

Комплексное лечение больных операбельным раком прямой кишки дистальной локализации

Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, Д.В. Кузьмичев, З.З. Мамедли, А.М. Павлова
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Юрий Андреевич Барсуков barsukov@oncoproct.ru

В статье представлен более чем 30-летний опыт лечения больных раком прямой кишки, накопленный в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, на основании которого обосновывается необходимость создания программы комплексной терапии больных раком дистального отдела прямой кишки. Создана оригинальная программа комплексного лечения с включением в схемы лечения неoadъювантной лучевой терапии в режиме коротких курсов (суммарная очаговая доза 25 Гр) с 2 радиомодификаторами и системной цитотоксической терапией препаратом фторпиримидинового ряда — капецитабином. Показано, что созданная программа лечения обладает приемлемым профилем токсичности, удовлетворительно переносится пациентами и совместима с любыми видами оперативного вмешательства. При этом достигается значительная минимизация частоты локорегионарных рецидивов рака, отдаленных метастазов и существенное повышение показателей безрецидивной выживаемости пациентов. Это позволяет расширить показания к выполнению сфинктеросохраняющих операций за счет резкого повышения абластики оперативных вмешательств и тем самым обеспечить высокий уровень социальной и трудовой реабилитации больных.

Ключевые слова: рак дистальных отделов прямой кишки, неoadъювантная лучевая терапия, радиомодификаторы, лекарственный патоморфоз, системная цитотоксическая терапия

Multimodality treatment in patients with operable distal rectal cancer

Yu.A. Barsukov, S.I. Tkachev, D.V. Kuzmichev, Z.Z. Mamedli, A.M. Pavlova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

More than 30-year experience of the department of proctology of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, which demonstrates the necessity in developing complex treatment for distal rectal cancer is presented in this article. An original treatment scheme has been developed, incorporating radiotherapy (short course 5×5 Gy) with 2 radiosensitizers and systemic cytotoxic therapy with fluoropyrimidines (capecitabine). The developed treatment scheme has acceptable toxicity and can be combined with all types of surgical interventions. A significant reduction in local and distant failures rates can be achieved as well an improvement of disease-free survival. This allows to increase indications to sphincter-sparing treatment by improving ablastics of surgery and provide high level of social rehabilitation.

Key words: distal rectal cancer, neoadjuvant radiotherapy, radiomodifiers, tumor regression, systemic cytotoxic therapy

Обоснование методики

Приоритетным направлением в лечении злокачественных новообразований вообще и рака прямой кишки (РПК) в частности является поиск путей улучшения отдаленных результатов лечения. В этом направлении основополагающим моментом является создание рациональной концепции комплексного лечения на основе органичного сочетания основных видов противоопухолевого лечения — хирургического, лучевого и лекарственного. Причем если сочетание неoadъювантной лучевой терапии (ЛТ) и оперативного вмешательства для операбельных форм рака в большинстве современных онкопроктологических клиник является стандартом лечения, то применение лекарственной терапии в сочетании с ЛТ и операцией является предметом дальнейшего изучения. Представлены только единичные публикации, где лекарственная терапия в сочетании с неoadъювантной ЛТ применяется лишь при запущенных стадиях опухоли прямой кишки — Т3–4 [1] или при локализации рака в нижнеампулярном отделе прямой кишки [2]. В остальных

клинических ситуациях нерешенными остаются такие вопросы, как выбор последовательности проведения противоопухолевой терапии — в неoadъювантном или адъювантном режиме; о том, какой категории пациентов ее проводить, какую схему лечения рационально использовать и какими препаратами и т. д. Правда, в настоящее время среди этих задач назначение адъювантной лекарственной терапии больным, у которых в удаленном препарате выявлены метастазы в регионарных лимфатических узлах (30–40 % пациентов), считается обоснованным и оправданным. При этом проводится химиотерапия (ХТ) в монорежиме капецитабином либо полихимиотерапия FOLFOX или XELOX, причем в ряде стран (например, в Республике Беларусь) это введено в стандарт лечения. При таком подходе у остальной части пациентов (не менее чем у 50–60 %) при таких неблагоприятных факторах прогноза, как инфильтрация параректальной клетчатки, дистальная локализация опухоли в прямой кишке (нижне- и среднеампулярные раки), когда адъювантная ХТ, как правило, не проводится, сохраняется вы-

сокий потенциал опухолевой прогрессии. Наряду с этим нельзя не учитывать и то обстоятельство, что само оперативное вмешательство является мощным провоцирующим фактором лимфогематогенной диссеминации опухолевых клеток, особенно при запущенном опухолевом процессе (Т3), что снижает эффективность адъювантной ХТ.

Поэтому нам представляется целесообразным при создании рациональных схем комплексного лечения добиваться максимального воздействия на опухоль и зоны регионарного метастазирования в предоперационном периоде, например с использованием неоадъювантной ЛТ, обеспечивая тем самым выраженный локальный контроль и блокируя процессы лимфогематогенной диссеминации. Дополнительное применение на дооперационном этапе противоопухолевых препаратов позволит реализовать эффект системного цитотоксического воздействия.

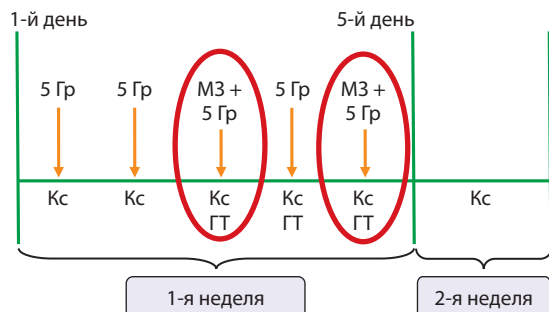
Естественно, что реализация данного направления не могла быть осуществлена, исходя только из теоретических предпосылок. Его создание явилось логическим продолжением более чем 30-летнего опыта комбинированного лечения больных РПК в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН с использованием неоадъювантной ЛТ в режиме коротких курсов крупнофракционного облучения (25 Гр). Данное исследование проводилось в рамках рандомизированного исследования с 1978 г. Многолетний (более чем 30-летний) мониторинг больных, получивших комбинированное и хирургическое лечение, показал достоверное улучшение показателей 5- и 10-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) (63,8 и 52,1% при хирургическом; 72,1 и 66,7% при комбинированном лечении соответственно) за счет снижения в 2 раза частоты локорегионарных рецидивов (с 13,7 до 8,5%) [3]. В то же время не были улучшены отдаленные результаты лечения при нижнеампулярной локализации рака и снижена частота отдаленного метастазирования [3]. Это послужило основанием для дальнейшего поиска новых вариантов комбинированного метода, направленных на повышение эффективности лечения за счет усиления канцерцидного воздействия на опухоль, что может быть осуществлено по 2 принципиальным направлениям. С одной стороны, улучшение результатов лечения может быть достигнуто за счет увеличения суммарной поглощенной дозы облучения, с другой — за счет использования различных радиомодификаторов, которые селективно повышают радиочувствительность радиорезистентных клеток опухоли. Увеличение суммарной дозы ЛТ нам представляется более оправданным при лечении местно-распространенного РПК (Т3–4), когда необходимо достичь максимального локального контроля для получения выраженной регрессии опухоли и выполнения оперативного вмешательства. Однако такое повышение дозы облучения при РПК может привести к увеличению послеоперационных осложне-

ний за счет подавления репарации нормальных тканей, попадающих в зону облучения.

