

## НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ХИМИЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

*Э.К. Макимбетов, Б.Б. Султангазиева, М.О. Кузикеев*

Рассмотрены вопросы комбинированной терапии больных раком прямой кишки (РПК). Проведена неоадьювантная химиолучевая терапия с последующей радикальной операцией. В других группах проведены только оперативное лечение и неоадьювантная лучевая терапия. Результаты лечения после неоадьювантной химиолучевой терапии статистически достоверно выше, чем при других методах.

*Ключевые слова:* рак прямой кишки; химиотерапия; лучевая терапия; операция; результаты лечения.

**Введение.** Лечение рака прямой кишки (РПК) является актуальной и сложной проблемой в онкологии. Актуальность заключается в особенностях клинического течения (скры-

тый, длительный процесс, относительно большое число запущенных случаев), а также в различных подходах к терапии [1–3]. Несмотря на то, что основным стандартом в терапии РПК

является хирургический метод, многие аспекты данной проблемы решены не полностью [4, 5]. В последние годы многие клиники используют различные комбинации неоадьювантных методов лечения РПК [6–8].

Цель исследования – совершенствование методов лечения РПК.

**Материал и методы.** Материалом исследования были сведения о 146 больных РПК, которым провели лучевую терапию (ЛТ), химиолучевую терапию (ХЛТ) и операцию в онкопроктологическом отделении Казахского НИИ онкологии с 2006 по 2007 г. В анализируемую группу вошли 69 (47,2 %) женщин и 77 (52,7 %) мужчин в возрасте от 26 до 86 лет. Средний возраст мужчин составил  $64,6 \pm 9,4$  лет, женщин –  $61,8 \pm 11,8$ . В зависимости от вида проведенного лечения все больные были разделены на три группы: I группа (основная) – пациенты, которым проведена неоадьювантная ХЛТ (44 человека); II группа (аналитическая) – пациенты, получившие неоадьювантный курс ЛТ (52 человека); III группа – пациенты, получившие только оперативное лечение (50 человек). Во всех группах были проведены радикальные операции. Исследование было нерандомизированным, поэтому принципиальным явились идентичность распределения больных в группах по полу и возрасту, морфологической структуре, распространенности опухолевого процесса, характеру оперативного вмешательства. Гистологически высокодифференцированные опухоли наблюдались в 18,5 %, умеренно дифференцированные опухоли в 38,4 и низкодифференцированные – в 43,1 % случаев.

Пациентам основной группы ХТ проводилась тремя курсами с перерывом 2–3 недели в режиме FOLFIRI (иринотекан – 180 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 1-й день, фолинат кальция (лейковорин) – 200 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, фторурацил – 400 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно в 1-й день, затем фторурацил – 2,4–3,0 г/м<sup>2</sup> 24-часовая в/в инфузия), параллельно третьему курсу ХТ проводилась ЛТ. В аналитической группе использован режим классического фракционирования дозы: РОД 2 Гр ежедневно, пять раз в неделю до СОД 50 Гр. Статистическая обработка проведена с помощью методов санитарной статистики, а достоверность различий – по критерию Стьюдента. Выживаемость оценена по таблице дожития.

**Результаты исследования.** Рецидивы РПК были выявлены, в общем, у 21 пациента из 146, или в 14,4 % случаев. Наиболее часто рецидив заболевания отмечен при использовании монотера-

пии, в частности только оперативного лечения – в 11 случаях (22,0 %). Следующей по частоте рецидивирования является группа пациентов, получивших неоадьювантный курс ЛТ – 6 (11,5 %) человек, далее идут пациенты, получившие неоадьювантный курс ХЛТ – 4 (9,0 %).

При начальных стадиях опухолевого процесса рецидивы возникли в двух случаях при проведении ЛТ в предоперационном периоде и в четырех случаях при проведении только оперативного лечения, тогда как в группе больных, получивших комплексное лечение, возобновления болезни не наблюдалось. Анализ также показал, что частота рецидивов во всех исследуемых группах при Т3–4 была статистически достоверно выше, чем при Т1–2 (21,4 против 7,9 %,  $p < 0,001$ ). При этом наиболее высокая частота рецидивирования при размере опухоли Т3–4 была отмечена в группе больных получивших только оперативное лечение (29,2 %), по сравнению с Т1–2 (15,4 %). В двух остальных подгруппах пациентов процент рецидивирования колебался с 16 до 18 %. Следует также отметить, что количество рецидивов при Т3–4 в группах больных, получивших ЛТ и ХЛТ, было примерно одинаковым. Однако при сравнении этих групп для Т1–4 оказалось, что частота рецидивирования РПК была несколько меньше при ХЛТ, по сравнению с только ЛТ (9,0 и 11,5 % соответственно). Но эти различия были статистически недостоверными.

В группах, получивших только оперативное лечение, рецидивы были выявлены лишь в 22,0 % случаев.

Рецидивы РПК при отсутствии метастатического поражения в лимфоузлах были отмечены в восьми случаях из 82, что составило 9,7 %. Реже рецидивы встречались в данной подгруппе среди пациентов, получивших неоадьювантную ХЛТ (4,0 %), затем в группе с ЛТ (6,9 %) и чаще всего – в группе, где больные получили только оперативное лечение – 17,8 %, что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ).

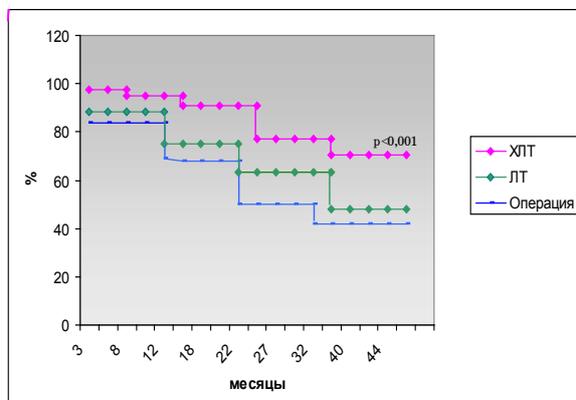
Среди пациентов, у которых имелось метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, рецидивы возникли в 13 случаях, т. е. в 1,6 раза чаще, чем в группе с негативными лимфоузлами. Как и в предыдущем случае, наиболее часто рецидивы отмечены в группе пациентов, получивших только операцию (27,3 %), тогда как в группе получивших неоадьювантную ХЛТ рецидив опухоли отмечен в 15,8 % случаев ( $p < 0,05$ ).

Наиболее часто рецидивы возникали при размерах опухоли Т3–4, а также при наличии по-

зитивных регионарных лимфоузлов. Частота рецидивов при этом колеблется от 27 до 29 %.

Начиная с первого года наблюдения и фактически до пятого года, показатели общей выживаемости были статистически достоверно выше у пациентов, получивших ХЛТ с последующей операцией. Четыре года пережили 70,4 % таких больных, тогда как в группе пациентов, получивших только хирургическое лечение этот срок пережили только 52,0 % исследованных ( $p < 0,001$ ). Эти показатели также были достоверно выше, чем те данные, которые были получены при изучении продолжительности жизни у пациентов, получивших неоадьювантный курс ЛТ без химиотерапевтического воздействия. Необходимо выделить тот момент, что показатели выживаемости в сроки три года и более у данного контингента были достоверно выше, чем у пациентов получивших только оперативное лечение. Однако к четвертому году наблюдения эти различия были статистически незначимыми (48,1 и 42,0 % соответственно).

Если учесть относительно высокие четырехлетние показатели выживаемости у пациентов основной группы (химиолучевая терапия + операция), то общая четырехлетняя выживаемость больных РПК (все группы) была равна 52,7 % (см. рисунок).



Общая выживаемость больных раком прямой кишки

При высокодифференцированной аденокарциноме прямой кишки показатели четырехлетней выживаемости при проведении неоадьювантного курса лучевой или ХЛТ – одинаковые (100,0 и 90,0 %). При проведении только оперативного лечения показатели начинают снижаться с третьего года наблюдения, когда значения достигают 77,8 %.

