

В.С. Іванкова
І.Ю. Лялька
Г.Н. Шевченко
Т.В. Удатова
В.З. Губська

ДУ «Національний інститут раку» МОЗ України, Київ, Україна

Ключові слова:

плоскоклітинний рак анального каналу, комбіноване лікування, променева терапія, радіомодифікуюча хіміотерапія, біотерапія.

Рак анального каналу — відносно рідкісна форма злоякісних новоутворень травного тракту. Частота захворюваності на рак анального каналу складає 2–5% злоякісних пухлин прямої кишки [13].

У структурі онкологічної захворюваності в Україні рак анального каналу окремо не представлений. За даними Національного канцер-реєстру захворюваність на рак прямої кишки та ануса в 2006 р. складала 18,6 на 100 тис. жителів України. В попередні роки відзначено неухильне зростання захворюваності: в 2001 р. — 16,6 випадку на 100 тис. населення; 2002 — 17,3; 2003 — 18,3; 2004 — 19; 2005 — 19,2. Протягом року після встановлення діагнозу помирає 34% хворих на рак прямої кишки та анального каналу [15].

До 1980 р. єдиним радикальним методом лікування хворих на плоскоклітинний рак анального каналу (ПРАК) була червено-промежинна екстирпація (ЧПЕ) прямої кишки, доповнена у разі необхідності операцією Дюкена (пахова лімфаденектомія). За даними різних авторів 5-річна виживаність пацієнтів після ЧПЕ складає в середньому не більше 50% [3]. З часом були розроблені методи консервативного та комбінованого лікування при ПРАК з використанням різних технологій променевої (ПТ) і хіміопрменевої терапії (ХПТ) [10, 11, 13, 20] і доведена їх ефективність [10, 14, 16, 25]. Відносно висока радіочутливість епідермоїдних карцином анального каналу дає змогу за допомогою іонізуючого випромінювання у комбінації з цитостатичною терапією досягти результатів, що успішно конкурують з результатами хірургічного та комбінованого лікування (табл. 1, 2).

Таблиця 1
Ефективність ПТ (СОД 50–65 Гр) у хворих на ПРАК [3]

Автор	Повна регресія первинної пухлини, %		5-річна виживаність, %
	T1-2	T3-4	
Newman G. et al.	81	65	66
Shlienger M. et al.	72	60	65
Papillon S., Montbarbon F.	93	85	65

Перевагою консервативного лікування є можливість досягти лікувального ефекту зі збереженням функції замикального апарату прямої кишки. Ефективність ХПТ на початкових стадіях ПРАК не

ПЕРСПЕКТИВНІ НАПРЯМКИ УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ПЛОСКОКЛІТИННИЙ РАК АНАЛЬНОГО КАНАЛУ

Резюме. Розроблено оригінальний метод лікування хворих на плоскоклітинний рак анального каналу, який ґрунтується на поєднанні впливу променевої терапії, радіомодифікуючого ефекту протипухлинних хіміопрепаратів (капецитабін і мегафур) та проапоптозичної, антипроліферативної і антиметастатичної дії рекомбінантного інтерферону альфа-2b. У 83% пацієнтів спостерігали повну регресію пухлини, у інших — часткову. При спостереженні від 6 до 24 міс пізніх променевих ускладнень і ознак прогресування захворювання не виявлено.

викликає сумнівів, її розглядають як радикальний спосіб лікування [3, 13, 14].

Таблиця 2

Ефективність ПТ (СОД 50 Гр) у комбінації з флуороурацилом і мітоміцином у хворих на епідермоїдний рак анального каналу [3]

Автор	Повна регресія первинної пухлини, %		5-річна виживаність, %
	T1-2	T3-4	
Tanum G. et al.	93	75	72
Cummings B. et al.	93	80	65
Schneider I.H.F. et al.	95	74	77

Рандомізовані дослідження останніх років [11, 20] продемонстрували перевагу ХПТ у лікуванні поширених карцином анального каналу (табл. 3). Проте проблема пошуку ефективних методів лікування місцево-поширених форм ПРАК залишається актуальною.

