый в стадии T1N0M0 как самостоятельный вариант, а в стадии T2–3N0M0 или T1–2N1–2M0 в комбинации с ЛТ [1, 2]. Вопрос о методе лечения неоперабельных больных в стадии T3–4N1M0 остается нерешенным. Даже эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по радиационной онкологии в практическом руководстве по ЛТ заключают: «При невозможности выполнения операции на стадии T3–4 излечение нереально» [5]. В то же время известно, что ЛТ, применяемая самостоятельно или в комплексе с химиотерапией (ХТ), играет существенную роль при местно-распространенном РПК в обеспечении локального контроля над опухолью и в устранении сопровождающих ее тягостных симптомов: боли, затруднения проходимости, выделения

крови из анального отверстия, диареи. Применение только наружного облучения в больших дозах, необходимых для регрессии радиорезистентной аденокарциномы, лимитировано толерантностью нормальных тканей толстой и тонкой кишки, мочевого пузыря, кожи к ионизирующему излучению, тогда как при внутривисцеральной ЛТ имеется возможность подведения локализованной в опухоли высокой дозы с резким ее уменьшением на ближайшем расстоянии от источника и минимальным повреждением окружающих тканей. Поэтому сочетание наружного и внутривисцерального облучения создает возможность локального подведения к опухоли прямой кишки (ПК) достаточной для ее полной регрессии дозы, но при этом не превышающей уровня толерантности здоровых тканей [4]. Щадящая методика ЛТ неоперабельных опухолей имеет важное значение для соматически ослабленных больных.

Материалы и методы

Дистанционную ЛТ проводили на линейном ускорителе электронов Clinac 2100С или на гамма-терапевтических аппаратах АГАТ-Р и РОКУС-М. Внутривисцеральное облучение осуществляли на шланговом гамма-терапевтическом аппарате АГАТ-ВУ.

Топографо-дозиметрический расчет программы осуществлялся на комплексе предлучевой подготовки, включающем: симулятор Ximatron, компьютерный томограф Somatom CR, систему планирования Cadplan. Вначале на рентгеновском симуляторе производили предварительную разметку, во время которой определяли объем облучения, включающий первичную опухоль и субклинические зоны. Для этого, пользуясь контрастированием с бариевой взвесью, делали рентгеновские снимки с масштабной линейкой в положении больного и условиях, имитирующих процесс облучения. С помощью рентгеноскопии формировали поля, включающие первичный очаг и регионарные лимфатические узлы (ЛУ). Далее на рентгеновском компьютерном томографе делали серию аксиальных срезов на уровне тела больного, соответствующем уровню опухоли. Полученные данные записывали в систему планирования Cadplan, где инженер-физик проводил необходимые расчеты параметров облучения и на плоттере распечатывал топографо-дозиметрические карты с изодозными кривыми. Выбор программы облучения и дозиметрический расчет производили с учетом объема опухоли и ее локализации. Целью дозиметрического планирования было достижение максимального градиента поглощенной дозы между опухолью и критическими здоровыми тканями.

С целью улучшения результатов ЛТ были применены ускоренные режимы фракционирования дозы, при которых для увеличения терапевтического эффекта произведено укорочение курса ЛТ, а также ра-

диационное воздействие дважды в сутки с 6-часовым интервалом между фракциями, достаточным для репарации вызванных первой фракцией сублетальных повреждений нормальных тканей, окружающих опухоль [6].

ЛТ проведена 343 больным неоперабельным раком в стадии Т3–4NXM0: 290 (85 %) – Т3; 53 (15 %) – Т4 (неподвижные или ограниченно подвижные опухоли, суживающие просвет кишки, охватывающие все ее стенки, протяженностью 4–5 см (57 %) или более 5 см (43 %)). Пациенты, средний возраст которых составил 69 лет, были разделены на 3 группы. Стадия Т3–4 была выявлена на основании пальцевого исследования, ректоскопии, рентгенографии или компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, КТ, магнитно-резонансной томографии (МРТ), ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости.