При умеренно дифференцированной аденокарциноме из 17 пациентов основной группы четыре года пережили 14, или 82,3 %, что было статистически достоверно выше, чем в двух группах, где выживаемость составила 52,6 и 45,0 % соответственно.

В группе больных с низкодифференцированным вариантом аденокарциномы прямой кишки выживаемость в контрольной группе составила 47,4 %. В аналитической группе из 23 больных РПК выжило только 6, что составило 26,1 %, а в группе больных, получивших только оперативное лечение, – 19,0 %. Эти значения были статистически достоверно ниже, чем при ХЛТ. Результаты выживаемости при неоадьювантной ЛТ были лучше, чем при только хирургическом лечении ( $p < 0,05$ ).

Показано, что при любой степени дифференцировки опухоли показатели выживаемости были высокими в случае проведения неоадьювантного курса ХЛТ. Причем эти различия были наиболее выраженными у больных, получивших лучевую и химиолучевую терапию при высокодифференцированной аденокарциноме, по сравнению с пациентами, получившими только оперативное лечение.

Выживаемость больных в группе больных, получивших неоадьювантный курс ХЛТ, к четвертому году наблюдения была статистически достоверно выше при отрицательных лимфатических узлах. Такой тенденции не наблюдалось при проведении неоадьювантного курса ЛТ. При оперативном лечении, как и при ХЛТ, выживаемость при отсутствии регионарного поражения лимфоузлов была достоверно выше, чем при наличии в них метастазов.

При сравнении выживаемости в основной и контрольной группах больных и при положительных, и при отрицательных лимфоузлах она была выше в группе больных, получивших неоадьювантный курс ХЛТ.

Общая продолжительность жизни у пациентов, получивших ХЛТ, при всех стадиях статистически достоверно превышает результаты, полученные при использовании только ЛТ или только оперативного лечения. Также необходимо отметить, что результаты лечения были значительно лучше (достоверная значимость) у пациентов, получивших ЛТ при I и III стадиях опухоли, а при второй стадии данной разницы не выявлено.

Четыре года и более при IV стадии опухоли выжил лишь один пациент из двух, получивших ХЛТ с неоадьювантной целью. При других мето-

дах лечения у больных с IV стадией выживших пациентов не было.

Таким образом, комплексное лечение с использованием неоадьювантной химиолучевой терапии и с последующей операцией статистически значимо снижает частоту рецидивов и увеличивает общую продолжительность жизни.

### *Литература*

1. *Алиев С.А.* Пути улучшения результатов хирургического лечения непроходимости ободочной кишки опухолевого генеза // Вестник хирургии им. И.И. Ерекова. 2005. № 2. С. 34–39.
2. *Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Олтаржевская И.Д. и др.* Полирадиомодификация – новый подход в комбинированном раке прямой кишки // Материалы конф. “Актуальные вопросы абдоминальной онкологии”. М., 2005. С. 44–45.
3. *Пугаев А.Е., Ачкасов Е.Е.* Обтурационная опухолевая толстокишечная непроходимость. М., 2005. 224 с.
4. *Ананко А.* “Золотой стандарт” в лечении рака прямой кишки. Бавария, 2006. 23 с.
5. *Сидоров Д.В., Вашакмадзе Л.А.* Современные принципы лечения рака прямой кишки // Сибирский онкологический журнал. 2000. № 1. С. 50–54.
6. *Charles Erlichman, and Daniel J. Sargent.* New Treatment Options for Colorectal Cancer // NEJM. 2004. V. 351. P. 391–392.
7. *Corvo R., Pastrone I., Scolaro T., et al.* Radiotherapy and oral capecitabine in the preoperative treatment of patients with rectal cancer: rationale, preliminary results and perspectives // Tumor. 2003. V. 89. P. 361–367.
8. *Glyrnio Jones R.* Preoperative chemoradiation in rectal cancer: why we need a common, language // Onkologie. 2005. V. 28. P. 237–240.