Второе направление, которое мы считаем наиболее перспективным, это использование радиомодификаторов, способных повысить эффективность лучевого компонента за счет селективного повреждения радиорезистентных гипоксических фракций опухолевых клеток [3]. Это направление было реализовано в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН в 1984 г., когда в качестве радиомодификатора гипоксической фракции опухолевых клеток была применена локальная сверхвысокочастотная гипертермия (СВЧ-ГТ) в сочетании с неоадъювантной ЛТ. Использована 3-кратная внутриполостная локальная СВЧ-ГТ как радиосенсибилизатор гипоксической фракции опухолевых клеток на фоне 5-дневного курса крупнофракционной ЛТ. Удалось добиться дальнейшего снижения частоты локорегионарных рецидивов рака (до 5,1%) при дистальной локализации опухолевого процесса в условия неоадъювантного термолучевого компонента без различий в частоте отдаленного метастазирования.

Оценивая полученные результаты при термолучевом компоненте комбинированного лечения, следует признать, что они хотя и лучше, чем при использовании одной неоадъювантной ЛТ, однако их нельзя считать удовлетворительными. Дальнейшие перспективы повышения эффективности данной программы лечения возможны, по нашему мнению, за счет использования программы полирадиомодификации, в основе которой лежит применение нескольких радиомодификаторов (одновременно или последовательно), приводящих к усилению гибели опухолевых клеток за счет потенцирования (аддитивности) радиосенсибилизирующих эффектов. В создании программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения ключевым моментом является выбор второго радиомодификатора. В этом направлении нам представилось целесообразным воспользоваться положительным клиническим опытом по применению электронакцепторного соединения метронидазола (МЗ) в схемах лучевого лечения злокачественных опухолей. Тем более что МЗ является так же, как и локальная СВЧ-ГТ, радиосенсибилизатором гипоксической фракции опухолевых клеток и при совместном их применении обладает выраженным аддитивным действием на процессы радиосенсибилизации и гибели опухолевых клеток [4].

В то же время ни один из используемых способов подведения МЗ не может обеспечить длительной экспозиции препарата в опухоли за счет его быстрой элиминации из опухолевой ткани, в то время как для реализации основных механизмов действия электронакцепторных соединений (радиосенсибилизация, хемосенсибилизация и цитотоксичность) необходим длительный контакт препарата с клетками опухоли [5]. Из-за высокой нейротоксичности МЗ и быстрой



- Проведена предоперационная ЛТ РОД 5 Гр до СОД 25 Гр
1. Локальная внутриполостная СВЧ-гипертермия (3, 4 и 5-й дни);
 2. Капекитабин (Кселода (Кс)) (2,0 г/м² 1–14-й день);
 3. ЭАС — метронидазол (18 Гр 3-й и 5-й дни);
 4. Операция через 21 день.

Рис. 1. Комплексное лечение РПК

элиминации его из опухоли интерес к применению МЗ как радиомодификатора в сочетании с ЛТ в последние годы значительно снизился.

Принципиально новый подход для подведения радиосенсибилизирующих доз МЗ к опухоли был предложен нами совместно с сотрудниками ООО «НПО Текстильпрогресс» [6], он заключается в аппликационном (внутриректальном) способе подведения МЗ к опухоли прямой кишки в составе полимерной композиции (патент РФ «Способ создания композиции для доставки лекарственного препарата в полости организма при заболеваниях» № 2352359 от 20.04.2009). В созданной полимерной композиции МЗ представлен в виде гидрогеля на основе биополимера альгината натрия с вязкостью 2,63 Па • с с добавлением 2 %-ного раствора диметилсульфоксида (универсальный транспортер). Проведенные нами фармакологические исследования подтвердили возможность длительной (не менее 8 ч) концентрации радиосенсибилизирующих доз МЗ в опухоли при внутриректальном способе его подведения [7]. Это было положено в основу создания схемы предоперационного облучения с использованием 2 радиосенсибилизаторов гипоксической фракции опухолевых клеток: локальной СВЧ-ГТ и МЗ, вводимого внутриректально в составе полимерной композиции (патент РФ «Способ лечения рака прямой кишки» № 2234318 от 20.08.2004). Полученные с использованием этого варианта лечения данные позволили добиться дальнейшего снижения частоты локорегионарных рецидивов рака (до 3,1 %), без изменений в частоте отдаленных метастазов [3]. Последнее обстоятельство послужило основанием для включения в схемы неoadъювантной ЛТ системной цитотоксической терапии. При этом мы исходили из соображений, что при назначении лекарственных противоопухолевых препаратов должны быть использованы те же суммарные дозы, что и при лечении по радикальной программе, учитывая их невысокую противоопухолевую активность. Таким образом, создан новый вариант

комплексной программы лечения (рис. 1) с включением в 5-дневный курс ЛТ, 3-кратной локальной СВЧ-ГТ, 2-кратного внутриректального подведения МЗ в составе полимерной композиции в дозе 10 г/м² и 2-недельного курса капецитабина в суммарной суточной дозе 2000 мг/м² (положительное решение о принятии заявки на патент «Способ лечения рака прямой кишки» от 03.07.2012, № заявки 2011139679/14).

