

УДК: 616.351-006-022-089

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ДООПЕРАЦІЙНОЇ ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РЕЗЕКТАБЕЛЬНИЙ РАК ОБОДОВОЇ КИШКИ

Т. І. Терен

*Івано-Франківський національний медичний університет;
курс онкології; 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2*

Згідно кооперованого дослідження обстежено та проліковано 90 хворих на резектабельний рак ободової кишки. Розроблено спосіб лікування I-III стадій раку ободової кишки, який передбачає застосування на доопераційному етапі хіміопроменевої терапії. Використання апробованого способу комплексного лікування резектабельного раку ободової кишки у випадку поширення пухлинного процесу $T_{3-4}N_0M_0$ збільшує 5-ти річне виживання на 13,33%, а також дозволяє уникнути місцевих рецидивів пухлини.

Апробована комбінація застосування 5-фторурацилу й інтенсивно-концентраційного гама-опромінення в неоад'ювантному режимі мала пряму девіталізуючу дію, забезпечивши 4 і 5 ступені лікувального патоморфозу у 46%, а 3 ступінь у 25,58% випадків. Застосування неоад'ювантної хіміопроменевої терапії може бути рекомендоване для включення її до стандартів лікування хворих на рак ободової кишки.

Ключові слова: рак ободової кишки, неоад'ювантна хіміопроменева терапія.

Вступ. Важлива роль хірургічного методу у лікуванні злоякісних пухлин ободової кишки зберігається. Однак після радикального видалення пухлини протягом перших 3-5 років не менше ніж 50% хворих помирає внаслідок віддалених метастазів і рецидиву захворювання [3]. Отже, враховуючи це можна стверджувати, що на момент виявлення первинної пухлини у багатьох хворих уже були мікрометастази. Відомо, що можливість метастазування з'являється з початком ангиогенезу пухлини. В регіонарній та периферійній крові хворих на рак ободової кишки циркулюють ракові клітини, кількість яких зростає під час хірургічного втручання. Ефективною на даний час виявилася доопераційна хіміопроменева терапія на прикладі раку прямої кишки [2; 4].

Виходячи із зазначеного є актуальним пошук шляхів оптимізації лікування хворих на резектабельний рак ободової кишки. За мету кооперованого дослідження було покладено вивчення ефективності доопераційної хіміопроменевої терапії з використанням 5-ти денного курсу 5-фторурацилу з одночасною дистанційною γ -променевою терапією.

Узагальнених рекомендацій щодо необхідності застосування хіміотерапії та променевого лікування в неоад'ювантному режимі не було прийнято [1; 7; 9].

В якості стандарту прийнято застосування у випадку метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів та поширення захворювання T₃₋₄, післяопераційної ХТ [5; 6; 8]. Найбільш перспективним в плані підвищення ефективності лікування хворих на РОК II-III стадій є застосування спеціальних антибластомних методів на доопераційному етапі. Такий висновок узгоджується із загальноприйнятими у світовій практиці реалізації головного онкологічного підходу до лікування це дотримання принципів абластики.

Мета дослідження: вивчити ефективність неоад'ювантної хіміопрменевої терапії з використанням 5-фторурацилу та дистанційної променевої терапії для покращення віддалених результатів лікування у хворих на резектабельний рак ободової кишки.

Матеріали і методи дослідження.

Коопероване дослідження хворих на резектабельний рак ободової кишки (РОК) виконане на базах КЛПЗ «Донецький обласний протипухлинний центр» та Івано-Франківського обласного онкологічного диспансеру впродовж 7 років (2001-2008 роки).

Діагностику та лікування хворих проводили відповідно до клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на РОК. Діагноз захворювання виставлявся на підставі гістологічного дослідження біопсійного матеріалу пухлини, поширення об'ємного процесу за системою TNM.

Був проведений скринінг і рандомізація хворих на рак ободової кишки – залежно від призначеного лікування: I група: хворі на резектабельний РОК, які отримували курс неоад'ювантної хіміопрменевої терапії з наступним хірургічним лікуванням та ад'ювантною хіміотерапією за показаннями – 43 пацієнти; II група: хворі на резектабельний РОК, яким проведено хірургічне лікування та АХТ за показаннями – 47 пацієнтів.

Критеріями включення хворих у дослідження були: первинно неліквованій РОК з гістологічно підтвердженим діагнозом, I-III стадія захворювання; обов'язковою була письмова згода пацієнта у визначеному порядку на проведення апробованих методів лікування.

