

А.В. Свиначенко

Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва
АМН України,
м. Харків

Перші результати неoad'ювантного хемопроменевого лікування раку прямої кишки

First results of neoadjuvant chemoradiotherapy
for rectal cancer

Цель работы: Повышение эффективности лечения резектабельного рака прямой кишки (РПК) за счет интенсификации неoad'ювантной лучевой и химиотерапии и проведения последней в хрономодулированном режиме.

Материалы и методы: Основную группу составили 15 больных РПК: 8 — I стадии (T2N0-XM0) и 7 — II стадии (T3-4N0-XM0) в возрасте 35–76 лет. Химиолучевую терапию (ХЛТ) с целью усиления противоопухолевого действия и предупреждения иммуногематологических и желудочно-кишечных токсических эффектов проводили в режиме хрономодуляции согласно с разработанной нами методикой, которая планируется для патентования. Длительность курса лечения составляла 5 дней, на протяжении которых пациенты получали лейковорин 20 мг/м² и 5 FU 500 мг/м² ежедневно, а также дистанционную гамма-терапию до СОД на малый таз 25 Гр за 5 ежедневных фракций.

В контрольную группу вошли 10 человек, у которых был применен традиционный режим лечения (25 Гр + операция). Оперативное вмешательство в обеих группах проводили через 24 часа после окончания ХЛТ.

Результаты: Больные в целом хорошо переносили хрономодулированную ХЛТ, хотя 9 (60 %) из них отмечали усиление болевого синдрома, тошноту, слабость во время лечения. Все эти побочные эффекты или не требовали медикаментозной коррекции (I степень токсичности, 7 (46,7 %) случаев), или легко корректировались 1–2-кратным введением анальгетиков или антиэметиков (II степень токсичности, 2 (13,3 %) случаев). Токсичности III–IV степени не зарегистрировано ни в одном случае. Вообще токсичность ХЛТ можно оценить как минимальную, такую, которая не приводит к необходимости прекращения лечения, снижения доз или переноса сроков оперативного вмешательства.

Выводы: При резектабельном РПК, при условии проведения ХЛТ в хрономодулированном режиме, 5-дневная неoad'ювантная ХЛТ отличается низкой токсичностью, количество послеоперационных осложнений не возрастает вследствие одновременного проведения ЛТ и ХТ на дооперационном этапе.

Ключевые слова: рак прямой кишки, лучевая терапия, химиотерапия, хрономодуляция.

Objective: To improve the efficacy of treatment for resectable rectal cancer by intensification of neoadjuvant radiation and chemotherapy and its administration in chronomodulated mode.

Material and Methods: Main group consisted of 15 patients with rectal cancer aged 35–76, of them 8 with stage 1 (T2N0-XM0) and 7 stage 2 (T3-4N0-XM0) disease. Chemoradiotherapy (CRT) was administered in chronomodulated mode using the original technique to prevent immunohematological and gastrointestinal toxic effects. The treatment lasted 5 days, the patients were administered Leucovorin 20 mg/m² and FU-5 500 mg/m² daily as well as distant gamma-therapy (mean focal dose on the small pelvis 25 Gy in 5 daily fractions). The controls were 10 patients treated according to the standard protocol (25 Gy + surgery). In the both groups the operation was performed 24 hours after CRT.

Results: The patients tolerated chronomodulated CRT well, though 9 (60%) of them complained on increase of pain, nausea, weakness during CRT. All these side effects either did not require drug treatment (grade 1 toxicity, 7 (46.7%) or were easily controlled by 1-2 injections of analgesics and antiemetics (grade 2 toxicity, 2 (13.3%) cases). Grade 3-4 toxicity was not noted. The toxicity of CRT could be considered minimal as it did not require stoppage of the treatment, reduction of the dose or changes in the term of the operation.

Conclusion: In resectable rectal cancer five-day neoadjuvant CRT (when done in chronomodulated mode) is characterized by low toxicity. Simultaneous pre-operative radiation therapy and chemotherapy do not increase the number of post-operative complications.

Key words: rectal cancer, radiation therapy, chemotherapy, chronomodulation.

Лікування раку прямої кишки (РПК) потребує мультимодального підходу, в якому операція, променева і хемотерапія є взаємодоповнюючими методами, що запобігають появі локальних рецидивів і віддалених метастазів. Хоча хірургічне лікування дотепер небезпідставно вважають провідним методом, в обсязі «curative resection» воно може бути проведене лише при ранніх непоширених формах захворювання [1]. Якщо при початкових стадіях T1–2 після тільки хірургічного лікування спостерігається досить висока 5-річна виживаність (80–90 %), то при місцевопоширених формах цей показник укрій незадовільний (20–30 %) [2].

Передопераційна променева терапія (ПТ) стала загальноприйнятим стандартом неoad'ювантного лікування РПК. Основний ефект її застосування — зниження частоти локальних рецидивів з 25–30 до 10–15 % і подовження часу до прогресування [3]. В останні роки склалися тверде переконання, що для досягнення такого результату передопераційну ПТ необхідно проводити в дозі не менше 45 Гр класичного фракціонування (по 1,8–2,0 Гр 5 разів на тиждень протягом 4–5 тижнів) [4]. При цьому з 80-х років ХХ століття з метою максимального ураження пухлини водночас із ПТ почали використовувати різноманітні хеморадіомодифікуювальні агенти, найчастіше 5-фторурацил (5-FU)

350–1000 мг/м² на добу з 1-го по 5-й і з 29-го по 33-й дні ПТ [5–7].

