

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-
ЯСЕНЕЦКОГО» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой

д.м.н., доцент Зуков Руслан Александрович

РЕФЕРАТ на тему:

Современные методы адьювантной и неадьювантной терапии рака прямой кишки.

Выполнил: клинический ординатор Хантаков Зяято Анатолевич.

Проверил: кафедральный руководитель ординатора

к.м.н., доцент Гаврилюк Дмитрий Владимирович

Красноярск, 2019

Содержание

Введение. Актуальность темы.

Глава 1. Адьювантная терапия опухолей прямой кишки.

Глава 2. Неoadьювантная терапия рака прямой кишки.

Заключение.

Список использованной литературы.

Введение. Актуальность темы.

Злокачественные новообразования прямой и ободочной кишки по своей распространенности и смертности относятся к группе лидирующих онкологических заболеваний, занимая, по данным ВОЗ, в структуре онкологической заболеваемости 4-е место .

Всего в мире ежегодно регистрируют около 1 млн больных колоректальным раком, причем не менее половины пациентов погибают в первый год наблюдения. Исходя из анализа литературных источников, посвященных лечению рака прямой кишки (РПК), становится очевидным, что хирургическое лечение данной патологии приводит к неудовлетворительным результатам что, в первую очередь, обусловлено большим количеством местных рецидивов

Одним из наиболее эффективных методов, позволяющих решить эту проблему, является лучевая терапия РПК. Первое упоминание о лучевой терапии у больных раком прямой кишки относится к 1914 г. (Symonds C.J., 1914). В настоящее время данный метод получил широкое распространение за счет разработки нового оборудования, развития клинической дозиметрии, внедрения новых технологий проведения лучевой терапии.

В зависимости от времени проведения лучевой терапии относительно оперативного вмешательства выделяют три основных режима проведения лучевой терапии: предоперационную, интраоперационную, послеоперационную

Наиболее широкое распространение получили предоперационная (неoadьювантная) и послеоперационная (адьювантная) методики лучевой терапии. В литературе не прекращается дискуссия об эффективности и целесообразности данных методов.

Адьювантная терапия рака прямой кишки

Методика адьювантной лучевой терапии РПК была разработана в 1970-х – начале 1980-х гг. Толчком к широкому распространению послеоперационной лучевой терапии послужили проведенные в начале 1970-х гг. исследования, в которых характер развития рецидивов рака прямой кишки изучался в ходе повторных операций. Сотрудниками Университета штата Миннесота было установлено, что большинство локорегионарных рецидивов возникало в пресакральном пространстве, за которым по частоте рецидивов следовали зона анастомоза и задние отделы органов мочеполового тракта. Эти данные позволили разработать оптимальные поля облучения, которые стали стандартом для адьювантного лечения рака прямой кишки.

Ретроспективные обзорные исследования Н.Р. Withers et al., R.B. Hoskins et al. , посвященные результатам послеоперационной лучевой терапии, показали уменьшение частоты местных рецидивов по сравнению с группами чисто хирургического лечения. В последующие годы в ходе ряда проспективных рандомизированных исследований была определена роль системной химиотерапии в сочетании с лучевой терапией. Эти многоцентровые исследования утвердили применение методик с использованием 5-фторурацила (5FU) и прояснили вопрос о дозировках, особенно при параллельном применении облучения и 5FU.

Первая из них была проведена группой изучения гастроинтестинальных опухолей (GTSG), ее результаты были опубликованы в 1985 г. [19]. Больных РПК II и III стадии по рандомизации распределяли в одну из групп лечения: с применением хирургического метода, с послеоперационным облучением (40 Гр или 48 Гр), с послеоперационной химиотерапией (болюс 5FU и метилломустин), с сочетанием химиотерапии и лучевой терапии. В этом исследовании было обнаружено статистически существенное повышение показателей 5-летней безрецидивной выживаемости при сочетании операции с химиолучевой терапией по сравнению с хирургическим методом лечения. При оценке остальных показателей между 4 группами не выявлено статистически достоверных отличий.

