



НЕПОСРЕДСТВЕННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРМОХИМИЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

С.А.Иванов¹, Л.О.Петров¹, Д.В.Ерыгин², И.А.Гулидов¹, А.А.Карпов^{1*}

1. МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249035, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4
2. ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы», 105005, Российская Федерация, г. Москва, ул. Бауманская, д. 17/1

Резюме

Цель исследования. Непосредственная оценка противоопухолевой эффективности неoadъювантной химиолучевой терапии рака прямой кишки с применением локальной электромагнитной гипертермии.

Материалы и методы. Проведен анализ непосредственных результатов лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки в клинике МРНЦ им. А.Ф.Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России с 2015 по 2018 гг.. В исследование вошли 2 группы больных: исследуемая группа — 54 пациента — и контрольная группа — 56 человек. Всем пациентам проводилось комплексное обследование с целью стадирования и морфологической верификации опухоли. Пациенты исследуемой группы в неoadъювантном режиме получали конвенциональную лучевую терапию при классическом фракционировании дозы в РОД 2 Гр, до СОД 50 Гр, в течение 5 недель на фоне химиотерапии САРОХ и локальную электромагнитную гипертермию на установке Яхта 4, в количестве 6-ти сеансов. Пациенты контрольной группы получали неoadъювантное лечение по абсолютно идентичной схеме, за исключением локальной гипертермии. После окончания неoadъювантной терапии, через 8–10 недель, вновь выполнялось комплексное обследование с целью оценки ответа опухоли и принималось решение о проведении хирургического лечения.

При контрольном обследовании оценивались следующие параметры: регрессия опухоли по данным клинкорентгенологического обследования. После проведения хирургического лечения проводилась комплексная оценка удаленного препарата, в том числе оценка степени лечебного патоморфоза опухоли по Лавниковой Г. П..

Результаты. При проведении сравнительного анализа по частоте полных клинических регрессий опухоли в группе термoxимиолучевой терапии нами несколько чаще регистрировался полный клинический ответ, 12 пациентов (22%), по сравнению с группой химиолучевой терапии, 8 пациентов (14%). По показателям частичного ответа и стабилизации в группе химиолучевой терапии частичная регрессия отмечена у 75% больных, в то время как в группе термoxимиолучевой терапии только в 52% случаев. Стабилизация в исследуемой и контрольной группах 14% и 6% соответственно. Всем пациентам исследуемой и контрольной групп с частичной регрессией опухоли и стабилизацией выполнено хирургическое лечение. Как следствие, частота хирургических операций в контрольной группе была несколько выше 48 (85,7%) против 42 (77,7%) из основной группы ($p>0,05$). При анализе частоты полного патоморфологического ответа, мы отметили, что в группе термoxимиолучевой терапии он составил 34% против 4% в группе химиолучевой терапии. Напротив, патоморфоз 1-й степени намного чаще встречался у пациентов контрольной группы — 21% против 2% в исследуемой. Различия в обоих случаях статистически высоко значимы ($p<0,001$, χ^2 15, χ^2 7).

Заключение. Использование термoxимиолучевой терапии с высокой статистической значимостью ($p<0,001$) увеличивает частоту полного патоморфологического ответа: 34% в исследуемой группе против 4% в группе химиолучевой терапии.

Ключевые слова:

рак прямой кишки, комбинированное лечение, локальная гипертермия, токсичность, патоморфоз, резектабельность

Оформление ссылки для цитирования статьи

Иванов С.А., Петров Л.О., Ерыгин Д.В., Гулидов И.А., Карпов А.А. Непосредственная эффективность термoxимиолучевой терапии местно-распространенного рака прямой кишки. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(3): 10-20. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-3-1>

Для корреспонденции

Карпов Александр Анатольевич – заведующий отделением локальной и общей гипертермии, врач-онколог отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация.

Адрес: 249035, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

E-mail: doctor.50@bk.ru

SPIN: 6253-1461, AuthorID: 951135

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 13.02.2020, Рецензия (1) 18.04.2020, Рецензия (2) 21.04.2020, Принята к печати 14.09.2020

DIRECT EFFECTIVENESS OF ADDING LOCAL HYPERTHERMIA TO THE SCHEME OF NEOADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER

S.A.Ivanov¹, L.O.Petrov¹, D.V.Erygin², I.A.Gulidov¹, A.A.Karpov^{1*}

1. A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, 4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation
2. City clinical oncological hospital No. 1 of the Moscow city health Department, 17/1 Baumanskaya str., Moscow 105005, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. Direct evaluation of the antitumor effectiveness of neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer using local electromagnetic hyperthermia.

Materials and methods. The analysis of the direct results of treatment of patients with locally advanced rectal cancer in the clinic of the MRRRC them. A.F.Tsyba is a branch of the Federal State Budgetary Institution Scientific Research Center for Radiology of the Ministry of Health of Russia from 2015 to 2018. The study included 2 groups of patients: the study group of 54 patients and the control group of 56 people. All patients underwent a comprehensive examination with the aim of staging and morphological verification of the tumor. Patients of the study group in the neoadjuvant mode received conventional radiation therapy with classical dose fractionation in ROD 2 Gy, up to SOD 50 Gy, for 5 weeks with CAPOX chemotherapy, and local electromagnetic hyperthermia on the Yacht 4 unit, in the amount of 6 sessions. Patients in the control group received neoadjuvant treatment in an absolutely identical manner, with the exception of local hyperthermia. After the end of neoadjuvant therapy after 8–10 weeks, a comprehensive examination was again performed to assess the response of the tumor and a decision was made to conduct surgical treatment.

