

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ХИМИЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

NEOADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY OF RECTAL CANCER (REVIEW OF LITERATURE)

A. Rybolovlev

Summary. Neoadjuvant therapy represents a type of therapy which is carried out prior to the main treatment and is directed to reduction of the sizes of primary tumor. In article questions of performing remote radiation therapy in the neoadjuvant mode at patients with rectum cancer are considered. The author has carried out the analysis of statistical data on rectum cancer, the main features of application of remote radiation therapy in the neoadjuvant mode are studied. Also the author has created recommendations about application of this type of therapy for patients with rectum cancer.

Keywords: Rectum cancer, chemotherapy, remote beam therapy in the neoadjuvant mode.

Рыболовлев Артем Вадимович

Научный сотрудник, Московский областной
научно-исследовательский клинический институт
им. М. Ф. Владимирского
rybolovlev@inbox.ru

Аннотация. Неoadьювантная терапия представляет собой вид терапии, который проводится до начала основного лечения и направлен на уменьшение размеров первичной опухоли. В статье рассматриваются вопросы проведения дистанционной лучевой терапии в неoadьювантном режиме у пациентов с раком прямой кишки. Автором проведен анализ статистических данных по раку прямой кишки, изучены основные особенности применения дистанционной лучевой терапии в неoadьювантном режиме. Так же автором сформированы рекомендации по применению данного вида терапии у пациентов с раком прямой кишки.

Ключевые слова: Рак прямой кишки, химиотерапия, дистанционной лучевой терапия в неoadьювантном режиме.

В настоящее время проблема выбора наиболее эффективного метода лечения рака прямой кишки (РПК) продолжает оставаться актуальной во всем мире. Данное обстоятельство связано с высоким уровнем заболеваемости РПК среди трудоспособного населения и достаточно высоким уровнем смертности среди пациентов, у которых выявляется злокачественная опухоль вышеуказанной локализации. В России заболеваемость РПК в течение последних десятилетий сохраняется высокой и составляет 18,3/100–17,0/100 среди мужского населения и 15,7/100–17,5/100 среди женского населения [1,8]. Заболеваемость РПК в нашей стране в течение последних десятилетий продолжает расти. При этом, нужно отметить, что уровень летальности от данной патологии снижается, но, тем не менее, остается достаточно высоким, составляя в последние годы порядка 25–30 случаев на 100 тыс. населения ежегодно [3, 7]. В Московской области, например, заболеваемость в 2010–14 гг составила 34 на 100 тыс. среди мужчин и 22,8 случаев на 100 тыс. среди женщин. При этом отмечается некоторое снижение заболеваемости среди мужчин- 18,3 в 2010 г. до 17 на 100 тыс. в 2014. Уровень смертности от рака прямой кишки в данном регионе так же остается высоким-12,9 среди мужчин и 12,8 на 100 тыс. среди женщин, занимая 8 ранговое место в структуре смертности [3].

Не смотря на то, что последнее время регистрируется снижение смертности от РПК показатели, характери-

зующие её динамику, остаются высокими — 12,8/100–12,9/100, что позволяет опухоли данной локализации занимать 8 ранговое место в структуре онкологической смертности [3]. 5 летняя выживаемость таких пациентов за последнее время увеличилась до 67%, причем 5 летняя выживаемость при локализованных формах РПК составляет 90%, а при локорегионарных формах РПК — всего 70% (с 45% в 1980г) [10].

Высокий уровень смертности большинство авторов связывают с высокой частотой местного рецидива после выполнения только хирургического вмешательства у пациентов РПК. Так вероятность местного рецидива у пациентов РПК после использовании только хирургического метода лечения у пациентов при 3 стадии заболевания составляет 20 и более процентов. Стоит отметить, что у пациентов с 1 стадией РПК частота местного рецидива не превышает 3% [8]. В этой связи многие полагают, что снижение частоты местного рецидива может привести к росту пятилетней выживаемости, которая составляет 20–30% [9,11]. Считается, что снижение частоты местного рецидива можно достичь как за счет совершенствования техники хирургического вмешательства, так и путем использования комплексного подхода, включающего назначение лучевой и химиотерапии. Так, последние данные показывают высокую эффективность сочетанной химиолучевой терапии в неoadьювантном режиме при лечении РПК.

