

С.С. Гордеев, В.А. Иванов, А.О. Расулов, Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, Ю.Э. Сураева, М.В. Черных, Д.В. Кузьмичев, Е.Н. Козак, А.Г. Малихов, Ж.М. Мадьяров

ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ОСЛОЖНЕННОГО МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО И РЕЦИДИВНОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

S.S. Gordeyev, V.A. Ivanov, A.O. Rasulov, Yu.A. Barsukov, S.I. Tkachev, Yu.E. Surayeva, M.V. Chernykh, D.V. Kuzmichev, E.N. Kozak, A.G. Malikhov, J.M. Madyarov

Chemoradiotherapy in Complicated Locally Advanced or Recurrent Rectal Cancer Treatment

РЕФЕРАТ

Цель: Определение профиля токсичности, переносимости и целесообразности применения химиолучевой терапии у пациентов с осложненным течением местнораспространенного или рецидивного рака прямой кишки.

Материал и методы: Выполнен ретроспективный анализ историй болезни архива РОНЦ за 2005–2015 гг. В исследуемую группу включались больные осложненным местнораспространенным или рецидивным раком прямой кишки с наличием опухолевых свищей или паратуморальных абсцессов. В группу сравнения включались пациенты с неосложненным $T_4N_xM_0$ раком прямой кишки. Анализировались токсичность проведенной ХЛТ, частота выполненных хирургических вмешательств в объеме R_0 , послеоперационные осложнения, лечебный патоморфоз.

Результаты: На фоне проведенной ХЛТ токсичность 3–4 степени зарегистрирована у 3 (14,3 %) пациентов в исследуемой группе (4-й степени у 1 пациента и 3-й степени у 2) и у 3 (14,3 %) пациентов в контрольной (у всех 3-й степени) ($p = 0,267$). Послеоперационные осложнения Grade IIIb в исследуемой группе отмечались у 1 (5,5 %), в группе сравнения также у 1 пациента (5,5 %). Общее число осложнений также не различалось между группами ($p = 0,293$). Хирургическое лечение планировалось только 18 пациентам в каждой группе, в объеме R_0 в исследуемой группе выполнено 16 (88,8 %), в группе сравнения – 18 (100 %) пациентам. В исследуемой группе у 3 пациентов отмечался полный морфологический ответ на лечение (17,6 %), в группе сравнения – у 1 пациента (5,2 %), $p = 0,137$.

Выводы: Химиолучевая терапия у больных осложненным местнораспространенным раком прямой кишки не приводит к значимому увеличению токсичности, позволяет у большинства пациентов выполнять резекции R_0 после лечения, не увеличивая количество послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: рак прямой кишки, осложнения, свищ, химиолучевая терапия, токсичность

ABSTRACT

Purpose: To investigate the toxicity and feasibility of chemoradiotherapy in patients with complicated locally advanced or recurrent rectal cancer.

Material and methods: Patients who received chemoradiotherapy during 2005–2015 for locally advanced or recurrent rectal cancer with fistulas and/or peritumoral abscesses were included in a retrospective analysis. The control group consisted of patients with uncomplicated $T_4N_xM_0$ rectal cancer. Endpoints included chemoradiotherapy toxicity, R_0 resections rate, postoperative morbidity, pathologic complete response rate.

Results: Grade 3–4 toxicity was recorded in 3 (14.3 %) patients in both groups (study group G4 in 1 patient and G3 in 2 patients, control group G3 in 3 patients, $p = 0.267$). No difference in the incidence of complications of chemoradiotherapy between groups were observed ($p = 0.267$). Postoperative complications Grade IIIb in the study group occurred in 1 patient (5.5 %), and in 1 patient in the control group (5.5 %). Overall morbidity was similar in both groups ($p = 0.293$). R_0 resection was intended in 18 patients in both groups and performed in 16 (88.8 %) patients in the study group and in 18 (100 %) in control group. pCR was observed in 3 patients in the study group (17.6 %) and in 1 patient (5.2 %) in control group, $p = 0.137$.

Conclusion: chemoradiotherapy in patients with complicated locally advanced cancer does not lead to a significant increase in toxicity, allowing R_0 resection to be performed to the majority of patients after treatment without increase in morbidity.