During the follow-up examination, the following parameters were evaluated: tumor regression according to clinical and radiological examination. After surgical treatment, a comprehensive evaluation of the removed drug was carried out, including an assessment of the degree of therapeutic tumor pathomorphism according to Lavnikova G. P.

Results. When conducting a comparative analysis of the frequency of complete clinical regressions of the tumor in the thermo-chemoradiotherapy group, we more often recorded the full clinical response, 12 patients (22%), compared with the chemoradiotherapy group, 8 patients (14%). In terms of partial response and stabilization in the chemoradiotherapy group, partial regression was observed in 75% of patients, while in the thermochemioradiation group only in 52% of cases. Stabilization in the study and control groups was 14% and 6%, respectively. All patients of the study and control groups with partial tumor regression and stabilization underwent surgical treatment. As a result, the frequency of surgical operations in the control group was slightly higher than 48 (85.7%) versus 42 (77.7%) from the main group ($p>0.05$). When analyzing the frequency of a complete pathomorphological response, we noted that in the thermochemo-radiation therapy group it was 34% versus 4% in the chemo-radiation therapy group. On the contrary, pathomorphism of the 1st degree was much more common in patients of the control group — 21% versus 2% in the study group. The differences in both cases are statistically highly significant ($p<0.001$, χ^2 15, χ^2 7).

Conclusion. The use of thermochemoradiotherapy with high statistical significance ($p<0.001$) increases the frequency of complete pathomorphological response: 34% in the study group versus 4% in the chemoradiotherapy group.

Keywords:

colorectal cancer, combined treatment, local hyperthermia, toxicity, pathomorphism, resectability

For citation

Ivanov S.A., Petrov L.O., Erygin D.V., Gulidov I.A., Karpov A.A. Direct effectiveness of adding local hyperthermia to the scheme of neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(3): 10-20. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-3-1>

For correspondence

Aleksandr A. Karpov – head of the department of local and general hyperthermia, oncologist of the Department of radiation and surgical treatment of abdominal diseases A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation.
Address: 4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation
E-mail: doctor.50@bk.ru
SPIN: 6253-1461, AuthorID: 951135

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 13.04.2020, Review (1) 18.04.2020, Review (2) 21.04.2020, Accepted 14.09.2020

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак прямой кишки является одной из самых распространенных форм злокачественных новообразований как в мировой онкологической практике, так и в Российской Федерации. Ежегодно в мире диагностируют около 600 000 новых случаев заболевания [1]. На протяжении последних нескольких десятилетий отмечается стойкое увеличение заболеваемости раком прямой кишки. Данные относительной встречаемости данной нозологии сопоставимы у российских и зарубежных авторов [2, 3]. По данным Siegel R., Miller K., рак прямой кишки, включая рак анального канала, составляет около 50% всех опухолей толстой кишки [2–3]. За последние годы в России отмечается тенденция к увеличению заболеваемости раком прямой кишки, так его доля в структуре онкологической заболеваемости у мужчин составляет 5,3% а у женщин 4,4% [1].

Вопросы адекватного хирургического лечения рака прямой кишки остаются актуальными на протяжении длительного времени [4, 5]. Данный метод по праву считается базовым, определяющим эффективность лечения рака данной локализации [5, 6]

Следует отметить, что выполнение тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ) как стандарта хирургического лечения позволило снизить частоту местных рецидивов, однако это не привело к существенному улучшению общей выживаемости пациентов с местно-распространенным раком прямой кишки [5–8]. Важно отметить, что от 15% до 25% больных имеют фиксированные местно-распространенные нерезектабельные опухоли, и в течение первых двух лет после хирургического вмешательства у этой категории больных, без неoadъювантного компонента лечения, в 20–30% случаев возникают локально-регионарные рецидивы и отдаленные метастазы [4]. Ввиду этого, среди приоритетных направлений улучшения результатов лечения больных раком прямой кишки ведущими являются разработка и совершенствование различных вариантов комбинированного лечения [1–4, 9–10]. Важной задачей такого подхода к лечению является максимально возможное снижение риска развития локального рецидива после комбинированного воздействия [11–13].

Чаще всего в целях повышения резектабельности и абластичности операции при местно-распространенной опухоли прямой кишки, в качестве неoadъювантного метода лечения используется лучевая терапия. Как правило, её используют в монорежиме, либо комбинируют с химиотерапией [10]. В мировой практике существует ряд работ, в которых наглядно продемонстрирована эффективность радиотерапии.

Однако рак прямой кишки — это, прежде всего, аденогенный рак, который является относительно радиорезистентным новообразованием и требует подведения большой очаговой дозы ионизирующего излучения, что весьма трудно достигнуть, не превышая толерантность здоровых тканей [10]. Одним из путей решения этой проблемы является использование при проведении лучевой терапии рациональных методик фракционирования дозы, а также радиомодификаторов. Этим объясняется повышение внимания к методикам модификации общепринятого лечения опухолевых заболеваний, одним из которых является активно развивающаяся в последнее время терморadioтерапия и терморadioхимиотерапия [13].

