

На правах рукописи

Рыбаков Евгений Геннадьевич

**ВЫБОР МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО
РАКА АНАЛЬНОГО КАНАЛА**

14.00.14 Онкология

**14.00.19 Лучевая диагностика и лучевая
терапия**

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва 2001

Работа выполнена в Государственном Научном Центре колопроктологии Министерства Здравоохранения Российской Федерации (директор - академик РАМН профессор Г.И. Воробьев)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук П.В. Царьков
доктор медицинских наук М.И. Нечушкин

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, Бутенко А.В.
профессор, доктор медицинских наук, Ткачев С. И.

Ведущая организация – Медицинский радиологический научный центр РАМН (директор - академик РАМН профессор А.Ф. Цыб)

Защита состоится 3 октября 2001 года в 14:00 на заседании специализированного совета К-084.55.01 при Государственном Научном Центре колопроктологии МЗ РФ по адресу: 123448, г.Москва ул. Салям Адила 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГНЦК МЗ РФ

Автореферат разослан 30 августа 2001г

Ученый секретарь
специализированного ученого совета
кандидат медицинских наук

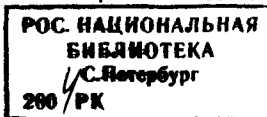
С.В. Нехрикова

До конца 1970-х годов методом выбора при раке анального канала была брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки (БПЭ). Однако, более высокая, по сравнению с железистым раком, радиочувствительность плоскоклеточного рака [Черенков В.Г.] позволила применить консервативные методы лечения – лучевую (ЛТ) и химиолучевую терапию (ХЛТ), вначале как неоадьювантные, а затем и как самостоятельные методы лечения плоскоклеточного рака анального канала [Хрущев М.М., Nigro ND].

В результате исследований Jean Papillon, Norman Nigro, М.М. Хрущева, В.Ж. Cummings было установлено, что наряду с онкологической эффективностью, соизмеримой с хирургическим лечением, новые методы позволяли добиться гораздо более высокого качества жизни больных, что было обусловлено консервативным характером лечения, позволявшим сохранить функцию запирающего аппарата прямой кишки и избежать операции с формированием противоестественного заднего прохода.

В конце 80-х годов облучение в СОД 55-65Гр или его комбинация с химиотерапией митомицином С и 5-фторурацилом стали стандартным методом лечения первой линии при раке анального канала. На сегодняшний день, в большинстве клиник мира хирургическое лечение рака анального канала носит вспомогательный характер и используется в основном в случаях отсутствия регрессии опухоли или её рецидива после проведенного облучения [Трапезников Н.Н., Тимофеев Ю.А., Allal A.S., Doci R., Papillon J., Mitchell S., Salmon R.J., Schlienger M., Touboul E., Tanum G.].

Вместе с тем ряд вопросов, касающихся подходов к



лечению плоскоклеточного рака анального канала, ещё не нашли своего решения.

Прежде всего, это эффективность ЛТ и ХЛТ при раке анального канала в стадии Т3 - 4. По мнению ряда онкологов [Mitchell S., Papillon J.], методом выбора при местнораспространенном раке анального канала должна быть ЛТ или ХЛТ и выполнение операции после проведенного облучения не ведет к улучшению отдаленных и непосредственных результатов. Противоположная точка зрения состоит в том, что облучение в при раке в стадии Т3-4 должно в обязательном порядке дополняться операцией, несмотря на степень регрессии опухоли [Lombard-Platet R., Longo W.E., Touboul E].

Частота радиорезистентных новообразований анального канала колеблется от 10 до 30%. В связи с этим, выбор конечного метода лечения этих новообразований, равно как и определение прогноза чувствительности опухоли к облучению чрезвычайно актуально. В большинстве исследований основным прогностическим фактором в отношении ЛТ называется стадия первичной опухоли (Т) [Tapin G, Touboul E]. Однако, сведения о значимости других факторов (глубина инвазии опухоли, наличие метастазов, степень дифференцировки опухоли, пол и возраст больных и т.д.) противоречивы и недостаточны.

По-прежнему не ясна роль химиотерапии при облучении рака анального канала. Было показано, что применение облучения в сочетании с химиотерапией позволяет снизить число местных рецидивов по сравнению с только облучением [Bartelink H., UKCCCR], однако, преимущества в 5-летней выживаемости получено не было.

Перечисленные обстоятельства объясняют неослабевающий интерес к этому заболеванию и продолжающийся поиск оптимальных схем лечения рака анального канала.