Key words: rectal cancer, complicated, fistula, chemoradiotherapy, toxicity

Введение

Международные рекомендации по лечению местнораспространенного рака прямой кишки указывают на необходимость последовательного применения химиолучевой терапии (ХЛТ), хирургии и химиотерапии [1]. К сожалению, в некоторых лечебных учреж-

дениях страны до сих пор могут пренебрегать этими постулатами в лечении даже неосложненных пациентов. Особенную сложность представляет проведение химиолучевой терапии у пациентов с осложненным течением заболевания: с ректовагинальными, ректовезикальными, наружными кишечными свищами, объективными признаками распада опухоли – зача-

стью таким больным отказывают в лечении, мотивируя решение возможными осложнениями лучевой и/или химиотерапии. Эта группа пациентов не оговаривается отдельно ни в одних стандартах, решение о проведении лучевой терапии до сих пор основывается на субъективном мнении конкретного лечащего врача. Основываясь на опыте лечения в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, мы проанализировали особенности лечения подобных больных, осложнения, с которыми сталкиваются специалисты и влияние химиолучевой терапии на последующее хирургическое лечение.

Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование «случай–контроль». Выполнен поиск историй болезней в архиве РОНЦ за 2005–2015 гг. В исследуемую группу отбирались истории больных местнораспространенным раком прямой кишки и рецидивами рака прямой кишки, осложненным ректовагинальными, ректовезикальными и наружными кишечными свищами, перитуморальным абсцессом или распадом опухоли, которым на предоперационном этапе выполнялось химиолучевое лечение. Ректовезикальный свищ диагностировался при цистоскопии, диагноз ректовагинального свища ставился по данным физикального и инструментального исследования. В исследование включались только пациенты с полностью сформированными свищевыми ходами. Диагноз наличия перитуморального абсцесса или распада опухоли устанавливался при наличии характерного осумкованного жидкостного образования в структуре опухоли по данным КТ или МРТ, не ассоциированного с кистозным или муцинозным компонентом опухоли у пациентов с лихорадкой выше 38 °С.

В контрольную группу отбирались истории больных местнораспространенным раком прямой кишки со значением символа T₄, которые получали лечение на предоперационном этапе по схожим схемам терапии. Пациенты в контрольную группу подбирались по возрасту (совпадение 5-летнего возрастного интервала), году проведения лечения (учитывая изменения оснащённости клиники оборудованием лучевой терапии в различные временные периоды).

Из исследования исключались пациенты с первично-множественными злокачественными заболеваниями, пациенты старше 80 лет, пациенты со статусом ECOG > 3. Превентивная коло- или эпицистостома до лечения формировалась по решению консилиума или на фоне усугубления осложнений заболевания. Пациенты с отдаленными метастазами, рецидивными опухолями в малом тазу, а также те больные, которым хирургическое вмешательство впоследствии не выполнялось, не исключались из исследования.

Пациентам проводились следующие 3 варианта ХЛТ. В первом мелкофракционная лучевая терапия выполнялась в РОД 2 Гр, СОД 44 на регионарные лимфоузлы и 50 Гр на первичную опухоль в комбинации с приемом капецитабина. Во втором – РОД 4 Гр, ритм облучения 3 раза в неделю, СОД на регионарные лимфоузлы 32 Гр, первичную опухоль 40 Гр, что по таблицам ВДФ и линейно-квадратичной модели соответствует 56 Гр стандартного лучевого воздействия. В третьем варианте лучевая терапия начиналась в стандартном режиме 2 Гр, 5 раз в неделю, но после СОД 14–20 Гр переходили на лучевое воздействие более крупными фракциями по 4 Гр 3 раза в неделю. СОД на регионарные зоны метастазирования соответствовала 44 Гр, а на первичную опухоль – 50–56 Гр.

Во втором и третьем варианте в комбинации с лучевой терапией пациенты получали капецитабин 825 мг/м² 2 раза в сутки в дни лучевого воздействия и оксалиплатин 50 мг/м² внутривенно в 3, 10, 17 сут.

