

Ю.В. Чишкевич
Г.І. Максим'як
В.Є. Жильчук
А.Л. Воронцова
Ю.Й. Кудрявець

Рівненський обласний
онкологічний диспансер, Рівне

Інститут експериментальної
патології, онкології
і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
НАН України, Київ, Україна

Ключові слова: місцево-поширений рак прямої кишки, неoad'ювантна терапія, ендолімфатичне введення, інтерферон альфа-2b, хіміотерапія, ефективність.

НЕОАД'ЮВАНТНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО-ПОШИРЕНИЙ РАК ПРЯМОЇ КИШКИ

Резюме. При лікуванні 131 хворого на місцево-поширений рак прямої кишки показано, що використання в неoad'ювантному режимі ендолімфатичної поліхіміотерапії (ПХТ) супроводжується підвищенням протипухлинного ефекту порівняно з таким при системному введенні цитостатиків: кількість випадків повної регресії пухлин збільшується на 13,34%; доповнення такого лікування ендолімфатичною неoad'ювантною інтерферонотерапією підвищує зазначений ефект до 20,4%. Використання запропонованих схем неoad'ювантною ендолімфатичною ПХТ з включенням інтерферону альфа-2b підвищує можливість проведення радикального хірургічного втручання на 8–18% (відповідно) порівняно з такою у хворих, що одержують системну ПХТ.

ВСТУП

На сучасному етапі розвитку онкології рак прямої кишки (РПК) є актуальною медичною і соціально-економічною проблемою через високу захворюваність і смертність (18,0 і 11,3% випадків на 100 тис. населення відповідно). Незважаючи на розвиток високоартісних діагностичних технологій, майже у 30% випадків РПК діагностують на III–IV стадії, а у 10% — він взагалі є нерезектабельним. Дорічна летальність пацієнтів, що захворіли вперше, дорівнює 34,5% [1], а рецидиви і метастази виникають у 20–40% радикально прооперованих хворих. Зазначене зумовило певний скептицизм дослідників щодо подальшого вдосконалення хірургічної технології у напрямку розширення об'єму оперативних втручань і стало підставою для створення нових, комбінованих методів лікування РПК [2–4]. Сьогодні вже достовірно доведено, що променева терапія (ПТ) у передопераційний період дещо покращує безпосередні результати лікування рецидивів РПК [3], але вона, зазвичай, не впливає на частоту виникнення віддалених метастазів, і 5-річна виживаність істотно не змінюється [5, 6]. Застосування цитостатичних хіміопрепаратів (ХП) у комплексному лікуванні при РПК спочатку в ад'ювантному, а потім і в неoad'ювантному режимі привело до більш значущого клінічного ефекту — зменшення кількості рецидивів і метастазів і підвищення 5-річної виживаності до 68% [7]. Не менш важливою розробкою стало застосування методів регіонарного введення ХП — ендолімфатичного і внутрішньоартеріального [8, 9], які дозволили досягти їх максимально високої концентрації в пухлинному осередку і таким чином підвищити ефективність комплексного лікування. Переконливим прикладом доцільності такого підхо-

ду є, зокрема, дослідження [10], в якому вдалося за допомогою ендолімфатичної поліхіміотерапії (ЕЛПХТ) у поєднанні з локальною гіпертермією збільшити термін річної ремісії у хворих на місцево-поширений РПК (МП РПК) на 20% і підвищити 2-річну виживаність на 31,4% відносно такої в групі хворих, які отримували системну ПХТ. Слід зазначити, що сучасні дані свідчать про ще не вичерпані резерви на шляху пошуків засобів підвищення ефективності лікування при РПК, у тому числі і при місцево-поширених, нерезектабельних його формах. Саме ця проблема розглянута у роботі, мета якої — підвищити ефективність лікування хворих з місцево-поширеним первинно нерезектабельним РПК шляхом поєднання хірургічного лікування з неoad'ювантною ПТ, ЕЛПХТ та біотерапією (БТ).

