

*На правах рукописи*

**КАРПОВ Александр Анатольевич**

**ТЕРМОХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ  
В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ  
МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ**

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

14.01.12 – Онкология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Обнинск – 2020

Работа выполнена в Медицинском радиологическом научном центре имени А.Ф. Цыба – филиале федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научные руководители:**

**Гулидов Игорь Алексеевич** - доктор медицинских наук, профессор

**Ерыгин Дмитрий Валерьевич** - доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:**

**Ткачёв Сергей Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения радиотерапии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Головков Дмитрий Анатольевич** – доктор медицинских наук, заведующий Онкологическим отделением №8 Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежский областной клинический онкологический диспансер».

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д.208.047.03 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: по адресу 249036, Калужская область, г. Обнинск, Королева 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4) и на сайте: [www.nmicr.ru](http://www.nmicr.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук

Гуменецкая Юлия Васильевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Рак прямой кишки входит в тройку лидеров в структуре онкологической заболеваемости среди мужчин и женщин, как на территории России, так и во многих странах. Ежегодно в мире диагностируют более 600 000 новых случаев [Каприн А.Д. с соавт., 2018; Siegel R. et al., 2016]. Суммарно данная нозология, включая рак анального канала, составляет примерно 3/4 (75%) всех опухолей толстой кишки [Rödel et al., 2015]. По данным статистики, прирост показателей заболеваемости превышает 15% за 10 лет [Каприн А.Д. с соавт., 2018; Siegel R. et al., 2016; Muthana M. et al., 2010].

Среди больных раком прямой кишки особое место занимают пациенты с местно-распространенным и прогностически неблагоприятным вариантами течения заболевания. Они составляют от 15 до 25% первично установленных диагнозов рака прямой кишки. К прогностически неблагоприятным факторам, которые оказывают негативное влияние на течение заболевания и результаты лечения, относятся: сосудистая инвазия опухоли по данным МРТ; множественное поражение регионарных лимфатических узлов; выраженная (T3c, d-T4) инвазия опухоли в мезоректальную клетчатку, вовлечение потенциальной циркулярной границы резекции (по данным МРТ); локализация опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки [Бердов Б.А. с соавт., 2010; Сидоров Д.В. с соавт., 2012; Eriksen M. et al., 2007].

Несмотря на существенное улучшение качества хирургического лечения больных раком прямой кишки в последние 20–30 лет, частота местных рецидивов и отдаленных метастазов остается высокой, особенно в тех случаях, когда имеется распространение опухоли за пределы стенки прямой кишки и метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. Данные клинических исследований, проведенных в последние 2–3 десятилетия, в России и странах Западной Европы, показали, что использование предоперационной лучевой и химиолучевой терапии в суммарной очаговой дозе 50 Гр снижает частоту местных рецидивов и улучшает выживаемость больных. Однако, рак прямой кишки (гистологически это, как правило, аденокарцинома) является относительно ра-

диорезистентной опухолью, это обстоятельство диктует целесообразность проведения поиска эффективных радиомодификаторов, для повышения суммарной эффективности лечебных мероприятий, проводимых на неoadьювантном этапе комплексного лечения [Сидоров Д.В. с соавт., 2012; Schroeder C. et al. 2012; Курпешев О.К. с соавт., 2005; Lee et al., 2005.].

В ряде работ с целью повышения радиочувствительности опухоли используют локальную гипертермию. Этот метод получил научное обоснование в отечественных и зарубежных работах как при изучении фундаментальных радиобиологических аспектов гипертермического воздействия на нормальные и опухолевые ткани, так и при анализе результатов о включения термокомпонента в схему лечебных мероприятий при опухолях различных локализаций [Kim S.W. et al., 2018; Фрадкин С.З. с соавт., 1982; Janssen H.L. et al., 2005; Lee-Kong S.A. et al., 2012].