В исследуемой группе химиолучевому лечению по I-му варианту подвергали больных с наличием распада в опухоли, наличием перитуморальных воспалительных изменений и абсцессов, сопровождающихся гипертермической реакцией. Если при достижении СОД 14–20 Гр общее состояние пациента улучшалось, прекращались болевые ощущения и кровянистые выделения из ануса, отсутствовали гипертермическая реакция и показатели крови, указывающие на воспалительный процесс – для сокращения длительности курса радиотерапии РОД увеличивали до 4 Гр, а ритм с 5-дневного в неделю меняли на 3-дневный (III вариант ХЛТ).

За период исследования в РОНЦ сменилась технология лучевого лечения. До 2010 г. радиотерапия проводилась в большей степени по 2D технологии на конвенциональных линейных ускорителях электронов или проводилась простая 3D конформная лучевая терапия (3D CRT). После 2010 г. все больные подвергались 3D планированию лучевой терапии и двум наиболее передовым технологиям – лучевой терапии с модуляцией интенсивности (IMRT) и объемно модулированной лучевой терапии (VIMAT), в значительно большей степени, чем ранее, позволяющие уменьшить лучевую нагрузку на окружающие нормальные органы и ткани.

При использовании 2D и простой 3D CRT технологии с 2005 по 2010 гг. для уменьшения вероятности ранних и поздних лучевых повреждений, все пациенты во время проведения сеанса лучевой терапии вдыхали искусственно созданную гипоксическую газовую смесь, содержащую 9 % кислорода и 91 % азота (ГГС-9). Биологическое обоснование использования ГГС-9 заключается в создании острой гипоксии в окружающих опухоль нормальных органах и тканях,

что делает их более радиорезистентными во время радиотерапии.

Химиолучевая терапия по второму варианту – более сокращенная и экономически более выгодная, проводилась в исследуемой группе в большей степени больным с наличием ректовагинальных, ректовезикальных и наружных свищей. При этом все больные с наличием различного характера свищей перед началом проведения ХЛТ были обсуждены на консилиуме онкохирургов-проктологов, радиационных онкологов и онкологов-химиотерапевтов.

Токсичность химиолучевого лечения оценивалась по классификации NCI CTC v4.0. Послеоперационные осложнения оценивались по шкале Clavien–Dindo. Статистический анализ выполнялся при помощи программного обеспечения IBM SPSS Statistics, значимость различий относительных показателей в группах сравнения оценивали при помощи непараметрического критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность. Для сравнения средних значений использовался критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проанализировано 42 истории болезни, в исследуемую группу вошли истории болезни 21 пациента. Данные пациентов анализируемой группы представлены в табл. 1. Медиана возраста пациентов на момент наблюдения составила 58 лет (от 24 лет до 75 лет), в группе сравнения также 58 лет (33 года – 77 лет). Достоверных различий по полу и возрасту между исследуемыми группами не было. В исследуемой группе достоверно чаще встречались пациенты с более низким статусом ECOG. Из 21 пациента в исследуемой группе 3 пациентам химиолучевая терапия проводилась по поводу рецидивной опухоли. Также в исследуемой группе 2 пациентам ХЛТ выполнялась с паллиативной целью, у одного пациента во время лечения зарегистрировано прогрессирование (в последующем облучался с паллиативной целью), в группе сравнения трем пациентам ХЛТ проводилась с паллиативной целью. В анализируемой группе 12 пациентам (57,1 %) до поступления в РОНЦ по поводу осложнений опухолевого процесса были выполнены различные хирургические вмешательства: по поводу опухолевого парапроктита 2 пациентам выполнено вскрытие парапроктита, одному пациенту сформирована колостома, по поводу ректовагинального свища 3 пациенткам сформированы колостомы; пациентам с ректовезикальными свищами до ХЛТ были сформированы колостомы ($n = 2$) и эпицистостома ($n = 1$); пациентам с признаками распада опухоли или паратуморальными абсцессами до лечения выполня-