Результаты комплексной терапии

Работа основана на анализе результатов лечения 772 больных РПК дистальной локализации (средне- и нижеампулярные раки) с операбельными формами заболевания — Т2–3N0M0 и Т2–3N1–2M0 (по системе TNM, 6-е издание, 2002 г.). В группу комплексного лечения (основную) было включено 89 пациентов, которым с 2005 г. проведен созданный новый вариант комплексного лечения РПК, остальные (683 пациента) составили контрольную группу, их оперировали до 2005 г. При этом на протяжении более чем 30-летнего периода в отделении онкопроктологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН использовались стандартные технические приемы, при которых прямая кишка вместе с опухолью и параректальной клетчаткой удалялась в едином фасциально-футлярном блоке в эмбриональном слое острым путем с соблюдением принципов зональности и футлярности (по терминологии, предложенной Heald, выполнялась тотальная мезоректумэктомия). Основным определяющим прогностическим фактором, влияющим на отдаленные результаты лечения, является стадия опухолевого процесса. Проведенные расчеты показали отсутствие достоверных различий между всеми клиническими группами пациентов по стадиям заболевания. Так, наиболее неблагоприятные стадии заболевания — запущенные формы РПК (Т3N0M0 и Т2–3N1–2M0) — при хирургическом лечении составили 72 %, при предоперационной ЛТ — 71 %, при термолучевой терапии и при сочетании с МЗ — 78 %, при комплексном лечении — 75 %.

Эффективность комплексного лечения больных раком средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки изучена по показателям различных видов токсичности, частоте лечебного патоморфоза опухоли, показателям локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов и 5-летней БРВ.

Токсические проявления и степень их тяжести при комбинированном и комплексном лечении оценены в соответствии с общепринятыми критериями токсичности Национального института рака США (NCI-CTC; v. 3.0, 2010), согласно которым у 28 (31,5 %) из 89 больных выявлены различные токсические проявления. Наиболее часто встречающиеся токсические проявления представлены на рис. 2.

Как видно из рис. 2, нейротоксичность наблюдалась у 16 (18,0 %) из 89 больных, гастроинтестинальная — у 8 (9,0 %), гепатотоксичность — у 3 (3,4 %),

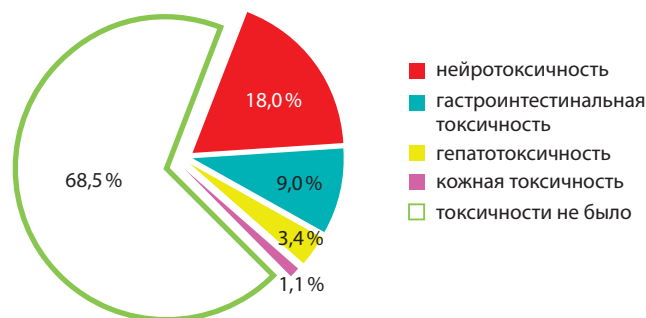


Рис. 2. Частота токсических проявлений при комплексном лечении (шкала токсичности NCI-CTC; в. 3.0, 2010)

кожная — у 1 (1,1%). Гематологическая токсичность (лейкопения, нейтропения) не зарегистрирована ни у одного пациента.

Различная степень тяжести токсичности при использовании комплексного метода лечения представлена на рис. 3.

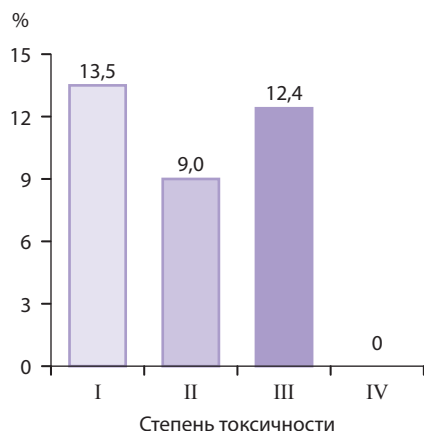


Рис. 3. Частота степени тяжести токсичности при комплексном лечении

Как видно из представленных на рис. 3 данных, тяжелая токсичность (III степень) диагностирована у 11 (12,4%) из 89 пациентов, умеренная (II степень) — у 8 (9%) и I, легкая, степень токсичности развилась у 12 (13,5%) больных. Таким образом, разработанный новый вариант комплексного лечения больных РПК дистальной локализации обладает приемлемым профилем токсичности. Только у 12,4% пациентов наблюдалась тяжелая (III) степень токсичности, потребовавшая дополнительной сопроводительной терапии. Ни одно из указанных осложнений не явилось причиной отсрочки оперативного вмешательства.

Оценка лечебного повреждения опухоли проведена в соответствии с критериями лечебного патоморфоза злокачественных новообразований, предложенными Г.А. Лавниковой, 1976 [8], J. Dworak, 1997 [9].

Изучение лечебного патоморфоза после различных вариантов лечения проведено у 221 больного, из них у 89 — с использованием комплексного, у остальных 132 — комбинированного лечения.

Анализ показателей глубины лечебного патоморфоза опухоли в зависимости от методов лечения (комбинированное или комплексное) показал следующее (рис. 4): использование комплексной терапии позволяет увеличить лучевое повреждение опухоли как II степени лучевого патоморфоза — до 31,5% (у 28 из 89 больных) по сравнению с группой комбинированного лечения — 19,7% (26 из 132), так и III степени — до 52,8% (у 47 из 89 пациентов) по сравнению с комбинированным подходом — 33,3% (44 из 132). Причем у 4 (4,5%) больных в группе комплексного лечения выявлена IV степень лечебного патоморфоза, которая не была достигнута при комбинированном методе лечения ни в одном наблюдении.

Таким образом, было показано, что разработанная программа комплексного лечения обладает приемлемым профилем токсичности, позволяет провести адекватное воздействие на первичную опухоль с со-



Рис. 4. Показатели II–III–IV степени лечебного патоморфоза при различных методах лечения

блюдением основных принципов онкохирургии — онкологической адекватности, максимальной безопасности и высокой функциональности [10].

Программа комплексного лечения, оказывая многоплановое воздействие на опухолевые клетки, блокирует реализацию основных факторов, влияющих на опухолевую прогрессию, — частоту рецидивов и метастазов рака (табл. 1, 2.). Как видно из табл. 1, разработанный вариант комплексного лечения достоверно (в 15 раз) уменьшает частоту локорегионарных рецидивов рака (до $1,1 \pm 1,1\%$) по сравнению с группой хирургического лечения ($16,4 \pm 2,2\%$) и в 6,2 раза — с группой комбинированного лечения ($7,1 \pm 1,3\%$).

Установлено также достоверное уменьшение частоты отдаленных метастазов до 1,1% и рецидивов до 1,1% по сравнению с группами комбинированного и хирургического лечения (6,9 и 5,5% соответственно) (табл. 2, 3).

