

# Результаты лучевой терапии локорегионарных рецидивов рака прямой кишки

И. В. Савчук<sup>1</sup>, А. В. Мешечкин<sup>\*, 2</sup>, Л. И. Корытова<sup>2</sup>, О. В. Корытов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»,

<sup>2</sup> ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»,  
отделение лучевой терапии онкологических заболеваний, г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup> Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем  
им. С. М. Березина, г. Санкт-Петербург

## Results of Radiotherapy of Loco-Regional Recurrent Rectal Cancer

I. V. Savchuk<sup>1</sup>, A. V. Meshechkin<sup>\*, 2</sup>, L. I. Korytova<sup>2</sup>, O. V. Korytov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg City Clinical Oncology Dispensary

<sup>2</sup> Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg

<sup>3</sup> Diagnostic and Treatment Center of the International Institute of Biological Systems, Saint Petersburg

### Реферат

Цель исследования: повышение эффективности лучевой терапии (ЛТ) локорегионарных рецидивов рака прямой кишки (ЛРРПК) путем установления предпочтительных режимов среднего и динамического фракционирования дозы при облучении в самостоятельном варианте лечения ЛРРПК, оценки непосредственных результатов лечения, выявления частоты и степени выраженности ранних лучевых реакций в процессе ЛТ.

В исследование включено 40 пациентов с диагнозом «местный рецидив рака прямой кишки». Средний возраст составил 72 года. Сроки развития рецидива после оперативного лечения в среднем составили 19 мес. Гистологическая структура опухоли была представлена аденокарциномой у 39 (97,5 %) пациентов. Лучевое лечение (ЛТ) проводили в режиме среднего или динамического фракционирования.

В 1-й группе (20 больных) проведен паллиативный курс ЛТ с фракционной дозой 3 Гр до СОД 42 Гр (СОДэкв 51 Гр). Во 2-й группе (20 больных) проведен курс ЛТ с использованием динамического фракционирования дозы: фракционная доза — 4, 3 и 2 Гр до СОДэкв 51 Гр. В 1-й группе полный регресс достигнут у 1 пациента, частичный регресс — у 15, стабилизация — у 3, прогрессирование —

*\* Савчук Ирина Владимовна, врач-радиолог, Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер».*

Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5.  
Тел./факс: +7 (812) 234-37-22. Электронная почта: irsavchuk@rambler.ru

**Savchuk Irina Vadimovna**, Radiologist, City Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg.

Address: 197022, Russia, Saint Petersburg, 2nd Birch Alley, 3/5.  
Phone number: +7 (812) 234-37-22. E-mail: irsavchuk@rambler.ru

у 1, т.е. клинический эффект наблюдался у 19 из 20 пациентов. Во 2-й группе полный регресс опухоли диагностирован у 3 пациентов, частичный — у 17, следовательно, у 100 % больных был получен клинический эффект. По данным дальнейшего наблюдения 5 пациентов этой группы впоследствии были прооперированы в объеме брюшно-промежностной экстирпации (БПЭ). Среди лучевых реакций в 1-й группе тошнота 1 ст. отмечена у 3 пациентов, лучевой ректит 1–2-й ст. — у 15, лучевой эпителиит 1-й ст. — у 4 пациентов; во 2-й группе тошнота 1-й ст. — у 7, лучевой ректит 1–2-й ст. — у 7, лучевой эпителиит 1-й ст. — у 6 и у 6 пациентов реакций не отмечено.

Таким образом, при облучении в режиме динамического фракционирования дозы наблюдались менее выраженные лучевые реакции как во время лечения, так и после, что позволяет полностью подвести планируемую суммарную очаговую дозу. В результате лечения у всех пациентов достигнуто значительное уменьшение болевого синдрома, купирование кровотечений.

**Ключевые слова:** лучевая терапия, динамическое фракционирование, рецидив рака прямой кишки.

## Abstract

The goal of our study was to increase effectiveness of radiotherapy (RT) of Loco-regional recurrent rectal cancer (LRRRC) by establishing most appropriate median and dynamic dose fractioning regimes for independent RT of LRRRC, immediate results of treatments, frequency and severity of early radiation reactions of RT.

40 patients with a diagnosis of LRRRC were included into our study with median age of 72 years. On average time of recurrence development was 19 month. RT was performed in median and dynamic dose fractioning regimes. For patients in first arm (20 patients) palliative RT was used with a fractioning dose of 3 Gy with SD 42 Gy (SDeq 51 Gy). Second arm patients received dynamic dose fractioning RT — 4, 3, 2 Gy until SDeq of 51 Gy was reached.