Таблица 1

Демографические характеристики

Характеристика	Исследуемая группа		Группа сравнения		p
	n	%	n	%	
Кол-во пациентов	21	100	21	100	–
Пол					
Мужской	11	52,3	12	57,1	0,381
Женский	10	47,6	9	42,8	
Медиана возраста, лет	58		58		0,37
В пределах	24–75		33–77		
Статус ECOG на начало лечения					
0	2	9,5	15	71,4	0,01
1	14	66,6	6	28,5	
2	3	14,2	0	0	
3	2	9,5	0	0	
4	0	0	0	0	
Врастание в прилежащие органы					
Матка	2	9,5	2	9,5	–
Влагалище	7	33,3	5	23,8	
Мочевой пузырь	3	14,2	4	19	
Семенные пузырьки	2	9,5	2	9,5	
Крестец	0	0	3	14,2	
Стенки таза	4	19	7	33,3	
Осложнения заболевания					
Наружный кишечный свищ	3	14,2	0	0	–
Ректовагинальный свищ	5	23,8	0	0	
Ректовезикальный свищ	2	9,5	0	0	
Паратуморальный абсцесс	14	66,6	0	0	
Предшествующее лечение					
Неoadьювантная химиотерапия	1	4,7	0	0	–
Колостомия	6	28,5	5	23,8	
Эпицистостомия	1	4,7	0	0	
Вскрытие парапроктита	2	9,5	0	0	
Эксплоративная лапаротомия, колостомия	4	19	0	0	
Радикальное хирургическое лечение	3	14,3	–	–	
Хирургическое лечение + адьювантная химиотерапия	2	9,5	0	0	

лись: аппендэктомия и вскрытие паратуморального абсцесса ($n = 2$), эксплоративная лапаротомия с формированием колостомы ($n = 2$). В группе сравнения 4 пациентам (19 %) до химиолучевого лечения выполнена колостомия: 2 пациентам на высоте толстокишечной непроходимости, 2 пациентам с паллиативной целью по месту жительства. Одному пациенту в связи блоком левого мочеточника до начала лечения выполнена нефростомия слева, при последующем хирургическом вмешательстве в связи с местным распространением процесса решено ограничить объем операции до трансверзостомии.

В исследуемой группе 3 пациентам с рецидивами рака прямой кишки ранее по месту жительства были выполнены следующие операции: чрезбрюшная резекция прямой кишки с адьювантной химиотерапией ($n = 2$), 1 брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки.

В табл. 1 представлены демографические характеристики пациентов двух групп, характер распространения опухолевого процесса и проведенные вмешательства до начала химиолучевого лечения.

Всем пациентам как в исследуемой, так и в группе сравнения проводились пролонгированные курсы ХЛТ различными фракциями: в исследуемой группе фракциями по 2 Гр – 11 пациентам (52,4 %), по 4 Гр – 10 пациентам (47,6 %), в группе сравнения всем пациентам проведено лечение фракциями по 4 Гр. Одному пациенту в исследуемой группе курс ХЛТ был прерван при достижении СОД 36 Гр по поводу проктита 3 степени. Всем остальным пациентам в исследуемой группе и всем пациентам в группе сравнения удалось завершить курс ХЛТ. Параллельно в исследуемой группе проводилась химиотерапия капецитабином 12 пациентам (57,1 %), капецитабином и оксалиплатином – 9 пациентам (42,9 %); в группе сравнения всем пациентам проводилась терапия капецитабином и оксалиплатином. Двум пациентам в исследуемой группе облучение проводилось в два этапа: на первом этапе до 40 Гр, на втором этапе на зону малого таза подводилось еще 16 Гр (перерыв между двумя этапами облучения составил 66 дней и 52 дня соответственно). Оба пациента, получавшие лечение в два этапа после завершения первого, были обсуждены на консилиумах и в связи с нерезектабельностью опухоли было решено провести второй этап облучения на область малого таза до СОД 70 Гр.

В табл. 2 демонстрируется профиль токсичности у пациентов в сравниваемых группах. Токсичность 4-й степени зарегистрирована только в исследуемой группе у 1 пациента (пациент поступил в отделение с гипертермией на фоне ректовезикального свища, которая сохранялась на протяжении всего лечения). В исследуемой группе у 2 пациентов (9,5 %) зарегистрирована токсичность 3-й степени: у одного – диарея 3-й степени (что вызвало необходимость перерыва в лечении на 2 дня), еще у одного пациента зарегистрирован проктит 3-й степени, по поводу чего курс ХЛТ был завершен на СОД 36 Гр вместо запланированных 40 Гр. В группе сравнения токсичность 3-й степени регистрировалась у 3 пациентов (14,3 %) и проявлялась диареей 3-й степени ($n = 2$) и нейтропенией 3-й степени соответственно. На фоне ХЛТ в исследуемой группе у четырех пациентов применялась сопроводительная антибактериальная терапия: на протяжении 14 дней у одного пациента и на протяжении всего курса лечения у трех пациентов. Статистически достоверных различий по степени токсичности перенесенного лечения не зафиксировано.