В исследовании, проведенном в 1990 г. Северо-центральной группой противораковой терапии (NCCTG), больные со II или III стадиями заболевания по рандомизации получали либо послеоперационную лучевую терапию (45–50,4 Гр), либо сочетание химиотерапии (болюс 5FU и метилломустин) с лучевой терапией. При сравнении результатов сочетанной химиолучевой терапии и послеоперационной лучевой терапии местные

рецидивы отсутствовали у 86,5 % против 75 % ($p=0,036$), произошло увеличение безрецидивной выживаемости до 58 % против 38 % ($p=0,0016$) и увеличение 5-летней общей выживаемости до 58 % против 48 % ($p=0,025$) соответственно. В результате этих рандомизированных многоцентровых исследований конференция Национального ракового института (National Cancer Institute – NCI) по консенсусу в заявлении, опубликованном в 1990 г., рекомендовала рассматривать методику сочетанной химиолучевой терапии как стандарт послеоперационного адъювантного лечения больных II и III стадий рака прямой кишки. В последующем исследовании с кооперацией нескольких групп попытались определить оптимальные химиотерапевтические препараты и наилучшие способы введения этих препаратов. NCCTG провела рандомизированное исследование 4 групп, поставив задачу оценить полезность лейкозогенного препарата метилломустина и сравнить применение длительных инфузий низких доз 5FU с болюсным введением 5FU .

Прибавление метил-ломустина к 5FU не улучшало выживаемость и не уменьшало частоту местного рецидива. Кроме того, статистически достоверно отмечалось снижение частоты рецидивов опухоли и увеличение выживаемости, когда 5FU вводился в виде длительных инфузий на протяжении курса лучевой терапии, по сравнению с болюсной инфузией, проводимой в три конкретных дня 1-й и 5-й нед лучевой терапии. Вопрос о полезности метил-ломустина ставился и в рандомизированном исследовании GTSG . Как и в исследовании NCCTG, прибавление метил-ломустина к схеме послеоперационного лечения рака прямой кишки не принесло какой-либо пользы. Указанные два кооперативных исследования стимулировали проведение 2 последовательных межгрупповых работ, в ходе которых решался вопрос об оптимальной схеме химиотерапии, применяемой вместе с послеоперационным облучением. Первой из этих 2 работ было межгрупповое исследование INT-0114, в котором сравнивались схемы лечения с применением 5FU как монокимиотерапии, 5FU вместе с лейковорином, 5FU вместе с левамизолом и 5FU вместе с лейковорином и левамизолом.

Медианное значение срока динамического наблюдения составило 48 мес, и по сравнению с применением 5FU как монотерапии не обнаружено преимуществ ни у одной из других схем лечения. Второй работой было исследование INT-0144, в ходе которого сравнивались, с одной стороны, длительные инфузии 5FU в фазы до и после лучевой терапии в сочетании с дозой, вводимой одновременно с лучевой терапией, и, с другой стороны, болюсное введение 5FU в периоды без облучения. Национальный проект

хирургического лечения рака молочной железы с адъювантной терапией (NSABP) генерировал несколько другой подход к адъювантному лечению II и III стадий рака прямой кишки. В первом рандомизированном исследовании, проведенном соавторами этого проекта (NSABP R-01), изучались 3 группы больных, получавших в послеоперационном периоде метил-ломустина вместе с онковином и 5FU (схема MOF) в сравнении с чисто лучевой терапией и отсутствием послеоперационного лечения .

При этом обнаружено, что послеоперационная химиотерапия MOF существенно улучшает 5-летние показатели – как безрецидивную, так и общую выживаемость. Однако при анализе в подгруппах преимущество в выживаемости сохранялось за химиотерапией только в подгруппе мужчин моложе 65 лет (44 % против 26%). Наоборот, у женщин отмечалось снижение выживаемости, если им применялась адъювантная химиотерапия (37 % против 54 %). При проведении рандомизированного исследования NSABP R-01 было обнаружено, что лучевая терапия в послеоперационном периоде в сочетании с химиотерапией или без нее существенно не влияла на выживаемость, хотя частота местного рецидива заболевания была существенно сокращена (с 13 % до 8 %, $p=0,02$) [53]. Таким образом, радикальное оперативное вмешательство в сочетании с послеоперационной химиолучевой терапией позволяет получить лучшие отдаленные результаты лечения РПК по сравнению с хирургическим методом лечения. Однако, анализируя полученные результаты, можно сделать вывод, что послеоперационное лучевая терапия не решает полностью проблему лечения осложненного и местнораспространенного рака прямой кишки.

Неoadьювантная терапия рака прямой кишки.