In first arm complete response was achieved in 1 patient, partial response — in 15, process stabilization — in 3 cases and 1 patient suffered from disease progression. In second arm complete response was indicated in 3 cases, partial response — in 17. As a result of follow-up observation 5 patients from this group were later operated on.

Among early radiation reactions for the first arm 1 stage nausea was indicated in 3 patients, 1-2 stage rectitis in 15 cases, 1 stage epitheliitis — in 4 cases. For the second arm 1 stage nausea — 7, 1-2 stage rectitis — 7, 1 stage epitheliitis — 6, while 6 patients did not suffer from early radiation reactions altogether.

Thus, it was proven that use of dynamic dose fractioning allowed reaching full SD with reduction in complication frequency without loss of quality of treatment.

**Key words:** Radiation Therapy, Dynamic Fractionation, Recurrent Rectal Cancer.

## Актуальность

В общей структуре злокачественных опухолей частота рака прямой кишки (РПК), по данным ВОЗ и различных авторов, составляет около 4,5–15 %. Целесообразно отметить, что из 100 вновь выявленных больных с диагнозом «РПК» на первом году умирает 40 % [5]. Показатель заболеваемости РПК в России у женщин составляет 4,7 %, у мужчин — 5,4 %. В структуре смертности населе-

ния России от злокачественных новообразований РПК занимает пятое место и составляет 5,9 % [2, 7].

В настоящее время основным методом лечения впервые выявленного РПК является хирургический. Несмотря на современные достижения в хирургии и анестезиологии, позволившие расширить показания к выполнению технически сложных оперативных вмеша-

тельств в большинстве онкологических учреждений, ближайšie и отдаленные результаты лечения РПК практически не изменились. Основной причиной неудач являются локорегионарные рецидивы РПК (ЛРРПК), возникающие после хирургического лечения в ближайшие 2–3 года с частотой от 20 до 50 % [6, 11]. При этом низкую эффективность лечения и высокий уровень смертности (до 90 %) определяет поздняя диагностика рецидивов. Одним из важных прогностических факторов является возраст, с которым связана заболеваемость РПК и возникновение рецидивов [5]. Вероятность возникновения рецидивов существенно возрастает после 55 лет и становится особенно заметной после 70–75 лет [1, 9]. Около 30 % случаев рецидивов РПК локализованы и подлежат повторному хирургическому лечению. Однако после повторных хирургических вмешательств 5-летняя выживаемость больных с резектабельным ЛРРПК колеблется в пределах 20–55 %. У больных нерезектабельным ЛРРПК медиана выживаемости составляет около 12–14 мес [8, 12].

Несмотря на то что со дня первого сообщения о применении ЛТ у больных с рецидивами РПК прошло более 80 лет (Symonds С. J., 1914), многие вопросы, связанные с оценкой ее эффективности и определением показаний к применению этого метода, окончательно не решены. Неoadъювантная ЛТ рецидивов РПК получила широкое распространение в последние годы благодаря постоянному совершенствованию техники облучения, связанной с появлением нового радиотерапевтического оборудования и развития клинической дозиметрии. Это позволило контролировать пространственное распределение энер-

гии с концентрацией дозы в заданном объеме с максимальной защитой окружающих тканей [10]. Наряду с этим, современные достижения радиобиологии создали необходимую теоретическую базу для использования нетрадиционных режимов фракционирования дозы, позволяющих увеличить воздействие на опухолевую ткань, без усиления негативного влияния на нормальные ткани [4].

Таким образом, необходимость поиска новых оптимальных сочетаний противоопухолевого воздействия на всех этапах развития заболевания диктуется поздней диагностикой рецидивов опухоли и низкой эффективностью повторного хирургического вмешательства. В частности, исследуются возможности лучевой и химиотерапии в лечении ЛРРПК [2].

**Цель:** повышение эффективности ЛТ ЛРРПК путем установления предпочтительных режимов среднего и динамического фракционирования дозы при облучении в самостоятельном варианте лечения ЛРРПК, оценки непосредственных результатов лечения, выявление частоты и степени выраженности ранних лучевых реакций в процессе ЛТ.

## Материалы и методы

В исследование включено 40 пациентов с диагнозом «местный рецидив рака прямой кишки». Стадию заболевания первичного очага устанавливали в соответствии с международной классификацией TNM на основании общепринятых методов обследования. Стадии первичного процесса: T<sub>x</sub>N<sub>x</sub>M<sub>0</sub> — 1 (2,5 %), T<sub>3</sub>N<sub>x</sub>M<sub>0</sub> — 3 (7,5 %), T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> — 5 (12,5%), T<sub>4</sub>N<sub>x</sub>M<sub>0</sub> — 3 (7,5 %), T<sub>4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> — 13 (32,5 %), T<sub>4</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub> — 9 (22,5 %), T<sub>4</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub> — 2 (5 %), T<sub>4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>1</sub> — 4 (10 %).

По возрасту пациенты распределились следующим образом: 50–60 лет — 20 %, 60–70 лет — 20 %, 70–80 лет — 55 %, более 80 лет — 5 %. Средний возраст составил  $72 \pm 7,1$  года. Гистологическая структура опухоли была представлена аденокарциномой разной степени дифференцировки у 39 (97,5 %) пациентов и перстневидно-клеточным раком — у 1 пациента. Первичное лечение в объеме оперативного вмешательства было произведено в период 2007–2010 гг. Виды операций, выполненных больным: брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки (БПЭ) — 15 (37,5 %), передняя резекция прямой кишки (ПР) — 18 (45 %), операция Гартмана — 7 (17,5 %). Сроки развития рецидива после оперативного лечения в среднем составляют  $19 \pm 3$  мес. Наличие рецидива РПК подтверждено данными компьютерной томографии (КТ), магнитной резонансной томографии (МРТ) и верифицировано посредством гистологического и цитологического исследований. Решение о возможности проведения оперативного лечения принималось на врачебной комиссии. В связи с поздним обращением все пациенты оказались неоперабельными вследствие распространенности местного опухолевого процесса. При установлении диагноза «ЛРРПК» всем пациентам было рекомендовано проведение паллиативного курса ЛТ.

Для окончательного ответа на вопрос, является ли более предпочтительным использование облучения в режиме среднего или динамического фракционирования в самостоятельном варианте, пациенты были разделены на 2 группы. Пациенты обеих групп существенно не отличались по полу, возрасту, а также по имеющейся сопутствующей соматиче-

ской патологии. В обеих группах возраст пациентов составил 65–80 лет, гистологическая структура опухоли представлена аденокарциномой разной степени дифференцировки, преобладают стадии T4N0M0, T4N1M0, получившие оперативное лечение в объеме БПЭ и передней резекции прямой кишки.

В 1-й — контрольной — группе (20 пациентов) проведен паллиативный курс ЛТ, на аппарате SL75-5 энергией 6 МэВ через 3 поля с использованием клиновидных фильтров, в статическом режиме, с разовой дозой за фракцию 3 Гр 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы 42 Гр, что соответствовало эквивалентной дозе 51 Гр обычного фракционирования. Во 2-й группе (20 пациентов) проведен аналогичный паллиативный курс ЛТ на аппарате SL75-5 энергией 6 МэВ через 3 поля с использованием клиновидных фильтров, в статическом режиме, но с использованием динамического фракционирования. Разовая доза составляла 4 Гр 4 раза в неделю, затем использовали разовую дозу 3 Гр 5 раз в неделю и 2 Гр 5 раз в неделю, что соответствовало эквивалентной дозе 51 Гр обычного фракционирования.

### Результаты и их обсуждение

В результате лечения в 1-й группе полный регресс был достигнут у 1 пациента, частичный — у 15, стабилизация — у 3, прогрессирование — у 1, т. е. клинический эффект наблюдался у 19 из 20 пациентов. Во 2-й группе полный регресс ЛРРПК диагностирован у 3 пациентов, частичный — у 17, следовательно, у всех больных был получен клинический эффект. Результаты лечения оценивались посредством КТ и МРТ. Исследования проводили через 3 нед и 1,5 мес после окончания лечения.

По данным дальнейшего наблюдения у 5 пациентов 2-й группы через 8 нед была выполнена операция в объеме БПЭ. В процессе и после окончания лечения у больных наблюдались общие и местные реакции, которые оценивались по динамике жалоб больных, предъявленных до и после лечения, а также по изменению степени выраженности лучевых реакций в соответствии с классификацией Радиотерапевтической онкологической группы.

В 1-й группе тошнота 1-й ст. была отмечена у 3 пациентов, лучевой ректит 1–2-й ст. — у 15, лучевой эпителиит 1-й ст. — у 4 пациентов. Во 2-й группе: тошнота 1-й ст. — у 7, лучевой ректит 1–2-й ст. — у 7, лучевой эпителиит 1-й ст. — у 6, у 6 пациентов реакций не отмечено. Следовательно, у пациентов 2-й группы наблюдались менее выраженные лучевые реакции по сравнению с 1-й группой.

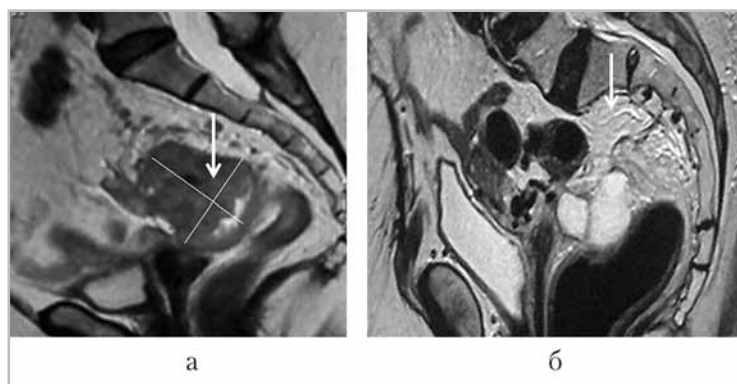
Лучевые реакции профилактировали посредством гемостатической и детоксикационной терапии в процессе и после окончания лечения. В результате лечения у всех пациентов достигнуто значительное уменьшение болевого

синдрома, купирование кровотечений. Применение геля «Колегель-ДНК-Л-черника» в процессе ЛТ снижает (снижает) болевые ощущения в области прямой кишки (в среднем) в течение 3 сут, купирует кровотечение в течение 3 сут, способствует заживлению раневой поверхности на слизистой прямой кишки в течение 10–15 дней (в среднем — 13 дней).

Лучевое лечение проведено до запланированных суммарных доз. Введение препарата в полость кишки переносилось пациентами удовлетворительно, побочных действий и осложнений, связанных с введением препарата, не наблюдалось.

## Выводы

1. Применение лучевой терапии с использованием высоких суммарных доз (СОД 50 Гр) позволяет стабилизировать патологический процесс, добиться значительного регресса опухолевого процесса у больных с местными рецидивами РПК.
2. Использование динамического фракционирования позволяет уменьшить



Магнитно-резонансные томограммы пациентки с местным рецидивом рака прямой кишки до и после лечения. В области малого таза определяется объемное образование размером  $7,2 \times 6,5 \times 8,8$  см (а); состояние опухолевого очага через 1,5 мес после завершения лучевой терапии в режиме динамического фракционирования дозы — регресс опухоли на 75 % (б)



пребывание пациента в стационаре. При этом наблюдались менее выраженные лучевые реакции как во время лечения, так и после, что позволило полностью подвести планируемую суммарную очаговую дозу без перерывов в лечении.

3. ЛТ в режиме динамического фракционирования разовой дозы при лечении местных рецидивов РПК является перспективным направлением в современной радиационной онкологии и требует дальнейшего исследования.

### Список литературы

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. // Вестн. Рос. онкол. центра им. Н. Н. Блохина РАМН. 2011. Т. 22. № 3 (прил. 1). С. 64–93.
2. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). М., 2014. С. 9,10.
3. Chih H. H., Hwa C. H., Lo C. C. et al. Postoperative low pelvic radiotherapy and chemotherapy for stage II and III rectal cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 2012. V. 35. P. 68–72.
4. Ferrigno R., Santos A., Martins L. C. et al. Comparison of conformal and intensity modulated radiation therapy techniques for treatment of pelvic tumors. Analysis of acute toxicity. *Radiat. Oncol.* 2010. V. 5. P. 117.
5. Marsh R. W., George T. J., Siddiqui T. et al. A phase II trial of neoadjuvant capecitabine combined with hyperfractionated accelerated radiation therapy in locally advanced rectal cancer. *American Journal of Clinical Oncology.* 2010. V. 33 (3). P. 251–256.

6. Menkarios C., Azria D., Laliberté B. et al. Optimal organ-sparing intensity-modulated radiation therapy (IMRT) regimen for the treatment of locally advanced anal canal carcinoma: a comparison of conventional and IMRT plans. // *Radiat. Oncol.* 2007. V. 15. P. 41–49.
7. Meyer J. E., Narang T., Schmoll-Sussman F.H. et al. Increasing incidence of rectal cancer in patients aged younger than 40 years: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. // *Cancer.* 2010. V. 116 (18). P. 4354–4359.
8. Sebag-Montefiore D., Stephens R.J., Steele R. et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. // *The Lancet.* 2009. V. 373. P. 811–820.
9. Peng J. Y., Li Z. N. and Wang Y. Risk factors for local recurrence following neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancers. // *World J. Gastroenterol.* 2013. V. 19 (32). P. 5227–5237.

### References

1. Davydov M. I., Axel E. M. Malignant tumor statistics of Russian Federation and CIS in 2009. *ROC Blokhina RAMN magazine.* 2011. V. 17. №. 3 (App. 1). P. 15–20 (in Russian).
2. Kaprin A. D., Starinskij V. V., Petrova G. V. Malignant neoplasias in Russian Federation in 2012 (morbidity and mortality). Moscow, 2014. P. 9, 10 (in Russian).
3. Chih H. H., Hwa C. H., Lo C. C. et al. Postoperative low pelvic radiotherapy and chemotherapy for stage II and III rectal cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 2012. V. 35. P. 68–72.
4. Ferrigno R., Santos A., Martins L. C. et al. Comparison of conformal and intensity modulated radiation therapy techniques for

treatment of pelvic tumors. Analysis of acute toxicity. *Radiat. Oncol.* 2010. V. 5. P. 117.

5. *Marsh R. W., George T. J., Siddiqui T. et al.* A phase II trial of neoadjuvant capecitabine combined with hyperfractionated accelerated radiation therapy in locally advanced rectal cancer. *American Journal of Clinical Oncology.* 2010. V. 33 (3). P. 251–256.
6. *Menkarios C., Azria D., Laliberté B. et al.* Optimal organ-sparing intensity-modulated radiation therapy (IMRT) regimen for the treatment of locally advanced anal canal carcinoma: a comparison of conventional and IMRT plans. *Radiat. Oncol.* 2007. V. 15. P. 41–49.
7. *Meyer J. E., Narang T., Schnoll-Sussman F. H. et al.* Increasing incidence of rectal cancer in patients aged younger than 40 years: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *Cancer.* 2010. V. 116 (18). P. 4354–4359.
8. *Sebag-Montefiore D., Stephens R. J., Steele R. et al.* Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multi-centre, randomised trial. *The Lancet.* 2009. V. 373. P. 811–820.
9. *Peng J. Y., Li Z. N., Wang Y.* Risk factors for local recurrence following neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancers. *World J. Gastroenterol.* 2013. V. 19 (32). P. 5227–5237.

### Сведения об авторах

**Савчук Ирина Вадимовна**, врач-радиолог, Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер». Адрес: г. Санкт-Петербург, 197022, 2-я Березовая аллея, д. 3/5. Тел./факс: +7 (812) 234-37-22. Электронная почта: irsavchuk@rambler.ru

**Savchuk Irina Vadimovna**, Radiologist, City Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg. Address: 197022, Russia, Saint Petersburg, 2nd Birch Alley, 3/5. Phone number: +7 (812) 234-37-22. E-mail: irsavchuk@rambler.ru

**Мешечкин Алексей Владимирович**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения лучевой терапии онкологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», г. Санкт-Петербург. Адрес: 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70/4. Тел.: +7 (911) 260-46-28. Электронная почта: 241lam1@mail.ru

**Meshechkin Aleksey Vladimirovich**, Ph. D. Med., Researcher, Department of Radiation Therapy of Russian Research Centre of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg. Address: 197758, Russia, Saint Petersburg, Pesochnyi pos., Leningradskaya st., 70. Phone number: +7 (911) 260-46-28. E-mail: 241lam1@mail.ru

**Корытова Луиза Ибрагимовна**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель наук Российской Федерации, руководитель отдела клинической радиологии и отделения лучевой терапии онкологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», г. Санкт-Петербург. Адрес: 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70/4. Тел.: +7 (921) 319-51-82. Электронная почта: korytova-prof@mail.ru.

**Korytova Louise Ibragimovna**, M. D. Med., Professor, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Head of Clinical Radiology and Radiotherapy Department of Russian Research Centre of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg. Address: 197758, Russia, Saint Petersburg, Pesochnyi pos., Leningradskaya st., 70. Phone number: +7 (921) 319-51-82. E-mail: korytova-prof@mail.ru

**Корытов Олег Витальевич**, кандидат медицинских наук, онколог-хирург Лечебно-диагностического центра Международного института биологических систем им. С. М. Березина, г. Санкт-Петербург. Адрес: 198758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Карла Маркса, д. 43. Тел.: +7 (921) 939-13-16. Электронная почта: olegkorytov@mail.ru

**Korytov Oleg Vitalyevich**, Ph. D. Med., Oncologist, Medical Diagnostic Centre of the International Institute of Biological Systems named after S. M. Berezin, Saint Petersburg. Address: 197758, Russia, Saint Petersburg, Pesochnyi pos., Karl Marx st., 43. Phone number: +7 (921) 939-13-16. E-mail: olegkorytov@mail.ru

*Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.*