

Ю.А. Винник
А.Е. Котенко
С.В. Перепада

Харьковская медицинская
академия последипломного
образования МЗ Украины

Харьковский областной
клинический онкологический
диспансер, Харьков, Украина

Ключевые слова: рак
прямой кишки, кишечная
непроходимость,
неоадьювантная химиолучевая
терапия.

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ХИМИЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С МЕСТНО- РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ, ОСЛОЖЕННЫМ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ

Резюме. Представлены непосредственные и отдаленные результаты лечения 113 больных с местно-распространенным раком прямой кишки, осложненным кишечной непроходимостью, которым проводили неоадьювантную терапию. Результаты исследования показали, что выполнение реканализации просвета кишки через опухоль с использованием эндопротеза позволило уменьшить на 40% количество симптоматических операций и провести адекватную неоадьювантную терапию. Предоперационная химиолучевая терапия удовлетворительно переносится больными, не ухудшает непосредственные результаты лечения, достоверно уменьшает количество местных рецидивов. Глубокий патоморфоз опухолевых клеток после химиолучевого лечения позволяет надеяться на улучшение отдаленных результатов.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проблема лечения больных раком прямой кишки (РПК) по-прежнему остается весьма актуальной, что связано с рядом факторов, среди которых 3 фактора имеют ведущее значение. Это высокая заболеваемость РПК и смертность, которые составляют в Украине 18,2 и 11,9 случаев на 100 тыс. населения за 2004 г. соответственно [1]. Позднее диагностирование заболевания: несмотря на то что РПК относят к легко доступным для исследования новообразованиям, в среднем у 27,9% больных первичный диагноз устанавливают в III–IV стадии, при этом у 15–30% на момент установления диагноза уже имеются отдаленные метастазы. Зачастую заболевание сопровождается осложненным течением: нарушением дефекации в связи с частичной (28,6%) и острой (1,9%) кишечной непроходимостью, кровоточивостью из опухоли (70–90%), воспалительными изменениями [2, 3, 6]. Недостатки в диагностике и, соответственно, в лечении приводят к тому, что значительное число (34,2%) пациентов не проживают и года с момента установления диагноза [1]. Третье обстоятельство касается внедрения в практику новых эффективных технологий и способов оперирования, которые могли бы улучшить отдаленные и функциональные результаты, вернуть пациентов в прежнюю социальную среду.

Операции при РПК крайне травматичны и зачастую сопровождаются инвалидизацией больных, в связи с этим (наряду с принципами онкологической радикальности) проблема сохранения естественного пассажа по кишечной трубке существенно отражается на качестве жизни пациентов, их

социально психической и трудовой реабилитации [7]. Стандартом для больных РПК является комплексное лечение, но ключевым методом остается хирургический; тем не менее до настоящего времени нет единого мнения в вопросах тактики лечения при осложненном РПК. Очень часто необоснованно выставляются показания к многоэтапным операциям, чем существенно ухудшают качество жизни пациентов на этапах лечения, затягиваются сроки радикальных и восстановительных операций. Последовательность и эффективность комбинированных и комплексных методов при терапии больных РПК является предметом дискуссий [4, 5, 9]. Остается открытым вопрос применения сочетанного химиолучевого воздействия на опухоль. В Харьковской области ежегодно заболевает РПК около 430 человек. Специальное лечение получают 69–70% пациентов, из них только 39,5% удается резецировать прямую кишку с опухолью, выполнить комбинированное или комплексное лечение.

Цель нашего исследования — оценить возможности неоадьювантной химиолучевой терапии (НХЛТ) у больных с местно-распространенным РПК (Т3–4), осложненным кишечной непроходимостью.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на базе Харьковского областного клинического онкологического диспансера. Для повышения местной эрадикации опухоли больным проводили НХЛТ — дистанционную гамма-терапию расщепленным курсом СОД 40–70 Гр) в сочетании с полихимиотерапией (ПХТ). Наиболее

часто применяемые цитостатики — антиметаболиты группы пиримидинов (флуороурацил) с кальций фолинатом и препараты платины. В нашем исследовании предпочтение отдавали следующей комбинации: 1-й день — оксалиплатин (Элоксатин «Sanofi Winthrop Industrie») 85 мг/м² внутривенно инфузия 6 ч; со 2-го дня — флуороурацил 375 мг/м² (№ 5) с кальций фолинатом 50 мг/м². Операцию выполняли через 2–3 нед после окончания курса гамма-терапии. При явлениях частичной кишечной непроходимости, больным, получавшим НХЛТ, трансанально через опухоль выполняли реканализацию, проводили полихлорвиниловый зонд, через который санировали кишечник.

Проведен сравнительный анализ за период с 1995–2004 гг. лечения 113 радикально оперированных больных РПК с местно-распространенным процессом (Т3–4), которым проводили неоадьювантную терапию. Пациентов распределили на 2 клинические группы в соответствии с тактикой лечения. 1-я (контрольная) группа — 59 больных, которым предоперационно проводили лучевую терапию (ЛТ), классическим фракционированием (по 2 Гр до СОД 40–70 Гр). 2-я группа — 54 больных, которым такую же схему ЛТ дополняли химиотерапией (ХТ). По основным прогностическим признакам группы не отличались. В исследовании были включены больные с местно-распространенным опухолевым процессом. Топический диагноз уточняли клиническими, рентгенологическими и сонографическими методами диагностики. На момент госпитализации локальный процесс у исследуемых больных был неоперабельным: резкое ограничение подвижности опухоли, значительное расширение пресакральной клетчатки. В связи с этим задача неоадьювантной терапии на начальном этапе состоит в том, чтобы создать условия для выполнения радикальной операции. Больных с отдаленными метастазами в исследование не включали. Всем пациентам с поражением регионарных лимфатических узлов проводили адьювантная ПХТ.

Изучение состава больных по полу, возрасту, гистологической структуре форме роста опухоли, по характеру сопутствующей патологии показало усредненную однородность материала и репрезентативность исследуемых групп. Количество мужчин незначительно преобладало над количеством женщин и составило в исследуемых группах 54 и 36%. Количество больных в возрасте старше 60 лет составляло 39,5%, в возрасте 51–70 лет — 71,2%. Гистологическая структура исследуемых опухолей — аденокарциномы различной степени дифференцировки, основная масса (61,7%) средней степени дифференцировки (их частота в исследуемых группах 48,1 и 67,8%), высоко и низко дифференцированные карциномы составили 19,2 и 16,2% соответственно. По формам роста преобладали блюдцеобразные и эндофитные опухоли (41,3 и 40,7%), частота экзофитных опухолей составила 17,9%. По-

ражение регионарных лимфатических узлов отмечено у 31,2% исследуемых больных. Сопутствующие заболевания диагностированы у 60 (72,3%), наибольший процент составили пациенты с ишемической болезнью сердца — 23 (38,3%) и гипертонической болезнью — 12 (20%).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведение неоадьювантной терапии сопровождалось местными и общими реакциями организма. В 1-й группе их количество составило 11 (19%): лучевой ректит диагностирован у 7 (11,9%) больных, лейкопения I–II стадии — у 4 (6,8%). Во 2-й группе дополнительное воздействие ХТ на опухоль не сопровождалось увеличением количества реакций — 5 (21%). Диспептические реакции (0–I степень токсичности) наблюдали у 10% больных, лучевой ректит I стадии диагностирован у 3 (13%). Не наблюдали грубых нарушений гемопоэза: не отмечено снижения количества эритроцитов и тромбоцитов, у 2 (9%) больных диагностирована лейкопения I–II стадии. Медикаментозная коррекция возникающих осложнений была относительно несложной, и ограничивалась применением спазмолитиков, анаболических и нестероидных препаратов. Местно применяли свечи с метилурацилом, кетоналом, нефлуан (гель эндоректально). При возникающей лейкопении назначали препараты для стимуляции лейкопоэза — лейкоген и метилурацил. Кратковременное прекращение лечения (не более 10 дней) происходило в том случае, если количество лейкоцитов было меньше $3 \cdot 10^9$ /л. В нашем исследовании осложнения, связанные с проводимой неоадьювантной терапией, не были основанием для прекращения планового лечения.

По данным предоперационного обследования положительная динамика от воздействия неоадьювантной терапии отмечена практически у всех больных. Частичная регрессия и стабилизация опухолевого процесса отмечена у 48 (82%) больных в 1-й группе и 20 (84%) — во 2-й. Резектабельность опухоли соответствовала 68% в 1-й группе и 93% — во 2-й. Несмотря на местно-распространенный процесс, 76,5% больных удалось выполнить сфинктерсохраняющие операции. У 31 (52,5%) больного 1-й группы в связи с симптомами кишечной непроходимости на этапах лечения была выполнена разгрузочная колостома, и только после этого удалось закончить ЛТ. Во 2-й группе за счет применения эндоректального зонда симптоматических операций было достоверно меньше (5,9%), сократились сроки лечения, увеличилось количество первично-восстановительных операций.

Морфологическое исследование удаленных препаратов показало, что у 78% больных 1-й группы имел место частичный патоморфоз опухоли; у больных 2-й группы, получавших НХЛТ повреждения опухолевых клеток отмечены в 92%, при этом в 2 (8,3% случаях) установлена IV стадия патоморфоза.

Эффективность и качество хирургического лечения оценивали по непосредственным результатам: интра- и послеоперационным осложнениям. Результаты анализа показали, что у 9 (11%) пациентов оперативные вмешательства сопровождались различными осложнениями. Наиболее часто выявляли повреждения просвета кишечной трубки на этапах мобилизации 5 (6,0%), в 1-й группе — 2 (2,4%), во 2-й — 3 (3,6%). Интраоперационные кровотечения возникали у больных, когда разрушительный этап был затруднен размерами опухоли, а также значительными фиброзными изменениями мезоректума (после ЛТ СОД 70 Гр). В нашем исследовании повышенная кровоточивость тканей (свыше 600 мл) имела место в 6 (7,2%) случаях: 4 (4,8%) в 1-й группе и 2 (2,4%) — во 2-й.