После проведенного химиолучевого лечения в исследуемой группе пациентов трем больным не было

Таблица 2

Токсичность лечения

Характеристика	Исследуемая группа		Группа сравнения		p
	n	%	n	%	
Максимальная регистрируемая токсичность					
4	1	4,7	0	0	0,267
3	2	9,5	3	14,3	
2	6	28,6	3	14,3	
1	6	28,6	3	14,3	
0	6	28,6	12	57,1	
Гематологическая токсичность					
3	1	4,7	1	4,7	0,795
2	1	4,7	0	0	
1	1	4,7	1	4,7	
0	18	85,7	19	90,4	
Рвота					
3	0	0	0	0	0,368
2	1	4,7	0	0	
1	0	0	1	4,7	
0	20	95,2	14	95,2	
Диарея					
3	1	4,7	3	14,2	0,883
2	2	9,5	3	14,2	
1	1	4,7	1	4,7	
0	17	81	14	66,6	
Лихорадка					
4	1	4,7	0	0	0,35
3	0	0	0	0	
2	0	0	0	0	
1	1	4,7	0	0	
0	19	90,4	0	0	

проведено хирургическое лечение: 2 пациентам – в связи с наличием выраженных сопутствующих заболеваний, одному пациенту по причине нерезектабельности опухоли (врастание в костные структуры таза). Тем не менее, у пациентов, которым не было выполнено хирургическое вмешательство, отмечена частичная регрессия (более 30 %) опухоли после ХЛТ, у 1 из них – стойкий выраженный симптоматический эффект (уменьшение болевого синдрома). Пробная лапаротомия в исследуемой группе выполнена у одного пациента.

В табл. 3 отражены типы вмешательств после химиолучевого лечения, послеоперационные осложнения и имеющиеся данные гистологических исследований. Количество операций в объеме R_0 в процентном соотношении высчитывалось из числа пациентов, ХЛТ которым проводилась не с паллиативной целью.

В исследуемой группе после химиолучевого лечения 3 пациентам выполнены брюшно-промежностные экстирпации прямой кишки (БПЭ), 2 пациентам – БПЭ с резекцией влагалища, 3 пациентам – БПЭ с экстирпацией матки и придатков, резекция влагалища, 3 пациентам – брюшно-анальная резекция прямой кишки (БАР), 1 пациентке – БАР с

Таблица 3

Хирургическое лечение и патоморфоз

Характеристика	Исследуемая группа		Группа сравнения		p
	n	%	n	%	
Хирургическое лечение					
Выполнено в объеме R ₀	16	76,1	18	100	0,179
Выполнено в объеме R ₁	1	4,7	0	0	
Не планировалось	3	14,2	3	14,2	
Пробная лапаротомия	1	4,7	0	0	
Степень патоморфоза					
4	3	17,6	1	5,2	0,17
3	4	23,5	8	44,4	
2	2	11,7	4	21	
1	4	23,5	5	26,3	
0	4	23,5	0	0	
Нет данных	4		3		
Хирургические осложнения					
Не отмечались	15	83,3	14	77,7	0,293
Grade I	0	0	2	11,1	
Grade II	2	11,1	0	0	
Grade IIIa	0	0	1	5,5	
Grade IIIb	1	5,5	1	5,5	

экстирпацией матки с придатками и резекцией влагалища. Двум пациентам выполнена чрезбрюшная резекция прямой кишки (ЧБР), 1 пациенту – ЧБР с резекцией илеоцекального угла и удаления придатков матки. Одному пациенту выполнена пробная лапаротомия и еще двум пациентам с первичным заболеванием хирургическое лечение не выполнено. У пациентов с рецидивными опухолями в малом тазу выполнены вмешательства в объеме: 1 пациенту – тотальная экзентерация малого таза, 1 пациенту – тотальная экзентерация малого таза с левосторонней гемиколэктомией и одному пациенту в связи с распространением опухолевого процесса хирургическое лечение не выполнялось.