Таблиця 3

Ефективність ПТ і ХПТ за даними рандомізованих досліджень

Показники ефективності і токсичності	Порівнювані методи лікування		P
	ПТ	ХПТ ¹	
UKCCR 1987–1994	n = 285	n = 292	
Місцевий рецидив протягом 3 років, %	61,0	39,0	0,0001
Загальна 5-річна виживаність, %	51,0	52,0	
Смертність пов'язана з лікуванням, n (%)	2 (0,7)	7 (2,4)	
EORTC 1987–1994	n = 52	n = 51	
Місцевий рецидив протягом 3 років, %	55,0	35,0	0,02
3 роки без колостомії, %	40,0	71,0	0,002
Загальна 5-річна виживаність, %	54,0	60,0	
RTOG-ECOG 1988–1991	XT ² (n = 145)	XT ³ (n = 146)	
3 роки без колостомії, %	61,0	74,0	0,014
Загальна 4-річна виживаність, %	70,0	77,0	
Токсичність IV–V ст., n (%)	11 (7,5)	26 (17,8)	0,001

¹ПТ + флуороурацил (ФУ) + мітоміцин (МтМ); ²ФУ; ³ФУ + МтМ.

Одним із напрямків розвитку сучасної радіоонкології є розробка комплексних технологій лікування поширених онкологічних захворювань, що поєднують місцеві деструктивні впливи, хіміотерапію та біотерапію. Публікації останніх років свідчать про позитивну роль цитокінів, насамперед інтерферону (ІФ), у комплексному лікуванні низки онкологічних захворювань [7, 8, 27]. Відкриття антиканцерогенної дії ІФ започаткувало дослідження його антинейропластичної та антиметастатичної активності,

а також участі у формуванні протипухлинної резистентності організму [5, 6, 26].

Застосування індукторів апоптозу має на меті подолання резистентності до проапоптотичної дії іонізуючого випромінювання і цитостатичних препаратів на клітини злоякісних утворень та затримку радіаційно індукovanого апоптозу в нормальних тканинах [2, 9, 21]. Прогрес у з'ясуванні молекулярних механізмів апоптотичної загибелі клітин, позитивні результати експериментальних досліджень спрямованої індукції апоптозу відкривають нові терапевтичні можливості модифікації відповіді на променевиї вплив як пухлинних, так і нормальних тканин. Зважаючи на можливу резистентність пухлинних клонів до апоптозу, індукovanого ПТ, сучасні технології променевого лікування місцево поширених солідних пухлин базуються на поєднаному використанні ПТ, цитостатичної терапії та індукторів/регуляторів апоптозу. Одним із можливих механізмів подолання радіорезистентності злоякісних новоутворень є застосування екзогенних індукторів апоптозу та цитостатичних препаратів у радіомодуючих дозах з комплементарними та/або синергічними механізмами дії [22]. Існують повідомлення про підвищення ефективності цитостатичної терапії (ФУ) під впливом ІФ [4, 7, 8]. За даними ряду авторів ІФ сприяє максимальній елімінації пухлинних клонів та зниженню токсичних проявів ПТ і цитостатичних препаратів, підтримуючи клітинний гомеостаз та реалізуючи цитопротекторну функцію по відношенню до неущкоджених пухлинним процесом тканин [18, 23, 24, 28].

Нами розроблено метод консервативної терапії хворих на ПРАК, який ґрунтується на поєднанні антинеопластичного впливу іонізуючого випромінювання, радіомодифікуючого ефекту капецитабіну (Кселода), тегафуру (Фторафур®) та проапоптотичної, антипроліферативної і антиметастатичної дії р-комбінантного ІФ альфа-2b (Лаферон).

Капецитабін та тегафур є цитостатичними препаратами, синтезованими для селективної генерації ФУ у тканинах пухлини. Саме вибірковість цитотоксичної дії цих препаратів є фактором, що надає їм перевагу при оптимізації радіомодифікуючого впливу. На їх користь свідчить також поліпшений профіль безпеки і зручне пероральне введення, що імітує пролонговані інфузії ФУ. Установлено, що тегафур має високу ліпофільність (у 200 разів вищу, ніж ФУ), що забезпечує його швидке проникнення крізь біологічні мембрани, поширення в організмі [1, 12, 19].