При этом в качестве радиосенсибилизатора в ряде клиник используют локальную гипертермию (42–45 °С) с применением эндоректального датчика и СВЧ-излучения (460 МГц, 915 МГц). В этом случае риск развития рецидива снижается в 2–3 раза (до 2,9–7,1%). Синергизм нагрева опухоли и лучевой терапии доказан многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями [10–13]. Однако, большая часть работ по применению гипертермии в лечении рака прямой кишки относятся ко второй половине XX века. В начале XXI столетия отметится спад интереса к данной методике, это обусловлено в первую очередь совершенствованием методик лучевой терапии, также внедрением новых схем химиотерапии. Но в последние годы интерес к гипертермии вернулся.

В 2016 году опубликованы результаты одноцентрового исследования из Японии, включавшие 51 пациента с диагнозом «местно-распространенный рак прямой кишки». Все пациенты получали неoadъювантную термохимиолучевую терапию. Конформная лучевая терапия проводилась на область малого таза РОД 2 Гр до СОД 50 Гр на фоне приема капецитабина в дозе 1700 мг/м²/сутки. Гипертермическое воздействие проводилось на аппарате Thermotron-RF 8 1 раз в неделю, время экспозиции — 50 минут при средней мощности 100 Вт. Оценка эффективности неoadъювантного термохимиолучевого лечения проводилась через 8 недель.

Хороший локальный контроль в идее полной и частичной регрессии опухоли наблюдался у 32,7% пациентов. Патоморфологический полный ответ опухоли (ypCR) наблюдался у 15,7% от общего числа (51 пациента) и у 24,2% из 33 пациентов, в дальнейшем подвергшихся хирургическому лечению через 8 недель после неoadъювантной терапии [13].

Представленный выше анализ данных литературы позволяет заключить, что разработка схем предоперационного лечения местно-распространенного

рака прямой кишки с использованием разнонаправленных по механизму действия радио- и химиосенсибилизаторов с включением локальной гипертермии, как способа управления радиочувствительностью опухоли, является одним из приоритетных направлений в онкопроктологии.

Цель исследования: непосредственная оценка противоопухолевой эффективности неoadъювантной химиолучевой терапии рака прямой кишки с применением локальной электромагнитной гипертермии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данная работа является ретроспективным исследованием, основанным на анализе результатов лечения больных местно-распространенным раком прямой кишки в клинике МРНЦ им. А.Ф.Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, которое началось в 2015 г. В категорию местно-распространенного рака прямой кишки мы включали ограниченные в подвижности или неподвижные опухоли с вовлечением или разрушением собственной фасции прямой кишки у больных, которым в связи с распространением опухоли за пределы органа невозможно выполнить радикальную операцию без высокого риска возникновения местного рецидива в ближайшие сроки после операции.

Все больные разделены на 2 группы: исследуемую — 54 человека, которые получали термохимиолучевую терапию в качестве неoadъювантного лечения и контрольную — 56 человек, они получали химиолучевую терапию. В контрольную группу материал взят ретроспективно, в исследуемую группу — набран проспективно. Пациенты обеих групп имели одинаковую распространенность опухоли и схожи по половозрастному составу, локализации опухоли и гистологическому строению, а также проходили лечение в условиях одного отделения: были оперированы одними хирургами, методика лучевой терапии не различалась в группах. При первичном обследовании, а также оценке эффективности проведенного неoadъювантного лечения у пациентов обеих групп использовались одинаковые методы диагностики: пальцевое ректальное исследование, ректоскопия жестким ректоскопом с целью определения высоты опухоли от анального края, колоноскопия, СКТ органов грудной клетки и брюшной полости с в\в контрастированием с целью выявления отдаленных метастазов, МРТ органов малого таза с целью определения степени распространенности опухолевого процесса.

Характеристика больных исследуемой и контрольной группы представлена в таблице 1.

Медиана возраста составила 60 лет. Также в основной группе 5 человек и в контрольной группе было 10 больных с отдаленными метастазами, ввиду того что они также нуждаются в радикальном лечении на первичном очаге и в последующем вмешательстве с целью санации отдаленных метастазов.

Всем пациентам исследуемой группы проводилась конвенциональная лучевая терапия при классическом фракционировании дозы в РОД 2 Гр, до СОД 50 Гр, в течение 5 недель на фоне химиотерапии САРОХ: оксалиплатин 50 мг/м² в/в в 1, 8, 22, 29 дни и капецитабин в дозе 825 мг/м² 2 раза в день с 1 по 14 и с 22 по 33 дни лучевой терапии.

Сеанс термотерапии проводился перед лучевой терапией через день в количестве 5–6 процедур на установке «Яхта-4», работающей в СВЧ диапазоне. Установка оборудована гибкими внутриволновыми аппликаторами, обеспечивающими строго локализованный нагрев тканей электромагнитными волнами СВЧ диапазона (330 МГц) до температуры 42 °С. При этом время выхода на режим заданной мощности (60 Вт.) составляет 4–6 минут. Процедура гипертермии осуществлялась следующим образом: в положении пациента лежа на левом боку, аппликатор вводили в прямую кишку на уровень с опухолью. Далее осуществлялся нагрев. Длительность сеанса 60 минут, при температуре 42–44 °С

Пациенты контрольной группы получали идентичное неoadъювантное лечение за исключением сеансов локальной гипертермии.

Непосредственные результаты лечения оценивались по следующим критериям: частота местных и общих лучевых реакций, ответ опухоли на проведенное лечение по критериям TRG (D.Braun), резектабельность, характер и частота послеоперационных осложнений.