Применение дистанционной лучевой терапии в неoadьювантном режиме

Несмотря на доказанную эффективность химиолучевой терапии в составе комплексного лечения РПК пока нет единого мнения о целесообразности ее применения в том или ином случае. Это связано с тем, что применение химиолучевой неoadьювантной терапии нередко приводит к реакциям, связанными с токсическим действием химиопрепаратов и выраженными изменениями со стороны здоровых тканей после подведения высоких доз при лучевой терапии, что может существенно снизить качество жизни пациента [12,9]. Именно поэтому в настоящее время остается актуальным дальнейшее исследование различных аспектов применения химиолучевой терапии РПК с целью достижения баланса между эффективностью проводимого лечения и его безопасностью. При этом необходимо отметить, что в настоящее время неoadьювантная химиолучевая терапия представляется методом выбора при 3–4 стадиях РПК, что связано с ее достаточно высокой эффективностью в виде достоверного увеличения безрецидивной и общей выживаемости, наименьшему числу осложнений и значительной регрессии опухоли. Так, например, по данным D. Mussio, при проведении неoadьювантной химиолучевой терапии при стадии T3-T4 отмечена полная регрессия опухоли в 22,5% случаев. В 89,3% зафиксировано уменьшение стадии заболевания. Из 19 пациентов отмечен местный рецидив у 1 пациента через 19 месяцев [13].

Рекомендации применения дистанционной лучевой терапии у пациентов раком прямой кишки

В современной литературе имеются противоречивые данные о целесообразности различных тактических подходов к соотношению химиолучевой терапии и оперативного вмешательства. Дискуссии о большей эффективности пред- или послеоперационного лечения подкрепляются данными многочисленных исследований. Однако, результаты, полученные при проведении трех мета-анализов, включающих 27 рандомизированных клинических исследований, подтвердили достаточно существенное преимущество предоперационной химиолучевой терапии. Так, установлено, что данный подход к лечению РПК обеспечивает значительное снижение частоты рецидивов местного опухолевого роста (до 70%), тогда как аналогичный показатель для послеоперационной методики составляет не более 40% [8,9,14].

Таким образом, доказано преимущество неoadьювантной химиолучевой терапии РПК, в том числе за счет увеличения возможности проведения радикальных

органосохраняющих операций как при локализованных, так и местнораспространенных формах злокачественных новообразований. Предоперационная неoadьювантная химиолучевая терапия позволяет чаще проводить сфинктеросохраняющие оперативные вмешательства. По данным большинства авторов, неoadьювантная тактика химиолучевой терапии позволяет снизить частоту различных токсических реакций или снизить степень их выраженность. Предоперационная химиолучевая терапия не оказывает влияния на увеличение частоты послеоперационных осложнений, таких, например, как несостоятельность кишечного анастомоза. При неоперабельном местнораспространенном РПК применении химиолучевой терапии в ряде случаев позволяет перенести больного в операбельное состояние и в дальнейшем провести радикальное оперативное вмешательство [5,11,10].

По данным нескольких рандомизированных клинических исследований, применение неoadьювантной химиолучевой терапии имеет преимущество по сравнению с использованием только оперативных методов лечения в виде снижения частоты рецидивов опухоли и повышения выживаемости [4,6].

Современные схемы химиолучевой терапии при РПК предполагают применение пролонгированного предоперационного облучения в режиме стандартного фракционирования дозы облучения с РОД=1,8–2Гр, 5 раз в неделю. Суммарная очаговая доза при этом составляет 50–55 Гр [8]. В объем мишени рекомендуется включать как саму опухоль, так и пути наиболее вероятного лимфогенного метастазирования (пресакральные лимфоузлы, внутренние и наружные паховые лимфоузлы, параректальные лимфоузлы). Большинство специалистов считает, что границами зоны мишени являются. «Нижний таз»- 2 см ниже опухоли, весь мезоректум, ишеоректальная ямка. «Средний таз»-+1 см на мочевого пузырь, стенка таза, задняя порция запирающих сосудов.»Верхний таз»- 2 см выше опухоли или ректосигмоидного соединения, бифуркация внутренней/наружной подвздошной артерии, 1 см кпереди от крестца [7].

