

Возможности комбинированного и комплексного лечения больных раком прямой кишки пожилого возраста

Ю.А. Барсуков¹, С.И. Ткачев², Д.В. Кузьмичев¹, В.А. Алиев¹,
З.З. Мамедли¹, А.М. Павлова¹, А.О. Атрошенко¹, И.Ш. Татаев¹

¹Отделение онкопроктологии,

²отделение радиационной онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Дмитрий Владимирович Кузьмичев veritas_dk@mail.ru

В статье представлены собственные многолетние результаты хирургического, комбинированного и комплексного методов лечения операбельного рака прямой кишки у больных пожилого возраста. Полученные данные позволяют считать комбинированный метод лечения с использованием предоперационной лучевой терапии и терморadioтерапии приоритетным у больных данной возрастной группы. С целью дальнейшего улучшения результатов терапии разработана комплексная программа лечения с включением препаратов — производных фторпиримидина. Использование комплексной терапии у больных раком прямой кишки пожилого возраста позволило снизить частоту лимфогематогенного метастазирования, предупредить развитие локорегионарных рецидивов и улучшить показатели безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: рак прямой кишки, пожилой возраст, комбинированное лечение, комплексное лечение

Combined and complex treatment potential of elderly rectal cancer patients

Y.A. Barsukov¹, S.I. Tkachev², D.V. Kuzmichev¹, V.A. Aliyev¹, Z.Z. Mamedli¹, A.M. Pavlova¹, A.O. Atroshchenko¹, I.Sh. Tatayev¹

¹Department of oncoproctology, ²Department of radiational oncology,

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

Long-term results of surgical, combined and complex treatment of elderly patients with rectal cancer is presented in the article. Our data suggests combined treatment with neoadjuvant radiotherapy and thermoradiotherapy as a method of choice for this patient group. In order to further improve treatment results a complex treatment scheme including chemotherapy with fluoropyrimidines has been developed. Using this treatment scheme for elderly rectal cancer patients allowed to decrease lymphohematogenic metastasing, prevent locoregional recurrence development and improve disease-free survival.

Key words: rectal cancer, elderly patients, combined treatment, complex treatment

Введение

По оценкам экспертов, доля пожилых людей в России в 2010 г. составляет 21,9%, а к 2015 г. возрастет до 24%. В 65–70% случаев рак прямой кишки (РПК) диагностируется у пожилых пациентов. Согласно геронтологической классификации ВОЗ, к данной группе относят больных в возрасте от 61 до 75 лет (Э.Я. Штернберг). Комбинированное и комплексное лечение РПК у пожилых является сложной и важной проблемой, имеет свои особенности и связано с наличием у большинства из них сопутствующих заболеваний. Заболевания органов кровообращения (ишемическая болезнь сердца, генерализованный атеросклероз, атеросклеротическая артериальная гипертония) занимают 1-е место в структуре заболеваемости, и у людей пожилого возраста они протекают тяжелее, чаще ведут к осложнениям, смертельным исходам, причем в каждом последующем 5-летии жизни после 60 лет смертность на 100 тыс. населения увеличивается в 2–2,5 раза [3]. Также широко распространены различные виды нарушения обмена веществ, избыточная

масса тела и ожирение, сахарный диабет, заболевания органов дыхания (хроническая пневмония, хронический бронхит, пневмосклероз, эмфизема легких, бронхиальная астма). Все это кардинально влияет на тактику ведения больных, лимитируя как объем оперативного вмешательства, так и возможность использования у них комбинированных и комплексных схем лечения, заставляя порой отказаться от радикальных подходов, сводя их к симптоматической терапии [4].

Цель исследования — улучшить отдаленные результаты терапии больных РПК пожилого возраста путем включения в программу лечения комбинированных и комплексных методик, изучить переносимость использованных вариантов, профиль токсичности и возможность выполнения сфинктеросохраняющих операций у данной категории больных.

