

А. В. СВИНАРЕНКО¹

В. Н. ДЕМЧЕНКО²

¹ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

²КУ Херсонского областного совета «Херсонский областной онкологический диспансер»

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ НИЗКОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

NEOADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER LOW LOCALIZATION

Злокачественные новообразования прямой кишки по своей распространенности и смертности уже долгие годы относятся к группе лидирующих онкологических заболеваний, особенно в развитых странах.

Всего в мире ежегодно регистрируют около 1 млн впервые выявленных больных колоректальным раком [3], причем не менее половины этих пациентов погибают в первый год наблюдения.

По данным Национального института рака, заболеваемости раком прямой кишки (РПК) и анального канала (С 19–21) в Украине в 2012 году составляла 21,0 на 100 тыс. населения, смертность — 12,8 на 100 тыс. населения, запущенность — 15,3 %.

По Херсонской области цифры заболеваемости и смертности мало отличаются от среднереспублканских: соответственно, 21,6 и 12,4 на 100 тыс. населения, тогда как частота выявления заболевания на поздних стадиях почти в 2 раза выше — 26,8 % [1].

Именно распространенность злокачественного процесса является главным прогностическим фактором, который влияет на выживаемость пациентов. По данным ESMO (2012), 5-летняя выживаемость больных колоректальным раком демонстрирует четкую зависимость от стадии заболевания: при 0 ст. — 100 %, I ст. — 85–90 %, II ст. — 70–80 %, III ст. — 25–60 %, IV ст. — 5–30 %. Таким образом, на выживаемость влияет как глубина инвазии, так и наличие поражения регионарных лимфоузлов или отдаленных метастазов.

Адекватная резекция первичной опухоли с регионарной лимфодиссекцией является необходимым, но не единственным условием благоприятного прогноза. На результаты лечения также существенным образом влияет использование адъювантных методов.

Так, применение лучевой терапии (ЛТ) до или после операции позволяет снизить частоту локальных рецидивов, а в комбинации с дальнейшей химиотерапией — и увеличить выживаемость больных колоректальным раком [4].

Однако тот факт, что высокий процент пациентов, поступающих на лечение, составляют больные со стадией T₃–T₄n₁, при которой, по данным МРТ, КТ и УЗИ, опухоль плотно фиксирована в полости таза, зачастую распространяясь не только на параректальную клетчатку, но инвазируя соседние органы (влагалище, шейку и тело матки, стенку мочевого пузыря, простату), существенно осложняет задачу перевода таких пациентов в резектабельную стадию. Используемая, как правило, для этой цели предоперационная ЛТ в различных вариациях не всегда оказывает эффективной даже в комбинации с разнообразными цитостатиками.

В случае наличия местно-распространенной опухоли, которую невозможно радикально удалить хирургически, предоперационная ЛТ (50 Гр в классическом режиме) позволяет перевести в резектабельную стадию лишь 10–15 % пациентов, независимо от того, применяется она как самостоятельный метод лечения или комбинируется с одновременным назначением химиотерапии на основе фторпиримидинов [5].

Особую сложность представляет та часть больных, низкая локализация нижнего полюса опухоли у которых создает дополнительные технические трудности для выполнения радикальной операции, особенно для сфинктеросохраняющей.

Для таких пациентов в Херсонском областном онкологическом диспансере разработан метод неоадъювантной сочетанно-лучевой терапии, особенностью которого является подведение на первом этапе 12–16 Гр за счет брахитерапии с последующим

© А. В. Свиноренко, В. Н. Демченко, 2015

дистанционным облучением в дозе 40 Гр и использованием в качестве радиосенсибилизатора химиопрепарата капецитабина 850 мг/м²/сут. в течение всего периода облучения.

Для оценки эффективности данного метода в настоящей работе использованы критерии ответа опухоли на химиолучевое лечение (RECIST), характер последующего оперативного лечения, а также степень лучевого патоморфоза опухоли в резецированных препаратах [2].

Целью работы была оптимизация методов неoadьювантной сочетанно-лучевой терапии у больных с местно-распространенным раком прямой кишки низкой локализации.