За последние 30 лет методика планирования и применения лучевой терапии значительно прогрессировала. Улучшение соответствия дозы и планируемого объема облучения (PTV) в настоящее время достигнуто внедрением методики использования многопольной методики облучения с использованием трех — четырех полей. Возможность менять форму пучка по форме реальной зоны поражения появилась благодаря применению компьютерной томографии (СТ), возможности определения границ клинической мишени (CTV), 3D планирования. А комбинация данных методик и сформировала в итоге конформную лучевую терапию (3DCRT) [5, 8].

Последнее время все чаще при проведении неоадьювантной химиолучевой терапии применяют методики, получившую обозначение IMRT и VMAT, при которых за счет возможности модулировать интенсивность облучения разных сегментов мишени появилась возможность существенно повысить конформность лучевой терапии. Самуэлиан и соавт. провели сравнительное изучение в группе из 92-х пациентов, у из которых 61 использовали конформную лучевую терапию (3D CRT), а у остальных 31 — IMRT. Переносимость лечения определялась по выраженности токсических проявлений. Так II степень токсичности зафиксирована у значительно меньшего числа пациентов второй группы (32% и 62%, соответственно), диарея у 23% и 48% и энтерит у 6% и 30% больных. Несмотря на то, что это не рандомизированное исследование, оно свидетельствует о преимуществе технологии IMRT по сравнению с 3DCRT.

Кроме того, IMRT успешно зарекомендовала себя в использовании режима гипофракционирования на этапе локального облучения (boost) при лучевом воздействии на клинический объем опухоли СТV. При этом надо отметить, что большинство авторов не выявили значительного превосходства IMRT в виде улучшения отдаленных результатов лечения [4,7,9].

Ряд исследователей отмечают перспективность применения в составе комплекса химиолучевого лечения РПК такого компонента, как брахитерапия. Смысл брахитерапии состоит в подведении источника радиационного излучения непосредственно к опухоли, что ведет к повышению суммарной очаговой дозы непосредственно в опухоли, при этом лучевая нагрузка на здоровые органы и ткани существенно снижается [1, 8, 11]. Дозиметрическое планирование в ряде исследований осуществлялось на основании данных спиральной компьютерной томографии [7,13].

Некоторые особенности неоадьювантной химиолучевой терапии

Считается, что лекарственные препараты, которые планируется использовать в ходе неоадьювантной лучевой терапии РПК, должны отвечать следующим требованиям: избирательно накапливаться только в пределах опухоли, обладать радиосенсибилизирующими свойствами, а также иметь прогнозируемые фармакокинетические свойства и минимально возможную токсичность для организма [2,4,9]. Установлено, что выше заявленным требованиям отвечают следующие лекарственные препараты: 5 фторурацил, фторафур, капецетабин, иринотекан и оксалиплатин.

Одним из первых препаратов, который стал применяться в ходе неоадьювантной химиолучевой терапии у пациентов с данной локализацией процесса, стал 5 фторурацил (5ФУ). Было установлено, что данный препарат обладает свойством повышать уровень собственной цитотоксичности на фоне радиационного облучения при увеличении длительности его инфузии [7,8].