Критеріями виключення хворих були: вік понад 65 років, первинно множинне ураження товстої кишки; ускладнений перебіг РОК; супутня патологія, що суттєво впливає на стан хворого; віддалене проживання, що утруднює регулярне обстеження хворого. Неоад'ювантна хіміопрменева терапія хворих на РОК передбачала внутрішньовенне введення 5-ФУ (500 мг/м²) краплинно з тривалістю інфузії 2 години; через 4 години – сеанс передопераційного дистанційної γ -опромінення пухлини дозами по 5 Гр. Блоки неоад'ювантної хіміопрменевої терапії викону-

вались щоденно 5 днів поспіль. При цьому хворий отримував до 5,0 г 5-ФУ та променеви терапію до сумарної дози 25 Гр. Оперативне втручання проводилось на 6-й день від початку неоад'ювантної хіміопроменевої терапії.

Потреба у ад'ювантній хіміотерапії оцінювалась після дослідження лімфатичних вузлів, отриманих під час оперативного втручання та інтраопераційного аналізу поширення первинного пухлинного процесу. Величина T₃-T₄ та ураження регіонарних лімфатичних вузлів була показаннями для застосування післяопераційної хіміотерапії – 4 цикли стандартної хіміотерапії першої лінії – 5-ФУ (450 мг/м²) з 1-го по 5-й день у поєднанні з лейковорином (20 мг/м²) внутрішньовенно струменево з 1-го по 5-й день з інтервалами між введеннями 3 тижні.

Результати дослідження та їх обговорення. Усього обстежено 90 хворих на РОК. Середній вік обстежених хворих становив 53 роки.

Аденокарцинома була найпоширенішою серед злоякісних епітеліальних пухлин товстої кишки (88,89±3,45%) усіх ракових пухлин кишки. Найчастіше діагностувались високо та помірно диференційовані форми аденокарциноми, відповідно у 54,44±5,25% і в 24,44±4,53% пацієнтів I та II груп. Муцинозний рак визначався у 8,89%±3,00% пацієнтів, а перснеподібноклітинний рак зустрічався у 2,22±1,55% хворих, зазвичай, у осіб молодого віку. За гістологічною характеристикою пухлин вибірка пацієнтів обох груп є рівномірною.

Переважає локалізація пухлини у хворих I групи – це сигмоподібна кишка (65,12±7,27%), що достовірно частіше, ніж у II групи (27,66±6,52%; p<0,001). У 16,28±5,63% хворих I групи об'ємний процес визначався у сліпій кишці проти 10,64%±4,50% пацієнтів II групи (p<0,05). Натомість у поперечній ободовій кишці та селезінковому куті пухлини діагностовані з майже однаковою частотою (6,98±3,89% і 6,38±3,56%) та (6,98±3,89% і 8,51±4,07%). Загалом у пацієнтів обох груп частіше діагностували пухлини сигмоподібної кишки (45,55±5,25%), сліпої кишки (13,33±3,58%) та висхідного відділу ободової кишки (12,22±3,45%). Пухлини інших відділів ободової кишки діагностовано достовірно рідше.

Питома вага пухлин, які проростали всі шари стінки кишки та поширювалася на вісцеральну очеревину, склала відповідно у I групі 86,05±5,29% та 68,08±6,80% випадків. Поширення первинної пухлини в межах м'язової і субсерозної оболонки зустрічалось достовірно частіше у пацієнтів II групи (27,66±6,52% проти 9,30±3,21%; p<0,05). У переважної більшості пацієнтів обох груп на момент госпіталізації даних за ураження регіонарних лімфатичних вузлів (N₀) не було: I група – 67,44±7,15% та II група – 72,24±6,52% (p>0,05). У четвертини пацієнтів, які отримували НХПТ, виявили ураження лімфатичних вузлів уздовж

регіонарних судин ($23,26 \pm 6,44\%$), однак вірогідної відмінності від пацієнтів, оперованих без доопераційного лікування, нами не встановлено.

Об'єм і характер хірургічного втручання з приводу раку ободової кишки залежав від локалізації, стадії, наявності чи відсутності ускладнень хвороби, а також загального стану хворого.

Майже з однаковою частотою (див. таб.1) проводились правобічна геміколонектомія ($36,67 \pm 5,08\%$) та резекція сигмоподібної кишки ($33,33 \pm 4,97\%$). У пацієнтів I групи частіше виконувалась резекція сигмоподібної кишки (у $51,17 \pm 7,62\%$ випадків), а майже в половини пацієнтів II групи – правобічна геміколонектомія ($46,81 \pm 7,28\%$). Лівобічна геміколонектомія була виконана у $16,67 \pm 3,93\%$ хворих, у тому числі у I групі – $6,97 \pm 3,86\%$ і в II групі – $25,53 \pm 6,36\%$. Майже з однаковою частотою виконана резекція поперечно-ободової кишки у пацієнтів обох дослідних груп, відповідно, у $16,28 \pm 5,53\%$ (I група) та $10,64 \pm 4,50\%$ випадків (II група).

