

4. Деміна Э.А. // *Вісн. Укр. тов. генет.* – 2005. – Т.3. – № 1-2. – С. 145–154.
5. Дьоміна Е.А., Іванкова В.С. // *УРЖ.* – 2008. – Т. XVI, вип. 3. – С. 296–298.
6. Дьоміна Е.А., Іванкова В.С., Шевченко Г.М. // *УРЖ.* – 2006. – Т. XIV, вип. 3. – С. 323–326.
7. Іванкова В.С. *Променева і комбіноване лікування хворих на рак тіла матки: Автореф. дис. д-ра мед. наук.* – К., 2000. – 35 с.
8. Цыб А.Ф., Ульяненко С.Е., Мардынский Ю.С. *Нейтронны в лечении злокачественных новообразований.* – Обнинск, 2003. – 108 с.
9. Soloway A.H., Barth R.F., Gahbauer R.A. et al. // *The rationale and requirements.* – 1997. – Vol. 33, № 1–2. – P. 9–18.
10. Сиромуков С.В., Сильников Е.С., Слуцкой Е.П. и др. // *Радиаци. техн.* – 1999. – Т. 42. – № 2. – С. 27–33
11. Позмогов А.І., Іванкова В.С., Гриневич Я.Ю. // *УРЖ.* – 2002. – Т. X, вип. 1. – С. 45–49.
12. Мартыненко С.В., Гриневич Ю.А., Барабой В.А., Гулько Г.М. // *Радиобиол.* – 1989. – № 2. – С. 268–271.

В.С. Іванкова

Національний інститут раку, Київ

Удосконалення хемопроменевого лікування плоскоклітинного раку анального каналу

Improvement of chemoradiation treatment for squamous-cell cancer of anal canal

Summary. The authors describe the methods and techniques of radiation therapy at treatment of squamous cell cancer of anal canal, i.e. the use of radiation therapy before surgery and as a separate method of treatment. The use of modifiers with the purpose to change selectively radiosensitivity of the normal and tumor tissue and to increase the effect of the irradiation on the tumor is indicated. A new method of treatment for squamous-cell cancer of anal canal consisting of combination of radiation therapy effect with modifying effect of Xeloda and Phthorafur and proapoptotic, antiproliferative, and antimetastatic effect of Laferon was worked out. The results of conservative treatment of patents with small-cell cancer of anal canal as well as the data about the method toxicity are reported.

Key words: small-cell cancer of anal canal, radiation therapy, Xeloda, Phthorafur, modification, rediosensitivity.

Резюме. В статті описані методи і способи використання лучевої терапії при ліченні плоскоклітинного рака анального каналу: застосування лучевої терапії як передопераційного і як самостійного методу лічення. Показано використання модифікаторів з метою вибіркового змінення радіочувствительності опухолевих і нормальних тканин і посилення дії іонізуючого випромінювання на опухоль. Розроблено новий метод лічення плоскоклітинного рака анального каналу, в основі якого об'єднання дії лучевої терапії з модифікуючим ефектом кселоди або фторафура і проапоптичним, антипроліферативним і антиметастатичним дією лаферона. Приведені результати консервативного лічення хворих плоскоклітинним раком анального каналу, а також дані про токсичність розробленого методу.

Ключові слова: плоскоклітинний рак анального каналу, лучева терапія, кселода, фторафур, модифікація, радіочувствительність.

Ключові слова: плоскоклітинний рак анального каналу, променева терапія, кселода, фторафур, модифікація, радіочувствительність.

На сьогодні питання, пов'язані з діагностикою та лікуванням раку анального каналу (РАК) залишаються

актуальними. Це пов'язано з тим, що досі не розроблено єдиної стандартної схеми терапії цієї патології. Частота захворюваності на РАК складає 2–5% злоякісних пухлин прямої кишки [1, 2], тобто це відносно рідкісна форма злоякісних новоутворів.