Применение неoadьювантной термохимиолучевой терапии направлено на достижение максимальной регрессии первичной опухоли, а при высокой исходной вероятности нерадикального хирургического вмешательства в прогностически неблагоприятных зонах – увеличивает шанс выполнения R-0 резекций и сфинктеросохранных операций при локализации опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки. В тех случаях, когда после неoadьювантного лечения достигается полная регрессия опухоли, возможно применение тактики динамического наблюдения, без хирургического этапа терапии. Данная тактика очень важна у пациентов с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе, которым требуется по онкологическим принципам экстирпация прямой кишки. Максимальная сфинктеросохранная направленность лечения при условии достижения адекватных онкологических результатов является конечной целью проводимого комплекса лечебных мероприятий [Chouaib S. et al., 2012; Chen T. et al., 2009; Dayanc B.E., et al., 2008].

Учитывая изложенное, можно заключить, что разработка метода комбинированного лечения местно-распространенного рака прямой кишки является актуальной проблемой, решение которой позволит существенно улучшить результаты лечения больных с этим клинически и социально значимым онкологическим заболеванием.

**Цель исследования** - улучшение непосредственных и отдаленных результатов комбинированного лечения больных местно-распространённым раком прямой кишки при максимальной сфинктеросохранной направленности лечения, путем использования неoadьювантной термохимиолучевой терапии.

### **Задачи исследования**

1. Разработать методику предоперационной химиолучевой терапии местно-распространенного рака прямой кишки с включением в схему локальной электромагнитной гипертермии.

2. Провести сравнительную оценку непосредственных результатов химиолучевой и термохимиолучевой терапии местно-распространенного рака прямой кишки (МРРПК) по показателям местных лучевых реакций, общей токсичности, степени регрессии опухоли, резектабельности, патоморфозу в опухоли.

3. Изучить возможность сочетания термохимиолучевой терапии рака прямой кишки с последующими хирургическими вмешательствами.

4. Оценить отдаленные результаты лечения по частоте местных рецидивов, трехлетней общей и безрецидивной выживаемости.

**Научная новизна.** В работе, с учетом данных обзора существующих современных методов лечения местно-распространенного рака прямой кишки, впервые на достаточно большом клиническом материале (54 пациента) и при сроках последующего наблюдения до 3-х лет изучены и проанализированы в сравнительном аспекте непосредственные и отдаленные результаты комбинированного лечения больных местно-распространённым раком прямой кишки с использованием новой схемы термохимиолучевого лечения. Достаточное число наблюдений позволяет объективно оценить связь развития токсических реакций, лечебного патоморфоза опухоли, ответа опухоли на лечение, а также влияние данного метода лечения на частоту возникновения локальных рецидивов.

**Практическая значимость работы.** В нашей работе получены положительные клинические данные об эффективности и целесообразности сочетания локальной гипертермии с неoadьювантной химиолучевой терапией рака прямой кишки. Данный метод может быть рекомендован для применения в практиче-

ском здравоохранении ввиду того, что он легко переносим пациентами, совместим со всеми современными хирургическими вмешательствами, достаточно просто реализуем и эффективен.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Включение локальной гипертермии в схему неoadьювантной химиолучевой терапии рака прямой кишки может быть реализовано у всех пациентов и не служит поводом к переносу операции за границу оптимальных для нее сроков.

2. Применение неoadьювантной термoxимиолучевой терапии в комбинированном лечении местно-распространенного рака прямой кишки позволяет повысить резектабельность опухолей прямой кишки и радикальность хирургического вмешательства.

3. Включение локальной гипертермии в схему неoadьювантной химиолучевой терапии статистически значимо увеличивает частоту полного патоморфологического ответа опухоли: 34% в исследуемой группе против 4% в группе химиолучевой терапии  $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 15$ .

4. Применение термoxимиолучевой терапии в комбинированном лечении местно-распространенного рака прямой кишки позволяет реализовать максимально сфинктеросохранный план лечения при адекватных онкологических результатах.

5. Использование неoadьювантной термoxимиолучевой терапии при комбинированном лечении местно-распространенного рака прямой кишки улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения на уровне тенденции.

**Апробация работы.** Основные разделы работы доложены и обсуждены на 7 региональных и российских конференциях: III Конгресс общества специалистов по онкологической колпроктологии 19–21.10. 2016, РОНЦ им. Н.Н. Блохина; II Конференция молодых ученых «Перспективные направления онкологии и радиологии» посвященная памяти академика А.Ф. Цыба., 12.10.2016, Обнинск; III Конференция молодых ученых «Перспективные направления онкологии и радиологии» посвященная памяти академика А.ф. Цыба., 01.12.2017, Обнинск; Конгресс молодых ученых г. Томск 24–25.05 2018; IV Конференция молодых ученых

«Перспективные направления онкологии и радиологии» посвященная памяти академика А.ф. Цыба. 29.11.2018, Обнинск; Конгресс молодых ученых г. Томск 25.05.19; V Конференция молодых ученых «Перспективные направления онкологии и радиологии» посвященная памяти академика А.Ф. Цыба. 29.11.19 Обнинск.