После проведения неoadъювантной терапии, спустя 8–10 недель проводилась повторная МРТ органов малого таза, при которой оценивали глубину прорастания опухоли слоёв кишечной стенки и мезоректальной клетчатки. Визуализировалась собственная фасция прямой кишки и оценивалась латеральная граница роста опухоли, лимфатические узлы мезоректальной клетчатки, оценивались их структура и размеры.

С учетом полученных данных определяли тактику дальнейшего лечения. В случае неполной регрессии опухоли определялся объем и характер предстоящего хирургического вмешательства (сфинктеросохраняющая операция или брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки). В случае полной клинической регрессии опухоли, пациент, после подписания информированного согласия, переводился в группу динамического наблюдения.

Таблица 1. Характеристика пациентов исследуемой и контрольной групп
Table 1. Characteristics of patients in the study and control groups

Параметры / Parameters	Число больных контрольная группа n=56 (%) / Control group patients' number	Число больных исследуемая группа n=54 (%) / Study group patients' number	p
Возраст / Age:			
До 40 / Up to 40	1 (2)	3 (6)	p=0,85
40-50	10 (18)	5 (9)	
51-60	22 (39)	11 (20)	
61-70	14 (25)	25 (46)	
71 и более / 71 or more	9 (16)	10 (19)	
Пол / Sex:			
мужчины / male	27 (48)	30 (56)	p=0,45
женщины / female	29 (52)	24 (48)	
Локализация опухоли / Tumor localization:			
верхнеампулярный / upper ampullary	6 (10)	2 (4)	p=0,27
среднеампулярный / medium-ampullary	31 (55)	25 (46)	p=0,44
нижнеампулярный / lower ampullary	19 (33)	27 (50)	p=0,12
Гистологический тип опухоли / Histological type of tumor:			
Аденокарцинома / Adenocarcinoma			
g1	17 (30)	18 (33)	p=0,83
g2	29 (51)	30 (56)	p=0,70
g3	3 (5)	2 (4)	p=1,0
муцинозная аденокарцинома / mucinous adenocarcinoma	7 (1)	4 (7)	p=0,52
Стадия по cT / Stage by cT			
T1	0	0	p=0,054
T2	0	4 (7)	
T3	37 (66)	34 (63)	
T4	19 (34)	16 (30)	
Стадия по cN / Stage by cN			
cN0	8 (14)	9 (17)	p=0,79
cN+	48 (86)	45 (83)	
Стадия по cM / Stage by cM			
cM0	46 (82)	49 (91)	p=0,26
cM1	10 (18)	5 (9)	

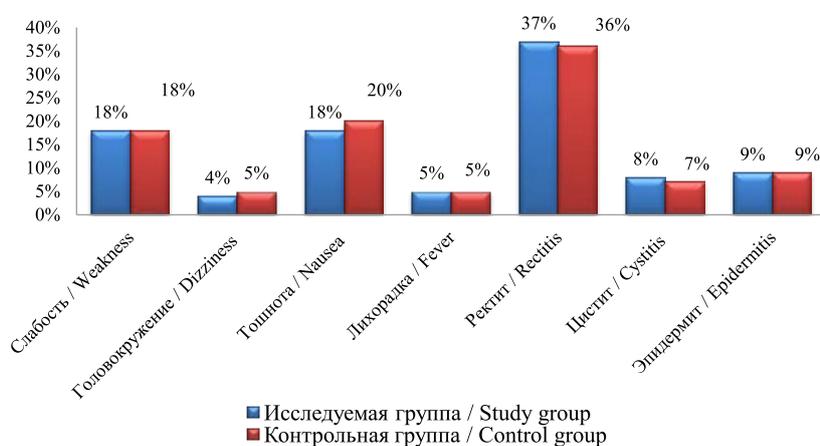


Рис. 1. Лучевые реакции

Fig. 1. Radiation reactions

Хирургическое вмешательство выполнялось в соответствии с современными требованиями:

- тотальная мезоректумэктомия;
- высокая перевязка нижней брыжеечной артерии и вены;
- нервосохраняющая методика мобилизации прямой кишки;
- использование методики экстрафасциального выделения прямой кишки (по показаниям);
- выполнение мультिवисцеральных резекций единым блоком — при распространении опухоли прямой кишки на соседние органы.
- использование как открытого, так и лапароскопического доступа.

После оперативного вмешательства в обязательном порядке выполнялась гистологическая оценка степени патоморфоза опухоли по Г.А.Лавниковой и оценка циркулярной границы резекции (ЦГР). Решение вопроса о проведении адъювантной химиотерапии зависело от результатов гистологического исследования удаленного препарата.

Для статистической обработки данных мы использовали непараметрические критерии. В частности, значимость различий в частоте встречаемости того или иного признака в основной и контрольной группах оценивали по непараметрическому критерию χ^2 . Различия считали значимыми при $p < 0,05$, значение $\chi^2 > 3,81$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведения неoadъювантной терапии нами были проанализированы лучевые реакции в обеих группах. У 25-ти пациентов исследуемой группы (46%) и у 27-ми пациентов контрольной группы (48%) были отмечены общие реакции на проведение лечения, проявляющиеся чаще в виде

слабости, головокружения, субфебрильной лихорадки. Различия между группами статистически не значимы ($p > 0,05$) (рис. 1).