Материалы и методы

В отделении онкопроктологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина из 1150 больных РПК, включенных в исследование, 445

(39%) — пациенты в возрасте от 61 до 75 лет. Из данной группы больных хирургическое лечение проведено у 182 пациентов, комбинированное — у 170 больных и комплексное лечение — у 93. В программе комбинированного лечения использовалась: 1) неoadьювантная ЛТ в монорежиме, которая проводилась на линейных ускорителях электронов с энергией фотонов 6–18 МэВ РОД 5 Гр в течение 5 дней ежедневно до СОД 25 Гр; 2) предоперационная ЛТ в сочетании с тремя сеансами СВЧ-гипертермии, которая проводилась на аппаратах «Ялик» и «Яхта-4» на 3, 4 и 5-м сеансах ЛТ, с частотой электромагнитных колебаний 460 МГц, в течение 60 мин при достижении температуры в опухоли 41–45 °С; 3) предоперационная ЛТ с СВЧ-гипертермией и 2-кратным внутривидеальным введением созданной полимерной композиции с метронидазолом (патент РФ №2007139304, 2007 г.) из расчета 10 г/м² поверхности тела (патент РФ №2234318, 2004 г.) [1]. Метронидазол в полимерной композиции представлен в виде новой лечебной формы — гидрогеля на основе биополимера — альгината натрия с вязкостью 2,63 Па с добавлением 2% раствора диметилсульфоксида (ДМСО — универсальный транспортер). Основанием для включения в программу двух радиомодификаторов (СВЧ-гипертермии и метронидазола) послужили данные о синергизме процессов радиосенсибилизации и гибели опухолевых клеток при их совместном применении [5, 8].

У пациентов с локализацией опухоли в верхнеампулярном отделе прямой кишки и со стенозирующим характером поражения, где по техническим причинам проведение локальной СВЧ-гипертермии невозможно, а также с целью системного противоопухолевого воздействия создана комплексная программа лечения. При выборе химических соединений было обращено внимание на то, что ряд противоопухолевых препаратов усиливают радиационное повреждение ДНК опухолевых клеток и тем самым повышают эффективность радиотерапии, т. е. выступают как радиосенсибилизаторы [9]. Такими химиотерапевтическими препаратами, активными при этой форме опухолей, являются антиметаболиты из группы производных фторпиримидина (5-фторурацил, капецитабин). С целью усиления радиосенсибилизирующего эффекта, основываясь на данных И.И. Пелевиной 1984 г., совместное применение соединений фторпиримидинового ряда и электроноакцепторного соединения (метронидазол) реализует эффект хемосенсибилизации [7]. Таким образом, комплексное лечение РПК у больных пожилого возраста с локализацией опухоли в верхнеампулярном отделе включает в программу курс предоперационной ЛТ РОД 5 Гр до СОД 25 Гр, внутривидеальное подведение метронидазола в составе полимерной композиции на 3-й и 5-й дни лечения и пероральный прием препарата фторпиримидинового ряда — капецитабина в течение 2 недель из расчета 2000 мг/м² 2 раза в сутки (патент РФ № 2311909, 2007 г.) [2, 6, 9]. При локализации опухоли в средне- и нижнеампулярном отделе к данной методике добавлялась внутривидеальная СВЧ-гипертермия, которая проводилась на

3, 4 и 5-й дни ЛТ. Распределение пациентов в изучаемых группах по стадии опухолевого процесса было аналогичным. Гистологическая форма опухоли у всех больных была представлена аденокарциномой.

Результаты лечения

Оценка эффективности комплексного лечения РПК у больных пожилого возраста осуществлялась по следующим критериям: 1) переносимость разработанной программы; 2) частота возникновения токсичности; 3) показатели степени выраженности лечебного патоморфоза (классификация Лавниковой); 4) непосредственные результаты лечения; 5) частота возникновения рецидивов и отдаленных метастазов; 6) безрецидивная выживаемость.

Переносимость и степень тяжести токсических проявлений используемой комплексной программы лечения проведена в соответствии с общепринятыми критериями токсичности Национального института рака США (NCI-СТС) (v3.0, 2006). Согласно данным критериям токсические проявления различной степени выраженности после проведения лечения выявлены у 32 (34,4%) из 93 больных. Рвота (которая расценивалась как проявление нейротоксичности метронидазола) наблюдалась у 11 (11,8%), диарея (гастроинтестинальная токсичность) — у 18 (19,3%), кожные реакции — у 3 (3,2%) больных. Гепатотоксичности (повышения АЛТ и АСТ) и гематологической токсичности (лейкопения, нейтропения) не зарегистрировано ни у одного пациента. Тяжелая (III степень) токсичность диагностирована у 10 (10,8%) из 93 пациентов, умеренная (II степень) токсичность развилась у 12 (12,9%) и легкая (I степень) токсичность — у 10 (10,8%) больных. Ни у одного пациента не наблюдалось крайне тяжелой (IV степень) токсичности (рис. 1).