Необходимость аппаратного обеспечения длительной инфузии 5ФУ и высокий риск осложнений, связанный с сосудистым доступом, создает ограничения для использования подобных схем. Применение препаратов группы фторпиримидины, которые, в отличие от 5ФУ, принимаются внутрь, позволило решить выше указанные проблемы [5]. Наиболее известным из них является фторафур и капецетабин. По некоторым данным их использование одновременно с лучевой терапией в 9% случаев приводит к полному регрессу опухоли [4]. Однако большинство авторов сходятся во мнении, что при использовании схем лечения, включающих 5ФУ, фторурацил или капецетабин сопоставимы между собой. При этом исследователи отмечают, что совместное применение одного из этих препаратов одновременно с лучевой терапией в неоадьювантном режиме не оказывает выраженных токсических реакций со стороны кожи, органов кроветворения и желудочно-кишечного тракта — не более 14% случаев [5, 8, 14].

Ряд авторов, отмечают, что совместное применение неоадьювантной дистанционной лучевой терапии одновременно с пероральным приемом капецетабина хорошо переносится больными и ведет к полной регрессии опухоли в 7–24% случаев. Препарат, как правило, назначают с 1-го по 35 дни лучевой терапии. Особенностью данного препарата является его способность посредством каскадных ферментных трансформаций переходить в активные метаболиты 5-фторурацила непосредственно в опухолевых тканях. В ряде исследований, посвященных применению капецетабина в составе схем химиолучевой терапии РПК, доказано, что данный препарат обладает более значительной противоопухолевой активностью при меньшем профиле токсичности, по сравнению с совместным использованием 5ФУ и лейковорина [7,12,13].

Примером возможной схемы химиотерапии РПК может служить FOLFOX (оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день ХЛТ+5 ФУ в виде болюсного введения 400 мг/м² и длительной 22 часовой инфузии 600 мг/м² в 1 и 2 дни лечения + лейковорин 200 мг/м² в 1 и 2 дни лечения), который был схемой первой линии лечения метастатического РПК, обеспечившей достоверное повышение местного ответа опухоли и удлинение безрецидивного периода в сравнении с комбинацией 5 ФУ+лейковорин. Позднее была показана эффективность этого варианта в увеличе-

нии безрецидивной выживаемости операбельных больных. Частота полных патологических регрессов составляет 15–30% [11,14].

Оксалиплатин

Одним из наиболее эффективных препаратов платины считают оксалиплатин, который применяют в качестве самостоятельного химиотерапевтического компонента лечения, а также в комбинации с капецитабином или 5-фторурацилом. Данный препарат обладает выраженным циторедуктивным эффектом и свойством радиосенсибилизации, его применение в составе химиолучевой терапии РПК почти в 20% случаев сопровождается регрессом опухоли при местном поражении. По данным современных источников, наиболее эффективной схемой применения оксалиплатина является его введение за 3–5 часов до начала лучевой терапии 1 раз в 21 день. Характерные для данного препарата побочные нейротоксические реакции, как правило, не носят стойкого характера, их частота и выраженность находится в зависимости от вводимой дозы оксалиплатина. Наименьшая частота токсических реакций наблюдается при суммарной дозе препарата на курс менее 130 мг/м² [5, 9, 10].

Ингибиторы топоизомеразы

Наиболее известными ингибиторами топоизомеразы являются такие препараты, как топотекан, иринотекан и камптотекин. Как следует из названия группы, фармакологическое действие указанных средств связано с инактивирующим воздействием на топоизомеразу I, которая играет важную роль в метаболизме ДНК и РНК. Иринотекан может применяться и в качестве радиосинхронизатора и вводится, как правило, за 1 час до начала лучевой терапии. В составе неoadьювантной химиолучевой терапии РПК иринотекан нередко сочетают с капецитабином или 5-фторурацилом, что, по некоторым данным, повышает эффективность схемы. [6, 8].

Таргетная терапия.

В ряде источников указано на то, что около половины случаев РПК сопровождается выявлением экспрессии рецепторов к эпидермальному фактору роста. Данное обстоятельство свидетельствует о высокой вероятности безуспешного проведения химиолучевой терапии, за счет выраженной резистентности опухоли к лучевому компоненту лечения. В таких случаях с целью повышения радиочувствительности опухолевой ткани применяют цетуксимаб — препарат моноклональных антител, фармакологическое действие которого связано с блокированием рецепторных структур эпидермального фактора роста. Кроме того, перспективным является приме-

нение ингибиторов опухолевого ангиогенеза, таких как бевацизумаб. Получены данные о том, что применение данного препарата в комбинации с 5-фторурацилом в составе химиолучевой терапии до операции сопровождается относительно небольшой частотой развития токсических реакций, а также приводит к регрессу патологического процесса за счет нарушения перфузии крови в опухолевых тканях. По данным современных авторов, перспективным является сочетание бевацизумаба с капецитабином и оксалиплатином [11, 14].