Оценка тяжести местных лучевых реакций проводилась по шкале RTOG. Лучевой ректит в обеих группах был представлен легкой степенью тяжести. В исследуемой группе он зарегистрирован у 20-ти пациентов (37%), в контрольной — у 20-ти (36%). Лучевой эпидермит и лучевой цистит выявлены суммарно у 9-ти пациентов (17%) исследуемой группы и у 8-ми пациентов контрольной группы (16%) и представлены легкой степенью тяжести.

Наличие лучевых реакций, как местных, так и общих, не стало непреодолимым препятствием для завершения лечения. В некоторых случаях производилась отмена химиотерапии на срок не более 1 недели, до разрешения токсических явлений.

Таким образом, в исследуемой и контрольной группах, местные лучевые реакции преобладали над общими реакциями, и в равной степени выражены в обеих группах ($p > 0,05$). Данные режимы неoadъювантной терапии являются безопасными и относительно легко переносимыми даже у пациентов с выраженной сопутствующей патологией.

Объективный ответ опухоли отмечен практически у 100% больных обеих групп. Внешне это проявлялось в виде уплощения опухоли, уменьшения экзофитного компонента и протяженности, и, как следствие, улучшения кишечной проходимости. Также все пациенты отмечали уменьшение болевого синдрома и прекращение ложных позывов к дефекации.

У 12 пациентов исследуемой группы (22%) при контрольном обследовании отмечена полная клиническая регрессия первичной опухоли. Больные с частичной регрессией (52%) и стабилизацией опухолевого процесса (26%) были оперированы в установленные сроки.

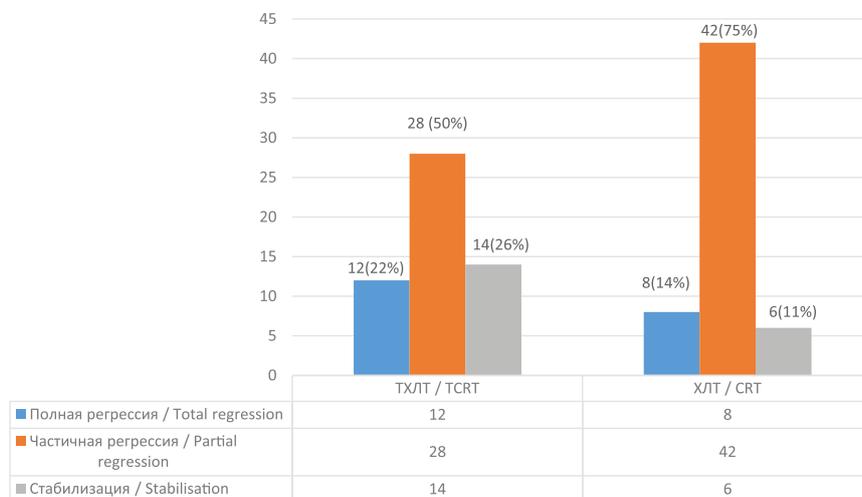


Рис. 2. Ответ опухоли на неoadъювантный этап лечения

Fig. 2. Tumor response to neoadjuvant phase of treatment

В контрольной группе больных полная клиническая регрессия опухоли была зарегистрирована у 8-ми пациентов (14%). Этой категории пациентов также как и в исследуемой группе проводилось динамическое наблюдение без выполнения хирургического лечения. Всем пациентам контрольной

группы с частичной регрессией опухоли и стабилизацией выполнено хирургическое лечение.

Распределение по типу операций представлено в таблице 2.

В структуре хирургических вмешательств преобладали передние резекции прямой кишки: 50%

Таблица 2. Структура хирургических вмешательств
Table 2. Structure of surgical interventions

Тип операции / Surgery type	ТХЛТ / TCRT	ХЛТ / CRT	<i>p</i>
	Число больных <i>n</i> , % / Number of patients <i>n</i> , %	Число больных <i>n</i> , % / Number of patients <i>n</i> , %	
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки / Abdominal-perineal extirpation of the rectum	16 (38)	15 (31)	0,51
Брюшно-анальная резекция прямой кишки / Abdominal-anal resection of the rectum	5 (12)	1 (2)	0,09
Передняя резекция прямой кишки / Anterior rectal resection	21 (50)	32 (67)	0,13
Всего / Total	42 (100)	48 (100)	

Таблица 3. Структура интраоперационных осложнений у пациентов исследуемой и контрольной групп
Table 3. Structure of intraoperative complications in patients of the study and control groups

Тип операции / Surgery type	ТХЛТ / TCRT	ХЛТ / CRT	<i>p</i>
	Число больных <i>n</i> , % / Number of patients <i>n</i> , %	Число больных <i>n</i> , % / Number of patients <i>n</i> , %	
Перфорация прямой кишки в процессе мобилизации / Perforation of the rectum in the process of mobilization.	3 (7)	5 (10)	>0,05
Кровотечение из вен крестца / Bleeding from the sacral veins	7 (17)	5 (10)	
Травма уретры / Urethral trauma	0	2 (4)	
Всего / Total	10 (24)	12 (25)	

Таблица 4. Осложнения хирургического лечения, не требующие повторной операции
Table 4. Complications of surgical treatment that do not require repeated surgery

Тип операции / Surgery type	ТХЛТ / TCRT	ХЛТ / CRT	<i>p</i>
	Число больных <i>n</i> , % / Number of patients <i>n</i> , %	Число больных <i>n</i> , % / Number of patients <i>n</i> , %	
Нагноение лапаротомной раны / Suppuration of a laparotomic wound	2 (5)	3 (6)	>0,05
Динамическая кишечная непроходимость / Dynamic intestinal obstruction	3 (7)	5 (10)	
Несостоятельность колоректального анастомоза / Insolvency colorectal anastomosis	5 (12)	5 (10)	
Всего / Total	10 (24)	13 (24)	

в группе термохимиолучевого лечения и 67% в группе химиолучевого лечения. С целью сохранения качества жизни пациентов, при адекватных онкологических результатах у больных обеих групп выполнялись брюшно-анальные резекции прямой кишки. Их процент относительно невысок: 12% в группе термохимиолучевой терапии против 2% в группе химиолучевой терапии, но различия по этому показателю статистически не значимы.

Таким образом, можно заключить, что локальная гипертермия в сочетании с химиолучевой терапией, у пациентов с локализацией опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки позволили сократить размер опухоли, и выполнить сфинктеросохранную операцию.

В целом как термохимиолучевая терапия, так и химиолучевая терапия позволили выполнить удаление первичной опухоли у 100% всех оперированных больных. Резектабельность, таким образом, составила 100%.

Интраоперационные осложнения имели место у 10 пациентов в группе термохимиолучевой терапии и у 12 — в группе химиолучевой терапии, данные представлены в таблице 3.

Наиболее частым и грозным интраоперационным осложнением было кровотечение из крестцовых вен. В исследуемой группе это произошло у 7 больных (17%), в контрольной — у 5 больных (10%). Во всех случаях кровотечение остановлено путем коагуляции вен. Вторым по частоте осложнением была перфорация опухоли прямой кишки в процессе тракции при выполнении мобилизационного этапа. Данное осложнение отмечено у 3-х пациентов исследуемой группы и 5-ти пациентов контрольной группы, (7% и 10% соответственно).

Повреждение уретры было отмечено лишь у 2-х больных контрольной группы (4%). Данное ослож-

нение возникало при выполнении промежуточного этапа мобилизации прямой кишки, во время выполнения брюшно-промежностной экстирпации. В обоих случаях целостность уретры восстановлена путем ушивания дефекта на катетере, который удерживали в последующем до 3-х недель.

Порядка 70% всех операций как в исследуемой, так и в контрольной группе, выполнялись из лапароскопического доступа. При этом время лапароскопических и открытых операций с послеоперационным койко-днем находились в обратной зависимости. Лапароскопический доступ статистически значимо увеличивал длительность самой операции, но при этом ускорялся процесс реабилитации и уменьшалось количество послеоперационных койко-дней.

В группе термохимиолучевой терапии отмечено 1 осложнение, потребовавшее повторной операции — это кровотечение из вен крестца, развившееся на 2-е сутки после операции. Пациенту выполнена релапароскопия, источник кровотечения — венозное сплетение крестца, гемостаз достигнут биполярной коагуляцией. В группе химиолучевой терапии в 4-х случаях осложнения потребовали повторного хирургического лечения. Они представлены панкреонекрозом в 1-м случае (2%), кровотечением из вен крестца в 2-х случаях (4%) и перитонитом в 1-м случае (2%). В целом в группе термохимиолучевой терапии отмечено 1 серьезное осложнение в сравнении с группой химиолучевой терапии, где их отмечено 4 (8%), хотя различия статистически не значимы.

Также проанализированы осложнения, не требующие повторной операции — они купировались консервативно и представлены в таблице 4.

Всем пациентам, которым выполнялась резекция прямой кишки с формированием анастомоза, формировалась превентивная трансверзостома, что

Таблица 5. Структура патоморфоза удаленных опухолей
Table 5. The structure of the remote pathomorphism of tumors

Тип операции / Surgery type	ТХЛТ / TCRT	ХЛТ / CRT	<i>p</i>
	Число больных <i>n</i> , % / Number of patients <i>n</i> , %	Число больных <i>n</i> , % / Number of patients <i>n</i> , %	
1-й степени / 1 st stage	1 (2)	10 (21)	0,008
2-й степени / 2 nd stage	19 (45)	20 (42)	0,83
3-й степени / 3 rd stage	8 (19)	16 (33)	0,15
4-й степени / 4 th stage	14 (34)	2 (4)	0,0005
Всего / Total	42 (100)	48 (100)	

позволило при наличии несостоятельности коло-ректального анастомоза не проводить повторное хирургическое вмешательство, а вести пациентов консервативно на дренажах.

Летальности в раннем послеоперационном периоде в обеих группах не отмечено.

Одним из важнейших прогностических факторов при раке прямой кишки является циркулярная граница резекции (ЦГР), определяемая при морфологическом исследовании. В нашем исследовании у всех пациентов, которым было проведено хирургическое лечение проведена оценка ЦГР, в 6 случаях в контрольной группе было установлено вовлечение ЦГР, в то время как в исследуемой группе ни в одном случае не было зафиксировано вовлечение ЦГР ($p=0,012$). Такое различие в радикализме хирургических вмешательств между группами, на наш взгляд, обусловлено, в первую очередь, именно радиомодифицирующим воздействием локальной гипертермии.

Одним из основных критериев эффективности неoadъювантного лечения является степень лечебного патоморфоза в опухоли. В нашей работе исследование патоморфоза проводилось по методике предложенной Лавниковой Л. Г..