Апробация диссертационной работы проведена на научной конференции клинического радиологического сектора МРНЦ им. А.Ф. Цыба (филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России) 17 марта 2020 г. (протокол № 49).

**Личный вклад автора.** В своей диссертационной работе автор выполнил разработку дизайна исследования, анализ данных литературы, самостоятельно выполнял этапы хирургического лечения пациентов. Принимал непосредственное участие в подготовке больных к лучевой терапии на этапах рентгенометрической разметки, дозиметрического планирования, проводил сеансы локальной гипертермии, наблюдал за больными во время облучения. Осуществлял динамическое наблюдение за пациентами на всех этапах лечения и после его завершения. Выполнял статистическую обработку полученных данных.

### **Публикации**

По материалам диссертационной работы опубликовано 19 работ, из них 5 статей, из которых 4 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. получен 1 патент на изобретение и 3 свидетельства о регистрации баз данных.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 4 глав, в которых приводятся клинические материалы, полученные автором при выполнении работы, обсуждения результатов, выводов и указателя литературы. Работа изложена на 108 страницах, иллюстрирована 10 таблицами, представлено 25 рисунков. Список литературы содержит 87 источников, в том числе отечественных – 13 и зарубежных – 74.

## СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Данная работа является 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 неoadьювантного лечения и контрольную – 56 человек, они получали химиолучевую терапию. В контрольную группу материал набран 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: методика лучевой терапии не различалась в группах, больные были оперированы одними и теми же хирургами. При первичном обследовании, а также оценке эффективности проведенного неoadьювантного 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.

Таблица 1 – Характеристика пациентов исследуемой и контрольной групп

Параметры / eng.	Число больных контрольная группа <i>n</i> = 56 (%)	Число больных исследуемая группа <i>n</i> = 54 (%)	<i>p</i>
Возраст:			
До 40	1 (2)	3 (6)	0,85
40–50	10 (18)	5 (9)	
51–60	22 (39)	11 (20)	
61–70	14 (25)	25 (46)	
71 и более	9 (16)	10 (19)	
Пол			
мужчины	27 (48)	30 (56)	0,45
женщины	29 (52)	24 (44)	
Локализация опухоли:			
верхнеампулярный	6 (11)	2 (4)	0,27
среднеампулярный	31 (55)	25 (46)	0,44
нижнеампулярный	19 (34)	27 (50)	0,12
Гистологический тип опухоли:			
аденокарцинома			
g1	17 (30)	18 (33)	0,83
g2	29 (52)	30 (56)	0,70
g3	3 (5)	2 (4)	1,0
муцинозная аденокарцинома	7 (13)	4 (7)	0,52
Стадия по cT			
T1	0	0	0,054
T2	0	4 (7)	
T3	37 (66)	34 (63)	
T4	19 (34)	16 (30)	
Стадия по cN			
cN0	8 (14)	9 (17)	0,79
cN+	48 (86)	45 (83)	
Стадия по cM			
cM0	46 (82)	49 (91)	0,26
cM1	10 (18)	5 (9)	

Медиана возраста составила 60 лет. В основной группе было 5 человек и в контрольной группе 10 больных с отдаленными метастазами, которые получили радикальное лечение на первичном очаге и в последующем вмешательство с целью санации отдаленных метастазов.

Всем пациентам исследуемой группы проводилась конвенциональная лучевая терапия при классическом фракционировании дозы в РОД 2 Гр, 5 раз в неделю до СОД 50 Гр, в течение 5 недель на фоне химиотерапии САРОХ: оксалиплатин  $50 \text{ мг/м}^2$  в/в в 1, 8, 22, 29 дни и капецитабин в дозе  $825 \text{ мг/м}^2$  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  $42 \text{ }^\circ\text{C}$ . 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  $42\text{--}44 \text{ }^\circ\text{C}$ .