За последние годы выросла роль лучевой диагностики в определении стадии заболевания. МРТ позволяет получить наиболее объективные результаты [7] за счет более точного определения границ опухоли по сравнению с УЗИ или КТ. Выявление пораженных ЛУ одинаково точно как при МРТ, так и при УЗИ и КТ, поскольку основным признаком поражения служит увеличение лимфатического узла больше порогового значения. Необходимы дальнейшие клинические исследования для оценки точности визуализации ЛУ с контрастированием (например, суперпарамагнитные частицы оксида железа) и развития метода позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Стадирование проводили с использованием всех перечисленных методов лучевой диагностики. У 80 % таких больных стадирование по системе TNM проводилось с использованием данных КТ органов брюшной полости, грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, у 20 % – данных МРТ, УЗИ органов брюшной полости, рентгенографии органов грудной клетки, в связи с чем точные данные о количестве ЛУ представить было невозможно.

В контрольной группе из 112 человек ЛТ проведена по методике традиционного фракционирования (ТФ) – облучение в разовой очаговой дозе (РОД) 2 Гр в день, 5 дней в нед до суммарной очаговой дозы (СОД) 60–64 Гр.

В первой исследуемой группе из 131 больного ЛТ осуществляли по методике ускоренного фракционирования (УФ) – РОД 2,5 Гр, облучение дважды в сутки с интервалом 6 ч, трижды в неделю до СОД, эквивалентной 66–72 Гр при ТФ.

Вторую исследуемую группу составили 100 пациентов, облучение которых проводилось по сочетанной методике: дистанционная ЛТ (наружное облучение) по методике ускоренного гиперфракционирования (УГФ) в РОД 1,25 Гр дважды в сутки с интервалом 6 ч, 5 дней в нед. По достижении СОД 62,5 Гр – 2-недельный

Таблица 1. Сравнительная оценка частоты полного исчезновения симптомов

Симптомы	Режим фракционирования		P
	ТФ	УГФ + ВО	
Выделение крови	45 % (30/66)	57 % (40/64)	> 0,5
Затруднение проходимости	29 % (17/57)	42 % (22/54)	> 0,5
Боль	52 % (20/39)	55 % (22/41)	> 0,5
Диарея	53 % (19–37)	61 % (21/35)	> 0,5

перерыв в лечении, а после него – внутриволостное облучение в РОД 6 Гр 2–3 раза в нед до СОД, равной 24 Гр. Формирование групп осуществлялось последовательным путем.

Наиболее часто опухоль локализовалась в нижней трети ПК, на расстоянии 3–5 см от анального отверстия (52 %), новообразование в средней трети, на расстоянии 5–10 см от анального отверстия выявлено у 36 %, а в верхней трети, на расстоянии 10–15 см – у 12 % пациентов.

Морфологически диагноз подтвержден у всех больных: аденокарцинома различной степени дифференциации установлена у 88 %, слизистая аденокарцинома – у 12 % пациентов.

Критерии отбора в исследование: общее состояние по шкале Карновского не ниже 70 %; неоперабельные больные с местно-распространенным РПК; больные, ранее не получавшие ЛТ; отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации (инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет); сроки наблюдения не менее 3 лет после завершения лучевого лечения.

Контрольная и 2 исследуемые группы сопоставимы по полу (мужчин в группах в среднем на 30 % больше), возрасту (средний возраст от 68 до 71 года), локализации опухоли в различных отделах ПК.

Результаты и обсуждение

Наиболее частыми симптомами болезни были: выделение крови из ПК, затруднение проходимости, вызванное сужением просвета, боль, диарея. Результаты ЛТ, направленной в том числе и на устранение тягостных симптомов, в контрольной группе и группе сочетанного лечения представлены в табл. 1.

Различия в частоте полного исчезновения таких симптомов, как выделение крови из ПК, затруднение проходимости, боль, диарея, при традиционном и ускоренном сочетанном курсах облучения не достоверны.