Исследование проводилось с 2011 по 2014 год, общее количество пациентов — 97, из них мужчин — 52, женщин — 45, средний возраст — 61 год. У всех больных был диагностирован местно-распространенный рак ниже- и среднеампулярного отдела прямой кишки T₃₋₄N₀₋₁M₀, и была проведена предоперационная ЛТ в различных вариантах. Всем пациентам проводилась радиосенсибилизация капецитабином 850 мг/м²/сут.

Разработанная нами методика облучения предусматривала проведение на начальном этапе внутриволостной гамма-терапии на аппарате Multisource с высокой мощностью дозы в сочетании с дистанционной гамма-терапией на аппарате Teragam.

Пациенты были разделены на 3 группы:

I группа — дистанционная терапия открытыми противолежащими полями 16–18 × 16–18 см (в зависимости от конституциональных особенностей) дробными фракциями РОД — 1,8–2,0 Гр, СОД — 39,6–40,0 Гр;

II группа — дистанционная терапия открытыми противолежащими полями 16–18 × 16–18 см (в зависимости от конституциональных особенностей) дробными фракциями РОД — 1,8–2,0 Гр, СОД — 39,6–40 Гр; внутриволостная терапия в разовой дозе 4 Гр, СОД — 12 Гр (3 фракции);

III группа — дистанционная терапия открытыми противолежащими полями 16–18 × 16–18 см (в зависимости от конституциональных особенностей) дробными фракциями РОД — 1,8–2,0 Гр, СОД — 39,6–40,0 Гр; внутриволостная терапия в разовой дозе 4 Гр, СОД — 16 Гр (4 фракции).

Внутриволостная терапия проводилась с первого дня лечения в дозе 4 Гр на глубину 0,5 см от слизистой прямой кишки, ритм облучения — 2 раза в неделю до СОД — 12–16 Гр. При проведении дистанционной ЛТ в объем облучения включалась вся прямая кишка и клетчатка малого таза — параректальная и лимфатические узлы до уровня отхождения верхней прямокишечной артерии от нижней брыжечной. В зону облучения также включались общие подвздошные и поясничные лимфатические узлы до уровня L4.

В первой группе больных раком среднеампулярного отдела прямой кишки всего пролечено 8 человек, из них:

- прооперированы — 7,
- признан резектабельным, но от операции отказался — 1 пациент,
- выполнено сфинктеросохраняющих операций — 4 (57 %).

В первой группе при нижеампулярной локализации пролечено всего 13 пациентов, из них:

- прооперированы — 9,
- не переведены в резектабельную форму — 4 пациента,

- выполнено сфинктеросохраняющих операций — 4 (44,4 %).

Во второй группе при среднеампулярной локализации всего пролечено 24 пациента, из них:

- выполнено сфинктеросохраняющих операций — 24 (100 %).

Во второй группе при нижеампулярной локализации пролечено всего 24 пациента, из них:

- прооперированы — 23,
- признан резектабельным, но от операции отказался — 1 пациент,

- выполнено сфинктеросохраняющих операций — 16 (69,6 %).

В третьей группе при среднеампулярной локализации всего пролечено 15 пациентов, из них:

- прооперированы — 14,
- признан резектабельным, но от операции отказался — 1 пациент,

- выполнено сфинктеросохраняющих операций — 13 (92,9 %).

В третьей группе при нижеампулярной локализации всего пролечено 13 пациентов, из них:

- прооперированы — 12,
- не переведен в резектабельную форму — 1 пациент,

- выполнено сфинктеросохраняющих операций — 8 (66,7 %).

Оценка эффективности лечения осуществлялась через 4–6 недель с помощью эндоскопии и МРТ. После оценки данных исследований установлено, что расстояние от анального канала до дистального края новообразования в первой группе увеличилось на 0,8 см, во второй — на 1,5 см и у третьей — на 1,6 см (табл. 1).

Таблица 1

Увеличение расстояния от анального канала до дистального края новообразования

Дистанционная терапия	Дистанционная терапия + внутриволостная терапия 12 Гр	Дистанционная терапия + внутриволостная терапия 16 Гр
0,8 см	1,5 см	1,6 см

Наибольшее количество сфинктеросохраняющих операций удалось выполнить в группе больных, которым проводилось внутриволостное облучение в СОД 16 Гр, меньше всего органосохраняющих вмешательств было в группе только дистанционной гамма-терапии.

Из прооперированных пациентов самый высокий процент сфинктеросохраняющих операций приходится на пациентов третьей группы, а самый низкий — на пациентов первой группы.

Распределение больных в зависимости от вида оперативного лечения представлено в табл. 2.

Одним из важных объективных критериев эффективности химиолучевой терапии является выраженность терапевтического патоморфоза, который может быть определен в резецированных препаратах прямой кишки.

В настоящем исследовании установлено, что при гистологическом исследовании послеоперационного препарата при проведении неoadьювантной химиолучевой терапии частота полного патоморфологического ответа (pathologic complete response, pCR) во второй группе составляет 6,4 %, в третьей — 11,5 % (отличия статистически значимы на уровне $p < 0,05$, точный метод Фишера (ТМФ)), а в первой таких случаев не отмечается. Выраженный лучевой патоморфоз (частичная регрессия) во второй группе составляет 46,8 %, в третьей — 50 %, в первой — 4 %. Отличия между второй и первой группами, а также между

третьей и первой группами статистически значимы (ТМФ, $p < 0,05$). Таким образом, выраженность лучевого патоморфоза напрямую зависит от дозы облучения, подведенной в ходе его внутриволостного компонента (табл. 3).

Одним из путей представления величины эффекта и сравнения результатов ЛТ основных групп с группой контроля являются показатели отношения шансов и рисков (табл. 4).

Таким образом, наивысший шанс выраженных и полных лучевых патоморфозов имели пациенты группы ДВТ 16, который в 7,9 раза превышал аналогичные показатели группы контроля. При этом риск отрицательного результата (лучевой патоморфоз II или III степени) составлял 0,38 против риска 0,75 в группе контроля. Результаты лечения пациентов группы ДВТ 12 уступали по эффективности дистанционной терапии в дозе 16 Гр в сочетании с брахитерапией, однако также превосходили результаты контрольной группы: шанс — 1,14, отношение шансов с группой контроля — 3,45, риски — 0,47.

При оценке побочных эффектов при проведении химиолучевого лечения выявлены различные

Таблица 2

Виды оперативных вмешательств

Название операции	Протокол лечения					
	Дистанционная терапия, СОД 39,6 + капецитабин		Дистанционная терапия, СОД 30,6 + капецитабин + брахитерапия СОД 12 Гр		Дистанционная терапия, СОД 30,6 + капецитабин + брахитерапия СОД 16 Гр	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Сфинктеросохраняющие операции	8	50	36	76,6	21	80,8
Экстирпация прямой кишки по Кеню-Майлсу	8	50	11	23,4	5	19,2
Всего	16	100	47	100	26	100

Таблица 3

Лучевой патоморфоз у оперированных больных

Степень лучевого патоморфоза	Дистанционная терапия		Дистанционная терапия + внутриволостная терапия 12 Гр		Дистанционная терапия + внутриволостная терапия 16 Гр	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I (полное отсутствие лучевого патоморфоза)	—	—	—	—	—	—
II (слабо выраженный лучевой патоморфоз)	7	43,8	11	23,4	1	3,9
III (умеренно выраженный лучевой патоморфоз)	5	31,2	11	23,4	9	34,6
IV (выраженный лучевой патоморфоз)	4	25	22	46,8	13	50
V (полный лучевой патоморфоз)	—	—	3	6,4	3	11,5
Всего	16	100	47	100	26	100

Таблица 4

Шансы, отношение шансов и риски как относительные характеристики результатов лечения

Группа	Количество пациентов	Лучевой патоморфоз		Шансы	Отношение шансов	Риски
		ДВ	НДВ			
Контроль	16	4	12	4/12 = 0,33	—	12/16 = 0,75
ДВТ 12	47	25	22	25/22 = 1,14	1,14/0,33 = 3,45	22/47 = 0,47
ДВТ 16	26	26	10	26/10 = 2,6	2,6/0,33 = 7,9	10/26 = 0,38

виды ранних лучевых реакций, которые представлены в табл. 5.

Самый высокий процент эпидермитов встречается в первой группе — 85,7. Процент энтероколитов наиболее низкий во второй группе и более высокий в первой и третьей — 46,4 и 47,6. Процент лейкопений самый высокий в первой группе — 33,3.

Проведение СЛТ при местно-распространенном раке прямой кишки позволяет увеличить количество больных, переведенных в резектабельную форму, а также продлить расстояние от анального канала

до дистального края опухоли в среднем на 15 мм и за счет этого повысить процент сфинктеросохраняющих операций.

У пациентов, получающих дистанционную терапию в сочетании с брахитерапией выше процент выраженных и полных лучевых патоморфозов, чем в группе, где получили только дистанционную терапию.

В результате исследования были получены числовые характеристики сравнительной эффективности лечения сочетанно-лучевой терапии.

Таблица 5

Показатель токсичности	Дистанционная терапия СОД 39,6 + кселода (группа №1, n = 21)		Дистанционная терапия СОД 30,6 + кселода + брахитерапия СОД 12 Гр (группа №2, n = 48)		Дистанционная терапия СОД 30,6 + кселода + брахитерапия СОД 16 Гр (группа №3, n = 28)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Общие реакции	5	23,8	—	—	1	3,6
Анемия	1	4,8	4	8,3	2	7,1
Лейкопения	7	33,3	10	20,8	5	17,9
Гранулоцитопения	7	33,3	—	—	—	—
Лимфопения	1	4,8	—	—	—	—
Тромбоцитопения	2	9,5	—	—	—	—
Тошнота	2	9,5	1	2,0	—	—
Рвота	1	4,8	—	—	—	—
Ректит/энтероколит	10	47,6	10	20,8	13	46,4
Цистит	7	33,3	2	4,2	2	7,1
Эпидермит	18	85,7	6	12,5	2	7,1
Перерывы в лечении и/или редукция доз	4	4,8	—	—	2	7,1

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Рак в Украине* // Бюл. нац. канцер-регистра Украины. — Киев, 2014. — № 15.
2. *Карачун А. М.* Полный патоморфологический ответ на неoadьювантную терапию и его роль в стратегии лечения рака прямой кишки / А. М. Карачун, Г. И. Синенченко, Д. В. Самсонов, И. И. Алиев // Онкол. колопроктология. — 2013. — № 3. — С. 25.
3. *Роль периоперационной лекарственной терапии в комбинированном лечении генерализованного колоректального рака с изолированным поражением печени или легких* / Л. В. Болотина, А. А. Пайчадзе, А. Л. Корниецкая и др. // Онкол. колопроктология. — 2013. — № 3. — С. 39.
4. *Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy* / K. Vujko, A. De Gramont, J. F. Bosset et al. // Radiother. and Oncol. — 2004. — Vol. 72. — P. 15–24.
5. *Предоперационная лучевая терапия с использованием 5-фторурацила как радиомодификатора в лечении местно-распространенного рака прямой кишки (3-летние результаты)* / Г. И. Воробьев, Т. С. Одарюк, К. Н. Костромина и др. // Рос. онкол. журн. — 2001. — № 1. — С. 4–9.

Резюме. Дослідження демонструє можливість поліпшення безпосередніх результатів при використанні передопераційної поєднано-променевої терапії з радіомодифікацією препаратом капецитабін 850 мг/м² у хворих з місцево-поширеним раком прямої кишки. Робота побудована на аналізі результатів хіміопроменевого лікування 97 хворих з пухлинами нижньо- і середньоампулярного відділу прямої кишки (T₃n₀₋₁M₀), в яких у процесі лікування проводили різні режими опромінення. Порівнювали лікування тільки дистанційним компонентом з радіомодифікацією капецитабіном у добовій дозі 850 мг/м² і з поєднанням дистанційної та внутрішньопорожнинної променевої терапії з радіомодифікацією капецитабіном у добовій дозі 850 мг/м². Проведений аналіз переносимості показав, що передопераційна ППТ забезпечує прийнятний профіль токсичності, збільшує кількість пацієнтів, пухлини в яких переведені в резектабельні форми захворювання, збільшує кількість сфинктерозберігальних операцій.

Ключові слова: внутрішньопорожнинна гамма-терапія, капецитабін, місцево-поширений рак прямої кишки.

Summary. The research demonstrates possibility of improvement of direct treatment results after the use of preoperative combined radiotherapy with radiomodification for patients with the locally advanced cancer of rectum. Based on the analysis of the results of chemoradiation treatment of 97 patients with tumors of the lower- and medium ampulla localization (T3N0-1M0), in which the radiotherapy was carried out by various modes of exposure. External beam radiotherapy combined with capecitabine in a daily dose of 850 mg/m² and a combination of external beam and intracavitary radiotherapy combined with capecitabine in a daily dose of 850 mg/m² were compared. The analysis of tolerability showed that preoperative combination of external and intracavitary radiation therapy has shown an acceptable toxicity profile, increase the number of patients transferred in resectable form of disease and the number of sphincter-preserving operations.

Keywords: intracavitary radiotherapy, capecitabine, locally advanced rectal cancer.

А. В. ВАЖЕНИН^{1,3}, А. В. ПРИВАЛОВ^{1,3}, О. Н. ЧЕРНОВА¹
Ю. Л. АЛФЕРОВА², Н. В. ВАГАНОВ³, Т. А. РЕШЕТОВА¹

¹ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», Российская Федерация

²ОГБУК «Челябинский государственный музей изобразительных искусств», Российская Федерация

³ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации», Челябинск, Российская Федерация

РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ ДЕРЕВЯННЫХ ОСНОВ ИКОН ИЗ СОБРАНИЯ ЧЕЛЯБИНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МУЗЕЯ ИЗОБРАЗИТЕЛЬНЫХ ИСКУССТВ — ВОЗМОЖНОСТИ РЕНТГЕНОВСКОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

STRUCTURE INVESTIGATION IN OLD RUSSIAN ICONS WOODEN BASES FROM CHELYABINSK STATE MUSEUM OF PICTURAL ART — EXPERIENS USING OF COMPUTERIZED TOMOGRAPHY SCANNER

Известно, что на стыке различных научных специальностей происходят самые интересные исследования. Интересы двух крупных учреждений Челябинской области, таких как областной онкологический диспансер и государственный музей изобразительных искусств, пересеклись, когда в онкологический диспансер обратились сотрудники музея изобразительных искусств с неожиданной просьбой — провести рентгенологическое исследование икон из собрания музея. Подобные исследования с применением рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) практикуются за рубежом и в музеях Москвы и Санкт-Петербурга. Отчеты об этих исследованиях публикуются в специализированных научных сборниках по искусствоведению, например, Государственная Третьяковская галерея издает ежегодник «Экспертиза и атрибуция произведений изобразительного искусства» с отчетами о подобных исследованиях.

Задача, с точки зрения искусствоведения, состояла в том, чтобы визуализировать и документально подтвердить или опровергнуть составной характер деревянной основы трех икон из коллекции древнеславянского искусства — «Покров», «Успение»,

«Спас с чудесами», принадлежащих ранее купцу-старообрядцу Лаврентию Ивановичу Осипову.

Случаи вмешательства старообрядцев в средневековые произведения давно находятся в центре внимания исследователей поздней славянской иконописи и старообрядческой культуры. Если оставить в стороне те случаи, когда во врезки превращались фрагменты крупной распиленной иконы, предназначенные для распродажи по отдельности, перенесение древнего грунта с живописью на основу иного (как правило, большего) размера, видимо, производилось с целью сокрытия следов прежнего бытования образа. Так или иначе, изготовление врезки приводило к тому, что древний предмет получал новую оболочку, несущую отчетливые признаки определенной культурной среды.

Обнаружение таких «старообрядческих правок» имеет прикладной характер: оно подчинено решению непростых атрибуционных задач, которые настоятельно требуют выявления и систематизации приемов, использовавшихся при поновлении и/или фальсификации древней живописи. Один из таких приемов — врезание старой доски в новую, что затрудняет атрибуцию памятника в плане его датировки, смещая его к верхней границе.

© А. В. Важенин, А. В. Привалов, О. Н. Чернова,
Ю. Л. Алферова, Н. В. Ваганов, Т. А. Решетова, 2015