Пациенты контрольной группы получали идентичное неoadьювантное 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.

Спустя 8–10 недель после проведения неoadьювантной терапии, выполнялась 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.

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 мультивисцеральных 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 адьювантной 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  $\chi^2$ . Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ , значения  $\chi^2 > 3,81$ .

### **Непосредственные результаты**

В ходе проведения неoadьювантной терапии нами были проанализированы лучевые реакции в обеих группах. У 25 пациентов исследуемой группы (46%) и у 27 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 ( $p > 0,05$ ) (рисунок 1).

Оценка тяжести местных лучевых реакций проводилась по шкале RTOG. Лучевой ректит в обеих группах был представлен 1 и 2-й степенями тяжести. В исследуемой группе суммарно он зарегистрирован у 20 пациентов (37%), в контрольной у 20 (36%). При этом доля ректита 2-й степени тяжести составила 29% (16 больных) – в исследуемой группе, и 26% в контрольной группе (15 больных). Лучевой эпидермит и лучевой цистит выявлены суммарно у 9 пациентов (17%) исследуемой группы и у 8 пациентов контрольной группы (16%) и представлены легкой степенью тяжести.

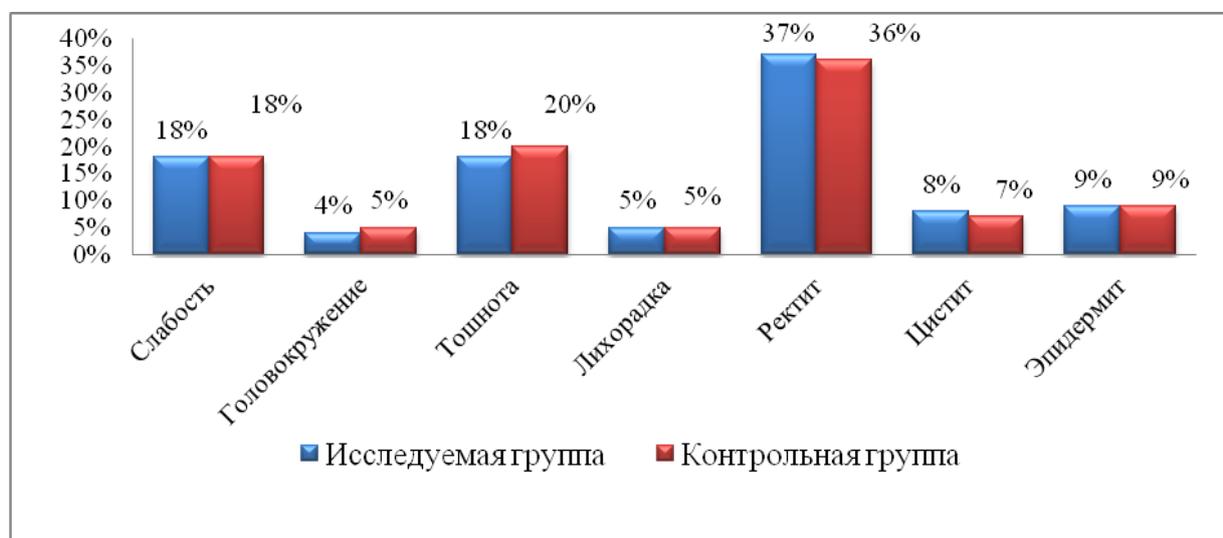


Рисунок 1 – Лучевые реакции

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, различий между контрольной и исследуемой группами по количеству местных и общих токсических реакций не отмечено ( $p > 0,05$ ). Данные режимы неoadьювантной 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.

В контрольной группе больных полная клиническая регрессия опухоли была зарегистрирована у 8 пациентов (14%). Этой категории пациентов, так же, 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.