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження залучено 131 хворого на МП РПК (III стадія), які в передопераційний період одержували ПТ за радикальною програмою (СВД 70 Гр). Застосовували такі ХП: метотрексат, флуороурацил і доксорубіцин (ліпосомальна форма). Препарати вводили ендолімфатично шляхом катетеризації еферентної лімфатичної судини стегна або внутрішньовенно (контрольна група): метотрексат (30 мг/м²) — на 1-й день; флуороурацил (600 мг/м²) — на 1-, 2-, 3-, 4-, 5-й та 6-й день; доксорубіцин (20 мг/м²) — на 2-й день. БТ проводили з використанням рекомбінантного інтерферону альфа-2b (ІФН; Лаферобіону) — поліпотентного цитокіну, що має, зокрема, антипроліферативні, імуномодулюючі та антиангіогенні властивості [11], здатен підсилювати індукований ХП апоптоз [12, 13] та знижувати кліренс флуороурацилу, підвищуючи тим самим його рівень у плазмі крові [14]. ІФН вводили в неoad'ювантному

режимі ендолімфатично, щоденно в дозі 6×10^6 МО; ІФН-терапію продовжували в ад'ювантному режимі у вигляді внутрішньом'язевої ін'єкції у дозі 3×10^6 МО через 1–2 дні протягом 6–8 міс; сумарна доза ІФН становила $180\text{--}240 \times 10^6$ МО.

Хворих рандомізували за віком, статтю та гістологічним типом пухлини і розподілили на 3 групи: 1-ша (контрольна)— 41 хворий, які отримували в неoad'ювантному режимі тільки системну ПХТ за вказаними схемами; 2-га — 47 пацієнтам, які отримали в неoad'ювантному режимі ЕЛПХТ за вказаними схемами; 3-тя — 43 хворих, які отримали в неoad'ювантному режимі ЕЛПХТ за вказаними схемами та ендолімфатичну ІФН-терапію, яку продовжили у післяопераційний період протягом 6–8 міс. Пацієнти, які підлягали радикальному хірургічному лікуванню, отримали в ад'ювантному режимі курси системної ПХТ вищезгаданими ХП. Протягом лікування у хворих досліджували характер ускладнень, ступень регресії пухлини та вплив лікування на її резектабельність. Статистичний аналіз результатів дослідження проводили за методом Фішера та за критерієм Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основними ускладненнями проведеного лікування у всіх пацієнтів були лейкопенія і діарейний синдром різного ступеня важкості (таблиця). Слід зазначити, що за умов токсичності 1–3 ст. при належному симптоматичному лікуванні, премедикації глюкокортикоїдами, корекції доз ХП і режиму ПТ усі прояви усунули і вони не впливали на стан пацієнтів. За показанням використовували колонієстимулюючі фактори для нормалізації лейкограми. Щодо ступеня інтоксикації, то він був практично подібний у всіх досліджуваних групах, включення ІФН незначною мірою (на рівні тенденції) призводило до його зниження. Через погану переносимість лікування (4 ст. токсичності) виключили із дослідження 10 пацієнтів: 4 — з 1-ї, 3 — з 2-ї, 3 — з 3-ї групи.

Таблиця
Ускладнення після неoad'ювантного лікування хворих з МП РПК

Ускладнення	Системна ПХТ (41 хворий), n (%)	ЕЛПХТ (47 хворих), n (%)	ЕЛПХТ + ІФН (43 хворих), n (%)
Лейкопенія, ст.			
0	2 (4,9)	3 (6,3)	2 (4,6)
1	10 (24,4)	17 (36,2)	12 (27,9)
2	16 (39,0)	18 (38,3)	14 (32,5)
3	11 (26,8)	8 (17,0)	13 (30,2)
4	2 (4,9)	1 (2,1)	2 (4,6)
Діарея, ст.			
0	5 (12,2)	8 (17,2)	3 (7,0)
1	12 (29,3)	18 (38,3)	11 (25,6)
2	18 (43,9)	15 (31,9)	17 (39,5)
3	4 (9,8)	5 (10,6)	6 (13,9)
4	2 (4,9)	1 (2,1)	2 (4,6)
Стоматит	14 (34,1)	10 (21,3)	10 (23,2)
Ректит	11 (26,8)	16 (34,0)	15 (34,9)
Цистит	12 (29,2)	14 (29,8)	12 (27,9)