Достоверное и существенное снижение частоты рецидивов и метастазов рака в условиях комплексного лечения позволило повысить 5-летнюю БРВ до 94,5%

Таблица 1. Локорегионарные рецидивы у больных раком дистального отдела прямой кишки в зависимости от стадии и вида лечения

Стадия опухолевого процесса	Вид лечения					
	хирургическое		комбинированное		комплексное	
	абс. ч./п	%	абс. ч./п	%	абс. ч./п	%
T2N0M0	10/78	(12,8 ± 3,8)	3/106	(2,8 ± 2,8)*	0/35	(0)*
T3N0M0	13/112	(11,6 ± 3,0)	13/163	(8,0 ± 2,1)	0/24	(0)
T2–3N1–2M0	22/85	(25,9 ± 4,8)	13/139	(9,4 ± 2,5)*	1/30	(3,3 ± 3,3)*
Всего	45/275	(16,4 ± 2,2)	29/408	(7,1 ± 1,3)*	1/89	(1,1 ± 1,1)**
Запущенные стадии (T3N0M0 + T2–3N1–2M0)	35/197	(17,8 ± 2,7)*	26/302	(8,6 ± 1,6)*	1/54	(1,9 ± 1,8)**

* Различие статистически достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с группой хирургического лечения.

** Различие статистически достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с группами хирургического и комбинированного лечения.

Таблица 2. Метастазы у больных раком дистального отдела прямой кишки в зависимости от локализации и вида лечения

Отдел прямой кишки	Вид лечения					
	хирургическое		комбинированное		комплексное	
	мтс/п	%	мтс/п	%	мтс/п	%
Среднеампулярный	7/95	(7,4 ± 2,7)	9/95	(9,5 ± 3,0)	0/28	(0*)
Нижнеампулярный	8/180	(4,4 ± 1,5)	19/313	(6,0 ± 1,4)	1/61	(1,6 ± 1,6*)
Нижнеампулярный + среднеампулярный	15/275	(5,5 ± 1,4)	28/408	(6,9 ± 1,3)	1/89	(1,1 ± 1,1*)

* Различия достоверны по сравнению с группами комбинированного и хирургического лечения, $p < 0,05$.

Примечание: мтс — метастазы.

Таблица 3. Рецидивы у больных раком дистального отдела прямой кишки в зависимости от локализации и вида лечения

Отдел прямой кишки	Вид лечения					
	хирургическое		комбинированное		комплексное	
	мтс/п	%	мтс/п	%	мтс/п	%
Среднеампулярный	19/95	(20,0 ± 4,1)	7/95	(7,4 ± 2,7)	0/28	(0*)
Нижнеампулярный	26/180	(14,4 ± 2,6)	22/313	(7,0 ± 1,4)	1/61	(1,6 ± 1,6*)
Нижнеампулярный + среднеампулярный	45/275	(16,4 ± 2,2)	29/408	(7,1 ± 1,3)	1/89	(1,1 ± 1,1*)

* Различия между группами статистически достоверны, $p < 0,05$.

Примечание: мтс — метастазы.

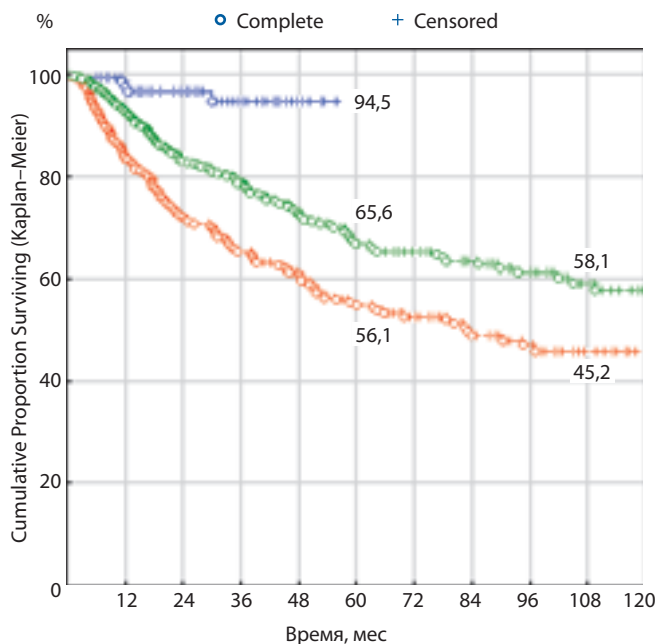
по сравнению с таковой в группе хирургического (56,1 %) и комбинированного (65,6 %) лечения (рис. 5).

Стадия опухолевого процесса является определяющим фактором, влияющим на эффективность лечения. С учетом стадии опухолевого процесса проведен анализ частоты возникновения локорегионарных рецидивов и метастазов в зависимости от вида лечения (табл. 1, 4).

Как видно из табл. 4, при стадии опухолевого процесса T2N0M0 и T3N0M0 в группе комплексного лечения рецидивов и метастазов не было зарегистрировано в течение 5 лет наблюдения. В аналогичных по стадиям группах больных при хирургическом лечении частота рецидивов составила $12,8 \pm 3,8\%$ и $11,6 \pm 3,0\%$ соответственно, а частота возникновения метастазов $2,6 \pm 1,8\%$ и $2,7 \pm 1,5\%$ соответственно.

При наиболее неблагоприятной стадии заболевания — T2–3N1–2M0 — при комплексной терапии выявлен 1 ($3,3 \pm 3,3\%$) рецидив, что достоверно (в 7,8 раза) меньше, чем в группе хирургического ($25,9 \pm 4,8\%$) и (в 2,8 раза) комбинированного ($9,4 \pm 2,5\%$) лечения. Отдаленное метастазирование выявлено у 1 пациента при комплексном лечении ($3,3 \pm 3,3\%$), что значительно (в 3,6 раза) ниже, чем в группе хирургического лечения ($11,8 \pm 3,5\%$), и в 3,5 раза ниже, чем в группе комбинированного лечения ($11,5 \pm 2,7\%$). При анализе группы пациентов с запущенной стадией заболевания (T3N0M0 + T2–3N1–2M0), как видно из табл. 1, применение комплексного метода лечения достоверно и значительно снижает частоту локорегионарных рецидивов и метастазов до 1,9 и 1,9 % соответственно по сравнению с хирургическим (17,8 и 6,6 %) и комбинированным (8,6 и 8,6 %) методами.