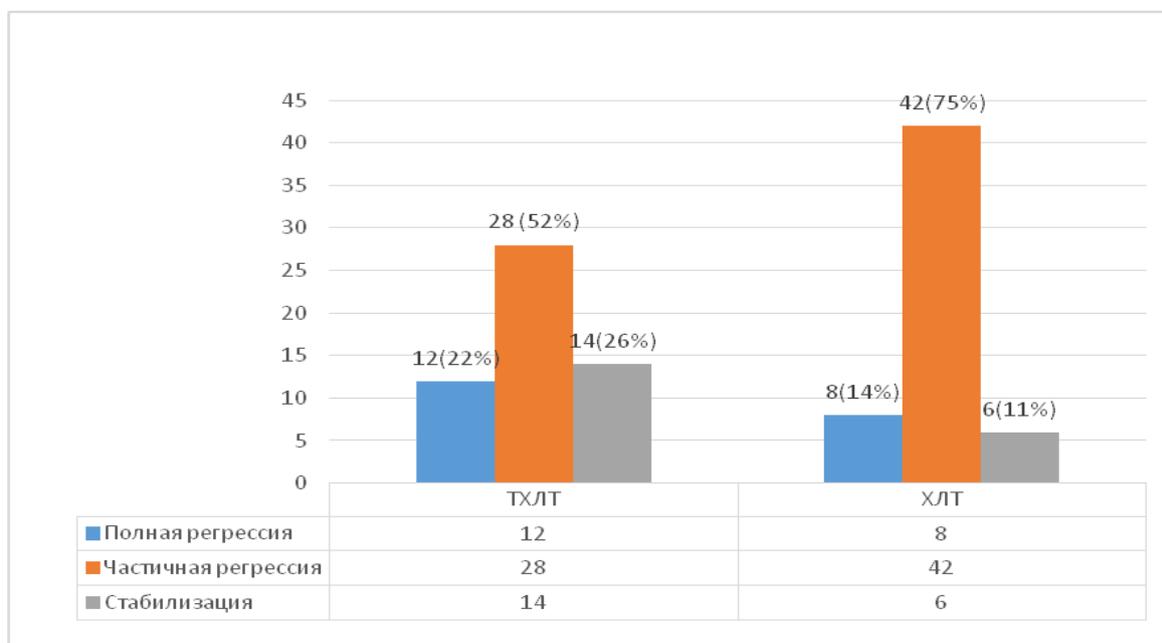


Рисунок 2 – Ответ опухоли на неoadьювантный этап лечения

Распределение по типу операций представлено в таблице 2.

В структуре хирургических вмешательств преобладали передние резекции прямой кишки: 50% в группе термохимиолучевого лечения и 67% в группе химиолучевого лечения. С целью сохранения качества жизни пациентов, в обеих группах 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 со-

четании с химиолучевой терапией, у пациентов с локализацией опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки, позволили сократить размер опухоли, и у большей части больных (62%) выполнить сфинктеросохранную операцию.

Таблица 2 – Структура хирургических вмешательств

Тип операции	ТХЛТ	ХЛТ	<i>p</i>
	Число больных <i>n</i> (%)	Число больных <i>n</i> (%)	
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	16 (38)	15 (31)	0,51
Брюшно-анальная резекция прямой кишки	5 (12)	1 (2)	0,09
Передняя резекция прямой кишки	21 (50)	32 (67)	0,13
Всего	42 (100)	48 (100)	

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.

Таблица 3 – Структура интраоперационных осложнений у пациентов исследуемой и контрольной групп

Виды осложнений	ТХЛТ	ХЛТ	<i>p</i>
	Число больных <i>n</i> (%)	Число больных <i>n</i> (%)	
Перфорация прямой кишки в процессе мобилизации	3 (7)	5 (10)	> 0,05
Кровотечение из вен крестца	7 (17)	5 (10)	
Травма уретры	0	2 (4)	
Всего	10 (24)	12 (25)	

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 пациентов исследуемой группы и 5 пациентов контрольной группы (7 и 10% соответственно).

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

Около 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 время послеоперационного пребывания на койке.

В группе термохимиолучевой терапии отмечено 1 осложнение, потребовавшее повторной операции – это кровотечение из вен крестца, развившееся на 2 сутки после операции. Пациенту выполнена релапароскопия, источник кровотечения – венозное сплетение крестца, гемостаз достигнут биполярной коагуляцией. В группе химиолучевой терапии в 4 случаях осложнения потребовали повторного хирургического лечения. Они представлены панкреонекрозом в 1 случае (2%), кровотечением из вен крестца в 2 случаях (4%) и перитонитом в 1 случае (2%). В целом в группе термохимиолучевой терапии отмечено 1 серьезное осложнение (2%) 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.