Полную регрессию новообразования в ПК установили посредством клинко-рентгенологического, эндоскопического и морфологического исследований у 28 (26 %), 56 (42 %), 57 (57 %) больных контрольной и 2 исследуемых групп соответственно. Различия в ча-

Таблица 2. Общая 3-летняя выживаемость больных при РПК, абс. число (%)

Показатели	ТФ	УФ	УГФ + ВО
	РОД – 2 Гр	РОД – 2,5 Гр × 2	РОД – 1,25 Гр × 2 и 6 Гр
Число больных	112 (100)	131 (100)	100 (100)
Трехлетняя выживаемость	27 (25)	48 (37)	51 (51)
	–	P = 0,03	P = 0,001 P* = 0,03

* P для групп УФ и УГФ + ВО

стоте полных регрессий опухоли при ускоренных и традиционных курсах ЛТ достоверны: при ТФ и УФ $p = 0,006$; при ТФ и УГФ + ВО $p = 0,001$. Полные регрессии новообразования при УГФ + ВО выявлены достоверно чаще, чем при УФ ($p = 0,02$).

Трехлетняя выживаемость больных контрольной и 2 исследуемых групп выявлена в табл. 2.

Анализ 3-летней выживаемости показал, что она достоверно увеличена при УФ и УГФ в сочетании с внутриволостным облучением (ВО) по сравнению с ТФ. При сопоставлении 3-летней выживаемости при УФ и УГФ + ВО установлено ее достоверное возрастание при сочетанном варианте ($p = 0,03$).

Рецидивы опухоли после лучевого лечения в течение 3-летнего срока наблюдения выявлены у 45 % (49/112) больных контрольной группы, у 35 % (43/131) в 1-й исследуемой группе и у 21 (21/100) во 2-й исследуемой группе. Различия в частоте рецидивов при ТФ и УГФ + ВО статистически достоверно ($p < 0,05$).

При оценке лучевых реакций и повреждений в соответствии с критериями, рекомендованными ВОЗ (шкала NCI-CTC), получены следующие результаты. Частота острых лучевых реакций в виде эпидермита, ректита, цистита, эпителиита влагалища возрастала с 20 до 30 % при УФ и до 22–24 % при сочетанном облучении по сравнению с конвенциональным. Чтобы нивелировать влияние фактора времени на результаты анализа, оценку поздних лучевых повреждений III степени проводили через 1–1,5 года после окончания лечения. Полученные данные представлены в табл. 3.

Установлено, что самыми частыми были лучевые повреждения ПК и мочевого пузыря. Больше всего таких повреждений выявлено при УФ (6,9 и 5,3 % соответственно). При изучении лучевых реакций со стороны влагалища вагинит III степени был обнаружен у 1,8; 3,7; 2,1 % женщин контрольной и 2 исследуемых групп соответственно. Частота лучевых повреждений III степени при ТФ и УГФ + ВО отличались незначительно.

При электронной микроскопии биопсийного материала облученных и интактных фрагментов ПК выявлены отек межклеточного вещества, конденсация хроматина в ядрах, набухание и деструкция крист ми-

тохондрий, расширение перинуклеарного пространства, образование вакуолей и миелиновых телец в цитоплазме. Данные ультраструктурного анализа подтверждены посредством изучения структуры популяции: обнаружено снижение процентного содержания гипердиплоидных и камбиальных клеток в облученной зоне по сравнению с интактной.

Оценку риска лучевых осложнений проводили в соответствии с современными радиобиологическими данными, по которым для достижения 90 % вероятности излечения аденокарциномы ПК в стадии Т3–4 объемом > 20 см³ необходима СОД не менее 80 Гр за 8 нед. Толерантная доза при ТФ, дающая 5 % вероятность повреждений здоровых тканей ПК при облучении < 100 см³, составляет 45 Гр за 4,5 нед [5]. Включенные в исследование пациенты, которым провели ускоренный курс сочетанной ЛТ, получили СОД, равную 86,5 Гр за 8,5 нед. Возникновение радиационных повреждений III степени (эрозивный ректит) только у 3,4 % из них свидетельствует о щадящем эффекте сочетанной методики облучения для нормальных тканей. Лучевые осложнения, локализовавшиеся в ПК, были купированы посредством лазерной терапии у всех пациентов.