Важнейшим подтверждением эффективности комплексной программы лечения является улучшение



Метод лечения

- Комплексный
- Хирургический
- Комбинированный

Достоверно по log-rank test ($p < 0,05$)

комплексное и хирургическое	$p = 0,001$
комплексное и комбинированное	$p = 0,001$
комбинированное и хирургическое	$p = 0,003$

Рис. 5. БРВ больных РПК дистальной локализации (среднеампулярный + нижеампулярный отделы) в зависимости от вида лечения

показателей 5-летней БРВ больных РПК дистальной локализации (среднеампулярный + нижеампулярный отделы) при запущенных стадиях опухолевого процесса (T3N0M0 + T2–3N1–2M0) (рис. 6).

Таблица 4. Частота возникновения метастазов у больных раком дистального отдела прямой кишки в зависимости от стадии и вида лечения

Стадия опухолевого процесса	Вид лечения					
	хирургическое		комбинированное		комплексное	
	абс. ч./n	%	абс. ч./n	%	абс. ч./n	%
T2N0M0	2/78	(2,6 ± 1,8)	2/106	(1,9 ± 1,3)	0/35	(0)
T3N0M0	3/112	(2,7 ± 1,5)	10/163	(6,1 ± 1,9)	0/24	(0)
T2–3N1–2M0	10/85	(11,8 ± 3,5)	16/139	(11,5 ± 2,7)	1/30	(3,3 ± 3,3)*
Всего	15/275	(5,5 ± 1,4)	28/408	(6,9 ± 1,3)	1/89	(1,1 ± 1,1)**
Запущенные стадии (T3N0M0 + T2–3N1–2M0)	13/197	(6,6 ± 1,8)	26/302	(8,6 ± 1,6)	1/54	(1,9 ± 1,8)*

* Различия статистически достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с группой комбинированного лечения.

** Различия статистически достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с группой хирургического и группой комбинированного лечения.

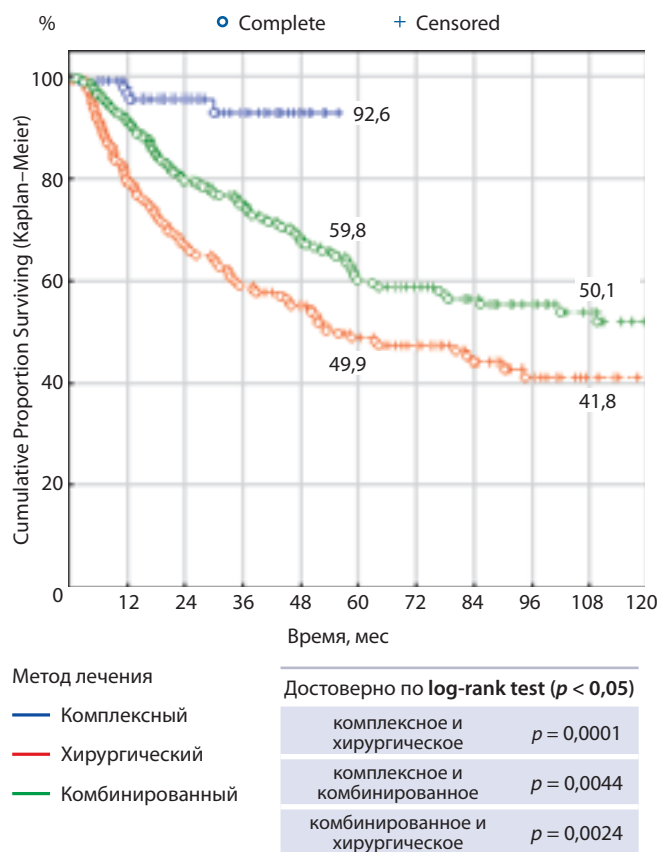


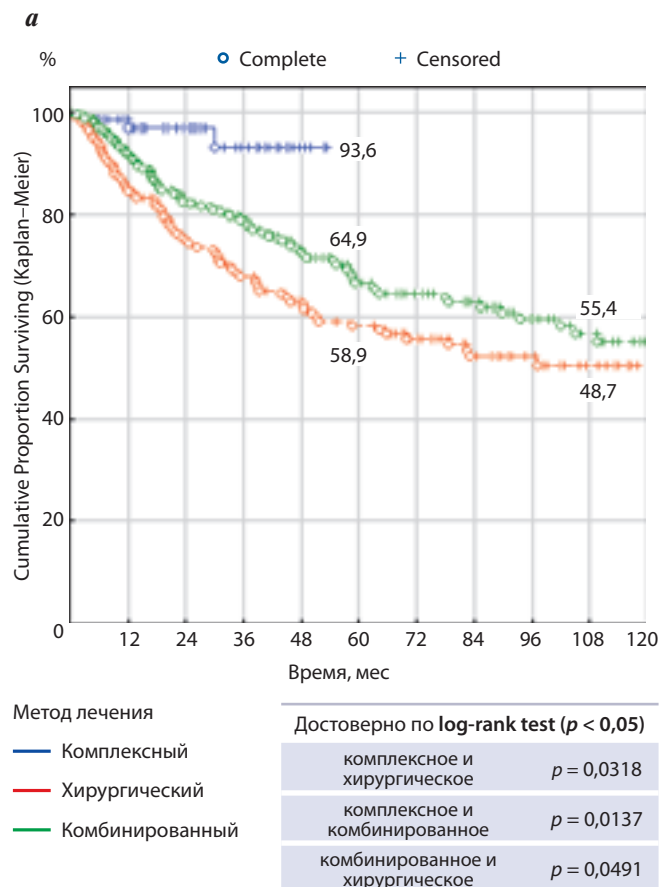
Рис. 6. БРВ больных РПК при запущенных стадиях ($T3N0M0 + T2-3N1-2M0$) дистальной локализации (среднеампулярный и нижеампулярный отделы) в зависимости от метода лечения

Таким образом, разработанная программа комплексного лечения больных РПК с использованием нескольких радиомодулирующих препаратов и системной цитотоксической терапии обладает мощным канцерцидным воздействием на опухоль. Причем нам удалось с использованием этой программы улучшить результаты лечения у пациентов как с нижеампулярной локализацией опухоли, так и со среднеампулярной. Так, при нижеампулярной локализации опухолевого процесса отмечается достоверное улучшение отдаленных результатов комплексного лечения больных по критерию 5-летней БРВ (93,6 против 64,9% при комбинированном и 58,9% при хирургическом лечении, рис. 7а) за счет достоверного снижения частоты возникновения локорегионарных рецидивов рака (до 1,6%) и существенного снижения частоты отдаленных метастазов за 5-летний срок наблюдения (1,6%) (рис. 7б).

Улучшение результатов при комплексном методе лечения показано и при среднеампулярной локализации опухоли (рис. 8а, б). Достоверно увеличился показатель 5-летней БРВ до 96,5% по сравнению с хирургическим и комбинированным лечением (47,1 и 67,5% соответственно). Такое улучшение результатов в группе комплексного лечения достигнуто за счет достоверного сни-

жения частоты рецидивов рака: при комплексном лечении ни у одного больного не выявлено локорегионарных рецидивов, а при чисто хирургическом подходе у каждого 4-го пациента диагностировались рецидивы рака (20% — у 19 из 95). Из 23 больных, вошедших в эту группу, так же ни у одного не выявлено отдаленного метастазирования.

Таким образом, разработанная программа комплексного лечения больных РПК с использованием нескольких радиомодулирующих агентов и системной



б

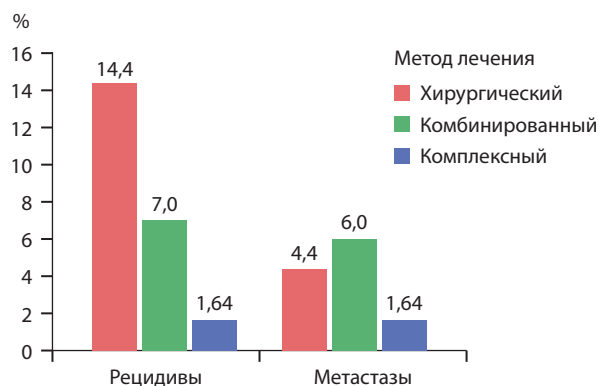
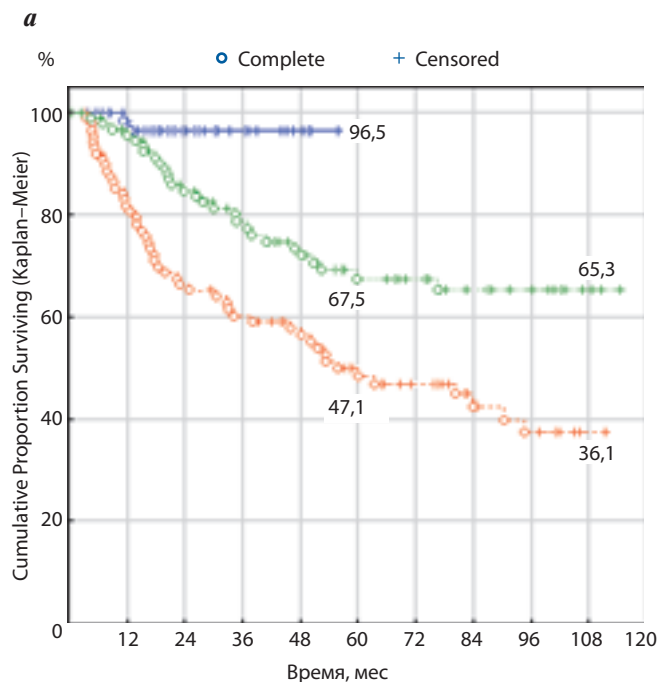


Рис. 7. Отдаленные результаты лечения РПК нижеампулярной локализации в зависимости от метода лечения: а) БРВ; б) частота рецидивов и метастазов

цитотоксической терапии обладает мощным канцероцидным воздействием на опухоль, предотвращая развитие рецидивов рака и уменьшая лимфогематогенную диссеминацию опухолевых клеток. При этом, существенно повышая абластику оперативных вмешательств, создаются реальные условия для расширения показаний к выполнению сфинктеросохраняющих операций.

Из 89 пациентов, включенных в программу комплексного метода лечения, были выполнены различные виды сфинктеросохраняющих операций у 74 (83,0%),

в то время как при хирургическом методе — у 50,0%, при комбинированном — у 55,0%. У пациентов, которым выполнены сфинктеросохраняющие операции, не выявлено ни одного локорегионарного рецидива РПК (рис. 9а) и отмечено достоверное снижение частоты отдаленных метастазов (в 4,9 и 4 раза) по отношению к группам хирургического и комбинированного лечения. Это предопределило достоверное улучшение в группе комплексного лечения показателей БРВ больных (рис. 9б).



Достоверно по log-rank test ($p < 0,05$)	
комплексное и хирургическое	$p = 0,0271$
комплексное и комбинированное	$p = 0,0007$
комбинированное и хирургическое	$p = 0,0011$