Цель и задачи исследования

Целью настоящего исследования было улучшение отдаленных результатов лечения и качества жизни больных плоскоклеточным раком анального канала.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Изучить непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения рака анального канала;
2. Изучить непосредственные и отдаленные результаты облучения в качестве самостоятельного метода лечения и определить место хирургического лечения при плоскоклеточном раке анального канала
3. Провести сравнительный анализ эффективности облучения со схемой химиолучевой терапии и облучением в режиме мультифракционирования;
4. Оценить значимость различных факторов: размера опухоли, стадии T, глубины инвазии, гистологической формы, состояния регионарных лимфатических узлов в прогнозе ответа опухоли на облучение;
5. Разработать показания к выбору оптимального метода лечения рака анального канала в зависимости от стадии заболевания;
6. Изучить возможности эндоректального УЗИ при определении распространенности рака анального канала.

Научная новизна:

В процессе исследования была произведена оценка

влияния различных факторов на ответ опухоли на облучение, что впервые позволило выявить 3 значимых прогностических критерия: глубина инвазии, размер и гистологическая форма опухоли.

Комплексная оценка прогностических критериев показала, что наиболее значимым среди них является глубина инвазии опухоли. Это послужило основанием к разработке новой классификации рака анального канала, в которой впервые в качестве основного критерия используется глубина инвазии опухоли, а не её размеры, как в существующей в настоящее время классификации TNM.

Впервые, для лечения рака анального канала был применен режим суточного дробления дозы на фоне синхронизации 5-фторурацилом. Произведено сравнение эффективности данного режима со стандартной схемой облучения.

Разработаны показания к выбору вида лечения (ЛТ/ХЛТ или ЛТ/ХЛТ + операция), доказана ведущая роль хирургического метода лечения в случаях резидуальных и рецидивных опухолей анального канала.

Практическая ценность

У 69% больных начальными формами плоскоклеточного рака в стадии T1-T2 в результате проведения ЛТ в СОД=55-65Гр была достигнута полная регрессия новообразования, что позволило избежать хирургического вмешательства и сохранить запирающий аппарат прямой кишки. При этом 5-летняя выживаемость больных после проведенного облучения составила 78%.

Несмотря на то, что полная регрессия рака анального канала в стадии T3 при ЛТ в СОД=55-65Гр была достигнута лишь

16,7% наблюдений, применение облучения с последующей брюшно-промежностной экстирпацией прямой кишки позволило улучшить отдаленные результаты лечения распространенных форм заболевания по сравнению с чисто хирургическим (5-летняя выживаемость 67,1% и 40,7% соответственно).

На основании проведенного исследования были установлены прогностические критерии эффективности лучевой и химиолучевой терапии. Комплексная оценка размеров, глубины инвазии и гистологической формы опухоли позволяет выявить группу новообразований с низкой чувствительностью к облучению, что дает основания планировать лечение больных с подобными новообразованиями как комплексное (ЛТ/ХЛТ + операция).

Внедрение в практику

Основные положения диссертации используются в практической деятельности государственного Научного Центра колопроктологии МЗ РФ, кафедры радиологии РМАПО, отделения радиохирургии РОНЦ РАМН.

Апробация работы

Основные положения и материалы диссертации доложены на научных конференциях ГНЦ колопроктологии МЗ РФ (октябрь 1996, декабрь 1998, май 1999), на конференции «Диагностика и лечение рака колоректальной локализации» в г. Набережные Челны в 1998 году, на международных симпозиумах: 5-м Центральноевропейском конгрессе колопроктологов в Брно, Чехия 1999г., 7-м Азиатском конгрессе колопроктологов в Пекине, Китай 1999г., Международном конгрессе колопроктологов в Сан-Винсенте, Италия 2000г., на 8 конгрессе Европейского общества колопроктологов в Праге, Чехия 2001г.

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого Совета Государственного Научного Центра колопроктологии МЗ РФ 1 ноября 2000г. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, отражающих основные положения диссертации.

Положения выносимые на защиту

1. ЛТ в СОД 55-65Гр целесообразна как первый этап лечения при плоскоклеточном раке анального канала, так как позволяет добиться полной регрессии новообразования у 57,4% пациентов.
2. Для рака анального канала в стадии T1-T2 облучение по радикальной программе или его сочетание с химиотерапией является конечным этапом лечения у большинства больных, при этом 5-летняя выживаемость достигает 78%.
3. В случае неполной регрессии рака анального канала или рецидива опухоли после ЛТ показано выполнение брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки.
4. Факторами влияющими на чувствительность плоскоклеточного рака анального канала к ЛТ являются инвазия опухоли, стадия T и гистологическая форма, их комплексная оценка позволяет выделить группу больных с плохим прогнозом облучения

Структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 120 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 23 отечественных и 72 иностранных источников. Текст иллюстрирован 27 таблицами, 19 рисунками и 7 схемами.