Проводя анализ различных схем химиолучевой терапии в соответствии с вышеописанными параметрами, необходимо отметить, что базисом для большинства современных подходов к лечению РПК является применение 5-фторурацила или капецитабина. По данным современных литературных источников, использование указанных препаратов сопровождается частотой ответов РПК на уровне 30%, при этом выраженный регресс опухоли отмечают в 20–30% случаев [5,11]. Частота выраженных токсических проявлений составляет от 4 до 7%, причем наиболее распространенной из них является пальмарно-плантарная реакция (до 17%), желудочно-кишечные дисфункции наблюдаются в 4–13% случаев. Лейкопении, по разным данным, составляют от 1 до 14% [8,12]. В настоящее время одними из самых эффективных и менее токсичных являются ингибиторы топоизомеразы и препараты платины. Известно, что препараты платины при применении в составе химиолучевой терапии вызывают цитотоксический эффект и снижают репаративные возможности участков лучевых повреждений, а также усиливают действие производных фторпиримидина за счет снижения уровня межклеточного метионина.

В большинстве случаев, применение химиолучевой терапии для лечения РПК проводится с целью решения четырех основных задач:

- ♦ снижение рецидива опухоли и повышение уровня выживаемости операбельных больных;
- ♦ повышение потенциальной эффективности операции при изначальной неоперабельности ввиду местной распространенности патологического процесса;
- ♦ улучшить исход оперативного вмешательства, предусматривающего сохранение сфинктера, при низком расположении РПК;
- ♦ проведение нехирургического лечения при условии высокого риска оперативного вмешательства или при небольшом размере опухоли.

Данные, полученные в результате многочисленных исследований, демонстрируют, что каждая из перечисленных задач подразумевает различные схемы химиолучевой терапии.

Необходимо отметить, что в настоящее время не существует идеальной схемы химиолучевой терапии РПК. Кроме того, в силу сложности сопоставления разных тактических подходов до сих пор остается неизученной эффективность множество потенциальных комбинаций и сочетаний различных методик лучевой и химиотерапии.

Заключение

В настоящее время неоадьювантная химиолучевая терапия совместно с радикальным оперативным вмешательством в составе комплексного лечения РПК признана наиболее эффективным методом лечения с целью снижения частоты местных рецидивов опухолевого процесса, повышения общей выживаемости, а так же в некоторых случаях позволяет проводить оперативные вмешательства в исходно неоперабельных случаях. Несмотря на современные достижения в разработке новых химиопрепаратов, использование комбинированных методов лечения с применением дистанционной и контактной (брахитерапия) лучевой терапии, совершенствование техники хирургических вмешательств, необходимо обратить внимание не только на совершенствование комплексного подхода к решению данной проблемы, но и на ее своевременность. Так, доказано, что выживаемость больных, получивших адекватное по объему лечение РПК на ранних стадиях его развития более чем в 3 раза выше, чем среди пациентов с «запущенными» формами заболевания.

Хотя эффективность своевременного применения химиолучевой терапии в составе комплексного лечения РПК в настоящее время не вызывает сомнений, среди специалистов продолжают дискуссии по поводу пре-

имуществ и недостатков той или иной схемы лечения. На наш взгляд, это является закономерным явлением, связанным с несколькими практическими аспектами:

1. Достаточно сложно проводить исследования, направленные на сравнение эффективности двух или нескольких схем химиолучевой терапии ввиду сложности их адекватного сопоставления с учетом всех возможных нюансов.

2. Каждый клинический случай РПК требует индивидуального подхода к лечебному процессу.