Результати дослідження ефективності запропонованих схем лікування показали, що схеми,

у яких проводили ЕЛПХТ у неoad'ювантному, а згодом і в ад'ювантному режимах, є більш ефективними, ніж з системною ПХТ ($p < 0,05$; рис. 1). Одержані дані підтвердили очікування відносно доцільності включення ІФН у лікувальну схему: ефективність терапії в 3-й групі хворих була найвищою (див. рис. 1). Достовірно збільшилася кількість хворих з повною регресією пухлини, значно знизилася частота прогресування захворювання ($p < 0,05$).

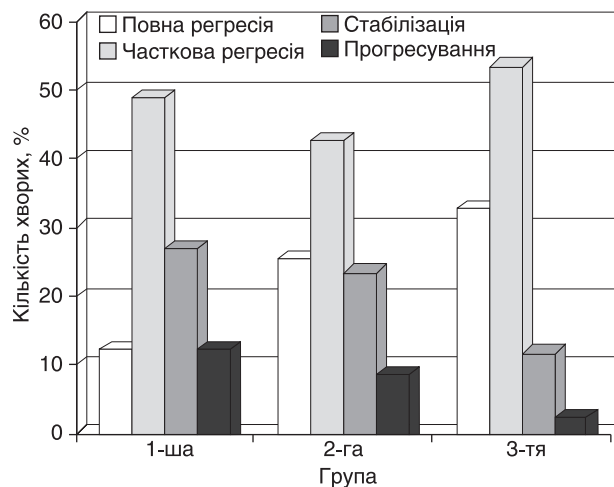


Рис. 1. Ефективність різних схем неoad'ювантного лікування хворих з МП РПК: 1-ша — системна ПХТ; 2-га — ЕЛПХТ; 3-тя — ЕЛПХТ + ІФН

Слід підкреслити, що використання ендолімфатичного шляху введення ХП у неoad'ювантному режимі дозволило провести оперативні втручання у 68% хворих (32 з 47 осіб), у тому числі у 23,4% — сфінктерзберігаючі операції. Застосування ІФН у поєднанні з ЕЛПХТ забезпечило можливість проведення радикального хірургічного лікування у 86% пацієнтів проти 68% у групі без ІФН, у 30% виконати сфінктерзберігаючі операції (рис. 2).

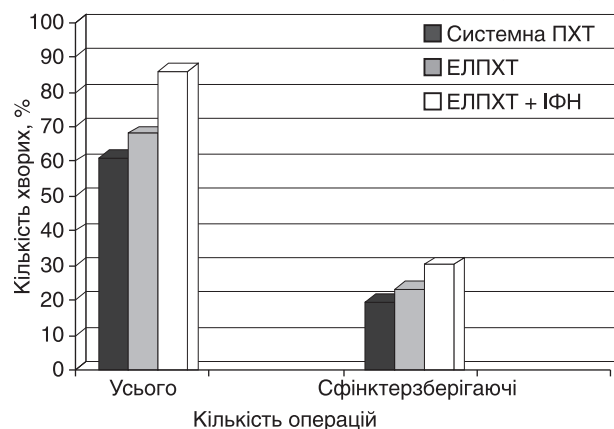


Рис. 2. Кількість проведених радикальних операцій після проведення ЕЛПХТ у поєднанні з ІФН у неoad'ювантному режимі

ВИСНОВКИ

1. Використання ендолімфатичного шляху введення ХП при проведенні неoad'ювантно

ПХТ не підвищує її токсичності у хворих на РПК III стадії.

2. Застосування ЕЛПХТ у неoad'ювантному режимі супроводжується підвищенням протипухлинного ефекту порівняно з таким при системній ПХТ: частота повної регресії підвищується до 25,5 проти 12,1%, частота прогресування захворювання знижується до 8,5 проти 12,1%.

3. Включення ІФН до схем ЕЛПХТ підвищує протипухлинний ефект: частота регресії зростає до 32,5%, прогресування зменшується до 2,3%.