Содержание работы

Исследование основано на анализе результатов лечения 85

больных плоскоклеточным раком анального канала. Из них 31 пациент получил по поводу данного заболевания хирургическое лечение в ГНЦ колопроктологии МЗ РФ за период с 1975 по 1989 г. (ретроспективное исследование), а 54 пациента получили облучение по радикальной программе в СОД=55-65Гр на базе кафедры радиологии РМАПО и отделения радиохирургии РОНЦ РАМН за период с 1996 по 2001г (проспективное исследование).

Ретроспективное исследование

Группу хирургического лечения составил 31 пациент. Критерием включения при отборе больных был морфологически верифицированный плоскоклеточный рак (или его гистологические варианты базалоидный и клоакогенный) с локализацией в анальном канале. Из исследования были исключены: пациенты с отдаленными метастазами рака анального канала по данным интраоперационной ревизии и дооперационного обследования.

Женщин в группе было в 5 раз больше чем мужчин - 25(80,6%). Почти половину больных (48,4%) составляли лица в возрасте от 50 до 59 лет (таб. 6). Средний возраст составил $57,9 \pm 8,9$ лет. Самому молодому пациенту было 40 лет, самой пожилой пациентке 75. Стадия первичной опухоли T, определенная согласно классификации TNM (5-я редакция 1997 г), была следующей: T2 – 11(35,5%), T3 – 14(45,2%), T4 – 6(19,3%).

Метастазы в регионарные лимфатические узлы были выявлены в 45,2% наблюдений. В 64,5% удаленных препаратов опухоль была представлена плоскоклеточным ороговевающим раком, 35,5% составили неороговевающие формы плоскоклеточного рака.

Всем больным была выполнена брюшно-промежностная

экстирпация прямой кишки, которая в 7 наблюдениях была комбинированной, сопровождаясь в 6 случаях резекцией задней стенки влагалища, и в одном - плоскостной резекцией предстательной железы. У 3 больных БПЭ была дополнена различными видами лимфаденэктомий. Одна операция была комбинированной и расширенной. Интраоперационных осложнений в группе хирургического лечения не было. Среднее время операции составило 120 ± 75 мин при средней кровопотере 452 ± 192 мл.

В послеоперационном периоде умерло 2(6,5%) больных. Осложнения в послеоперационном периоде возникли у 29% больных. Все осложнения имели гнойно-воспалительный характер и были купированы консервативными мероприятиями.

5-летняя выживаемость после хирургического лечения составила – 40,7%. Анализ влияния распространенности первичной опухоли и наличия метастазов в регионарные лимфоузлы показал, что оба эти фактора оказывали выраженное влияние на выживаемость. Так, если при стадии T2 5-летняя выживаемость составила 70,0%, то при стадии T3 - T4 она не превышала 23,5%, различия статистически достоверны ($p=0,009$). 5-летняя выживаемость при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах (N1-3) не превышала 23,1%, а при их отсутствии составляла 57,1%. Различия также носили статистически достоверный характер ($p=0,04$).

Перспективное исследование

В группе проспективного исследования основным методом лечения было облучение в СОД=55-65Гр. Результаты были изучены на основе 54 клинических наблюдений. Критерии включения и исключения из исследования были аналогичны группе

больных плоскоклеточным раком анального канала. Из них 31 пациент получил по поводу данного заболевания хирургическое лечение в ГНЦ колопроктологии МЗ РФ за период с 1975 по 1989 г. (ретроспективное исследование), а 54 пациента получили облучение по радикальной программе в СОД=55-65Гр на базе кафедры радиологии РМАПО и отделения радиохирургии РОНЦ РАМН за период с 1996 по 2001г (проспективное исследование).

Ретроспективное исследование

Группу хирургического лечения составил 31 пациент. Критерием включения при отборе больных был морфологически верифицированный плоскоклеточный рак (или его гистологические варианты базалоидный и клоакогенный) с локализацией в анальном канале. Из исследования были исключены: пациенты с отдаленными метастазами рака анального канала по данным интраоперационной ревизии и дооперационного обследования.

Женщин в группе было в 5 раз больше чем мужчин - 25(80,6%). Почти половину больных (48,4%) составляли лица в возрасте от 50 до 59 лет (таб. 6). Средний возраст составил $57,9 \pm 8,9$ лет. Самому молодому пациенту было 40 лет, самой пожилой пациентке 75. Стадия первичной опухоли Т, определенная согласно классификации TNM (5-я редакция 1997 г), была следующей: Т2 – 11(35,5%), Т3 – 14(45,2%), Т4 – 6(19,3%).

Метастазы в регионарные лимфатические узлы были выявлены в 45,2% наблюдений. В 64,5% удаленных препаратов опухоль была представлена плоскоклеточным ороговевающим раком, 35,5% составили неороговевающие формы плоскоклеточного рака.