Анализируя частоту полного патоморфологического ответа (иными словами, патоморфоза 4 степени), мы отметили, что в группе термохимиолучевой терапии он составил 34% против 4% в группе химиолучевой терапии. Напротив, патоморфоз 1 степени намного чаще встречался у пациентов контрольной группы — 21% против 2% в исследуемой. Различия в обоих случаях статистически высокозначимы. Приведенный анализ позволяет прийти к важному, на наш взгляд, заключению, что добавление локальной гипертермии к стандартной химиолучевой терапии рака прямой кишки значительно увеличивает количество полных патоморфологических регрессий опухоли и радикальность хирургического лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе приведенных результатов можно отметить, что количество пациентов в сочетании с относительно коротким сроком наблюдения не дают возможности проведения корректной статистической обработки материала, что не позволяет во многих случаях выявить статистически значимые различия между группами. Тем не менее, можно отметить, что отличия (не достигающие статистической значимости) носят однонаправленный характер, в пользу группы с применением гипертермического воздействия.

Применение неoadъювантной термохимиолучевой терапии в комбинированном лечении местнораспространенного рака прямой кишки позволило у всех пациентов обеспечить адекватный онкологический клиренс при исследовании циркулярной границы резекции, что статистически значимо ($p<0,05$) отличается от контрольной группы, где у 6-ти пациентов хирургическое вмешательство выполнено в R1 объеме.

Использование термохимиолучевой терапии с высокой статистической значимостью ($p<0,0005$) увеличивает частоту полного патоморфологического ответа: 34% в исследуемой группе против 4% в группе химиолучевой терапии.

Предложенный вариант многокомпонентного лечения удовлетворительно переносится больными, не сопровождается в последующем увеличением частоты клинически значимых осложнений и поэтому такой вариант лечения в целом благоприятен для достижения конечного результата комплексной терапии этого социально значимого онкологического заболевания. Однако, для более значимых результатов необходимо проведение большого проспективного рандомизированного исследования. Только тогда метод может быть рекомендован к применению в практическом здравоохранении.

Участие авторов:

Иванов С.А. — концепция и дизайн исследования.

Петров Л.О. — концепция и дизайн исследования, научно редактирование.

Ерыгин Д.В. — концепция и дизайн исследования, научно редактирование, техническое редактирование, выполнение операций.

Гулидов И.А. — концепция и дизайн исследования, научно редактирование, техническое редактирование, реализация плана лучевой терапии.

Карпов А.А. — сбор, анализ и интерпретация данных, выполнение операций, ассистенция на операциях, проведение локальной гипертермии, подготовка статьи.

Authors contribution:

Ivanov S.A. — research concept and design.

Petrov L.O. — research concept and design, scientific editing.

Yerygin D.V. — research concept and design, scientific editing, technical editing, operations.

Gulidov I.A. — research concept and design, scientific editing, technical editing, implementation of a radiation therapy plan.

Karpov A.A. — collecting, analyzing and interpreting data, performing operations, assisting in operations, conducting local hyperthermia. article preparation.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018, 236 с. Доступно по: <https://nnood.ru/wp-content/uploads/2019/04/Staticheskijj-ezhegodnik-Gercena-2018.pdf>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016 Feb;66(1):7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21332>
3. Gani C, Schroeder C, Heinrich V, Spillner P, Lamprecht U, Berger B, et al. Long-term local control and survival after preoperative radiochemotherapy in combination with deep regional hyperthermia in locally advanced rectal cancer. *Int J Hyperthermia.* 2016;32(2):187–92. <https://doi.org/10.3109/02656736.2015.1117661>
4. Каприн А.Д., Сулейманов Э.А., Калинин Е.В. Отдаленные результаты расширенных и комбинированных оперативных вмешательств у больных с местно-распространенными формами рака прямой кишки в зависимости от степени циторедукции. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2017;6(3):21–28. <https://doi.org/10.17116/onkolog20176321-28>
5. Карачун А.М., Петрова Е.А., Пелипась Ю.В., Самсонов Д.В., Петров А.С., Козлов О.А. и др. Лапароскопическая хирургия рака прямой кишки: обзор литературы и собственный опыт. *Вопросы онкологии.* 2015;61(6):861–866.
6. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014 Feb;64(1):9–29. <https://doi.org/10.3322/caac.21208>
7. Карачун А.М., Синенченко Г.И., Самсонов Д.В., Алиев И.И. Полный патоморфологический ответ на неoadъювантную

- терапию и его роль в стратегии лечения рака прямой кишки. *Онкологическая колопроктология.* 2013;(3):25–29.
8. Карпов О.Э., Максименков А.В., Степанюк И.В., Левчук А.Л., Назаров В.А., Стойко Ю.М. Лапароскопические и роботические технологии в лечении больных раком прямой кишки. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2016;11(2):49–53.
9. Кейс Г.Д. Местнораспространенный рак прямой кишки: современное определение и критерии. *Медицинский журнал.* 2016;(4(58)):46–52.
10. Ерыгин Д.В., Бердов Б.А., Невольских А.А., Титова Л.Н., Смирнова С.Г. Неoadъювантная химиолучевая терапия при местнораспространенном раке прямой кишки. *Онкология. Журнал им. П.А.Герцена.* 2015;4(1):13–20. <https://doi.org/10.17116/onkolog20154113-20>
11. Zheng J, Feng X, Hu W, Wang J, Li Y. Systematic review and meta-analysis of preoperative chemoradiotherapy with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer. *Medicine (Baltimore).* 2017 Mar;96(13):e6487. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006487>
12. Fernandez LM, Perez RO. Longer Intervals from Neoadjuvant Therapy to Rectal Cancer Surgery: The Clock is Ticking.... *Ann Surg Oncol.* 2019 Jul;26(7):1957–1958. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07343-6>
13. Shoji H, Motegi M, Takakusagi Y, Asao T, Kuwano H, Takahashi T, et al. Chemoradiotherapy and concurrent radiofrequency thermal therapy to treat primary rectal cancer and prediction of treatment responses. *Oncol Rep.* 2017 Feb;37(2):695–704. <https://doi.org/10.3892/or.2016.5300>