У структурі онкологічної захворюваності в Україні РАК окремо не представлений. За даними Національного канцер-реєстру, захворюваність на рак прямої кишки та ануса у 2008 р. склала 19,8 на 100 000 тис. жителів України. Відмічено неухильне зростання захворюваності: з 16,6 випадків на 100 000 населення у 2001 р., 18,3 — у 2003 р., 19,2 — у 2005 р., до 19,7 у 2007 р. Протягом 1 року після встановлення діагнозу гинуть 34% хворих на рак прямої кишки та анального каналу [3]. Серед гістологічних форм злоякісних новоутворів аноректальної ділянки переважають пухлини епітеліального генезу. За даними різних авторів епідермоїдні форми раку складають 75–85% [4, 5].

Плоскоклітинний рак анального каналу (ПРАК) має чітку тенденцію до інтенсивної інвазії, як вздовж горизонтального рівня, так і прямої кишки. Для низькодиференційованих пухлин характерне раннє формування виразок. Високий ступінь агресивності ПРАК зумовлюється інтенсивним місцевим поширенням процесу, а також високою потенцією до метастазування, переважно лімфогенного [6]. На початкових стадіях хвороби (при ураженні пухлинним процесом слизового і підслизового шарів), регіонарні і віддалені метастази виявляються в 15–20% випадків [4, 6, 7].

Процестуморогенезу ПРАК мультифакторний і поетапний. Визначальну роль в ініціації цього онкопатологічного процесу відіграє папіломавірусна інфекція. Інфікованість нею людини виявляють у 80% пацієнтів з аноректальними карциномами. У 60–90% хворих на інвазивні форми ПРАК виділяють антитіла до папіломавірусу HPV-16 штаму [2, 8].

Вчасна й адекватна діагностика ПРАК ускладнена через широкий спектр клінічних проявів і відсутність патогномічних симптомів.

Прогноз визначається поширеністю процесу, його анатомо-морфологічними особливостями, віком та загальносоматичним станом пацієнта, а також адекватністю лікувальних заходів.

Завдяки досягненням фундаментальної науки виявлено низку молекулярно-біологічних та генетичних особливостей новоутвору, що кардинально змінює уявлення про механізм розвитку і прогресування пухлини, і тим самим відкриває нові перспективи її лікування.

До 1980 р. єдиним радикальним методом терапії ПРАК була червонно-промежинна екстирпація (ЧПЕ) прямої кишки, доповнена у разі необхідності операцією Дюкена (пахова лімфаденектомія). За даними різних авторів 5-річна виживаність пацієнтів після ЧПЕ в середньому не перевищує 50% [6]. З часом були розроблені методи консервативного та комбінованого лікування плоскоклітинних аноректальних карцином з використанням різних технологій хемопроменевої терапії (ХПТ) [1, 2, 4, 7, 9].

У економічно розвинених країнах Європи і Америки, визначаючи стратегію лікування ПРАК, віддають перевагу комплексним підходам з використанням ПТ або ХПТ як лікувального заходу першої лінії.

На сьогодні дослідженнями багатьох вчених [5, 7, 10, 11] доведено ефективність променевої і хемопроменевої терапії ПРАК. Відносно висока радіочутливість епідермоїдних карцином анального каналу дає змогу за допомогою іонізуючого випромінювання у комбінації з цитостатичною терапією досягти результатів, що успішно конкурують з ефектом хірургічного та комбінованого лікування.

Ефективність ХПТ на початкових стадіях ПРАК не викликає сумнівів. При Т1–Т2 проведення ХПТ дозволяє досягти повної регресії первинної пухлини в 70–80% випадків за даними РОНЦ ім. М.М. Блохіна і у 93–95% випадків — за даними зарубіжних авторів [12]. Це дозволяє розглядати ХПТ як радикальний засіб лікування ПРАК на початкових стадіях процесу, який є альтернативою хірургічному втручанню. Суттєвою перевагою ХПТ є можливість збереження органа та його функцій, що позитивно позначається на якості життя хворих.