В группе сравнения после химиолучевого лечения выполнялись хирургические вмешательства в следующих объемах: 6 пациентам – БПЭ, 1 пациентке – БПЭ с резекцией влагалища, 1 пациенту – БПЭ с уретеронеоцистостомией, четырем пациентам – БАР, 4 пациенткам – БАР с резекцией влагалища, еще одному пациенту выполнена БАР с резекцией мочевого пузыря. Одному пациенту выполнена операция Гартмана, еще одному – операция Гартмана с экстирпацией матки. Трем пациентам в группе сравнения операции не выполнялись. В послеоперационном периоде в исследуемой группе осложнения наблюдались у трех пациентов (16,6 %): у одной пациентки развился наружный тонкокишечный свищ (осложнение купировано консервативно), у одного пациента после экзентерации малого таза с одновременной левосторонней гемиколэктомией последовательно проявлялись острая почечная недостаточность, па-

рез кишечника (осложнения также купированы консервативно). Еще у одного пациента, которому была выполнена тотальная экзентерация малого таза, развилась тонкокишечная спаечная непроходимость, потребовавшая экстренного хирургического вмешательства и выполнения адгезиолизиса. В группе сравнения послеоперационные осложнения наблюдались у 4 пациентов (22,1 %): у одного из них несостоятельность анастомоза с формированием ректовагинального свища (по поводу чего выполнена колостомия), у одного пациента развился пузырно-промежностный свищ (сформирована эпицистостома), у одной пациентки выявлено нагноение промежностной раны и еще у одного пациента отмечалась атония мочевого пузыря. Статистически достоверных различий по послеоперационным осложнениям между группами не отмечено.

Все пациенты в исследуемой группе были живы при контрольном осмотре через 6 месяцев после завершения лечения, у пациентов, оперированных в объеме R₀ не было признаков продолженного роста опухоли. 4 пациента (19 %) были потеряны для наблюдения. Значительная доля пациентов – 7 (33,3 %) проходили лечение в 2015 г., что отражает расширение показаний для комбинированного лечения таких пациентов в клинике, отдаленные результаты пока недоступны. Остальные 10 пациентов наблюдались в течение 11–72 мес., у 3 из них отмечено прогрессирование заболевания: метастазы у 2 пациентов, метастазы и рецидив опухоли у 1 пациента.

Как показывают результаты сравнения двух групп пациентов, неoadъювантная ХЛТ больных осложненным местнораспространенным раком прямой кишки имеет сопоставимый профиль токсичности с неосложненными случаями лечения распространенного рака той же локализации. Только одному пациенту в исследуемой группе по поводу проктита 3-й степени был незапланированно завершён курс ХЛТ, однако ему впоследствии было выполнено хирургическое вмешательство в объеме R₀.

Послеоперационные осложнения наблюдались у трех пациентов (16,6 %) в исследуемой группе (одному из них выполнено экстренное хирургическое вмешательство) и у четырех из 18 (22,1 %) – в контрольной группе (одному пациенту также выполнено срочное хирургическое вмешательство), что также указывает на то, что ХЛТ у осложненных пациентов не приводит к увеличению количества осложнений относительно контрольной группы.

К схожим выводам приходят Vestermark et al. [2] при изучении результатов комбинированного лечения больных первично-неоперабельным раком прямой кишки: исследователи отмечают, что токсичность 3-й степени на фоне лечения отмечалась у 6 из

18 (33 %) пациентов (9,5 % в нашем исследовании), 15 из 16 больным удалось провести хирургический этап лечения (17 из 18 в нашем исследовании), также из 16 исследованных пациентов у 5 (33 %) отмечался полный морфологический ответ на лечение (3 (17,6 %) в нашем исследовании).

Sato et al. в ретроспективном исследовании 13 пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки также высоко оценивают роль ХЛТ: 9 из 13 пациентам в исследуемой группе выполнено хирургическое вмешательство, полный или частичный морфологический ответ на лечение наблюдался у 7 пациентов [3].

