

Ж.А. Старцева, С.Г. Афанасьев, Д.А. Стародубцева

Опыт применения термохимиорадитерапии в комбинированном лечении дистального рака прямой кишки

ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск

В статье описан опыт применения термохимиорадитерапии в комбинированном лечении дистального местнораспространенного рака прямой кишки, а также сравнение эффективности лечения с химиолучевой терапией. Использование предлагаемого метода в качестве компонента, комбинированного лечения больных раком прямой кишки, позволило повысить процент органосохраняющих операций. В результате проведения термохимиорадитерапии распространенность первичной опухоли значительно уменьшалась, вследствие чего практически в 2 раза удалось сократить количество сфинктеруносящих операций ($p < 0,05$). Так экстирпация прямой кишки была выполнена только 16 % ($n = 4$), больных получивших неoadьювантную терморадихимиотерапию, аналогичный объем оперативного лечения выполнен в 33 % ($n = 8$) случаев в группе химиолучевой терапии. Полученные результаты лечения больных дистальным раком прямой кишки II — IV стадий, позволяют расценивать программу как эффективный и безопасный метод лечения. Данный метод позволит повысить процент органосохраняющих операций, как следствие ускорить процесс реабилитации и повысить уровень жизни, данной категории больных.

Ключевые слова: термохимиорадитерапия, комбинированное лечение, локальная гипертермия, лучевая терапия, рак прямой кишки

Актуальность проблемы

Дистальный рак прямой кишки занимает до 44,7 % всех случаев заболевания [4, 7]. Длительное время при данной локализации опухолевого процесса золотым стандартом лечения являлись сфинктеруносящие хирургические операции, что существенно ухудшало качество жизни и социальную адаптацию пациентов, даже при полном излечении. В настоящее время доказана эффективность комплексного подхода в лечении больных раком прямой кишки, неотъемлемым компонентом которого является лучевая терапия. Целесообразность назначения адьювантной лучевой терапии подтверждена результатами многих исследований [5, 8]. Повышение суммарной

очаговой дозы предоперационной лучевой терапии позволяет снизить частоту рецидивов, однако вместе с тем возрастает риск возникновения послеоперационных осложнений, в виде несостоятельности анастомоза, некроза дистального отдела низведенной кишки, гнойно-септических осложнений [1, 2].

На сегодняшний день в научной среде активно обсуждается вопрос о применении радиомодификаторов различного механизма действия, позволяющих усилить лучевое воздействие без увеличения суммарной очаговой дозы. Действуя на клеточном уровне, радиомодификаторы повышают оксигенацию пула гипоксических клеток, переводят клетки опухоли в радиочувствительные фазы клеточного цикла, подавляют репарацию потенциально летальных постлучевых повреждений. Одним из универсальных радиомодификаторов является локальная гипертермия [1, 3, 5, 10].

К настоящему времени в мировой литературе накоплен определенный опыт использования локальной гипертермии, в сочетании с лучевой терапией для лечения больных местно-распространенными формами рака прямой кишки. Кроме того, отмечается большое разнообразие методик, а также установок для проведения процедуры [3, 6, 9, 10].

Самостоятельное применение локальной гипертермии хотя и оказывает определенное повреждающее действие на опухолевые ткани, но вызывает, как правило, непродолжительный эффект, и поэтому в клинических условиях используется как адьювант лучевой или лекарственной противоопухолевой терапии. Не вызывает сомнения, что дальнейшие перспективы повышения эффективности лучевого или термолучевого компонента комбинированного метода лечения лежат в диапазоне одновременного или последовательного использования нескольких радиомодификаторов, желательно разнонаправленного действия, т.е. необходимо стремиться к реализации концепции полирадиомодификации в программе комбинированного или комплексного лечения рака прямой кишки.

Обобщая вышеизложенное, стоит отметить, что стремясь к максимальному контролю над опухолью и достижению высоких показателей

выживаемости, необходимо, наряду с этим, учитывать риск возможных осложнений и качество жизни больных после окончания лечения. Все эти и другие вопросы стоят в центре планируемого исследования и определяют его актуальность.

Цель: предоставить предварительные результаты использования термохимиорадииотерапии в комбинированном лечении дистального рака прямой кишки.