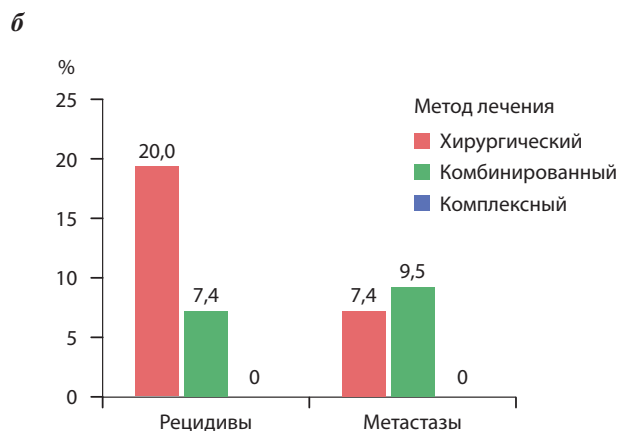
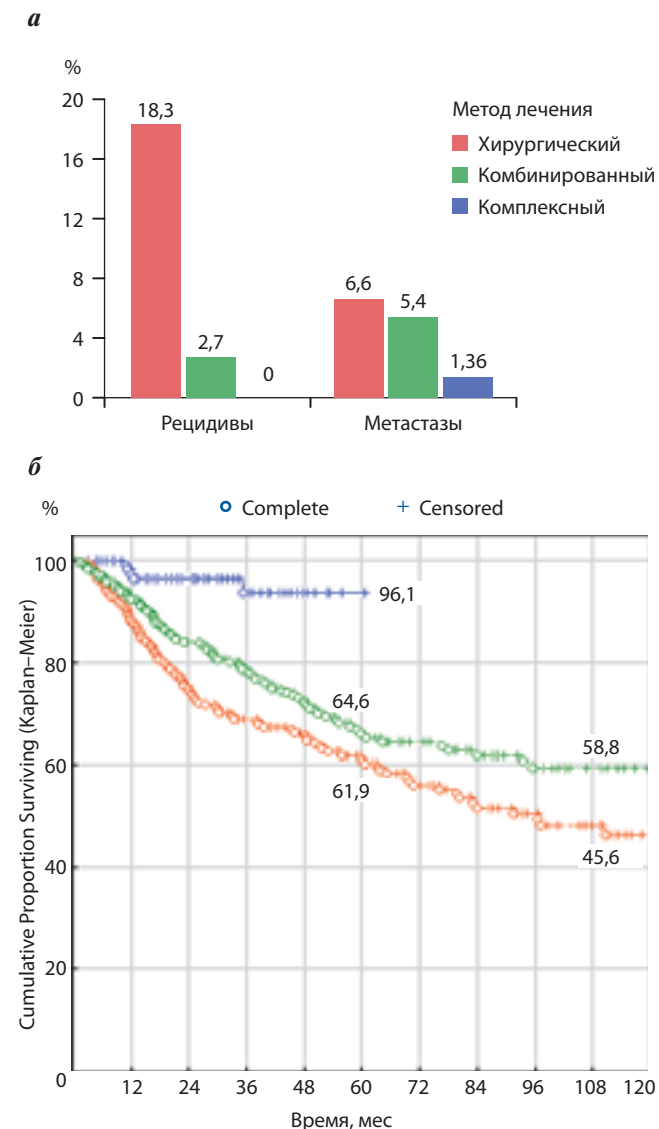
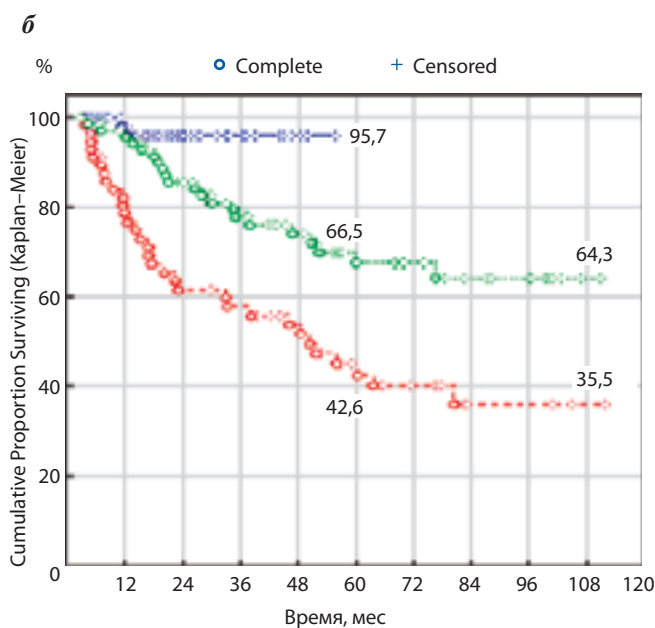
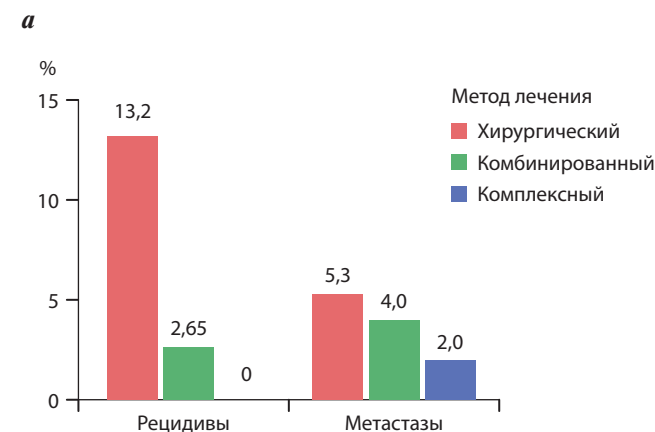


Рис. 8. Отдаленные результаты лечения РПК среднеампулярной локализации в зависимости от метода лечения: а) БРВ; б) частота рецидивов и метастазов



Достоверно по log-rank test ($p < 0,05$)	
комплексное и хирургическое	$p = 0,0004$
комплексное и комбинированное	$p = 0,0026$
комбинированное и хирургическое	$p = 0,0204$

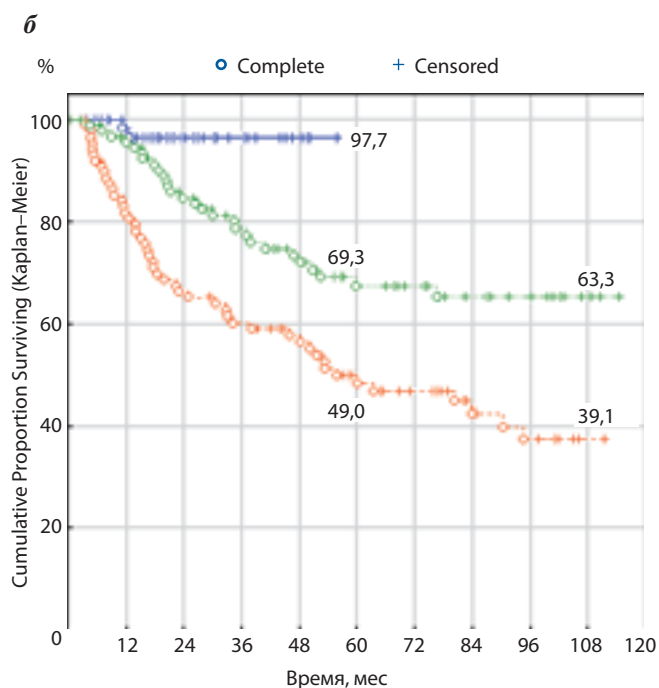
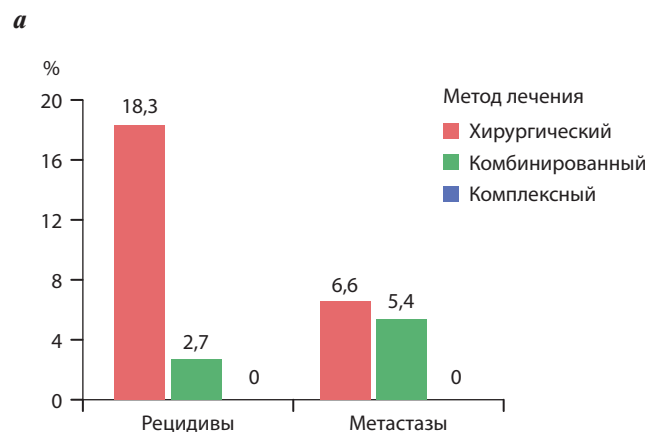
Рис. 9. Отдаленные результаты лечения РПК при выполнении сфинктеросохраняющих операций в зависимости от метода лечения: а) частота рецидивов и метастазов; б) БРВ