В исследовании Pfeiffer [4] также изучались токсичность и целесообразность ХЛТ у пациентов с первично-неоперабельным местно-распространенным раком прямой кишки, но без осложненного течения заболевания. Токсичность 3 степени отмечалась у 1 (7 %) из 18 пациентов. Хирургическое лечение удалось выполнить 14 пациентам (78 %) (80,9 % пациентам в нашем исследовании также выполнено хирургическое лечение), из них в объеме R_0 – 11 пациентам, в объеме R_1 – 3 (16 пациентов из 21 в нашем исследовании оперированы в объеме R_0). Полный морфологический ответ исследователи отмечали у 11,1 % пациентов, в нашем исследовании – у 14,3 % пациентов.

Схожее исследование было проведено Kennecke et al. [5]: 42 пациентам с местнораспространенным раком прямой кишки выполнялась предоперационная ХЛТ с капецитабином, оксалиплатином и бевацизумабом. Высокий профиль токсичности (3–4-й степени) наблюдался у 24 % пациентов, послеоперационные осложнения Grade IIIb – у 11 % пациентов (5,5 % в нашем исследовании), полный морфологический ответ на лечение наблюдался у 18,4 % пациентов (17,6 % в нашем исследовании). Стоит отметить, что несмотря на заведомо более тяжелое состояние пациентов перед началом лечения в нашем исследовании мы получили сопоставимый и иногда более низкий профиль токсичности, равно как и сопоставимую частоту полных морфологических ответов на лечение.

Также удалось найти несколько публикаций о лечении осложненного местнораспространенного рака прямой кишки. Так, Zhan et al. [6] в 2012 г. в своей публикации утверждают, что имеют первый и единственный в мире опыт лечения больного местнораспространенным раком прямой кишки с ректовезикальным свищом с применением предоперационной ХЛТ. На фоне химиотерапии по схеме XELOX пациенту было выполнена дистанционная лучевая терапия СОД 50,6 Гр, после чего больной был оперирован в объеме экзисцерации малого таза. Авторы заявляют,

что по данным гистологического исследования был достигнут полный клинический ответ на лечение.

В работе Kitahara et al. [7] представлено наблюдение трех больных раком прямой кишки с инвазией кожи промежности, у 1 из них – с формированием наружного кишечного свища. В связи с неоперабельностью опухолей во всех трех случаях, пациентам были проведены пролонгированные курсы ХЛТ. По данным авторов, после хирургического лечения ни у одного из пациентов не наблюдалось полного морфологического ответа на лечение, однако во всех случаях было выполнено хирургическое лечение в объеме R_0 .

Подобные случаи были описаны в единичных наблюдениях еще у нескольких авторов. Так, Murata et al. [8] описывали пациента с опухолевым парапроктитом на фоне рака прямой кишки. У пациента также был сопутствующий туберкулез лёгких. После вскрытия парапроктита и проведения лечения по поводу туберкулеза пациенту была выполнена чрезбрюшная резекция прямой кишки без неоадьювантного лечения, однако через 6 мес. после лечения в зоне свища (после парапроктита) был отмечен местный рецидив заболевания. Пациенту было проведено 3 курса полихимиотерапии препаратами S-1, оксалиплатином и бевацизумабом с последующим местным иссечением рецидива. По данным авторов, через 6 мес. после описанного лечения у пациента не наблюдалось признаков возврата заболевания.

Nushijima et al. [9] описывают клинический случай 47-летнего пациента, поступившего в клинику с парапроктитом; через 10 мес. после вскрытия и дренирования абсцесса по данным МРТ у больного снова выявлен свищевой ход, после его иссечения гистологически выявлены клетки аденокарциномы в удаленном препарате. По данным исследования у пациента не были отмечены увеличенные и подозрительные на метастатические лимфатические узлы, по этой причине авторы не стали проводить неоадьювантное лечение, выполнена БПЭ, однако через 8 мес. после лечения отмечено прогрессирование процесса в виде метастаза в паховый лимфатический узел. После проведенной дистанционной лучевой терапии через 11 мес. отмечено отдаленное метастазирование заболевания, пациент скончался через 21 мес. после лечения.