Рандомізовані дослідження останніх років продемонстрували перевагу ХПТ також і в лікуванні місцево-поширених карцином анального каналу [13].

Комбінація ПТ з 5-фторурацилом (5-FU) та мітоміцином (ММС) багатьма авторами вважається стандартом у лікуванні більшості хворих на рак анального каналу [14]. Результати рандомізованих досліджень III фази продемонстрували перевагу у лікуванні ПРАК комбінації 5-фторурацилу і мітоміцину в поєднанні з ПТ за радикальною програмою. Частка безрецидивної виживаності пацієнтів, яким проводилось лікування за схемою: ПТ–5-FU–мітоміцин, складала 73%, і була на 22% вище, ніж при лікуванні за схемою ПТ–5-FU [15]; 5-річна виживаність при застосуванні таких схем лікування коливається в межах 52–87% [4].

У РОНЦ ім. М.М. Блохіна РАМН розроблено метод терморадіохемотерапії ПРАК. Від ПТ СОД становили 60–70 Гр. Опромінювання проводили на фоні локальної НВЧ-гіпертермії та ПХТ із використанням препаратів платини і блеоміцину. Загальна 5-річна виживаність хворих при застосуванні цього методу лікування складала 71,5%, рецидиви траплялися у 15,8% випадків [5].

Одним з векторів розвитку сучасної радіоонкології є розробка комплексних технологій лікування поширених онкологічних захворювань, що поєднують місцево деструктивні впливи, хемо- та біотерапію. Публікації останніх років свідчать про позитивну роль цитокінів, насамперед інтерферонів (ІНФ), у комплексному лікуванні низки онкологічних захворювань [17–19]. Відкриття антиканцерогенної дії ІНФ започаткувало дослідження його антинеопластичної та антиметастатичної активності, а також участі у формуванні протипухлинної резистентності організму [9, 15–17, 20].

Окрім того, існують дані про зв'язок резистентності пухлин до антинеопластичної терапії з факторами, що впливають на апоптоз [13, 21–23]. На сучасному етапі широко застосовують індуктори апоптозу з метою подолання резистентності до проапоптотичної дії іонізуючого випромінювання і цитостатичних препаратів на клітині злоякісних утворів та затримку радіаційно індукovanого апоптозу в нормальних тканинах. Прогрес у з'ясуванні молекулярних механізмів апоптотичної загибелі клітин, позитивні результати експериментальних досліджень спрямованої індукції апоптозу відкривають нові терапевтичні можливості модифікації відгуку на променевий вплив як пухлинних, так і нормальних тканин. Зважаючи на можливість резистентності пухлинних клонів до апоптозу, індукovanого ПТ, сучасні технології променевого лікування місцево-поширених солідних пухлин базуються на поєднаному використанні ПТ, цитостатичної терапії та індукторів апоптозу.

Як відомо, протягом останніх 40 років незмінним стандартом лікування пухлин прямої кишки і анального раку є 5-FU. А застосування цитостатичних препаратів і індукторів апоптозу у радіомодельовальних дозах з комбінарними та/або синергічними механізмами дії є одним із можливих механізмів подолання радіорезистентності злоякісних новоутворів [14, 24]. Існують повідомлення про

підвищення ефективності цитостатичної терапії за допомогою 5-FU під впливом ІНФ [6, 17, 20]. Так, за даними ряду авторів, ІНФ сприяють максимальній елімінації зруйнованих пухлинних клонів та зниженню токсичних проявів ПТ і цитостатичних препаратів, підтримуючи клітинний гомеостаз та реалізуючи цитопротекторну функцію по відношенню до неушкоджених пухлинним процесом тканин [25–28].

Рандомізовані дослідження останніх років [4, 18] продемонстрували перевагу ХПТ у лікуванні поширених карцином анального каналу. Проте проблема пошуку ефективних методів лікування місцево-поширених форм ПРАК не втрачає актуальності.