В идею использования лучевой терапии на предоперационном этапе заложены достаточно веские аргументы

1. Снижение жизнеспособности и гибель опухолевых клеток, тем самым снижение вероятности диссеминации жизнеспособных клеток во время операции;

2. До операции клетки опухоли более оксигенированы и, значит, более чувствительны к облучению, чем после операции;

3. Достижение регрессии опухолей дистальных отделов прямой кишки, что увеличивает частоту сфинктеросохраняющих операций;

4. Предоперационная лучевая терапия проводится до операции на брюшной полости, тем самым уменьшается тяжесть лучевого повреждения органов малого таза. Если послеоперационная лучевая терапия более интенсивно внедрялась и изучалась в США, то в странах Европы исследования фокусировались на применении предоперационной лучевой терапии, обычно без применения системной терапии. Европейские схемы лучевой терапии отличаются меньшей длительностью и большей интенсивностью облучения. В серии европейских рандомизированных исследований сравнивалось предоперационное применение лучевой терапии с хирургическим лечением. Так, европейская организация по изучению и терапии рака (EORTC) сравнила эффективность предоперационной лучевой терапии РПК в СОД 34,5 Гр облучения за 15 фракций с хирургическим лечением. Хотя при этом не отмечено влияния на выживаемость, но отсутствие местного рецидива чаще проявлялось в группе больных, получавших неoadьювантную терапию (86 % против 72%, $p=0,003$) [20].

В 2 шведских рандомизированных исследованиях оценивались интенсивные короткие курсы предоперационного облучения. При этом также выявлено статистически достоверное снижение процента местного рецидива опухоли и к тому же наблюдалось повышение безрецидивной выживаемости, а в одном из этих шведских исследований зафиксировано и повышение общей выживаемости.

Наиболее показательные результаты представлены в рандомизированном исследовании, проводившемся в Великобритании в период с 1982 по 1986 г. и контролируемом Northwest Rectal Cancer Group. Исследование включало в себя 284 пациента с местно-распространенными

формами рака прямой кишки, которым проводилась предоперационная лучевая терапия среднеочаговой дозой 20 Гр за 4 фракции. В течение 1 нед после лучевой терапии осуществлялось оперативное лечение.

Радикальная операция была выполнена в 50 % случаев. Период наблюдения составил 96 мес. Результаты исследования показали достоверное снижение частоты местных рецидивов при комбинированном лечении до 12,8 %, при хирургическом лечении – до 36,5 % .

Суммирующим сообщением по данной тематике является работа С. Camma et al., где дан обзор опыта рандомизированных исследований по раку прямой кишки, в которых сравнивалось предоперационное облучение и хирургический метод. Всего в мета-анализ было включено 14 исследований. Авторы показали, что предоперационное облучение существенно сокращало 5-летнюю смертность от всех причин, связанных со злокачественным новообразованием, смертность от рака и снижение частоты местного рецидива болезни. Не отмечено сокращения частоты отдаленного метастазирования. Также улучшение показателей локального контроля при раке прямой кишки в послеоперационном периоде и увеличение количества сфинктеросохраняющих операций за счет снижения распространенности опухолевого процесса (снижение стадии заболевания в послелучевом периоде) при использовании предоперационной лучевой терапии демонстрируется в ряде зарубежных исследований].

Преимущества сочетанного химиолучевого лечения перед лучевой терапией в монорежиме в контексте послеоперационной терапии явились предпосылками проведения нескольких исследований фаз I и II, в которых сравнивалась предоперационная лучевая терапия с предоперационной химиолучевой терапией, включавшей 5FU и облучение.

Ретроспективный анализ показывает, что сочетанная предоперационная терапия, во-первых, в большей степени увеличивает степень лечебного патоморфоза опухоли, чем чисто лучевой метод, примененный до операции, а во-вторых, имеет меньшую частоту острых побочных эффектов по сравнению с сочетанной послеоперационной терапией.

До настоящего времени не представлено достоверных доводов в пользу предоперационной или послеоперационной лучевой терапии. Однако опубликованные результаты исследований по ряду позиций могут свидетельствовать в пользу предоперационной лучевой терапии. Шведское раковое общество сравнило предоперационную терапию в виде короткого