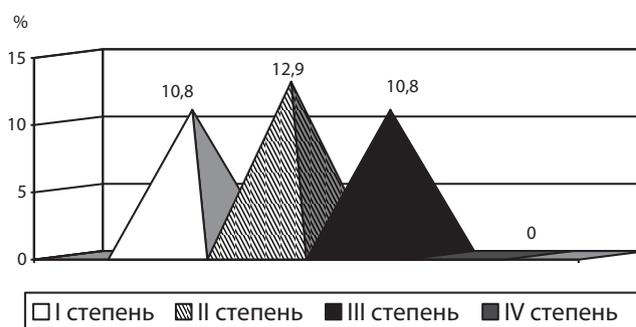


Рис. 1. Частота развития токсических реакций различной степени выраженности в исследуемой группе

Таким образом, разработанная комплексная программа лечения обладает приемлемым профилем токсичности, которая лишь у 10 (10,8%) пациентов достигала тяжелой (III) степени. Остальным 83 (89,2%) пациентам на фоне использования адекватной сопроводительной терапии удалось провести неoadьювантное лечение в полном объеме.

Морфологическое изучение степени лечебного патоморфоза проведено у 74 (79,6%) из 93 пациентов. Анализ полученных результатов показал, что лечебный патоморфоз I степени наблюдался у 9 (12,2%) больных, II степени – у 45 (60,8%), III степени – у 19 (25,7%) пациентов. Лечебный патоморфоз IV степени при использовании комплексной терапии достигнут у 1 (1,4%) больного. Необходимо отметить, что в нашем исследовании отмечена прямая зависимость выраженности степени лечебного патоморфоза от времени между окончанием предоперационного лечения и операций. Так, из 74 включенных в исследование пациентов у 31 операция была проведена через 1 неделю после окончания ЛТ. В этой группе лечебный патоморфоз III степени наблюдался только у 2 (6,3%) пациентов. Если же время до хирургического лечения увеличивалось до 2 и более недель (42 пациента), то частота лечебного патоморфоза составляла уже 40,2% (17 пациентов).

Оценка непосредственных результатов позволила установить, что используемые варианты комбинированного и комплексного лечения не увеличивают летальность и частоту развития послеоперационных осложнений у больных пожилого возраста. Послеоперационные осложнения отмечались у 23, 18 и 17% больных при хирургическом, комбинированном и комплексном лечении соответственно.

Полученные данные 5-летнего срока наблюдения свидетельствуют о достоверном улучшении отдаленных результатов лечения больных РПК пожилого возраста: при использовании разработанной программы рецидивов не зарегистрировано ни у одного больного, по сравнению с хирургическим лечением, где их частота составила 12,6% (у 23 из 182 больных). У пациентов, которые получили комбинированное лечение, частота рецидивов составила 4,1% (у 7 из 169 больных). Значительно уменьшилась частота отдаленного метастазирования у больных пожилого возраста после комплексного лечения – до 4,3% (у 4 из 92 больных). Данный показатель при хирургическом лечении составил 6% (у 11 из 182 больных), а при комбинированном лечении – 5,9% (у 10 из 169 больных) (рис. 2).

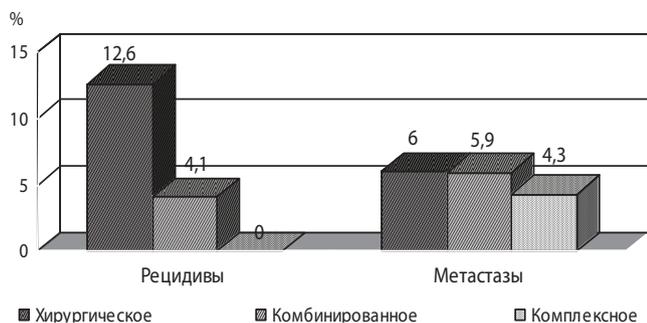


Рис. 2. Частота развития рецидивов и метастазов в зависимости от вида проведенного лечения

Полученные данные о снижении частоты развития локорегионарных рецидивов позволили увеличить число сфинктеросохраняющих операций у больных пожилого возраста до 57,7% (у 105 из 182) при хирургическом лечении, до 61,2% (у 104 из 170) при комбинированном лечении и до 77,4% (у 72 из 93) при комплексном. Частота выполнения сфинктеросохраняющих операций при расположении опухоли в нижеампулярном отделе после хирургического лечения составила 28% (у 21 из 75), что достоверно ниже, чем при комбинированном лечении – 50,5% (у 55 из 109) и комплексном – 64,1% (у 25 из 39). Сфинктеросохраняющие операции при локализации опухоли в среднеампулярном отделе выполнены у 58,3% (28 из 48) больных в группе хирургического лечения, после комбинированного лечения – у 72,7% (24 из 33) и у 80% (28 из 35) больных при комплексной терапии (рис. 3).