Всем больным была выполнена брюшно-промежностная

экстирпация прямой кишки, которая в 7 наблюдениях была комбинированной, сопровождаясь в 6 случаях резекцией задней стенки влагалища, и в одном - плоскостной резекцией предстательной железы. У 3 больных БПЭ была дополнена различными видами лимфаденэктомий. Одна операция была комбинированной и расширенной. Интраоперационных осложнений в группе хирургического лечения не было. Среднее время операции составило 120 ± 75 мин при средней кровопотере 452 ± 192 мл.

В послеоперационном периоде умерло 2(6,5%) больных. Осложнения в послеоперационном периоде возникли у 29% больных. Все осложнения имели гнойно-воспалительный характер и были купированы консервативными мероприятиями.

5-летняя выживаемость после хирургического лечения составила – 40,7%. Анализ влияния распространенности первичной опухоли и наличия метастазов в регионарные лимфоузлы показал, что оба эти фактора оказывали выраженное влияние на выживаемость. Так, если при стадии T2 5-летняя выживаемость составила 70,0%, то при стадии T3 - T4 она не превышала 23,5%, различия статистически достоверны ($p=0,009$). 5-летняя выживаемость при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах (N1-3) не превышала 23,1%, а при их отсутствии составляла 57,1%. Различия также носили статистически достоверный характер ($p=0,04$).

Перспективное исследование

В группе проспективного исследования основным методом лечения было облучение в СОД=55-65Гр. Результаты были изучены на основе 54 клинических наблюдений. Критерии включения и исключения из исследования были аналогичны группе

хирургического лечения.

Среди больных преобладали женщины – 47(87,0%) из 54. Средний возраст больных составил $57,6 \pm 11,7$ лет, самому молодому пациенту было 33 года, самой пожилой больной – 77 лет. Таким образом возрастно-половой состав в группе ретроспективного и проспективного исследования достоверно не различался.

Среди новообразований преобладали опухоли в стадии T1 – 9 (16,7%) и T2 – 33(61,1%) . Образования более 5 см в Д (T3) или прорастающие в заднюю стенку влагалища (T4) были выявлены соответственно в 7(13,0%) и 5(9,2%) наблюдениях.

При цитологическом исследовании пунктата паховых лимфатических узлов у 5 из 54 больных были выявлены метастазы рака анального канала: у 4 - с одной стороны (N2) и у одной пациентки с обеих сторон (N3).

Помимо оценки размеров опухоли, была изучена глубина инвазии новообразований в структуры анального канала. Наиболее информативным методом инструментальной диагностики при оценке инвазии опухоли была эндоректальная ультрасонография.

Учитывая отсутствие общепринятой, стандартизированной ультразвуковой классификации рака анального канала uTNM, нами была разработана собственная УЗ классификацией, в основу которой, в отличие от существующей TNM–классификации, положены не размеры опухоли, а глубина её инвазии.

ЭРУЗ классификация рака анального канала

uT1	Опухоль ограничена анальным эпителием и субэпителиальным слоем;
uT2	Опухоль прорастает во внутренний сфинктер анального канала или в мышечный слой прямой кишки в случаях проксимального роста рака анального канала;
uT3	Опухоль прорастает в наружный сфинктер или прорастает всю стенку прямой кишки в случаях проксимального роста рака анального канала;
uT4	Опухоль прорастает в соседние органы (вагину, предстательную железу) или прорастает мышцу поднимающую задний проход или выходит в параректальную клетчатку в случаях проксимального роста рака анального канала

Применение ЭРУЗИ и разработанной классификации позволило установить, что ни в одном наблюдении рака в стадии T1-2 не было выявлено опухолей ограниченных эпителиально-субэпителиальным слоем. Все образования были инвазивными, и две трети из них (66,6%) прорастали в наружный анальный сфинктер, инфильтрировали заднюю стенку влагалища или выходили за пределы стенки прямой кишки.

Полное совпадение клинической и ультразвуковой стадии рака анального канала было выявлено лишь для опухолей в стадии T3-T4 (соответствовали uT3-uT4). При клинической стадии T1 не было ни одного совпадения с ультразвуковой стадией, а клиническая стадия T2, совпадала с ультразвуковой uT2 лишь в трети наблюдений.

Значение выявленных различий состояло в том, что определение глубины инвазии позволило сделать группу опухолей T2, объединяющей в себя новообразования размерами от 2 до 5см,

неоднородной и выделить из неё опухоли с незначительной или выраженной инвазией в окружающие ткани.

Ещё одним достоинством ЭРУЗИ была возможность оценки состояния лимфатического аппарата прямой кишки. В отличие от данных пальцевого исследования прямой кишки у 11 пациентов при ЭРУЗИ были выявлены увеличенные лимфатические узлы в параректальной клетчатке.

Как и в группе ретроспективного исследования, наиболее часто опухоли были представлены плоскоклеточным ороговевающим раком (68,5%).