Планування консервативного лікування проводили після ретельного комплексного обстеження хворих з метою визначення меж пухлинного процесу, його індивідуальних параметрів, стану критичних органів та наявності/відсутності супутньої патології. Алгоритм обстеження був наступним: з'ясували анамнестичні дані, здійснювали візуальний огляд періанальної ділянки, проводили пальцеве дослідження анального каналу і нижніх відділів прямої кишки (у жінок — обов'язкове ректовагінальне дослідження), обстежували пахвинні лімфатичні вузли. Після завер-

шення клінічного огляду хворим проводили ректороманоскопію з прицільною біопсією та наступним морфологічним вивченням біоптату. В подальшому виконували комплексне УЗД, що включало трансабдомінальне сонографічне обстеження та доплерівське УЗД. Інформація, отримана за допомогою комплексного УЗД, у поєднанні з клінічними та ендоскопічними даними давала змогу визначити основні параметри пухлинного ураження, а саме його розміри та анатомо-морфологічні особливості. За допомогою іригоскопії досліджували стан кишечника. Усім пацієнтам обов'язково проводили рентгенологічне обстеження органів грудної порожнини, електрокардіографію, лабораторні дослідження (клінічні аналізи крові та сечі, біохімічне дослідження крові, коагулограма). При підозрі/наявності супутньої патології та ускладнень основного захворювання проводили відповідні додаткові обстеження. В окремих випадках за показаннями проводили КТ та МРТ.

Для включення в дослідну групу хворих вибирали за наступними критеріями: гістологічно підтверджений ПРАК: вік до 75 років, задовільний загальний стан, відсутність проведеного раніше спеціального лікування.

Допроменеву топометричну підготовку виконували на рентгенівському симуляторі SimViem 3000 (Siemens). Залежно від поширеності патологічного процесу та його індивідуальних топографо-анатомічних параметрів формували індивідуальні поля опромінювання, що включали: анальну ділянку (первинний осередок, анокректальні лімфовузли); параректальну клітковину, клітковину малого таза (параректальні, клубові лімфовузли); пахвинні зони (пахвинні лімфатичні вузли).

Важливим елементом індивідуального планування ПТ є поєднання дозиметричних параметрів вибраних об'ємів опромінювання з клініко-рентгенологічною та сонографічною інформацією щодо поширеності пухлинного процесу, індивідуальна концентрація та орієнтація полів опромінювання.

Променеву терапію здійснювали поетапно на апаратах РОКУС та ТЕРАТРОН з енергією 1,25 Мев. На першому етапі проводили дистанційне опромінювання разовою осередковою дозою (РОД) 2,0 Гр 5 разів на тиждень до сумарної осередкової дози (СОД) 30–36 Гр. Після 2–3-тижневої перерви продовжували ПТ методом дистанційного опромінювання з проміжного поля або методом поєднання дистанційного опромінювання з контактною брахітерапією. Внутрішньопорожнинне опромінювання проводили на установці АГАТ-ВУ, один раз на тиждень (РОД 5 Гр, СОД 10–15–20 Гр). СОД за 2 етапи поєднаної променевої терапії (ППТ) становила 65–70 Гр. Протягом курсу ППТ усі хворі отримували капецитабін у дозі 1000 мг/добу або тегафур 800 мг/добу та ІФ альфа-2b 1 млн од. внутрішньом'язово щоденно (ППТ + капецитабін, тегафур + ІФ альфа-2b). З метою профілактики променевих ректитів хворим вводили у пряму кишку відвари трав та жирові суміші, збагачені ретинол-ацетатом.

У дослідження були включені 12 хворих на місцево-поширений ПРАК II–III ст. (T2–3N0–2M0) віком від 45 до 75 років. У 10 хворих до лікування були скарги на постійні або періодичні болі в ділянці ануса та прямої кишки, які посилювалися після дефекації. 4 хворих на фоні больового синдрому відзначали періодичні кров'янисті виділення до/під час дефекації. 3 хворих відзначали порушення функцій кишечника у вигляді тенезмів.

Токсичність лікування оцінювали за класифікацією RTOG/EORT, 1995. Усі хворі на ПРАК задовільно перенесли ПТ на фоні капецитабіну або тегафуру та ІФ альфа-2b. Прояви загальної токсичності не перевищували I ступеня і не призводили до порушення ритму лікування. Лейкопенія I ступеня констатована у 3 хворих; прояви ентероколіту I ступеня виявлені у 4 хворих. Епідерміти I ступеня відзначені у 9 хворих.

Моніторинг регресії пухлин здійснювали згідно з Рекомендаціями EORTC 1994 р. за сукупністю даних клінічного обстеження, ректороманоскопії та комплексного УЗД. В окремих випадках, за показаннями, проводили КТ та МРТ [17]. Регресію пухлин хворих на ПРАК визначали після I етапу лікування та по завершенню повного курсу ХПТ. Після завершення I етапу лікування в усіх хворих спостерігали виражену регресію пухлини ($\geq 50\%$), тому в подальшому лікування проводили консервативно — II етап ХПТ.

Ефективність курсу ХПТ оцінювали після вщухання явищ променевого ректиту та епідерміту не раніше ніж через 4 тиж по завершенню лікування. Повна регресія пухлини констатована у 10 хворих (83%), часткова — у 2 (17%). При спостереженні від 6 до 24 міс пізніх променевих ускладнень і ознак прогресування захворювання не виявлено.

ВИСНОВКИ

Отримані попередні результати свідчать про ефективність розробленого методу консервативного лікування хворих на ПРАК.

Проявів токсичності лікування, що перевищували б II ступінь, не відзначено.

Розроблений метод ХПТ можуть застосовувати як перший етап комбінованого лікування хворих на місцево-поширений ПРАК.

ЛІТЕРАТУРА

1. Блохина НГ, Гарибджанян БТ, Лидак МЮ, Сыркин АБ. Противоопухолевый препарат Фторафур. АМН СССР. Москва: Медицина, 1981. 136 с.
2. Воробйова ЛІ, Долик СС, Крижанівська АЄ. Хіміотерапія і лаферонотерапія в комплексному лікуванні хворих раком шийки матки T1b стадії. Здоровье женщины 2005; 2: 24–6.
3. Воробьев ГИ, Одарюк ТС, Костроминна КН и др. Химиолучевая терапия плоскоклеточного рака анального канала. Рос онкол журн 2000; 3: 12–7.
4. Воробьева Л, Воронцова А, Лигерда Н. Применение α -2b-интерферона (лаферона) в комбинированном лечении цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассо-

цированных с HPV-инфекцией. Эксперим онкол 2000; 22 (suppl): 999.

5. Воронцова АЛ. Исследование возможной роли ИФН в сопротивляемости клетки процессу злокачественной трансформации. Канцерогенез, методы диагностики и лечения опухолей. Киев, 1971: 37–8.

6. Воронцова АЛ. Роль интерферона в противоопухолевой резистентности. Эксперим онкол 1989; Т 11, 6: 49–54.

7. Воронцова АЛ, Кудрявец ЮИ. Интерферон как важный элемент оптимизации лечения онкологических больных. Онкология 2000; 2 (1–2): 16–20.

8. Воронцова АЛ, Кудрявец ЮИ, Жильчук ВЕ. Интерфероны и их применение в клинической онкологии. Здоровье женщины 2003; 4 (16): 8–12.

9. Досаханов АХ, Батырканова ЧЖ, Абдрахманов ЖН. Возможности модифицированной лучевой терапии в лечении рака шейки матки. Материалы 3-го Рос научн форума «Лучевая диагностика и лучевая терапия в клинике XXI века». Москва, ЦДХ, 17–19 апреля, 2002: 53–4.

10. Кныш ВИ, Тимофеев ЮМ. Злокачественные опухоли анального канала РОНЦ им НН Блохина. Москва, 1997. 304 с.

11. Мельников ОП. Диагностика, клиника и лечение рака анального канала. Практ онкол 2002, 2 (3): 136–43.

12. Орлова РВ. Новые лекарственные средства в лечении колоректального рака. Практ онкол 2002, 3 (4): 273–80.

13. Рыбаков ЕГ. Рак анального канала. Мед газета 2005; 1.

14. Тимофеев ЮМ, Коротков АМ. Органосохраняющее лечение плоскоклеточного рака анального канала. Материалы 4-й Рос онкол конф. Москва, 2000.

15. Федоренко ЗП, Гулак ЛЮ, Горох ЄЛ та ін. Рак в Україні, 2005–2006 рр. Київ, 2007: 25–6.

16. Хрушев ММ, Симакина ЕП, Райфель БА. Лучевая терапия эпидермоидного рака прямой кишки. Мед радіол 1977; 8: 19–25.

17. Шпарик ЯБ, Ковальчук ТБ, Качмар БТ. Довідник онколога. Львів, 2001: 93–7.

18. De Filippi R, Prete S, Giuliani A, et al. Differential effect of recombinant interferon-alpha and 5-fluorouracil against colon cancer cells or against peripheral blood mononuclear cells. Anticancer Res 1994; 14: 1767–74.

19. Dunst J, Reese T, Sutter T, et al. Phase I trial evaluating the concurrent combination of radiotherapy and capecitabine in rectal cancer. J Clin Oncol 2002; 19: 3983–91.

20. Flam M. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy and on salvage chemoradiation in the definitive non surgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of the phrase III randomized intergroup study. J Clin Oncol 1996; 14: 2527–39.

21. Fidler IJ. The Biology of cancer metastasis. Int J Cancer 2002; (Suppl 13): 1.

22. Iacopino F, Ferrandina G, Scambia G, et al. Interferons inhibit EGF-stimulated cell growth and reduce EGF binding in human breast cancer cells. Anticancer Res 1996; 16: 1919–24.

23. Ismail A, Van Groeningen CJ, Hardcastle A, et al. Modulation of fluorouracil cytotoxicity by interferon-alpha and -gamma. Mol Pharmacol 1998; 53: 252–61.

24. Li S, Xia X, Zhang X, Suen J. Regression of tumors by IFN-alpha electroporation gene therapy and analysis of the responsible genes by cDNA array. Gene Ther 2002; 9 (6): 390–7.

25. Papillon J, Montbarbon JF. Epidermoid carcinoma of the anal canal. A series of 276 cases. Dis Colon Rectum 1987; 17: 1141–51.

26. Salerno RA, Whitmire CE, Garcia IM, Huebner RJ. Chemical carcinogenesis in mice inhibited by interferon. Nature New Biol 1972; 239 (88): 31–2.

27. Solorzano CC, Hwang R, Baker CH, et al. Administration of Optimal Biological Dose and Schedule of Interferon alpha

Combined with Gemcitabine Induces Apoptosis in Tumor-associated Endothelial Cells and Reduces Growth of Human Pancreatic Carcinoma Implanted Orthotopically in Nude Mice. *Clin Cancer Res* 2003; **9** (5): 1858–67.

28. **Wadler S, Schwartz EL.** Antineoplastic activity of the combination of interferon and cytotoxic agents against experimental and human malignancies: A review. *Cancer Res* 1990; **50**: 3473–86.

THE PERSPECTIVE WAYS TO IMPROVE THE ANAL CANAL TREATMENT IN PATIENTS WITH SQUAMOUS CELL CARCINOMA

V.S. Ivankova, I.Y. Lyalka, H.N. Shevchenko, T.V. Udatova, V.Z. Gubska

Summary. *The unique treatment approach for patients with squamous cell carcinoma of anal canal was developed. It is based on the combination of*

radiotherapy with modifying effect of anticancer drugs (capecitabine and tegafur), and pro-apoptotic, anti-proliferative and anti-metastatic action of recombinant interferon alfa-2b. Complete tumour regression was observed for 83% of patients. In other cases partial regression was detected. Radiotherapy-induced remote complications and progression of the disease were not detected in 6 to 24 months upon treatment.

Key Words: squamous cell carcinoma of anal canal, combined therapy, radiotherapy, X-ray modifying chemotherapy, biotherapy.

Адреса для листування:

Іванкова В.С.

03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43

ДУ «Національний інститут раку» МОЗ України