Результати дослідження свідчать, що неоад'ювантна хіміопроменева терапія не викликала суттєвого погіршення показників периферичної крові та функціонального стану печінки і нирок. Пацієнти I групи отримали стандартне радикальне лікування в такому ж об'ємі та терміні, як і пацієнти II групи, тобто компоненти запропонованої антибластичної терапії не ускладнили передопераційної підготовки.

Ранній післяопераційний період у пацієнтів обох груп не мав достовірних клінічних та лабораторних відмінностей після операції.

За показаннями, враховуючи поширення пухлини, 41 хворому I групи та 45 хворим II групи проведена стандартна АХТ. За показниками гемограми суттєвих відмінностей у пацієнтів не виявлено. Після повного курсу АХТ незначно зростали показники цитолізу гепатоцитів, однак зміни мали тимчасовий характер, не вимагали спеціальної медикаментозної корекції і не впливали на віддалені результати лікування.

Таким чином, неоад'ювантна хіміопроменева терапія не тільки забезпечувала принципи атибластики, як компонента радикального лікування, але й була малотоксичною та безпечною, тобто її застосування не впливало на термін та об'єм оперативного лікування резектабельного раку ободової кишки і перебіг раннього післяопераційного періоду.

Серед пацієнтів з резектабельним раком ободової кишки обох груп спостерігалися ускладнення в ранньому післяопераційному періоді. У пацієнтів I групи, які перед операцією отримували неоад'ювантну хіміопроменеву терапію, інтраопераційних ускладнень не було. В 1 пацієнта II групи перебіг операції ускладнився розривом капсули селезінки. Таке ускладнення було обумовлене технічними труднощами, оскільки пухлина локалізувалась у ділянці селезінкового кута ободової кишки. Виявлено у 2 пацієнтів I групи ($4,65\%$) та у 1 хворого II групи ($2,13\%$) формування параколичного інфільтрату в ранньому післяопераційному періоді. У 1 пацієнта II групи діагностували анастомозит через 8 днів

після оперативного втручання, в подальшому накладено трансверзостому. Таке ускладнення як неспроможність швів анастомозу, відмічалися, відповідно в 2 випадках у II групі хворих. В цілому, у $95,35 \pm 3,21\%$ пацієнтів I групи та у $89,36 \pm 4,50\%$ пацієнтів II групи післяопераційний період минув без ускладнень.

Шляхом морфологічного дослідження РОК після застосування неоад'ювантної хіміопроменевої терапії виявлено виразні деструктивні зміни практично в усіх зонах пухлини при G₁-G₂, що в подальшому призводило до дифузного склерозу. Привертав увагу факт прогресивного зменшення об'ємної долі резидуальних ділянок пухлинної паренхіми, що мали морфологічні ознаки життєздатності в досліджуваному масиві диференційованих карцином.

За умови морфологічної структури пухлинної тканини за типом муцинозного, перснеподібноклітинного раку та недиференційованої аденокарциноми лікувальний ефект був мінімальним (поганим або несуттєвим).

Отже, за якісними і кількісними показниками лікувального патоморфозу, індукованого неоад'ювантною хіміопроменевою терапією, можна стверджувати, що при високо- та помірнодиференційованих аденокарциномах ободової кишки створюються реальні умови для абластики хірургічного втручання. Аналіз віддалених результатів лікування у хворих на резектабельний рак ободової кишки після застосування різних способів радикального лікування продемонстрував задовільний рівень виживання пацієнтів, включених у дослідження порівняно з існуючими сучасними літературними даними.

Ретроспективна оцінка віддалених результатів у обстежених хворих свідчила, що 3 роки мали можливість прожити $80,40 \pm 6,24\%$ хворих I групи та $78,20 \pm 6,11\%$ хворих II групи; 5 років, відповідно, $74,50 \pm 7,03\%$ хворих I групи та $69,00 \pm 7,37\%$ з II групи.

Аналіз показників віддаленого виживання за групами демонструє практично повну їх ідентичність. З одного боку це дозволяє стверджувати про відсутність негативних чинників для віддаленого виживання при використанні неоад'ювантної хіміопроменевої терапії, з іншого боку – робить очевидним той факт, що доповнення оперативного втручання методами неоад'ювантного та ад'ювантного лікування не погіршує радикалізм втручання.