Материалы и методы

В исследование включено 50 больных с дистальным местно-распространенным раком прямой кишки. По половозрастным критериям пациенты распределились следующим образом: 64 % (n = 32) мужчин и 36 % (n = 18) женщин, средний возраст составил 58 лет. Пациентам исследуемой группы (n = 25), первым этапом комбинированного лечения проводился пролонгированный курс предоперационной лучевой терапии в условиях радиосенсибилизации Капецитабином и локальной гипертермией. Контрольную группу (n = 25), составили больные с неoadьювантной химио-лучевой терапией. Набор данной группы осуществлялся ретроспективно за период с 2010 г. по 2015 г. Критериями включения для обеих групп послужили первичные местнораспространенные опухоли прямой кишки с локализацией дистального полюса на расстоянии до 8 см от Z-линии, а также резектабельность процесса, ECOG — 0 — 2 и согласие больного. Наличие метастатического поражения, противопоказаний для комбинированного лечения, нерезектабельность опухоли — являлись критериями исключения пациентов из исследования.

Перед началом химиолучевой и термохимиорадииотерапии применялись клинические и инструментальные методы для оценки распространенности опухолевого процесса. С целью определения гистологической формы опухоли, степени ее дифференцировки, выполнялась фиброколоноскопия с биопсией образования. По заключениям морфологических исследований гистологическая форма опухоли наиболее часто была представлена аденокарциномой различной степени дифференцировки — 98 % (n = 23) и значительно реже плоскоклеточным раком — 8 % (n = 2) наблюдения. Расстояние от нижнего полюса опухоли до Z-линии прямой кишки варьировало от 0 до 8 см (медиана 1,5 см), а протяженность опухолевого процесса колебалась от 2 до 6 см (медиана — 4 см). По данным комплексного обследования вовлеченность мышечных структур анального сфинктера, до лечения определялась в 6 (24 %) случаях.

Предлучевая подготовка осуществлялась с использованием спирального компьютерного томографа «Somatom Emotion 6» (Siemens), системы дозиметрического планирования Xio (США). Клинический объем мишени включал первичную опухоль, а также регионарные лимфатические узлы первого порядка. Лучевая терапия проводилась на гамма-терапевтическом аппарате Teratron Equinox 1,25 МэВ и линейном ускорителе SL-6 МэВ. Для лечения пациентов обеих групп использовалась методика пролонгированного курса дистанционной лучевой терапии в режиме мультифракционирования дозы: 1,3 Гр × 2 раза в день, 5 дней в неделю, до СОД 56,0 изоГр. Одновременно с началом лучевой терапии пациенты получали Капецитабин в качестве радиосенсибилизатора в дозе 825 мг/м² × 2 раза в сутки, с интервалом 12 часов, в дни проведения лучевой терапии. В исследуемой группе использовалась концепция полирадио-омодификации с применением локальной гипертермии как физического радиосенсибилизатора. Сеансы проводились

на гипертермической системе Celsius TCS. Данный аппарат основан на применении электромагнитной гипертермии. Для того, чтобы передавать энергию, применен принцип ёмкостного сопряжения в электромагнитном поле частотой 13,56 МГц. В данном оборудовании применяются два активных электрода, которые позволяют равномерно воздействовать на пораженную область высокой температурой. Сеансы локальной гипертермии проводились 3 раза в неделю до сеанса облучения при температуре 40 — 42°C в течение 45 — 60 мин, всего 10 сеансов. После осуществлялось облучение опухоли на радиотерапевтической установке, с интервалами между воздействиями от 10 — 15 мин. до 1 ч. Противопоказания к применению локальной гипертермии: металлические имплантируемые устройства либо подобные предметы, установленные в области лечения; кардиостимуляторы, установленные в области лечения; трансплантация костного мозга в анамнезе; острые соматические и инфекционные заболевания; кахексия; выраженный синдром опухолевой интоксикации; анемия (эритроциты < 1,5 • 10¹²/л); лейкопения (лейкоциты < 1,5 • 10⁹/л); тромбоцитопения тромбоциты < 100 • 10⁹/л); наличие сопутствующих заболеваний с явлениями выраженной декомпенсации сердечно-сосудистой системы и значительными нарушениями функций печени и почек; активные формы туберкулеза легких (если опухоль располагается в области грудной клетки); угроза кровотечения из зоны нагрева; гнойничковые заболевания в области нагрева.

Результаты исследования

Оценка непосредственной эффективности предоперационной лучевой терапии через 6 недель после окончания облучения выполнялась с использованием оценочных критериев RECIST, а также оценкой терапевтического патоморфоза удаленной опухоли или опухолевого биоптата при гистологическом исследовании.