У відділенні радіаційної онкології Національного інституту раку розроблений і втілений у практику метод консервативної терапії хворих на ПРАК, який ґрунтується на поєднанні антинеопластичного впливу іонізуючого випромінювання, радіомодифікувального ефекту кселоди, фторафуру та проапоптотичної, антипроліферативної і антиметастатичної дії рекомбінантного б-2b ІНФ (лаферону).

Вибірковість цитотоксичної дії є фактором, що надає перевагу фторпіримідинам у сенсі оптимізації радіомодифікувального впливу. На користь кселоди та фторафуру свідчить поліпшений профіль безпеки і зручне пероральне введення, що імітує пролонговані інфузії 5-FU. Встановлено, що фторафур має високу ліпофільність (у 200 разів вище ніж 5-FU), що забезпечує його швидке проникнення крізь біологічні мембрани, поширення в організмі [4, 29, 30].

Планування консервативного лікування ПРАК проводили після ретельного комплексного обстеження хворих з метою визначення меж та індивідуальних параметрів пухлинного процесу, стану критичних органів і наявності/відсутності супутньої патології. Алгоритм обстеження був таким: з'ясували анамнестичні дані, здійснювали візуальний огляд періанальної ділянки, проводили пальцеве дослідження анального каналу і нижніх відділів прямої кишки (у жінок — обов'язкове ректовагінальне дослідження), обстежували пахвинні лімфатичні вузли. Після завершення клінічного огляду хворим проводили ректороманоскопію з прицільною біопсією та наступним морфологічним вивченням біоптату. В подальшому пацієнтам виконували комплексне УЗД, що включало трансабдомінальне сонографічне обстеження та доплерівське УЗД. Інформація, отримана за допомогою комплексного УЗД, у поєднанні з клінічними та ендоскопічними даними, давала змогу визначити основні параметри пухлинного процесу — його розміри та анатомо-морфологічні особливості. За допомогою іригоскопії досліджували стан кишечника. Усім пацієнтам обов'язково проводили рентгенологічне обстеження органів грудної порожнини, електрокардіографію, лабораторні дослідження (клінічні аналізи крові та сечі, біохімічне дослідження крові, коагулограму). При підозрі/наявності супутньої патології та ускладнень основного захворювання — проводили відповідні додаткові обстеження. В окремих випадках, за показаннями, проводили КТ та МРТ.

До дослідної групи відносили хворих за такими критеріями: гістологічно підтверджений ПРАК; вік до 75 років; задовільний загальний стан пацієнтів; відсутність проведеного раніше спеціального лікування.

Передпроменеву топографічну підготовку виконували на рентгівському симуляторі Sim Viem 3000 (Siemens). Залежно від поширеності патологічного процесу та його індивідуальних топографо-анатомічних параметрів формували індивідуальні поля опромінення, що охоплювали:

анальну ділянку (первинний осередок, аноректальні лімфовузли);

параректальну клітковину, клітковину малого таза (параректальні, клубові лімфовузли); пахвинні зони (пахвинні лімфатичні вузли).

При індивідуальному плануванні ПТ важливим елементом є поєднання дозиметричних параметрів вибраних об'ємів опромінювання з клініко-рентгенологічною та сонографічною інформацією щодо поширеності пухлинного процесу, а також індивідуальна центрація та орієнтація полів опромінювання.

Променеву терапію здійснювали поетапно на апаратах ТераТрон та РОКУС з енергією 1,25 Мев. На першому етапі проводили дистанційне опромінення разовою осередковою дозою (РОД) 2,0 Гр 5 разів на тиждень до сумарної осередкової дози (СОД) 30–36 Гр. Після 2–3-тижневої перерви продовжували променеву терапію методом дистанційного опромінювання з проміжного поля, або методом поєднання дистанційного опромінювання з контактною брахітерапією. Внутріпорожнинне опромінення проводили на установці АГАТ-ВУ, один раз на тиждень РОД 5 Гр до СОД 10–15–20 Гр. За 2 етапи поєднаної променевої терапії (ППТ) СОД становила 65–70 Гр.