Серед 90 осіб з резектабельним РОК, залучених у дослідження, на момент аналізу матеріалу померло 25 пацієнтів (27,78%). Залежно від виду застосованого лікування серед 43 пацієнтів, які отримували НХПТ, хірургічне лікування та, за потребою, АХТ, померло 10 хворих (23,26%) та серед пацієнтів II групи, пролікованих за схемою: хірургічне лікування та, за потребою, ад'ювантна хіміотерапія – померло 15 осіб (31,91%).

У пацієнтів, які отримували доопераційний курс опромінення з одночасним введенням 5-ФУ, летальність мала пряму залежність від по-

ширення первинної пухлини (T) та наявності ураження регіонарних лімфатичних вузлів (N). Упродовж першого року помер 1 пацієнт I групи з характеристикою пухлинного процесу $T_{3-4}N_3M_0$. У II групі впродовж першого року померло 2 хворих, відповідно, з пухлинним процесом (T_{3-4}) та ураженням регіонарних лімфатичних вузлів N_3 . Смертність хворих прогресивно зростала з поширеністю первинного процесу, досягала максимуму при T_4 , особливо на 2-му та 3-му році захворювання. Таку ж залежність ми простежуємо при збільшенні метастатичного ураження регіонарних колекторів (критерій N).

Найвище виживання спостерігалось при I стадії ($T_{1-2}N_0M_0$), не залежно від отриманого лікування. За умов ПА стадії при застосуванні неoad'ювантної терапії впродовж 5-ти років летальних випадків не спостерігалось, а при ПВ стадії за вказаний період померло 5 хворих. У пацієнтів II групи, які лікувалися за схемою «радикальне хірургічне втручання + ад'ювантна хіміотерапія» при стадії ПА виживання становило $57,14 \pm 18,70\%$. Найменше виживання спостерігається при III стадії пухлинного процесу, однак треба відзначити, що цей показник не відрізняється від аналогічних літературних даних.

Простеживши залежність виживання хворих на резектабельний РОК від гістологічної будови та ступеня диференціації ми встановили, що у пацієнтів I групи при диференціації аденокарциноми помірного та високого ступеня показник виживання становив $85,71 \pm 5,92\%$; слизоутворюючому раку – $20,00 \pm 17,89\%$; низько- і недиференційовані форми були представлені в одиничному випадку, пацієнт помер до 2 років. У пацієнтів II групи, відповідно, при помірному та високому ступенях диференціації аденокарциноми показник виживання становив $72,22 \pm 7,47\%$; низько- і недиференційованих формах – $66,67 \pm 19,24\%$ та при слизоутворюючому раку із 3 хворих один помер до 2 років та два пацієнти померло до 3 років. Одержані результати зайвий раз аргументують доцільність та безпечність НХПТ у хворих на резектабельний РОК молодого віку, з поширенням пухлинного процесу стадією I-ПВ за умови виявлення диференційованої аденокарциноми. Такий метод дійсно підвищує абластичність лікування і збільшує шанс виживання хворих.

Дослідження показників безрецидивного періоду засвідчило, що у хворих зі ступенем поширення пухлинного процесу $T_{3-4}N_0M_0$ у I групі в період спостереження до 1 року показник виживання вищий, ніж в II групі на $\Delta 2,13\%$, через 2 роки – на $\Delta 6,22\%$, через 3 роки – на $\Delta 8,45\%$ та через 5 років – на $\Delta 13,33\%$.

Висновки

1. Запропонований новий метод лікування хворих на резектабельний рак ободової кишки, який ґрунтується на застосуванні у якості неoad'ювантних засобів, введення 5-фторурацилу та променевої терапії з

наступним хірургічним лікуванням та за показаннями проведення ад'ювантної хіміотерапії.

2. З'ясовано, що у пацієнтів, які отримали неоад'ювантну хіміопротеневу терапію не виявлено суттєвого погіршення показників периферичної крові та функціонального стану печінки і нирок; радикальне лікування проведене в такому ж об'ємі та термінах як і пацієнтам, які отримали стандартне хірургічне лікування. Ранній післяопераційний період у пацієнтів обох груп не мав достовірних клінічних та лабораторних відмінностей. Усе це доказує безпечність застосування неоад'ювантної хіміопротеневої терапії в комплексному лікуванні хворих на резектабельний рак ободової кишки.