Проведение облучения позволило достичь полной регрессии первичной опухоли у 31 (57,4%) из 54 пациентов. 5-летняя актуариальная выживаемость для этих больных составила 78%. При этом, если для стадии T1 она составила 100%, то при новообразованиях анального канала в стадии T2-T3 - 73,3%.

Сравнение 5-летней выживаемости после хирургического лечения рака анального канала в стадии T2 (70,0%) с 5-летней выживаемостью после ЛТ рака анального канала в той же стадии (73,3%) показало, что онкологическая эффективность облучения в случаях полной регрессии опухоли аналогична БПЭ, однако, качество жизни больных с сохраненным задним проходом было несопоставимо выше, чем после формирования постоянной колостомы.

В процессе динамического наблюдения у 3 (9,7%) из 31 больных в сроки 15, 23 и 38 месяцев после окончания лучевой терапии были диагностированы местные рецидивы заболевания и у одной пациентки метастазы в паховые лимфатические узлы с одной стороны. Больным с местными рецидивами была выполнена

брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, а больной с метастазами в паховые лимфатические узлы – операция Дюкена. В настоящий момент эти больные живы без признаков возврата заболевания.

Проведение ЛТ не позволило добиться полной регрессии первичной опухоли у 23 (42,6%) пациентов. 16 из 23 пациентов были прооперированы по поводу резидуального рака анального канала в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки в сроки от 8 до 40 недель от момента окончания лучевой терапии.

Хирургическое вмешательство по поводу рака анального канала после ЛТ СОД=55-65Гр не было сопряжено с какими-либо техническими трудностями. Интраоперационных осложнений не было. Среднее время операции составило 154 ± 115 мин при средней кровопотере 545 ± 174 мл. Достоверных различий с ретроспективной группой хирургического лечения не было. Периоперационной летальности также не было. Единственным осложнением послеоперационного периода было вялое заживление промежностной раны. Это осложнение возникло у 7 (43,7%) из 16 больных.

Анализ отдаленных результатов хирургического лечения резидуального рака анального канала показал, что 5-летняя актуариальная выживаемость данной группы пациентов составляет 67,1%, что было достоверно выше, чем в группе чисто хирургического лечения – 40,7%. Это свидетельствовало в пользу того, что облучение в СОД - 55-65Гр должно быть обязательным компонентом в лечении рака анального канала, так как даже в случае отсутствия полной регрессии первичной опухоли

проведение ЛТ позволяет улучшить отдаленные результаты.

С целью изучения возможности усиление эффективности облучения в ходе исследования были использованы 3 схемы облучения и химиотерапии:

В схеме R (n=19) ЛТ проводилась в режиме традиционного фракционирования расщепленным курсом. На первом этапе облучение проводилась с 4 статических полей 9-10x20см – 2 передних и 2 задних поля под углом 40-45°. В зону облучения включали анальный канал, параректальную клетчатку, область паховых и подвздошных лимфатических узлов. Ритм облучения - 5 фракций в неделю, разовая очаговая доза (РОД) 2Гр. Продолжительность 1 этапа составляла 4 недели, за которые пациент получал облучение в СОД=40-44Гр. После двухнедельного перерыва проводился второй этап ЛТ – локальное облучение опухоли анального канала с одного промежностного поля 8x10см РОД=2Гр, суммарно СОД составляла 65-65Гр или внутриволостное облучение на шланговых аппаратах в режиме РОД=3Гр 3 раза в неделю до СОД=55-65Гр по изозффекту.

В схеме FUMIR (n=18) облучению предшествовал курс химиотерапии: В 1-ый день внутривенно струйно вводился митомицин С в дозе 10мг/м² в разведении с физиологическим раствором (20мл). Со 2 по 5 день вводился 5 - фторурацил в разовой дозе 600 мг/м² в виде 2-х часовой внутривенной капельной инфузии на 200мл физиологического раствора. Облучение проводилось аналогично схеме R.

В схеме FUR (n=17) был использован режим дробления суточной дозы на фоне синхронизации 5-фторурацилом. До облучения внутривенно болюсно вводился 5-фторурацил из

расчета 125мг/м². Через 1 час после введения химиопрепарата больной получал дозу ионизирующего излучения 1,0Гр, затем следовал интервал 4 часа и повторное облучение в дозе 1,5Гр (дневная доза 2,5Гр). Облучение проводилось статическим трехпольным или подвижным методом (сектор 320⁰, размер поля на оси качания 8×12см) в режиме мультифракционирования в виде 2 сеансов. Второй этап облучения проводился на 7-8 неделе до СОД 55-65Гр.