Количество послеоперационных осложнений у исследуемых больных составило 15 (18,1%): 10 (16,0%) в 1-й группе и 5 (18,0%) — во 2-й. Хирургические осложнения диагностированы у 12,0% пациентов 1-й группы и 9,0% — во 2-й; наиболее часто возникали гнойно-воспалительные осложнения (9,6% всего количества послеоперационных осложнений). Осложнения, связанные с декомпенсацией постагрессивной адаптационной реакции, составили 12,0% в 1-й группе и 17,0% количества послеоперационных осложнений — во 2-й.

Общая послеоперационная летальность в нашем исследовании — 1 (1,7%). В 1-й группе больной умер от развившейся в послеоперационный период тазовой флегмоны. У больных, получавших НХЛТ, летальных случаев не было.

Проведен анализ отдаленных результатов. Местные рецидивы опухоли выявляли в сроки от 8 мес до 4,2 года, при этом 1,8% рецидивных опухолей развивалось в зоне анастомоза в первые 2 года после выполненной операции. После НХЛТ местные рецидивы опухоли развивались более чем в 2 раза реже: 16,9% — в 1-й и 7,4% — во 2-й группе. Средняя продолжительность жизни больных, получавших НХЛТ, имела тенденцию к увеличению и составила 3,21 года в 1-й группе и 3,47 года — во 2-й.

ВЫВОДЫ

1. Применение комплексного лечения больных с местно-распространенным РПК с явлениями кишечной непроходимости оправдано и целесообразно.

2. Реканализация просвета кишки через опухоль с использованием эндопротеза позволяет на 40% уменьшить количество симптоматических операций и провести адекватную неоадьювантную терапию в полном объеме.

3. Предоперационная НХЛТ с применением препарата платины третьего поколения (оксалиплатина) удовлетворительно переносится больными (уровень токсичности I–II), повышает эрадикацию опухоли, позволяет на 25% увеличить количество одномоментных операций. При этом не возрастает

количество послеоперационных осложнений и летальность, достоверно (в 2,5 раза) уменьшается количество местных рецидивов и отмечают тенденцию увеличения средней продолжительности жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федоренко ЗП, Гулак ЛЮ, Горох ЭЛ. Рак в Україні 2003–2004 рр. Київ, 2005. 97 с.
2. Федоров ВД. Рак прямой кишки. Москва: Медицина, 1987. 319 с.
3. Пророков ВВ, Мелихов АГ, Кныш ВИ. Современные принципы диагностики и скрининга рака прямой кишки. *Практ онкология* 2002; 3 (2): 77–81.
4. Барсуков ЮА, Николаев АН, Тамразов РИ и др. Сравнительный анализ хирургического и комбинированного лечения больных операбельным раком прямой кишки (результаты рандомизированного лечения). *Практ онкология* 2002; 3 (2): 105–13.
5. Бердов БА, Невольских АА, Титова ЛН. Адьювантная лучевая терапия рака прямой кишки: Анализ рандомизированных исследований. *Рос онкол журнал* 2002; 3: 52–5.
6. Воробьев ГИ, Одарюк ТС, Костромина КН и др. Возможности улучшения результатов хирургического лечения рака прямой кишки. *Анналы хирургии* 1997; 3: 50–6.
7. Яцкиий НА, Васильев СВ, Чания ЗД и др. Качество жизни пациентов после оперативных вмешательств по поводу рака прямой кишки. Сфинктерсохраняющие операции. *Практ онкология* 2002; 3 (2): 114–22.
8. Гиатчетти С, Итцаки М, Груйя Г и др. Отдаленная выживаемость больных с неоперабельным колоректальным раком и метастазами в печени после инфузионной химиотерапии с применением флуороурацила, лейковорина, оксалиплатина и проведения оперативного вмешательства. *Онкология* 2000; 2 (1–2): 119–25.
9. Шалимов СА, Колесник ЕА, Гриневиц ЮА. Современные направления в лечении колоректального рака. Киев, 2005. 112 с.

NEOADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH ILEUS-COMPLICATED LOCAL RECTAL CANCER

Yu. A. Vinnik, A. E. Kotenko, S. V. Perepadya

Summary. *Short-term and remote results of treating 113 patients with ileus-complicated local rectal cancer, who received neoadjuvant therapy, are presented. The study shows that recanalization of the intestinal lumen through the tumour with use of an endoprosthesis has made it possible to reduce the number of symptomatic operations by 40% and carry on adequate neoadjuvant therapy. Preoperative chemoradiation treatment is satisfactorily tolerated by the patients, does not worsen the short-term results and reliably decreases the number of local relapses. The profound pathomorphism of tumour cells, caused by the neoadjuvant therapy, makes it possible to hope for better remote results.*

Key Words: rectal cancer, intestinal obstruction, neoadjuvant chemoradiotherapy, oxaliplatinum.

Адрес для переписки:

Винник Ю.А.

61058, Харьков, ул. Культуры, 16, кв. 6