Впродовж курсу ППТ усі хворі отримували кселоду в дозі 1000 мг на добу або фторафур 800 мг на добу та лаферон 1 млн. од. внутрим'язово щоденно (ППТ + кселода, фторафур + лаферон).

Для профілактики променевих ректитів хворим вводили у пряму кишку відвари трав та жирові суміші, збагачені ретинол-ацетатом.

У дослідження були включені 21 хворий на місцево-поширений ПРАК II–III стадії T2–T3 N0–N2 M0, віком 43–75 років. У 16 з них до лікування були скарги на постійні або періодичні болі в ділянці ануса та прямої кишки, які посилювалися після дефекації. У 8 пацієнтів на фоні більшого синдрому були періодичні кров'яні виділення до/під час дефекації. У 5 хворих мали місце порушення функцій кишечника у вигляді тенезмів.

Токсичність лікування оцінювали за класифікацією RTOG/EORT, 1995. Усі хворі на ПРАК задовільно перенесли ПТ на фоні кселоди чи фторафуру і лаферону. Прояви загальної токсичності не перевищували I ступеня і не призводили до порушення ритму лікування. Лейкопенію I ступеня констатовано в 3 хворих; прояви ентероколіту I ступеня — в 4. Епідерміти I ступеня було відмічено в 11 пацієнтів.

Моніторинг регресії пухлин здійснювали згідно з рекомендаціями EORTC 1994 р. за сукупністю даних клінічного обстеження, ректороманоскопії та комплексного УЗД. В окремих випадках, за показаннями, проводили КТ і МРТ [31]. Регресію пухлин хворих на ПРАК визначали після I етапу лікування та по завершенні повного курсу ХПТ. Після I-го етапу лікування в усіх хворих спостерігали виражену регресію пухлинного утвору ($\geq 50\%$), тому в подальшому лікування проводили консервативно — II етап ХПТ.

Ефективність курсу ХПТ оцінювали після вшухання явищ променевого ректиту та епідерміту, не раніше, ніж через 4 тижні після завершення лікування. Регресію пухлини — повну та більше 70% констатовано в 15 хворих (71,4%), регресію $\geq 50\%$ — у 6 (28,5%).

При спостереженні від 6 до 24 місяців пізніх променевих ускладнень не виявлено. Ознаки прогресування захворювання спостерігали у 2 хворих.

Таким чином, розроблений метод хемопроменевої терапії може бути використаний як перший етап комбінованого лікування хворих на місцево-поширений плоскоклітинний рак анального каналу. Хемопроменева терапія при даній локалізації може бути успішною альтер-

нативною хірургічному та комбінованому лікуванню. Перевагою консервативного методу терапії такої недуги є збереження органа та його функцій.

Токсичність лікування при застосуванні розробленого методу хемопроменевої терапії не перевищує II ступеня за класифікацією RTOG/EORT.