курса (25,5 Гр за 5 фракций) с более традиционным курсом послеоперационной лучевой терапии (60 Гр за 30 фракций). В исследование не включались больные, получавшие химиотерапию. После применения предоперационной терапии частота рецидива опухоли снижалась примерно в два раза – 21 % при послеоперационной лучевой терапии, а в группе с предоперационной лучевой терапией – 12 % ($p=0,02$). Между группами не отмечено различия в показателях общей выживаемости, безрецидивной выживаемости и в частоте летальных осложнений лечения. Несмотря на многочисленность проведенных рандомизированных исследований по тематике предоперационной и послеоперационной лучевой терапии, однозначных рекомендаций по режиму применения этого метода (до или после оперативного вмешательства) нет. Так, конференция Национального ракового института по консенсусу в заявлении, опубликованном в 1990 г., рекомендует рассматривать методику сочетанной химиолучевой терапии как стандарт послеоперационного адъювантного лечения больных II и III стадий рака прямой кишки, тогда как Парижская конференция Национального агентства развития медицины рекомендует проведение лучевой терапии на предоперационном этапе. Одним из важных преимуществ предоперационной лучевой терапии является повышение частоты выполнения сфинктеросохраняющих оперативных вмешательств, безусловно влияющих на качество жизни пациента. По данной тематике опубликовано несколько одноцентровых проспективных исследований. Медицинский онкологический центр Sloan Kettering (НьюЙорк, США) опубликовал данные исследования, в котором 36 больным проводилась лучевая предоперационная терапия, эти больные проспективно обследовались лечащим хирургом, и им требовалась брюшно-анальная резекция прямой кишки. В итоге 35 больных данной группы прошли полный курс лечения, из них 27 (77 %) удалось провести переднюю резекцию прямой кишки с колоанальным анастомозом. Функция сфинктера оценивалась как хорошая или отличная у 23 (85%) из этих 27 больных. Во второй работе из больницы Sloan Kettering изучалась сочетанная (химиолучевая) терапия, частота сохранения сфинктера составила 85 %. В исследовании P. Rouanet et al. [38] применялась предоперационная лучевая терапия, сфинктеросохраняющие операции выполнены у 78 % больных. Для сравнения сочетанной предоперационной химиолучевой терапии с сочетанной послеоперационной терапией были спланированы многоцентровые, проспективные, рандомизированные исследования. Хотя исследования NSABP и R-03 завершились досрочно из-за плохих клинических результатов, оценка сохранения сфинктера была возможна у первых 59 больных, которые по рандомизации отнесены в группу

предоперационного сочетанного (химиолучевого) лечения. Из этих 59 больных 22 нуждались в брюшно-анальной резекции прямой кишки, согласно проспективной оценке хирурга. Из этих 22 больных брюшно-анальная резекция фактически потребовалась 16 больным. Таким образом, в этом многоцентровом исследовании у 27 % больных, благодаря применению предоперационной терапии, был сохранен сфинктер. Таким образом, результаты проведенных рандомизированных исследований свидетельствуют в пользу комбинированного метода лечения, сочетающего предоперационную лучевую терапию с радикальным оперативным вмешательством.

Заключение.

Рак прямой кишки является системным заболеванием, уже на ранних стадиях связанным с нарушениями состояния иммунной системы. Прогрессирующий рост опухоли сопряжен с нарастанием сдвигов клеточноопосредованного и гуморального иммунитета, с превалированием иммунодепрессивных механизмов: с активацией клеток-супрессоров, повышением уровня блокирующих факторов в сыворотке крови, угнетением эндокринной функции тимуса, усилением глюкокортикоидной функции коркового вещества надпочечников. Поиск информативных маркеров рака прямой кишки пока не завершается разработкой метода ранней специфической диагностики заболевания. Однако определение некоторых из них в пораженных тканях гистохимическими методами позволяет выявить даже единичную опухолевую клетку, что невозможно при применении обычных исследований. Для каждой больной можно подобрать индивидуально комплекс маркеров, который позволил бы объективизировать оценку эффективности лечения, своевременно сигнализировал бы о развитии рецидивов и метастазов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аджлуни М. Роль лучевой терапии как дополнительного метода лечения рака прямой кишки // Междунар. мед. журн. 2002. № 5. С. 25–26.
2. Барсуков Ю.А. Комбинированное и комплексное лечение больных раком прямой кишки: дис. ... д-ра мед. наук. М., 1991. 438 с.
3. Бердов Б.А., Цыб А.Ф., Юрченко Н.И. Диагностика и комбинированное лечение рака прямой кишки. М.: Медицина, 1986. 271 с.
4. Гарин А.М. Рак толстой кишки (современное состояние проблемы). М., 1998. 108 с.
5. Кныш В.И., Тимофеев Ю.М., Царюк В.Ф. Особенности хирургического лечения рака заднепроходного канала // Клиническая хирургия. 1986. № 2. С. 21–24. 6. Мартынюк В.В. Рак толстой кишки (заболеваемость, смертность, факторы риска, скрининг). Практическая онкология: избранные лекции. СПб., 2004. С. 151–161.