Анализ непосредственных результатов показал, что группы химиолучевой терапии FUMIR и FUR практически не отличались по частоте развития осложнений (66,7% и 64,7% соответственно), в то время как проведение ЛТ в режиме традиционного фракционирования (R) вызывало меньшее число как системных, так и местных осложнений – 52,6%. Тем не менее, полученные различия не были достоверными ($p > 0,05$).

Чаще всего, полная регрессия рака анального наступала при применении облучения в сочетании с митомицином С и 5-фторурацилом (FUMIR) – 61,1% однако различия при сравнении с лучевой терапией (R) - 57,9% и облучением в режиме мультифракционирования на фоне синхронизации 5-фторурацилом (FUR) -52,9% были минимальными и так же не носили достоверного характера.

Анализ отдаленных результатов показал преимущество схемы облучения FUMIR по сравнению облучением R или облучением в режиме мультифракционирования FUR в 3-летней выживаемости - 80,1% по сравнению с облучением 57,7% и 64,1% соответственно. Однако, эти различия имелись лишь в течение первых трех лет, а к 5 годам различия в выживаемости между 3

проведение ЛТ позволяет улучшить отдаленные результаты.

С целью изучения возможности усиление эффективности облучения в ходе исследования были использованы 3 схемы облучения и химиотерапии:

В схеме R (n=19) ЛТ проводилась в режиме традиционного фракционирования расщепленным курсом. На первом этапе облучение проводилась с 4 статических полей 9-10x20см – 2 передних и 2 задних поля под углом 40-45°. В зону облучения включали анальный канал, параректальную клетчатку, область паховых и подвздошных лимфатических узлов. Ритм облучения - 5 фракций в неделю, разовая очаговая доза (РОД) 2Гр. Продолжительность 1 этапа составляла 4 недели, за которые пациент получал облучение в СОД=40-44Гр. После двухнедельного перерыва проводился второй этап ЛТ – локальное облучение опухоли анального канала с одного промежуточного поля 8x10см РОД=2Гр, суммарно СОД составляла 65-65Гр или внутриволостное облучение на шланговых аппаратах в режиме РОД=3Гр 3 раза в неделю до СОД=55-65Гр по изозффекту.

В схеме FUMIR (n=18) облучению предшествовал курс химиотерапии: В 1-ый день внутривенно струйно вводился митомицин С в дозе 10мг/м² в разведении с физиологическим раствором (20мл). Со 2 по 5 день вводился 5 - фторурацил в разовой дозе 600 мг/м² в виде 2-х часовой внутривенной капельной инфузии на 200мл физиологического раствора. Облучение проводилось аналогично схеме R.

В схеме FUR (n=17) был использован режим дробления суточной дозы на фоне синхронизации 5-фторурацилом. До облучения внутривенно болюсно вводился 5-фторурацил из

расчета 125мг/м². Через 1 час после введения химиопрепарата больной получал дозу ионизирующего излучения 1,0Гр, затем следовал интервал 4 часа и повторное облучение в дозе 1,5Гр (дневная доза 2,5Гр). Облучение проводилось статическим трехпольным или подвижным методом (сектор 320⁰, размер поля на оси качания 8×12см) в режиме мультифракционирования в виде 2 сеансов. Второй этап облучения проводился на 7-8 неделе до СОД 55-65Гр.

Анализ непосредственных результатов показал, что группы химиолучевой терапии FUMIR и FUR практически не отличались по частоте развития осложнений (66,7% и 64,7% соответственно), в то время как проведение ЛТ в режиме традиционного фракционирования (R) вызывало меньшее число как системных, так и местных осложнений – 52,6%. Тем не менее, полученные различия не были достоверными ($p > 0,05$).

Чаще всего, полная регрессия рака анального наступала при применении облучения в сочетании с митомицином С и 5-фторурацилом (FUMIR) – 61,1% однако различия при сравнении с лучевой терапией (R) - 57,9% и облучением в режиме мультифракционирования на фоне синхронизации 5-фторурацилом (FUR) -52,9% были минимальными и так же не носили достоверного характера.

Анализ отдаленных результатов показал преимущество схемы облучения FUMIR по сравнению облучением R или облучением в режиме мультифракционирования FUR в 3-летней выживаемости - 80,1% по сравнению с облучением 57,7% и 64,1% соответственно. Однако, эти различия имелись лишь в течение первых трех лет, а к 5 годам различия в выживаемости между 3

схемами отсутствовали.

Несмотря на небольшие различия, выявленные в ходе анализа непосредственный и отдаленных результатов, наиболее эффективной схемой лечения рака анального канала было сочетание облучения и химиотерапии митомизином С и 5-фторурацилом. Однако, её преимущество по сравнению с ЛТ не значительно, а учитывая более высокую частоту токсических осложнений, к назначению данной схемы следует подходить индивидуально.