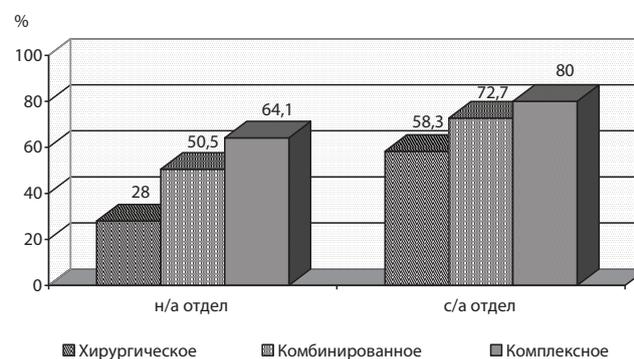


Рис. 3. Частота выполнения сфинктеросохраняющих операций в зависимости от локализации опухоли и типа лечения

Анализ отдаленных результатов показал высокую эффективность созданной программы комплексной терапии, что позволило повысить показатель 5-летней безрецидивной выживаемости до 86,4% по сравнению с комбинированной терапией, где выживаемость составила 67,8%, и хирургическим лечением – 53,4% (рис. 4).

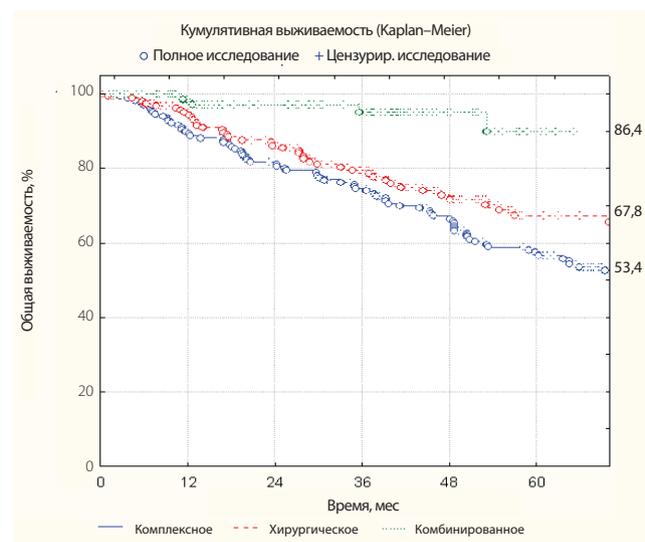


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость в зависимости от вида проведенного лечения

Таким образом, комплексная терапия больных РПК в пожилом возрасте, основанная на совершенствовании комбинированного метода, позволяет добиться значительного улучшения отдаленных результатов лечения, обладает удовлетворительной переносимостью, приемлемым про-

филем токсичности, не увеличивает частоту послеоперационных осложнений и летальности, позволяет увеличить частоту выполнения сфинктеросохраняющих операций и дает основание считать предложенный алгоритм лечения методом выбора для данной группы больных.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Барсуков Ю.А. и др. Обоснование программы полирадиомодификации в комбинированном лечении рака прямой кишки. Материалы научной конференции «Физико-технические проблемы гарантии качества лучевой терапии». Обнинск, 2006; с. 21–22.
2. Бойко А.В., Дарьялова С.Л., Дрошнев И.В., Сидоров Д.В. Радиомодификация лекарственными препаратами в лечении злокачественных новообразований терминального отдела толстой кишки. Тезисы доклада Всероссийской конференции «Радиобиологические основы лучевой терапии». М., 2005; с. 16.
3. Горохова Г. Особенности хронической сердечной недостаточности в пожилом и старческом возрасте. Клин геронтол 2002;2:28–34.
4. Дворецкий Л.И. Пожилой больной в практике терапевта. Тер арх 1998;3:22–8.
5. Киселева Е.С., Дарьялова С.Л. Электроакцепторные соединения как радиосенсибилизаторы гипоксических клеток опухолей человека. Мед радиол 1984;29(9):74–82.
6. Конопляников А.Г., Успенский В.А. Использование электроакцепторных соединений в схемах лучевого и лекарственного лечения больных со злокачественными новообразованиями. Медицина и здравоохранение. Серия «Онкология». Обзорная информация. М., 1988, вып. 2, с. 55.
7. 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. Мед радиол 1984;2:10–20.
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., Tanaka Y., Ishitsuka H. X-ray irradiation induces thymidine phosphorylase and enhances the efficacy of capecitabine (Xeloda) in human cancer xenografts. Clin Cancer Res 1999;5:2948–53.