4. Використання запропонованих схем неoad'ювантної ЕЛПХТ з включенням ІФН підвищує можливість провести радикальне хірургічне втручання на 8–18% відповідно, порівняно з групою пацієнтів, які одержували системну ПХТ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Федоренко ЗП, Гулак ЛЮ, Горюх ЄЛ та ін. Бюлетень національного канцер-реєстру України. Київ, 2007; (8): 25–6.
2. Hohenberger P. Locoregional recurrences of rectal cancer biological and technical of surgical failure: resent results. *Cancer Res* 1998; **146** (5): 37–40.
3. Черненко ОН. Факторы влияющие на частоту возникновения рецидивов рака прямой кишки. *Онкология* 2002; **4** (3): 206–8.
4. Алексанян А, Галстян А. Рецидивы и метастазы после комплексного лечения рака прямой кишки с использованием радиомодификаторов. *Эксперим онкол* 2000; **22** (Suppl): 740.
5. Кныш ВИ, Бондарь ГВ, Алиев БМ и др. Комбинированное и комплексное лечение рака прямой кишки. Москва: Медицина, 1990. 160 с.
6. Чиссов ВИ. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями. Москва: Медицина, 1989. 462 с.
7. Максимов ГК. Комплексный метод лечения рака прямой кишки с предоперационной эндолимфатической полихимиотерапией. [Автореф дис ... канд мед наук]. Томск, 1985. 21 с.
8. Сорокін БВ. Результати паліативного лікування з приводу нерезектабельних рецидивів раку прямої кишки. *Онкология* 2005; **7** (2): 168–70.
9. Шалімов СО, Сорокін БВ, Кикоть ВО та ін. Результати застосування нових лікувальних технологій у хворих із нерезектабельними місцевими рецидивами раку прямої кишки. *Онкология* 2004; **6** (4): 302–5.
10. Колесник ЕА. Эндолимфатическая полихимиотерапия с локальной СВЧ-гипертермией в комплексном лечении распространенного рака прямой кишки. [Дис канд мед наук]. Киев, 1992. 121 с.

11. McCarty MF, Bielenberg D, Donwho C, et al. Evidence for the causal role of endogenous interferon-alpha/beta in the regulation of angiogenesis, tumorigenicity and metastasis of cutaneous neoplasms. *Clin Exp Metastasis* 2002; **19** (7): 609–15.

12. Кудрявец ЮИ, Воронцова АЛ. К стратегии использования интерферона в антиметастатической терапии: усиление лафероном индукции апоптоза в опухолевых клетках. В: Лаферон в лікуванні онкологічних та інфекційних захворювань. Рівне: Волинські литаври, 1996: 10–21.

13. Кудрявец ЮИ. Интерферон-альфа усиливает развитие апоптоза, индуцированного различными факторами в опухолевых клетках in vitro. *Эксперим онкол* 2001; **23**: 267–73.

14. Демидов ЛВ, Харкевич ГЮ, Тимофеев ИВ. «Успехи и неудачи применения» цитокинов в лекарственной терапии некоторых солидных опухолей. *Практ онкол* 2003; **4** (3): 144.

NEOADJUVANT TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCAL ADVANCED RECTAL CANCER

Y.V. Chishkevich, G.I. Maksimyak, V.Y. Zhilchuk, A.L. Vorontsova, Y.Y. Kudryavets

Summary. A group of 131 patients with local advanced rectal cancer treated with endolymphal polychemotherapy (PCT) in a neoadjuvant regime showed an increase in the anti-tumor effects as compared to system administration of cytostatics. After this treatment, the number of cases with full tumor regression increased by 13.34%; and this scheme supplemented with endolymphal neoadjuvant interferon therapy increases the effect up to 20.4%. Proposed schemes of neoadjuvant endolymphal PCT in combination with interferon alpha-2b allows to increase the number of patients who can be subjected to radical surgery by 8–18% (respectively) compared to the group of patients treated with system PCT.

Key Words: local advanced rectal cancer, neoadjuvant therapy, endolymphal treatment, interferon alpha-2b, chemotherapy, efficacy.

Адреса для листування:

Воронцова А.Л.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, відділ експериментальних клітинних систем

E-mail: kudrya@onconet.kiev.ua