Метод лечения	Достоверно по log-rank test ($p < 0,05$)
Комплексный	комплексное и хирургическое $p = 0,0343$
Хирургический	комплексное и комбинированное $p = 0,0171$
Комбинированный	Не достоверно по log-rank test ($p > 0,05$)
	комбинированное и хирургическое $p = 0,9131$

Рис. 10. Результаты лечения нижеампулярного рака при выполнении сфинктеросохраняющих операций: а) частота рецидивов и метастазов; б) БРВ

Увеличение частоты сфинктеросохраняющих операций отмечено как при среднеампулярной локализации опухоли — до 89,3 % по сравнению с больными в группе комбинированного (76,8 %) и хирургического (64,2 %) лечения, так и при нижеампулярной локализации — 80,3 % по сравнению с больными в группе комбинированного и хирургического лечения — 48,2 и 42,2 % соответственно. Причем такое расширение показаний выполнено не в ущерб радикализму оперативного вмешательства при ниже-



Метод лечения	Достоверно по log-rank test ($p < 0,05$)
Комплексный	комплексное и хирургическое $p = 0,0343$
Хирургический	комплексное и комбинированное $p = 0,0171$
Комбинированный	Недостоверно по log-rank test ($p > 0,05$)
	комбинированное и хирургическое $p = 0,9131$

Рис. 11. Результаты лечения среднеампулярного рака при выполнении сфинктеросохраняющих операций: а) частота рецидивов и метастазов; б) БРВ

ампулярной (рис. 10) и среднеампулярной (рис. 11) локализации рака.

При локализации опухоли в среднеампулярном отделе, так же, как и в нижеампулярном, получено достоверное снижение частоты локорегионарных рецидивов и метастазов и улучшение показателей БРВ при выполнении сфинктеросохраняющих операций в условиях комплексного лечения (рис. 10а, б и рис. 11а, б).

Обсуждение результатов

Полученные нами результаты по частоте локорегионарных рецидивов и метастазов, а также по показателям БРВ при использовании созданной комплексной программы лечения значительно превосходят все существующие результаты лечения, полученные в ведущих онкопроктологических клиниках у нас в стране и за рубежом. Таким образом, критически оценивая полученные результаты лечения, следует сказать, что созданная программа комплексного лечения больных операбельными формами РПК используется нами с 2005 г. в рамках проспективного нерандомизированного исследования II фазы, где основной целью является оценка токсичности и переносимости препаратов, непосредственных результатов лечения. Тем не менее мы считаем, что в достижении столь высоких, хотя и предварительных, отдаленных результатов лечения ведущая роль принадлежит рациональному и научно обоснованному сочетанию хирургического вмешательства, неoadъювантной ЛТ и противоопухолевых препаратов с радиомодификаторами (СВЧ-ГТ, МЗ). Причем важнейшая позиция в радиосенсибилизации принадлежит созданной и подводимой внутривисцерально непосредственно к опухоли прямой кишки полимерной композиции, в которой МЗ содержится в новой лечебной форме гидрогеля на основе биополимера альгината натрия. Это позволяет обеспечить длительное (не менее 8 ч) насыщение МЗ опухоли и реализовать при сочетанном применении данного электрон-

акцепторного соединения с ЛТ, локальной СВЧ-ГТ и лекарственной терапией основные биологические эффекты: радиосенсибилизацию, хемосенсибилизацию, аддитивность радиобиологических эффектов.

Учитывая важность полученных результатов комплексной программы лечения и принимая во внимание современные требования, предъявляемые к клиническим исследованиям, в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН с 2010 г. начато проспективное рандомизированное исследование по оценке 3 противоопухолевых препаратов в комплексной программе лечения. Будет оценена эффективность применения в неoadъювантном режиме 5-фторурацила с суточной дозой 425 мг/м² пролонгированная инфузия в течение 5 дней, капецитабин с суточной дозой 2000 мг/м² в течение 2 нед и тегафур с суточной дозой 800 мг/м² в течение 3 нед.

Заклучая данное исследование, можно констатировать, что созданный новый вариант многокомпонентного комплексного лечения больных РПК позволяет повысить абластику оперативных вмешательств, значительно минимизировать частоту локорегионарных рецидивов и метастазов рака и на этом основании добиться высоких показателей БРВ, расширить показания к выполнению сфинктеросохраняющих операций. Это позволит с оптимизмом смотреть на перспективы дальнейшего улучшения результатов лечения этого тяжелого контингента больных и тем самым обеспечить высокий уровень социальной и трудовой реабилитации пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. National Cancer Comprehensive Network. Clinical practice guidelines in oncology: rectal cancer. V. 2. 2012. URL: <http://www.nccn.org>
2. Glimelius B., Pahlman L., Cervantes A. et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010;21(suppl 5):82–6.
3. Барсуков Ю.А. Комбинированное и комплексное лечение больных раком прямой кишки. Рекомендации к лечению. М., 2011.
4. Ярмоненко С.П. Полирадиомодификация как новый подход к повышению эффективности лучевой терапии опухолей: Радиомодификаторы в лучевой терапии опухолей. Обнинск, 1982. С. 126–127.
5. Пелевина И.И., Воронина С.С., Каракулов Р.К. и др. Метронидазол, основные экспериментальные результаты, перспективы для клиники. Мед радиол 1984;2:10–20.
6. Олтаржевская Н.Д., Коровина М.А., Барсуков Ю.А., Малихов А.Г., Алиев В.А., Кузьмичев Д.В., Данилова М.А., Ефименкова М.Г. Способ создания композиции для доставки лекарственного препарата в полости организма при заболеваниях. Патент на изобретение № 2352359. Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 20.04.2009.
7. Барсуков Ю.А. Комбинированное и комплексное лечение больных раком прямой кишки (результаты рандомизированных исследований). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1991.
8. Лавникова Г.А. Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое использование. Вестник АМН СССР, 1976; 6:13–9.
9. Dworak O., Keilholz L., Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. Int J Colorectal Dis 1997;12:19–23.
10. Давыдов М.И. Этюды онкохирургии. Изд. группа ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, 2009. С. 46.