Термохимиорадииотерапия удовлетворительно переносилась и была завершена у всех больных в запланированном объеме. Общая частота лучевых реакций составила 12%: со стороны мочеполовой системы в 4% (n = 1) случаях отмечались явления лучевого цистита, со стороны дистальных отделов желудочно-кишечного тракта в 8 % (n = 2) случаях развились лучевые ректиты. Необходимо отметить, что все острые лучевые реакции были невыраженные, соответствовали I–II степени по шкале RTOG/EORTC, достаточно хорошо купировались назначением симптоматической терапии и не служили поводом для прекращения лечения. В контрольной группе также отсутствовали серьезные лучевые осложнения. Лучевой цистит и ректит составили 10% и 18% соответственно. В процессе проведения дистанционной лучевой терапии происходила смена клинической симптоматики заболевания. До начала лечения наиболее значимыми симптомами поражения прямой кишки были эпизоды ректального кровотечения (100%), болевой синдром (90%) и совокупность симптомов, вызванных хроническим опухолевым стенозом (94%), — частые ложные позывы к дефекации, метеоризм, частый жидкий стул, сменяющийся запорами.

У пациентов обеих групп клинический эффект на СОД 56,0 изоГр, как правило, сопровождался значимым уменьшением или прекращением клинических симптомов рака прямой кишки ($p < 0,05$), что объясняется регрессией экзофитного компонента опухоли. Так, после проведенного лечения ректальные кровотечения были полностью купированы (0%), а частота болевого синдрома и опухолевого стеноза сократилась до 6 и 34% соответственно.

По данным комплексного обследования через 6 недель после завершения термохимиорadiотерапии у 2 (8 %) из 25 больных была зарегистрирована полная регрессия первичной опухоли, подтвержденная морфологическим исследованием. В связи с полученным результатом данным больным хирургическое лечение не проводилось. В настоящее время эти больные находятся на динамическом наблюдении, более 1 года (14 и 16 месяцев соответственно) признаков продолженного роста опухоли и отдаленного метастазирования не зафиксировано. Следует отметить, что в обоих случаях больные до начала лечения имели II стадию рака прямой кишки. Подобный результат в контрольной группе зафиксирован лишь в одном случае, что составило 4%. Частичный ответ опухоли достигнут в 35 и 28% случаев в исследуемой и контрольной группе соответственно. Прогрессии заболевания не было ни в одной группе.

В результате проведения термохимиорadiотерапии распространенность первичной опухоли значимо уменьшалась, вследствие чего практически в 2 раза удалось сократить количество сфинктеруносящих операций ($p < 0,05$). Так экстирпация прямой кишки была выполнена только 16% ($n = 4$), больных получивших неoadьювантную терморadiохимиотерапию, аналогичный объем оперативного лечения выполнен в 33% ($n = 8$) случаев в группе химиолучевой терапии. С другой стороны, возросло количество сфинктерсохраняющих операций (67%) без ущерба для радикальности: низкая передняя резекция прямой кишки была проведена 52% ($n = 13$) больным, брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением сигмовидной выполнена 8% ($n = 2$) больным и у такого же количества больных объем оперативного вмешательства ограничился трансанальным иссечением остаточной опухоли, объем которой не превышал 1 см и при плановой гистологической проводке операционного материала определялись единичные нежизнеспособные опухолевые клетки в пределах слизистой оболочки прямой кишки.

В процессе выполнения оперативного этапа лечения каких-либо особенностей не отмечено, интраоперационных осложнений, связанных с проведением предоперационной лучевой тера-

пии на фоне радиосенсибилизации, не наблюдалось. Летальных исходов не было.

При динамическом наблюдении больных, комбинированное лечение которых включало предоперационную термохимиорadiотерапию и радикальную операцию, в течение 12–18 месяцев после окончания лечения случаев местного рецидива и отдаленных метастазов выявлено не было. Следует отметить, что у 9 больных с IV стадией процесса в послеоперационном периоде проводились курсы химиотерапии с использованием фторпиримидинов и препаратов платины.

При оценке отдаленных результатов комбинированного лечения установлено статистически значимое увеличение показателей 2-летней общей и безрецидивной выживаемости у больных раком прямой кишки: безрецидивная выживаемость в основной группе составила 95,2% в контрольной группе — 78,9%, ($p = 0,046$), общая выживаемость — 95% и 93% соответственно ($p = 0,006$).