Более успешные результаты лечения больных осложненным формированием наружного кишечного свища местнораспространенным раком прямой кишки описаны Benjelloun et al. [10]: обоим пациентам на предоперационном этапе после вскрытия парапроктита выполнена ХЛТ: СОД 45 Гр на фоне приема капецитабина, также обоим пациентам выполнено хирургическое лечение в объеме чрезбрюшной резек-

ции прямой кишки. Авторы заявляют о полном морфологическом ответе в обоих случаях.

Говоря о преимуществах выполненного исследования, нельзя не отметить тот факт, что при поиске публикаций нами не было найдено ни одной научной работы с таким большим количеством больных осложненным местнораспространенным раком прямой кишки, которым проводилось химиолучевое лечение. При этом была подобрана максимально сопоставимая контрольная группа. Недостатком работы можно считать ее ретроспективный дизайн и небольшое число пациентов, однако редкость подобных наблюдений не позволяет применить оптимальный дизайн.

Таким образом, учитывая сопоставимый профиль токсичности у пациентов с осложненным местнораспространенным раком прямой кишки в сравнении с пациентами неосложненного течения заболевания, а также опубликованные другими исследователями сопоставимые данные о токсичности лечения с пациентами, получавшими ХЛТ неосложненного местнораспространенного рака прямой кишки подобное лечение является переносимым и выполнимым. Однако началу лечения должны предшествовать симптоматические процедуры, направленные на уменьшение или ликвидацию симптомов осложненной опухоли (колостомия, эпицистостомия, вскрытие абсцесса и т.д.), иначе проведение ХЛТ будет невозможным. Стоит отметить, что количество послеоперационных осложнений после ХЛТ в нашем исследовании также сравнимо с данными литературы, равно как и количество полных клинических ответов на лечение.

Выводы

1. Химиолучевая терапия осложненного местнораспространенного рака не должна быть игнорируемой врачами-онкологами.

2. Правильное сопроводительное лечение позволяет исключить развитие осложнений и тем самым провести лечение в полном объеме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Glimelius B., Tiret E., Cervantes A. et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,

treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24 Suppl 6. P. 81–88.

2. Vestermark L.W., Jensen H.A., Pfeiffer P. High-dose radiotherapy (60 Gy) with oral UFT/folinic acid and escalating doses of oxaliplatin in patients with non-resectable locally advanced rectal cancer (LARC): a phase I trial // *Acta Oncol.* 2012. Vol. 51. № 3. P. 311–317.
3. Sato H., Koide Y., Shiota M. et al. Outcomes of preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer with invasion to the adjacent organs // *Gan To Kagaku Ryoho.* 2013. Vol. 40. № 12. P. 1968–1970.
4. Pfeiffer P. High-dose radiotherapy and concurrent UFT plus l-leucovorin in locally advanced rectal cancer: a phase I trial // *Acta Oncol.* 2005. Vol. 44. № 3. P. 224–229.
5. Kennecke H., Berry S., Wong R. et al. Pre-operative bevacizumab, capecitabine, oxaliplatin and radiation among patients with locally advanced or low rectal cancer: a phase II trial // *Eur. J. Cancer.* 2012. Vol. 48. № 1. P. 37–45.
6. Zhan T., Wang L., Li M. et al. A multidisciplinary clinical treatment of locally advanced rectal cancer complicated with rectovesical fistula: a case report // *J. Med. Case Rep.* 2012. Vol. 6. P. 369–382.
7. Kitahara T., Uemura M., Haraguchi N. et al. Successful treatment of rectal cancer with perineal invasion: Three case reports // *Mol. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 2. № 4. P. 497–500.
8. Murata A., Takatsuka S., Shinkawa H. et al. A case report of metastatic anal fistula cancer treated with neoadjuvant chemotherapy // *Gan To Kagaku Ryoho.* 2014. Vol. 41. № 12. P. 1869–1871.
9. Nushijima Y., Nakano K., Sugimoto K. et al. A case of primary carcinoma associated with anal fistula // *Gan To Kagaku Ryoho.* 2014. Vol. 41. № 12. P. 1872–1874.
10. Benjelloun E.B., Aitalalim S., Chbani L. et al. Rectosigmoid adenocarcinoma revealed by metastatic anal fistula. The visible part of the iceberg: a report of two cases with literature review // *World J. Surg. Oncol.* 2012. Vol. 10. P. 209.

Поступила: 04.08.2016

Принята к публикации: 16.11.2016