Застосування короткого протоколу ПТ (20–25 Гр фракціями по 5 Гр протягом 4–5 днів) дозволяє досягти результату, аналогічного класичному опроміненню [8]. Але відомості про одночасне використання хемотерапії при цьому режимі опромінювання в літературі відсутні.

З 1990-х років активно розробляються принципи хронотерапії злоякісних пухлин, згідно з якими протипухлинні агенти слід призначати в періоди доби, які відповідають найменшій проліферативній активності стовбурових клітин кісткового мозку й епітелію шлунково-кишкового тракту, з метою зниження токсичних ефектів променевої та хемотерапії (ХТ) на ці критичні органи. Однак якщо в сучасній літературі відомості про хронохемотерапію ректального раку представлені досить широко [9–11], то хронорадіотерапія цієї нозології залишається розробленою недостатньо.

Метою нашого дослідження було підвищення ефективності лікування резектабельного раку прямої кишки за рахунок інтенсифікації неoad'ювантної променевої та хемотерапії і її проведення в хрономодульованому режимі.

Методика дослідження

Основну групу склали 15 хворих на РПК віком 35–76 років, серед яких було 8 чоловіків і 7 жінок. За стадіями захворювання пацієнти були розподілені таким чином: I стадія (T2N0-XM0) — 8 (53,3 %), II стадія (T3–4N0-XM0) — 7 (46,7 %) хворих.

В усіх випадках гістологічна структура пухлин відповідала аденокарциномі, яка була високодиференційованою у 3 (30 %), помірнодиференційованою у 10 (66,7 %) та низько/недиференційованою у 2 (13,3 %) пацієнтів.

Макроскопічна форма пухлини була екзофітною у 7 (46,7 %) випадках, ендофітною у 3 (20 %), змішаною у 1 (6,6 %), виразковою у 4 (26,7 %).

Ураження нижньоампулярного відділу прямої кишки спостерігалось в 4 (26,7 %) пацієнтів, середньоампулярного — у 4 (26,7 %), ректосигмоїдного — у 1 (6,6 %), в інших 6 (40 %) випадках пухлина поширювалася на 2 сусідні відділи (нижньосередньоампулярний — 5, середньовисхідноампулярний — 1).

Хемопротерапію (ХПТ) з метою посилення протипухлинної дії та запобігання імуногематологічним і шлунково-кишковим токсичним ефектам проводили в режимі хрономодуляції згідно з розробленою нами методикою, яка планується до патентування. Тривалість курсу лікування складала 5 днів, протягом яких пацієнти отримували лейковорин 20 мг/м² та 5-FU 500 мг/м² щоденно, а також дистанційну гамма-терапію до СОД на малий таз 25 Гр за 5 щоденних фракцій. Оперативне втручання здійснювали через 24 години після закінчення ХПТ.

Контрольну групу склали 10 хворих, у яких був застосований традиційний протокол лікування (25 Гр + операція).

Результати та їх обговорення

У зазначеному вище об'ємі ХПТ проведено 15 (100 %) хворим. Усього прооперовано 13 (86,7 %) пацієнтів, решті 2 (13,3 %) через відмову хворих від операції продовжена ПТ в режимі класичного фракціонування до СОД, ізоефективної 50 Гр.

У 4 (30,8 %) із 13 прооперованих пацієнтів виконано очеревинно-промежину екстирпацію прямої кишки, у 5 (38,5 %) — очеревинно-анальну резекцію з низведенням, у 3 (23,1 %) — передню резекцію. В усіх цих випадках проведено комплексне лікування (неoad'ювантна ХПТ + операція) було визнано радикальним і достатнім. В 1 (7,6 %) випадку під час ревізії пухлина визнана неоперабельною і операція завершена сигмостомою.

Хрономодульовану ХПТ хворі в цілому переносили добре (таблиця). Хоч 9 (60 %) з них відзначали під час лікування підсилення болювого синдрому, нудоту, слабкість, але всі ці побічні ефекти або не потребували медикаментозного коригування (I ступінь токсичності — 7 (46,7 %) випадків), або легко коригувалися 1–2-разовим уведенням анагетиків чи антиеметиків (II ступінь токсичності — 2 (13,3 %) випадки). Токсичності III–IV ступенів не зареєстровано в жодному випадку. Загалом токсичність ХПТ можна оцінити як мінімальну, таку, що не призводила до припинення лікування, зниження доз або перенесення термінів оперативного втручання.

В післяопераційному періоді в 1 випадку відзначався напад пароксизмальної миготливої аритмії через 2 години після операції та ще в 1 — недостатність міжкишкового анастомозу, яка потребувала консервативного лікування. Гнійно-запальних ускладнень та подовження термінів загоєння післяопераційної рани не було в жодному випадку.