Выводы

Проведение термохимиорadiотерапии в целом не оказывало негативного влияния на хирургический этап лечения и не ухудшало послеоперационный период. При оценке непосредственной эффективности ни в одном случае не было зарегистрировано прогрессирование заболевания. Полученные результаты лечения больных раком прямой кишки II — IV стадий, позволяют расценивать программу как эффективный и безопасный метод лечения. Данный метод позволит повысить процент органосохраняющих операций, как следствие ускорить процесс реабилитации и повысить уровень жизни, данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев С.Г., Старцева Ж.А., Тарасова А.С. и др. Результаты комбинированного лечения рака прямой кишки с применением пролонгированной предоперационной химиолучевой терапии // Сибирский онкологический журнал. 2012; 6: 5–12.
2. Афанасьев С.Г., Старцева Ж.А., Добродеев А.Ю., и др.. Непосредственные результаты радикальных операций в условиях комбинированного лечения рака прямой кишки // Сибирский онкологический журнал. 2016; 15(1):5-10. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2016-15-1-5-10>.
3. Барсуков Ю.А., Кузьмичев Д.В. Ткачев С.И. Алиев В.В. и др. Комплексное лечение больных раком прямой кишки с использованием неoadьювантной термохимиолучевой терапии // Онкологическая колопроктология 2014; (3):23-28 DOI:10.17650/2220-3478-2014-0-3-23-28.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в

- 2016 году изд. МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Москва, 2017.
5. Расулов А.О., Гордеев С.С., Иванов В.А. и др. Короткий курс предоперационной лучевой терапии в комбинации с химиотерапией, локальной гипертермией и пролонгированным интервалом до операции в лечении рака прямой кишки: исследования II фазы // Онкологическая колопроктология 2016; 6(4): 24-30 DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-4-24-30.
 6. Стародубцева Д.А., Старцева Ж.А., Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю. Терморрадиотерапия в комбинированном лечении рака прямой кишки (литературный обзор). Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (2): 89-94. — doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-89-94.
 8. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014.
 9. Perez K, Safran H, Sikov W, Vrees M, Klipfel A, Shah N Complete Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer: The Brown University Oncology Group CONTRE Study // Am J Clin Oncol. 2017 Jun;40(3):283-287. doi: 10.1097/COC.000000000000149.
 10. Shoji H., Motegi M., Osawa K. et al. A novel strategy of radiofrequency hyperthermia (neothermia) in combination with preoperative chemoradiotherapy for the treatment of advanced rectal cancer: a pilot study // Cancer Med 2015; 4 (6): 834-43. DOI: 10.1002 / cam4.431.
 11. Schroeder C., Gani C., Lamprecht U., von Weyhern CH, Weinmann M., Bamberg M., Berger B. Pathological complete response and sphincter-sparing surgery after neoadjuvant radiochemotherapy with regional hyperthermia for locally advanced rectal cancer compared with radiochemotherapy alone // Int. J. Hyperthermia. 2012. Vol. 28 (8). P. 707-714. doi: 10.3109 / 02656736.2012.722263.

J.A. Startseva, S.G. Afanasyev, D.A. Starodubtseva

Experience of the application of thermochemiorradiotherapy in combined treatment of distal cancer of direct intestine

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Abstract. The article describes the experience of using thermochemiorradiotherapy in the combined treatment of distal locally advanced colorectal cancer, as well as comparing the effectiveness of treatment with chemoradiation therapy. The use of the proposed method as a component of the combined treatment of patients with rectal cancer allowed to increase the percentage of organ-preserving operations. As a result of thermochemiorradiotherapy, the prevalence of the primary tumor was significantly reduced, as a result of which the number of sphincter-bearing operations was reduced by almost 2 times ($p < 0.05$). So the extirpation of the rectum was performed only by 16% ($n = 4$) of patients who received neoadjuvant thermochemiorradiotherapy, a similar amount of surgical treatment was performed in 33% ($n = 8$) of cases in the chemoradiotherapy group. The results of treatment of patients with stages II distal rectal cancer of the II – IV stage allow the program to be regarded as an effective and safe method of treatment. This method will increase the percentage of organ-preserving operations, as a consequence, speed up the rehabilitation process and improve the standard of living of this category of patients.

Key words: thermochemical radiotherapy, combined treatment, local hyperthermia, radiation therapy, rectal cancer.

Поступила в редакцию 10.09.2018 г.