Для ответа на вопрос каким образом следует планировать лечение рака был проведен многофакторный анализ влияния различных критериев на исход облучения. В результате проведенного исследования было установлено, что при раке в стадии T1-T2 полная регрессия опухоли наступила у 29(69,0%) из 42 пациентов, в то время как при T3-T4 только у 2(16,7%) из 12 больных ($p=0,002$).

В зависимости от глубины инвазии (ультразвуковой стадии первичной опухоли) частота регрессии была следующей: при uT2 полная регрессия первичной опухоли под действием ЛТ была достигнута в 83,3% наблюдений, при uT3 в 66,7% и при uT4 в 22,2%. При этом, как показал статистический анализ, достоверность различий между ультразвуковыми стадиями опухоли (uT) была выше, чем между клиническими стадиями (T) ($p=0,0006$, $\chi^2=14,7$ при 2-х степенях свободы). В особенности важным было определение ультразвуковой стадии при опухолях в стадии T1-T2. Полученные результаты свидетельствовали, что если при T1-2/uT2 лучевая терапия оказалась успешной в 83,3% наблюдений, то при раке в стадии T1-T2 сочетающемся с глубокой инвазией в

окружающие структуры (uT4) полная регрессия опухоли наступила только в 33,3% ($p=0,03$, $\chi^2=7,2$ при 2-х степенях свободы). Таким образом, определение uT стадии при раке анального канала T1-T2 позволяет с большей точностью прогнозировать исход облучения.

Ещё одним фактором, оказывавшим влияние на исход облучения, была гистологическая форма рака анального канала, так у 17 пациентов с неороговевающим плоскоклеточным раком полная регрессия первичной опухоли наступила в 14 наблюдениях, в то время как из 37 наблюдений плоскоклеточного ороговевающего рака ЛТ была успешна лишь в 17 ($p=0,02$).

Таким образом, анализ прогностических факторов свидетельствовал, что для новообразований в стадии T3-T4 эффективность облучения не высока и, как правило, окончательным методом лечения должен быть хирургический. Более того, наличие признаков глубокой инвазии опухоли в окружающие структуры uT3-uT4 по данным ТРУЗИ даже при новообразованиях менее 5см в Д (T1-T2) является плохим прогностическим признаком и данный контингент больных является группой риска неудачи ЛТ, так как полная регрессия опухоли наступает лишь в 30% наблюдений.

Комплексная оценка всех прогностических факторов позволяет применить оптимальную схему лечения больных раком анального канала.

Выводы

1. Применение брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки в качестве самостоятельного метода лечения рака анального канала позволяет достичь 5-летней выживаемости 40,7%. При этом частота осложнений достигает 28%, а

летальность 6,5%.

2. При ЛТ рака анального канала в СОД=55-65Гр полная регрессия опухолей в стадии Т1 и Т2 наступает в 66,7 и 69,7% наблюдений соответственно, при стадии Т3 в 28,6%. При раке анального канала в стадии Т4 не отмечена. 5-летняя выживаемость больных при полной регрессии опухоли составляет 78%. Хирургическое вмешательство, выполненное по поводу резидуальной опухоли после проведенного облучения, позволяет добиться 5-летней выживаемости 67,1% и является методом выбора. Увеличение дозы облучения или проведение дополнительного курса ЛТ при радиорезистентных опухолях не приводит к регрессии и продолжительность жизни неоперированных больных не превышает 24 месяцев
3. Сочетание ЛТ с химиотерапией митомицином С и 5-фторурацилом (FUMIR) позволяет добиться улучшения 3-летней выживаемости (80,1%) по сравнению с облучением (R) 57,7% или облучением в режиме мультифракционирования (FUR) 64,1%. Отрицательной стороной ХЛТ FUMIR является увеличение частоты системных токсических осложнений.
4. Выбор метода лечения рака анального канала зависит от инвазии опухоли в окружающие структуры, стадии Т и гистологическая формы плоскоклеточного рака, так как эти факторы оказывают выраженное влияние на прогноз результатов облучения.
5. Для рака анального канала в стадии Т1-2 методом выбора является лучевая терапия или её сочетание с химиотерапией. При раке анального в стадии Т3-4 облучение как правило должно дополняться хирургическим вмешательством.