References

1. The state of cancer care in Russia in 2014. Under the editorship of Kaprina AD, Stalinskogo VV, Petrova GV. Moscow: P.A. Herzen – Branch of the National Medical Research Radiological Center of Ministry of health of Russia, 2018, 236 PP. Available by: <https://nnood.ru/wp-content/uploads/2019/04/Staticheskijj-ezhegodnik-Gercena-2018.pdf>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016 Feb;66(1):7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21332>
3. Gani C, Schroeder C, Heinrich V, Spillner P, Lamprecht U, Berger B, et al. Long-term local control and survival after preoperative radiochemotherapy in combination with deep regional hyperthermia in locally advanced rectal cancer. *Int J Hyperthermia.* 2016;32(2):187–92. <https://doi.org/10.3109/02656736.2015.1117661>
4. Kaprin AD, Suleymanov EA, Kalinin EV. Long-term results of extended and combined surgical interventions in patients with locally advanced forms of rectal cancer, depending on the degree of cytoreduction. *Oncology. Log them.* P.A. Herzen. 2017;6(3):21–28. <https://doi.org/10.17116/onkolog20176321-28>
5. Karachun AM, Petrova EA, Pelipas YuV, Samsonov DV, Petrov AS, Kozlov OA, et al. Laparoscopic surgery for rectal cancer: a review of literature and personal experience. *The issue of cancer.* 2015;61(6):861–866.

6. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014 Feb;64(1):9–29. <https://doi.org/10.3322/caac.21208>
7. Karachun AM, Sinenchenko GI, Samsonov DV, Aliiev II. Full pathomorphological effect of rheumatism on neoadjuvant therapy and ego role in the strategy of treatment of rectal cancer. *Oncological Coloproctology.* 2013;(3):25–29.
8. Karpov OE, Maksimenkov AV, Stepanyuk IV, Levchuk AL, Nazarov VA, Stoiko YuM. Laparoscopic and robotic technologies in the treatment of patients with rectal cancer. *Newspaper Of the national medical and surgical center named after N. I. Pirogov.* 2016;11(2): 49–53.
9. Case G. D. locally Advanced rectal cancer: modern definition and criteria. *Medical journal.* 2016;(4(58)):46–52.
10. Erygin DV, Berdov BA, Nevolskikh AA, Titova LN, Smirnova S. God. Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Oncological clinic. Their Magazine.* P. A. Herzen. 2015;4(1):13–20. <https://doi.org/10.17116/onkolog20154113-20>
11. Zheng J, Feng X, Hu W, Wang J, Li Y. Systematic review and meta-analysis of preoperative chemoradiotherapy with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer. *Medicine (Baltimore).* 2017 Mar;96(13):e6487. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006487>

12. Fernandez LM, Perez RO. Longer Intervals from Neoadjuvant Therapy to Rectal Cancer Surgery: The Clock is Ticking.... *Ann Surg Oncol*. 2019 Jul;26(7):1957–1958.
<https://doi.org/10.1245/s10434-019-07343-6>
13. Shoji H, Motegi M, Takakusagi Y, Asao T, Kuwano H, Takahashi T, et al. Chemoradiotherapy and concurrent radiofrequency thermal therapy to treat primary rectal cancer and prediction of treatment responses. *Oncol Rep*. 2017 Feb;37(2):695–704.
<https://doi.org/10.3892/or.2016.5300>

Информация об авторах:

Иванов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор РАН, директор, МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405

Петров Леонид Олегович – к.м.н., заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, кандидат медицинских наук МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. SPIN: 4559-3613, AuthorID: 665865

Ерыгин Дмитрий Валерьевич – д.м.н., заведующий 2-м онкологическим отделением, доктор медицинских наук ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, Российская Федерация. SPIN: 3155-6227, AuthorID: 149347

Гулдидов Игорь Александрович – д.м.н., профессор, заведующий отделением протонной и фотонной терапии МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. SPIN: 2492-5581, AuthorID: 597359

Карпов Александр Анатольевич* – заведующий отделением локальной и общей гипертермии, врач-онколог отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. SPIN: 6253-1461, AuthorID: 951135

Information about authors:

Sergei A. Ivanov – Dr. Sci. (Med.), professor of the Russian Academy of Sciences, director A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405

Leonid O. Petrov – Cand. Sci. (Med.), head of the Department of radiation and surgical treatment of abdominal diseases A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. SPIN: 4559-3613, AuthorID: 665865

Dmitrii V. Erygin – Dr. Sci. (Med.), head of the 2nd oncology department City clinical oncological hospital No. 1 of the Moscow city health Department, Moscow, Russian Federation. SPIN: 3155-6227, AuthorID: 149347

Igor A. Gulidov – Dr. Sci. (Med.), professor head of the department of proton and photon therapy A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. SPIN: 2492-5581, AuthorID: 597359

Aleksandr A. Karpov* – head of the department of local and general hyperthermia, oncologist of the Department of radiation and surgical treatment of abdominal diseases A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. SPIN: 6253-1461, AuthorID: 951135