3. Апробована комбінація 5-фторурацилу й γ -терапії в неоад'ювантному режимі мала пряму девіталізуючу дію (4-5 ступінь лікувального патоморфозу) та спричинила при цьому незворотні зміни у тканинах, представлених високо- та помірнодиференційованою аденокарциномою (4 ступінь – у 34,87 \pm 7,27% та 5 ступінь – у 11,63 \pm 4,89%); у 25,58 \pm 6,65% хворих із високодиференційованою формою аденокарциноми встановлений 3 ступінь хіміопротеневого впливу. Шляхом патоморфологічного дослідження злякисних пухлин ободової кишки та аналізу лікувального патоморфозу довели ефективність неоад'ювантних методів терапії хворих на резектабельний рак ободової кишки.

4. Показник виживання хворих, які отримували НХПТ у випадках диференціації аденокарциноми помірного та високого ступеня, становив 85,71 \pm 5,92%. У пацієнтів, які не мали доопераційного лікування, відповідно при помірному та високому ступенях диференціації, аденокарциноми показник виживання складав 72,22 \pm 7,47%. Передопераційне використання неоад'ювантного хіміопротеневого, радикального хірургічного і, за показаннями, ад'ювантного лікування у хворих на резектабельний рак ободової кишки зі ступенем поширення T₃₋₄N₀M₀ збільшує 5-ти річне виживання (Δ 13,33%; p<0,05) порівняно із групою хворих аналогічного поширення, яким проводилось тільки хірургічне лікування та ад'ювантну хіміотерапію за показаннями.

Література

1. Бердов Б.А. Возможности лучевой терапии в комбинированом лечении рака ободочной кишки / Б.А.Бердов, Л.В.Евдокимов // VII Российская онкологическая конференция, Москва, 25-27 ноября 2003 г. – Москва, 2003 – С. 95-96.
2. Бондарь Г.В. Лекции по клинической онкологии / Г.В.Бондарь, С.В.Антипова – Луганск: ОАО «Луганская областная типография», 2009. – 585 с.
3. Бюлетень національного канцер-реестру України / З.П.Федоренко, Л.О.Гулак, Є.Л.Горох [та ін.]. – Київ, 2009. – Вид.№11.– 123 с.

4. Вінник Ю.О. Безпосередні результати лікування хворих на рак прямої кишки з застосуванням неoad'ювантної хіміотерапії та променевої терапії / Ю.О.Вінник, Л.П.Чибісов // Клінічна хірургія. – 2001. – №1. – С. 31-33.
5. Давыдов М.И. Новые подходы в комбинированном лечении рака / М.И.Давыдов, В.А.Нормантович. – Москва: Медицина, 2003. – 219 с
6. Колесник Е.А. Адьювантное лечение рака толстой кишки / Е.А.Колесник // Медицинская газета «Здоровье Украины». – 2009. – №1/2. – С. 3-4.
7. Комбіноване лікування хворих на рак ободової кишки / [С.О.Шалімов, О.І.Євтушенко, Д.В.Мясоєдов, В.В.Приймак]. – К.: Четверта хвиля, 2009. – 167 с.
8. Основные принципы и реабилитация интенсивной лучевой и фармаколучевой терапии онкологических больных / В.М.Виноградов, И.В.Василевская, И.Е.Исаева [и др.]. // Вопросы онкологии. – 2003. – Т.49, №5. – С. 664-667.
9. Phase III study of adjuvant chemotherapy and radiation therapy compared with chemotherapy alone in the surgical adjuvant treatment of colon cancer: results of intergroup protocol 0130 / J.A.Martenson, C.G.Willett, D.J.Sargent [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol.22 (16). – abs. 3277.

APPLICATIONS PREOPERATIVE CHEMORADIOTHERAPY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH RESECTABLE COLON CANCER

T. Teren

*Ivano-Frankivs'k National Medical University; Course of oncology;
76018, Ivano-Frankivs'k, Galytska str., 2*

According cooperative study examined and treated 90 patients with resectable colon cancer. A method of treatment of stages I-III colon cancer, which includes use of the preoperative stage chemoradiotherapy. Using proven method of complex treatment of resectable colon cancer in the case of spread of tumor T3-4N0M0 increases 5-year survival rate to 13.33%, and also prevents local recurrence of the tumor.

Tested combination application of 5-fluorouracil and intense concentration of gamma-irradiation neoadjuvant mode direct effect, providing 4 and 5 degrees pathomorphosis treatment in 46% and grade 3 in 25.58% of cases. The use of neoadjuvant chemoradiotherapy may be recommended for inclusion to the standard treatment of patients with colon cancer.

Key words: cancer of Colon, neoadjuvant chemoradiation therapy.