6. Эндоректальная ультрасонография является наиболее информативным методом инструментальной диагностики, позволяющим определять размеры и глубину инвазии опухоли, состояние лимфатического аппарата прямой кишки

Практические рекомендации

1. В качестве первого этапа лечения всем больным плоскоклеточным раком анального канала следует проводить лучевую или химиолучевую терапию, так как в случае полной регрессии опухоли удается избежать хирургического вмешательства, связанного с формированием противоестественного заднего прохода, а в случаях частичной регрессии опухоли улучшить отдаленные результаты хирургического лечения
2. При выборе схемы ЛТ/ХЛТ следует отдавать предпочтение комбинированному лечению: химиотерапии митомицином С и 5-фторурацилом в сочетании с облучением в дозе 40-60Гр, однако, учитывая высокую токсичность данной схемы необходим индивидуальный подход к её назначению
3. Для местнораспространенных форм плоскоклеточного рака анального канала в стадии Т3-4(уТ3-4) проведение только облучения в большинстве наблюдений не достаточно, в связи с чем, программа лечения должна как правило включать в себя хирургическое лечение
4. Брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки следует применять как метод выбора в лечении резидуального рака анального канала или рецидивов рака анального канала после проведенного облучения
5. Для определение прогноза лучевой терапии следует проводить

комплексную оценку таких факторов как клиническая стадия первичной опухоли (Т), инвазия в окружающие структуры (ультразвуковая иТ – стадия) и гистологическая форма плоскоклеточного рака

6. Наиболее информативным инструментальным методом в определении распространенности рака анального канала является эндоректальная ультрасонография. Её применение позволяет уточнить размеры опухоли, определить степень инвазии опухоли в окружающие структуры, оценить состояние параректальных лимфатических узлов.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Одарюк Т.С., Царьков П.В., Нечушкин М.И., Рыбаков Е.Г., Симакина Е.П.
Лечение эпидермального рака анального канала. // Вестник Онкологического Научного Центра им. Н.Н Блохина, 1998 г № 2 с. 44-51
2. Одарюк Т.С., Царьков П.В., Нечушкин М.И., Симакина Е.П., Рыбаков Е.Г.
Непосредственный результаты комбинированного и комплексного лечения плоскоклеточного рака анального канала. // в сб. КОЦ МЗ Республики Татарстан «Труды: Том 3» - Казань, 1998 г с. 103-106
3. Рыбаков Е.Г., Царьков П.В., Нечушкин М.И., Симакина Е.П.
Комплексное лечение плоскоклеточного рака анального канала. // в сб. ГНЦК МЗ РФ «Проблемы колопроктологии» - Москва, 1998 г с. 93-95
4. Царьков П.В., Нечушкин М.И., Симакина Е.П., Рыбаков Е.Г.
Опыт хирургического лечения и двухлетние результаты лучевой и химиолучевой терапии плоскоклеточного рака анального канала. // в сб. «Проблемы клинической онкологии» Москва-Душанбе 1999 г с. 39-41

5. Царьков П.В., Нечушкин М.И., Симакина Е.П., Орлова Л.П., Рыбаков Е.Г
Факторы прогноза регрессии первичной опухоли при лучевой и химиолучевой терапии плоскоклеточного рака анального канала. // в сб. «Новое в онкологии» Воронеж 1999 г с. 77-80
6. Рыбаков Е.Г., Царьков П.В., Нечушкин М.И., Симакина Е.П.
Хирургическое и комбинированное лечение плоскоклеточного рака анального канала. // в сб. «Актуальные проблемы колопроктологии» Иркутск 1999 с.160-162
7. Воробьев Г.И., Одарюк Т.С., Костромина К.Н., Царьков П.В., Еропкин П.В., Симакина Е.П., Нечушкин М.И., Рыбаков Е.Г., Репина А.Г.
Химиолучевая терапия плоскоклеточного рака анального канала.// Российский онкологический журнал 2000 №3 с.12-17
8. Одарюк Т.С., Царьков П.В., Нечушкин М.И., Симакина Е.П., Рыбаков Е.Г
Прогноз лучевой терапии эпидермоидного рака анального канала. // Иероглиф 2001 том 4 №17 с. 564-565
9. Tsarkov P, Odariouk T, Rybakov E, Orlova L, Nechushkin M
The significance of T and uT stege of anal cancer in prognosis of response for irradiation //5th Central European Congress of Coloproctology and Viscerosyntesis, Brno Czech Republic 1999 p. 8
- 10 Rybakov E, Tsarkov P, Odariouk T, Orlova L, Nechushkin M
Anal cancer. Prognosis of multimodality treatment and irradiation // 7th Congress of the Asian Federation of Coloproctology Beijing China p. 73-74
- 11 Vorobiev G, Tsarkov P, Orlova L, Nechushkin M, Rybakov E
Clinical and ultrasound staging as prognostic features for conservative treatment of anal cancer // 6th Biennial International Meeting of Coloproctology, Italy 2000, p. 240
- 12 Odariouk T, Tsarkov P, Rybakov E, Nechushkin M, Orlova L
Prolonged high-dose irradiation for T3-4 anal carcinomas. Is it cure or delay of surgery? // 8th Biennial Congress European council of coloproctology, Prague, Czech Republic 2001

Зак.414 Тираж 100 Отпечатано ИП "Патент"
Бережковская наб., стр. 2

РНБ Русский фонд

2004-4

25625

20 СЕН 2001