Тяжелых осложнений, таких как язвенно-некротический ректит, рубцовый стеноз ПК, ректовагинальные и ректовезикальные свищи, не было. Оценку других осложнений IV степени по шкале NCI-CTC не проводили.

В хирургическом лечении было отказано больным с опухолями < 5 см в диаметре и состоянию по шкале Карновского > 70 % в связи с сопутствующими заболеваниями: гипертоническая болезнь, хроническая сердечно-сосудистая недостаточность, язвенная болезнь желудка, язвенная болезнь 12-перстной кишки, диабет, инфаркт миокарда [8].

Щадящая методика ЛТ неоперабельных опухолей имеет важное значение и потому, что наиболее частый возраст заболевших – старше 60 лет, у них наличествуют сопутствующие заболевания. При сочетанном об-

Таблица 3. Сравнительные данные о поздних лучевых повреждениях III степени после ЛТ РПК, абс. число (%)

Побочная реакция	Способ фракционирования		
	ТФ (n = 69)	УФ (n = 93)	УГФ + ВО (n = 88)
Ректит	2 (3,0)	6 (6,45)	3 (3,4)
Цистит	2 (3,0)	5 (5,37)	3 (3,4)
Эпидермит	1 (1,45)	3 (3,2)	1 (1,15)

лучении (наружное – 45 Гр и внутриволостное – 36 Гр) у 26 неоперабельных больных РПК в стадии Т3–4, средний возраст которых 82 года, полная регрессия опухоли составила 55 %, медиана выживаемости – 25 мес [6]. Таким образом, приведенные результаты высокодозной ЛТ неоперабельного РПК соответствуют таковым, полученным другими авторами.

При оценке значимости факторов прогноза (размер опухоли, локализация, глубина инвазии кишечной стенки, степень регрессии злокачественного новообразования) установлено, что единственным фактором прогноза, оказавшим достоверное влияние на 3-летнюю выживаемость во всех изучаемых группах больных, оказалась полная регрессия опухоли и методика сочетанной ЛТ.

Выводы

1. Применение сочетанной ЛТ при местнораспространенном неоперабельном РПК позволяет подводить к опухоли достаточно большую суммарную дозу методом ее ежедневного дробления при дистанционном облучении и внутриволостной ЛТ, что создает возможность лимитировать степень облучения здоровых тканей и органов малого таза.

2. Высокодозное сочетанное облучение удовлетворительно переносят пожилые пациенты, средний возраст которых составляет 69 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барсуков Ю.А., Николаев А.В., Перевошиков А.Г. Энциклопедия клинической онкологии. Под ред. Давыдова М.И. М., 2004. С. 311–8.
2. Голдобенко Г.В. Рак ободочной и прямой кишки. Под ред. Кныша В.И. М., 1997. С. 48–65.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). М., 2004. 256 с.
4. Gerard J.P., Chapet O., Ramaioli A. et al. Long-term control of T2–T3 rectal adenocarcinoma with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:142–9.
5. Лучевая терапия в лечении рака. Практическое руководство под редакцией рабочей группы ВОЗ. М., 2000. С. 131–5.
6. Hoskin P.J., de Canha S.M., Bownes P. et al. High dose rate afterloading intraluminal brachytherapy for advanced inoperable rectal carcinoma. *Radiother Oncol* 2004;73:195–8.
7. Peschard F., Cuenod C.A., Benoist S. et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in rectal cancer depends on location of the tumor. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1603–9.
8. Lahaye M.J., Engelen S.M., Nelemans P.J. et al. Imaging for predicting the risk factors – the circumferential resection margin and nodal disease – of local recurrence in rectal cancer: A metaanalysis. *Semin Ultrasound CT MR*;26:259–68.