3. Применение любой из схем химиолучевой терапии в той или иной степени ограничивается токсическими реакциями и осложнениями различной степени выраженности, неизбежными для данного вида лечения.

Таким образом, и в наши дни остается значительное число нерешенных вопросов, посвященных выбору наиболее эффективных методик неоадьювантной химиолучевой терапии РПК. Дальнейшее совершенствование тактики лечебного процесса этого опасного заболевания, по нашему мнению, будет связано с проведением адекватной оценки имеющихся и перспективных химиопрепаратов в сочетании с дистанционной и сочетанной лучевой терапией.

Все вышесказанное обуславливает актуальность последующих исследований, направленных на изучение различных аспектов применения неоадьювантной химиолучевой терапии в составе комплексного лечения РПК. Основной целью подобных научных изысканий можно считать достижение баланса между эффективностью и безопасностью проводимого лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барсуков Ю. А. Современные возможности лечения колоректального рака/Ю.Ф.Барсуков, В. И. Кныш // Современная онкология. — 2006 г. — № 8 (2). — С. 7–16.
2. Гуров А.Н., Заболеваемость раком прямой кишки населения Московской области в 2010–2014 гг./А.Н.Гуров, А. С. Балканов, Н. А. Катунцева, У.Ю. Огнева// Альманах клинической медицины-№ 44(5) — 2016 г. — с. 599–605
3. Имянитов Е. Н. Клинико-молекулярные аспекты колоректального рака: этиопатогенез, профилактика, индивидуализация лечения/Е.Н.Имянитов // Практическая онкология. — 2005 г. — № 6 (2) — С. 65–70.
4. Тарасова А. С. Неоадьювантная терапия рака прямой кишки; автореферат дисс. ... канд. мед. Наук/А.С.Тарасова//Томск — 2013 г. — 22 с.
5. Andre T. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer/T.Andre, C. Boni, L. Mounedji –Boudiaf et al//N. Engl. J. Med. — 2004 — Vol. 350. — P. 2343–2351.
6. Benson A. B. Should we consider adjuvant therapy for rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy?/A.B.Benson //Clin.Adv.Hematol.Oncol. — 2016 — Vol. 14(10) — P. 778–781.
7. Camma C. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer; a meta-analysis/ C. Camma, M. Giunta, F. Fiorica et al. // JAMA. — 2000. — Vol. 284. — P. 10081015.
8. Carlomagno C.. Predictive factors of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer/C.Carlomagno, S. Pepe, F.P.D'Armiendo et al.//Oncology — 2010 — Vol. 78 (5–6) — P. 369–375.
9. Chong G. Adjuvant therapy for colorectal cancer. Colorectal cancer/G.Chong, D. Cunningham//Informa Healthcare USA — 2007 — P. 185–186.

10. Gunderson L. L. Rectal cancer: Preoperative versus postoperative irradiation as a component of adjuvant treatment/ L. L. Gunderson, M. G. Haddock, S. E. Schild// Semin Radiat Oncol. — 2003— Vol. 13(4) — P. 419–432.
11. Perez R. O. Predicting response to neoadjuvant treatment for rectal cancer: a step toward individualized medicine/R.O.Perez//Dis Colon Rectum — 2011 — Vol. 54(9) — P. 1057–1058.
12. Tepper J. E. Adjuvant therapy in rectal cancer: Anasis of stage, sex and local control — final report of intergroup 0114/ J. E. Tepper, M.J. O’Connell, D. Niedzwiecki et al. // J. Clin. Oncol — 2002 — Vol.20 — P. 1744–1750.
13. Weitz J. Colorectal cancer/J.Weitz//Lancet-2005 — Vol.3 65(9454)-P:153–165.
14. Mussio D. Neoadjuvant-intensified treatment for rectal cancer: Time or change?/ D. Mussio, F. De Felice, N. Bulzonetti et al.//World J Gastroenterol-2013- Vol.19(20)-P:3052–3061.

© Рыболовлев Артем Вадимович (rybolovlev@inbox.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского