

3. Christians F.C., Newcomb T.G., Loeb L.A. // *Prev. Med.* — 1995. — Vol. 24. — P. 329–332.
4. Гофман Дж. Чернобыльская авария: радиационные последствия для настоящего и будущего поколений. — Минск: Вышэйшая шк., 1994. — 574 с.
5. Бурлакова Е.Б., Голощапов А.Н., Горбунов Н.В. и др. // *Радиац. биол. Радиожол.* — 1996. — № 4. — С. 610–631.
6. Стрельцова В.Н., Москалев Ю.И. *Отдаленные последствия радиационного поражения. Бластоогенное действие.* — М.: ВИНТИ, 1985. — Т. 5. — 181 с.
7. Hagmar L., Brogger A., Hansteen I. et al. // *Cancer Res.* — 1994. — Vol. 54. — P. 2919–2922.
8. Streffer C. // *Strahlenther. Onkol.* — 1997. — Vol. 173. — P. 462–468.
9. Дьоміна Е.А., Дружина М.О., Рябченко Н.М. *Індивідуальна радіочутливість людини.* — К.: Логос, 2006. — 126 с.
10. Дьоміна Е.А., Іванкова В.С., Козаренко Т.М. // *Промен. діагност., промен. тер.* — 2005. — № 4. — С. 53–57.
11. Romanenko A.Ye., Nyagu A.I., Loganovsky K.N., Vazyka D.A. // *Internation. J. of Radiat. Med.* — 2000. — Vol. 1, №5. — P. 3–25.
12. Іванкова В.С. *Особенности течения и лечения гинекологического рака в постчернобыльский период // 10 лет после аварии на ЧАЭС / научные труды Укр. НИИ онкол. и радиол.* — К., 1997. — С. 64–65.
13. Іванкова В.С., Деміна Э.А., Гриневич Ю.А. *Клинические и генетические аспекты индивидуальной радиочувствительности онкологических больных // Матер. V съезда онкологов и радиол. СНГ, (Ташкент, 14–16 мая 2008 г.).* — Ташкент, 2008. — С. 46.

В.С. Іванкова, І.Ю. Лялька, Г.М. Шевченко, Н.П. Доценко, В.З. Губська

ДУ «Національний інститут раку», Київ

Консервативна терапія плоскоклітинного раку анального каналу

Conservative therapy for squamous cell anal cancer

Summary. The authors prove the role of Laferone in complex treatment for squamous-cell anal cancer (SCAC). A new method of SCAC treatment combining radiation therapy with radiomodifying effect of Xeloda, Phthorafurum and proapoptic, antiproliferative and antimetastatic effect of Laferone was worked out.

Key words: squamous-cell cancer, anal canal, radiation therapy, radiomodification.

Резюме. В статтю аргументована роль лаферона в комплексному ліченні плоскоклітинного раку анального каналу (ПРАК). Розробтан новий метод лічення ПРАК, в основі которого об'єднання дійствий лучевої терапії (ЛТ) с радіомодифіцирующим ефектом кселоды, фторафура и проапоптическим, антипролиферативным и антиметастатическим действием лаферона.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, анальный канал, лучевая терапия, радиомодификация.

Ключові слова: плоскоклітинний рак, анальний канал, променева терапія, радіомодифікація.

Рак анального каналу (РАК) становить від 2 до 5 % злоякісних новоутворів прямої кишки. Це захворювання належить до рідкісних злоякісних новоутворів травного тракту [1]. Проте розробка ефективних методів його лікування є надзвичайно актуальною проблемою, адже 34 % хворих помирає протягом року після встановлення діагнозу [2].

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 100 000 жителів України. Відмічено неухильне зростання захворюваності: в 2001 р. — 16,6 випадків на 100 000 населення, 2002 — 17,3, 2003 — 18,3, 2004 — 19, 2005 — 19,2 [2].

До 1980 р. єдиним радикальним методом лікування плоскоклітинного раку анального каналу (ПРАК) була черевно-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 плоскоклітинних аноректальних карцином з використанням різних технологій хемопроменевої терапії (ХПТ).

Дослідженнями багатьох науковців [1, 4–6] доведена ефективність променевої і хемопроменевої терапії ПРАК. Відносно висока радіочутливість епідермоїдних карцином анального каналу дозволяє за допомогою іонізуючого випромінювання у комбінації з цитостатичною терапією досягти результатів, які успішно конкурують з ефектом хірургічного та комбінованого лікування (табл. 1, 2).

Перевагою консервативної терапії є можливість досягти лікувального ефекту зі збереженням функції замикального апарату прямої кишки. Ефективність ХПТ на початкових стадіях ПРАК не викликає сумнівів і розглядається як радикальний спосіб лікування [1, 3, 6].

Рандомізовані дослідження останніх років [5, 6] продемонстрували перевагу ХПТ у лікуванні поширених карцином анального каналу (табл. 3).

Одним із векторів розвитку сучасної радіоонкології є розробка комплексних технологій лікування поширених онкологічних захворювань, які поєднують місцево-деструктивні впливи, хемо- та біотерапію. Публікації останніх років свідчать про позитивну роль цитокінів, насамперед ІНФ, у комплексному лікуванні низки онкологічних захворювань [7]. Відкриття антитканцерогенної дії ІНФ започаткувало дослідження його антинеопластичної та антиметастатичної активності, а також участі у формуванні протипухлинної резистентності організму [8].

Окремі автори пов'язують резистентність пухлин до антинеопластичної терапії з факторами, які впливають на апоптоз [9]. Застосування індукторів апоптозу має метою подолати резистентність до проапоптотичної дії іонізуючого випромінювання і цитостатичних препаратів на клітини злоякісних новоутворів і затримку радіаційно індукованого апоптозу в нормальних тканинах. Прогрес у з'ясуванні молекулярних механізмів апоптотичної загибелі клітин, позитивні

Таблиця 1
Результати променевої терапії (СОД 50–65 Гр)
хворих на ПРАК [3]

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

Таблиця 2
Результати променевої терапії (СОД 50 Гр)
в комбінації з 5-фторурацилом (5-ФУ)
і мітоміцином С у хворих на епідермоїдний рак
анального каналу [3]

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

Таблиця 3
Результати рандомізованих досліджень

1987–1994 рр.	Променева терапія, % (n = 285)	Променева терапія + 5-FU/ММС, % (n = 292)	P
Місцевий рецидив протягом 3 років	61	39	0,0001
Загальна 5-річна виживаність	51	52	–
Смертність, пов'язана з лікуванням	2 (0,7)	7 (2,4)	–
EORTC 1987–1994 рр.	Променева терапія (n = 52)	Променева терапія + 5-FU/ММС (n = 51)	P
Місцевий рецидив протягом 3 років	55	35	0,02
3 роки без колостомії	40	71	0,002
Загальна 5-річна виживаність	54	60	–
RTOG-ECOG 1988–1991 рр.	5-FU (n = 145)	5-FU/ММС (n = 146)	P
3 роки без колостомії	61	74	0,014
Загальна 4-річна виживаність	70	77	–
Токсичність IV–V ступеня	11 (7,5)	26 (17,8)	0,001

результати експериментальних досліджень спрямованої індукції апоптозу відкривають нові терапевтичні можливості модифікації відгуку на променеви вплив як пухлинних, так і нормальних тканин. Зважаючи на можливу резистентність пухлинних клонів до апоптозу, індукованого ПТ, сучасні технології ПТ місцево-поширених солідних пухлин базуються на поєднаному використанні ПТ, цитостатичної терапії та індукторів апоптозу.

Одним із можливих механізмів подолання радіо-резистентності злоякісних новоутворів є застосування

екзогенних індукторів апоптозу та цитостатичних препаратів у радіомодельованих дозах з комбінарними та/або синергічними механізмами дії [10]. Існують повідомлення про підвищення ефективності цитостатичної терапії (5-FU) під впливом ІНФ [11]. За даними ряду авторів, ІНФ сприяють максимальній елімінації зруйнованих пухлинних клонів та зниженню токсичних проявів ПТ і цитостатичних препаратів, підтримуючи клітинний гомеостаз та реалізуючи цитопротекторну функцію по відношенню до неушкоджених пухлинним процесом тканин [12].

Нами розроблено метод консервативної терапії хворих на ПРАК, який ґрунтується на поєднанні антинеопластичного впливу іонізуючого випромінювання, радіомодифікуючого ефекту кселоди, фторафуру та проапоптичної, антипроліферативної і антиметастатичної дії рекомбінантного α -2b ІНФ (лаферону).

Кселода та фторафур є цитостатичними препаратами, синтезованими для селективної генерації 5-FU у тканинах пухлини. Саме вибірковість цитотоксичної дії кселоди та фторафуру є фактором, який надає перевагу даним препаратам щодо оптимізації радіомодифікуючого впливу. На користь цих препаратів свідчить поліпшений профіль безпеки і зручне пероральне введення, яке імітує пролонговані інфузії 5-FU. Встановлено, що фторафур має високу ліпофільність (у 200 разів вищу, ніж 5-FU), що забезпечує його швидке проникнення крізь біологічні мембрани, поширення в організмі.

Планування консервативного лікування ПРАК 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 таким: з'ясовували анамністичні 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 завершення клінічного огляду хворим проводили ректороманоскопію з прицільною біопсією та подальшим морфологічним вивченням біоптату. Далі пацієнтам виконували комплексне УЗД, яке включало трансабдомінальне сонографічне обстеження та доплерівське УЗД. Інформація, отримана за допомогою комплексного УЗД, разом з клінічними та ендоскопічними даними, давала змогу визначити основні параметри пухлинного процесу, а саме, його розміри та анатомо-морфологічні особливості. За допомогою іригоскопії досліджували стан кишечника. Всім пацієнтам обов'язково проводили рентгенологічне обстеження органів грудної порожнини, електрокардіографію, лабораторні дослідження (клінічні аналізи крові та сечі, біохімічне дослідження крові, коагулограму). При підозрі/наявності супутньої патології та усклад-

нень основного захворювання — виконували відповідні додаткові обстеження. В окремих випадках, за показаннями, проводили КТ та МРТ.

До дослідної групи хворих вибирали за такими критеріями: гістологічно підтверджений ПРАК; вік хворих до 75 років; задовільний загальний стан пацієнта; 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 опромінення, які включали:

анальну ділянку (первинний осередок, аноректальні 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 опромінення.

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 опромінення з проміжного поля, або методом поєднання дистанційного опромінення з контактною брахітерапією. Внутріпорожнинне опромінення проводили на установці АГАТ-ВУ, один раз на тиждень РОД = 5 Гр до СОД = 10–15–20 Гр. СОД за 2 етапи поєднаної променевої терапії (ППТ) становила 65–70 Гр.

Протягом курсу ППТ усі хворі отримували кселоду в дозі 1000 мг на добу або фторафур 800 мг на добу та лаферон 1 млн од. внутрим'язово щоденно (ППТ + кселода, фторафур + лаферон).

З метою профілактики променевих ректитів пацієнтам вводили у пряму кишку відвари трав та жирові суміші, збагачені ретинолу ацетатом.

Об'єктом дослідження стали 12 хворих на місцевопоширений ПРАК II–III стадії T2–T3 N0–N2 M0, віком 45–75 років. У 10 осіб до лікування були скарги на постійні або періодичні болі в ділянці ануса та прямої кишки, які посилювалися після дефекації. У 4 хворих на фоні больового синдрому відмічалися періодичні кров'яні виділення до/під час дефекації. У 3 хворих відмічалися порушення функцій кишечника у вигляді тенезмів.

Токсичність лікування оцінювали за класифікацією RTOG/EORT, 1995. Усі хворі на ПРАК задовільно перенесли ПТ на фоні кселоди або фторафuru та ла-

ферону. 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 — у 4. Епідерміти I ступеня відмічено у 9 осіб.

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. Регресію пухлин хворих на ПРАК визначали після I етапу лікування та після завершення повного курсу ХПТ. Після завершення I етапу лікування в усіх хворих спостерігали виражену регресію пухлинного новоутвору ($\geq 50\%$), тому далі лікування проводили консервативно — II етап ХПТ.

Ефективність курсу ХПТ оцінювали після вицухання явищ променевого ректиту та епідерміту, не раніше, ніж через 4 тижні по завершенні лікування. Повна регресія пухлини констатована у 10 хворих (83%), часткова — у 2 (17%).

При спостереженні від 6 до 24 місяців пізніх променевих ускладнень і ознак прогресування захворювання не виявлено.

Отримані попередні результати свідчать про ефективність розробленого методу консервативної терапії хворих на ПРАК. Проявів токсичності лікування, яка б перевищувала II ступінь, не відмічено в жодного хворого. Розроблений метод ХПТ можна застосовувати як перший етап комбінованого лікування хворих на місцево-поширений ПРАК. Дослідження тривають.

Література

1. Рыбаков Е. Г. Рак анального канала // *Мед. газ.* — 2005. — № 1.
2. Федоренко З. П., Гулак Л. О., Горох Є. Л. та ін. Рак в Україні, 2005–2006 рр. — К., 2007. — С. 25–26.
3. Воробьев Г. И., Одарюк Т. С., Костромина К. Н. и др. // *Рос. онкол. журн.* — 2000. — № 3. — С. 12–17.
4. Кныш В. И., Тимофеев Ю. М. Злокачественные опухоли анального канала. — М.: РОНЦ им. Н. Н. Блохина, 1997. — 304 с.
5. Тимофеев Ю. М., Коротков А. М. Органосохраняющее лечение плоскоклеточного рака анального канала // *Материалы 4-й Рос. онкол. конф.* — М., 2000.
6. Solorzano C. S., Hwang R., Baker C. H. et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2003. — Т. 9, № 5. — P. 1858–1867.
7. Воронцова А. Л. Исследование возможной роли ИФН в сопротивляемости клетки процессу злокачественной трансформации. Канцерогенез, методы диагностики и лечения опухолей. — К., 1971. — С. 37–38.
8. Воробйова Л. І., Долик С. С., Крижанівська А. Є. // *Здоровье женщины.* — 2005. — № 2. — С. 24–26.
9. Iacopino F., Ferrandina G., Scambia G. et al. // *Anticancer Res.* — 1996. — № 16. — P. 1919–1924.
10. Воробьева Л., Воронцова А., Лизгерда Н. // *Эксперим. онкол.* — 2000. — № 22 (suppl.). — С. 999.
11. De Filippi R., Prete S., Giuliani A. et al. // *Anticancer Res.* — 1994. — № 14. — P. 1767–1774.