Анемія в межах 90–110 г/л гемоглобіну протягом перших 2–10 днів після операції розвинулась у 6 (46,2 %) випадках, лейкопенія в межах $3,0–4,0 \times 10^9/\text{л}$ — у 3 (23,1 %). Ентероколіти та цистити спостерігались у трьох хворих, пригнічення функції імунітету не зафіксовано в жодному випадку.

*Результати використання неoad'ювантної хемопроменевої терапії резектабельного РПК порівняно із традиційним протоколом лікування
Results of neoadjuvant chemoradiotherapy application in resectable rectal cancer when compared with standard protocol*

Ускладнення лікування	Протокол лікування	
	25 Гр + операція, n = 10	25 Гр + 5-FU/Cf + операція, n = 15
Загальні реакції I ст. (підсилення больового синдрому, слабкість, погіршення самопочуття)	6 (60%)	9 (60%)
Нудота/блювання I ст.	2 (20%)	4 (26,7 %)
Цистит I ст.	3 (30%)	5 (33,3 %)
Ентероколіт I-II ст.	3 (30%)	5 (33,3 %)
Анемія	4 (40%)	6 (46,2 %)
Лейкопенія	2 (20%)	3 (23,1 %)
Пригнічення імунної системи	1 (10%)	—
Гнійно-запальні ускладнення	1 (10%)	—
Недостатність міжкишкового анастомозу	1 (10%)	1 (6,7 %)

Аналізуючи перші результати неoad'ювантної хрономодульованої ХПТ, можна відзначити, що у випадку первинно-резектабельного РПК одночасне проведення ПТ і ХТ не спричиняє зростання токсичності та кількості післяопераційних ускладнень. З літератури відомо, що використання 5-денного курсу ПТ (СОД 25 Гр) при РПК приблизно в 33–37 % випадків призводить до розвитку таких післяопераційних ускладнень, як уповільнення регенерації в післяопераційній рані, тривале загоювання анастомозів, гнійно-запальні процеси, анемії та лейкопенії [12]. З огляду на ці дані можна було б побоюватись, що одночасна ХПТ призведе до збільшення таких побічних ефектів. Проте отримані нами результати свідчать, що проведення ХПТ у хрономодульованому режимі дозволяє запобігти такій очікуваній тенденції. Крім того, навіть у тих 2 випадках, коли операцію не було проведено, у хворих не спостерігалось токсичних ефектів, які б заважали продовженню спеціального лікування.

Оцінити ж вплив нового протоколу на такі показники ефективності лікування, як безрецидивний період та загальна виживаність, поки неможливо через короткий термін спостереження (9 міс.).

ВИСНОВКИ

1. При резектабельному РПК 5-денна неoad'ювантна ХПТ за умов її проведення в хрономодульованому режимі відрізняється

низькою токсичністю, яка не перевищує рівня токсичності проведених ізольовано ПТ чи ХТ.

2. Кількість післяопераційних ускладнень не зростає внаслідок одночасного проведення ПТ і ХТ на доопераційному етапі.

Література

1. Peeters M., Haller D.G. // *Oncol.* — 1999. — Vol. 13, № 3. — P. 307–315.
2. Rich T., Gunderson L.L., Lew B. et al. // *Cancer.* — 1983. — Vol. 52. — P. 1317–1329.
3. Bosset J.F., Horiot J.C. // *Eur. J. Cancer.* — 1993. — Vol. 29A. — P. 770–774.
4. Stockholm Rectal Cancer Study Group. Preoperative short-term radiation Therapy in operable rectal carcinoma // *Cancer.* — 1990. — Vol. 66. — P. 49–55.
5. Lupattelli M., Maranzano E., Bellavita R. et al. // *Tumori.* — 2001, Jul.–Aug. — Vol. 87, № 4. — P. 239–247.
6. Tjandra J.J., Reading D.M., McLachlan S.A. et al. // *Dis Colon Rectum.* — 2001, Aug. — Vol. 44, № 8. — P. 1113–1122.
7. Rodel C., Grabenbauer G.G., Schick C. et al. // *Strahlen. Onkol.* — 2000, Apr. — Vol. 176, № 4. — P. 161–167.
8. Krook J.E., Moertel C.G. // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 324. — P. 709–715.
9. Perrone M., Nistico C., Comis S. et al. // *Cancer.* — 2001, Feb. — Vol. 91, № 4. — P. 712–720.
10. Levi F., Giacchetti S., Zidani R. et al. // *Hepatogastroenterol.* — 2001, Mar.–Apr. — Vol. 48, № 38. — P. 320–322.
11. Hino K., Tazawa K., Masuyama K. et al. // *Gan To Kagaku Ryoho.* — 1997, Sep. — Vol. 24, № 12. — P. 1870–1872.
12. Сенютювич Р.В., Гонца А.О., Штрек П. та ін. Комбінована і комплексна терапія раку прямої кишки. — Чернівці, 2002. — 226 с.

Дата надходження: 15.07.2003.

Адреса для листування:
Свинаренко Андрій Вікторович,
ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ, вул. Пушкінська, 82,
Харків, 61024, Україна