Література

1. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Олтаржевская Н.Д. и др. Полирадиомодификация в комбинированном лечении рака прямой кишки: Рекомендации к лечению. — 2009. — 47 с.
2. Рыбаков Е.Г. // Мед. газета. — 2005. — № 1.
3. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох С. Л. та ін. Рак в Україні, 2005–2006 рр. — К., 2007. — С. 25–26.
4. Мельников О.П. // Практ. онкол. — 2002. — Т. 3, № 2. — С. 136–143.
5. Тимофеев Ю. М., Коротков А. М. Органосохраняющее лечение плоскоклеточного рака анального канала // Матер. IV Рос. онкол. конф. — М., 2000.
6. Воробьев Г.И., Одарюк Т.С., Костромина К.Н., и др. // Рос. онкол. журн. — 2000. — № 3. — С. 12–17.
7. Кныш В.И., Тимофеев Ю.М. Злокачественные опухоли анального канала // РОНЦ им. Н.Н. Блохина. — М., 1997. — 304 с.
8. Gerard F., Drouet E., Matuszszak M. et al. // Lyon Chir. — 1991. — Vol. 87. — P. 88–90.
9. Solorzano C.C., Hwang R., Baker C.H. et al. // Clin. Cancer Res. — 2003. — Т. 9, № 5. — P. 1858–1867.
10. Хрущев М.М., Симакина Е.П., Райфель Б.А. // Мед. радиол. — 1977. — № 8. — С. 19–25.
11. Norman D. Nigro // Dis. Colon. Rectum. — 1991. — Vol. 34. — P. 482–486.
12. Schneider M., Krzisch C., Pene F. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1989. — Vol. 17. — P. 1141–1151.
13. Воробьева Л.И., Долик С.С., Крижаневська А.Е. // Здоровье женщ. — 2005. — № 2. — С. 24–26.
14. Stafford S.L., Martenson J.A. // Oncol. — 1998. — P. 373–377.
15. Воронцова А.Л., Кудрявец Ю.И., Жильчук В.Е. // Здор. женщ. — 2003. — № 4 (16). — С. 8–12.
16. Воронцова А.Л. Исследование возможной роли ИФН в сопротивляемости клетки процессу злокачественной трансформации. Канцерогенез, методы диагностики и лечения опухолей. — К., 1971. — С. 37–38.
17. Воронцова А.Л. // Эксперим. онкол. — 1989. — Т. 11, № 6. — С. 49–54.
18. Flam M. // J. Clin. Oncol. — 1996. — Vol. 14. — P. 2527–2539.
19. Salerno R.A., Whitmire C.E., Garcia I.M., Huebner R.J. // Nature New. Biol. — 1972. — № 239 (88). — P. 31–32.
20. Воронцова А.Л., Кудрявец Ю.И. // Онкол. — 2000. — № 2 (1–2). — С. 16–20.
21. Воробьева Л., Воронцова А., Лигерда Н. // Эксперим. онкол. — 2000. — № 22 (suppl). — С. 999.
22. Досаханов А.Х., Батырканова Ч.Ж., Абдрахманов Ж.Н. Возможности модифицированной лучевой терапии в лечении рака шейки матки // Лучевая диагностика и лучевая терапия в клинике XXI века: Матер. 3-го Рос. науч. форума (Москва, ЦДХ, 17–19 апр. 2002 г.) — М., 2002. — С. 53–54.
23. Idler I.J. // Int. J. Cancer. — 2002. — Suppl. 13. — P. 1.
24. Acopino F., Ferrandina G., Scambia G. et al. // Anticancer Res. — 1996. — № 16. — P. 1919–1924.
25. De Filippi R., Prete S., Giuliani A. et al. // Anticancer Res. — 1994. — № 14. — P. 1767–1774.
26. Ismail A., Van Groeningen C.J., Hardcastle A. et al. // Mol. Pharmacol. — 1998. — № 53. — P. 252–261.
27. Li S., Xia X., Zhang X., Suen J. // Gene Ther. — 2002. — № 9 (6). — P. 390–397.
28. Wadler S., Schwartz E.L. // Cancer Res. — 1990. — № 50. — P. 3473–3486.
29. Блохина Н.Г., Гарибджанян Б.Т., Лидак М.Ю., Сыркин А.Б. Противоопухолевый препарат Фторафур / АМН СССР. — М.: Медицина, 1981. — 136 с.
30. Dunst J., Reese T., Sutter T. et al. // J. Clin. Oncol. — 2002. — Vol. 19. — P. 3983–3991.
31. Шпарик Я.Б., Ковальчук Т.Б., Качмар Б.Т. Довідник онколога. — Львів, 2001. — С. 93–97.