Таблица 4 – Осложнения хирургического лечения, не требующие повторной операции

Виды осложнений	ТХЛТ	ХЛТ	<i>p</i>
	Число больных <i>n</i> (%)	Число больных <i>n</i> (%)	
Нагноение лапаротомной раны	2 (5)	3 (6)	> 0,05
Динамическая кишечная непроходимость	3 (7)	5 (10)	
Несостоятельность колоректального анастомоза	5 (12)	5 (10)	
Всего	10 (24)	13 (24)	

Всем пациентам, которым выполнялась резекция прямой кишки с формированием анастомоза, формировалась превентивная трансверзостома, что позволило, при наличии несостоятельности колоректального 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 нашей работе 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 неoadьювантного лечения является степень лечебного патоморфоза в опухоли. В нашей работе исследование патоморфоза проводилось по методике, предложенной Лавниковой Г.А. (таблица 5).

Таблица 5 – Структура патоморфоза удаленных опухолей

Виды осложнений	ТХЛТ	ХЛТ	<i>p</i>
	Число больных <i>n</i> (%)	Число больных <i>n</i> (%)	
1-й степени	1 (2)	10 (21)	0,008
2-й степени	19 (45)	20 (42)	0,83
3-й степени	8 (19)	16 (33)	0,15
4-й степени	14 (34)	2 (4)	0,0005
ВСЕГО	42 (100)	48 (100)	

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 высоко значимы. Приведенный анализ позволяет придти 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.

### Отдаленные результаты

Основными критериями эффективности лечения рака прямой кишки, как и многих других локализаций солидных опухолей, является выживаемость и частота местных рецидивов. При анализе данных показателей регистрируется продолжительность жизни больных со дня завершения неoadьювантной терапии в группе полных регрессий, и со дня операции в группе оперированных пациентов, до дня, когда зарегистрирован рецидив или метакронные метастазы. В настоящей работе учитывалась безрецидивная выживаемость, общая трехлетняя выживаемость (наблюдение за живущими пациентами продолжается).

Как указывалось выше, термохимиолучевая терапия на первом этапе проведена у 54 пациентов исследуемой группы. Химиолучевая терапия проведена у 56 больных контрольной группы. В раннем послеоперационном периоде в обеих группах смертей не отмечено. В обеих группах при контрольном обследовании

были пациенты с полной регрессией опухоли, которые были отнесены в группу динамического наблюдения – им хирургический этап лечения не выполнялся. Остальным проведены хирургические операции, и пациенты также наблюдались. Ситуация по итогам трехлетнего наблюдения представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Трехлетняя выживаемость больных исследуемой и контрольной групп

Методы лечения	Всего	Умерли в течение 3-х лет		Прожили 3 года и более	
		От прогрессирования опухоли	От других причин	С признаками прогрессирования опухоли	Без прогрессирования
ТХЛТ (54 случая) Без хирургического лечения (полная регрессия)	12	0	2	2	8
Оперированные больные	42	2	1	3	36
ХЛТ (56 случаев) Без хирургического лечения (полная регрессия)	8		2	3	2
Оперированные больные	48	5	1	5	37

В исследуемой группе, как было указано выше, исходно 5 больных (9%) имели 4-ю стадию заболевания и отдаленные солитарные метастазы. Все они отнесены в подгруппу оперированных больных, т.к. полной регрессия первичной опухоли не отмечено. Двое из них умерли в течение 3-х лет от осложнений, вызванных отдаленными метастазами. Трое больных живы в течение 3-х лет с признаками прогрессирования. Данные больные получают системную химиотерапию. Среди изначально радикально оперированных пациентов группы с ТХЛТ 1 человек умер в течение 3-х лет от сопутствующей патологии, 36 больных живы без признаков прогрессирования опухоли в течение 3-х лет.

Особого внимания заслуживает подгруппа динамического наблюдения из группы термохимиолучевой терапии. Среди этих больных умерших в течение

3-х лет от прогрессирования заболевания не отмечено. Двое больных умерли от сопутствующей кардиологической патологии. Двое пациентов живы в течение 3-х лет с признаками местного рецидива опухоли, который возник спустя год после завершения лечения. Рецидивная опухоль была гистологически верифицирована. Этим больным выполнено радикальное хирургическое вмешательство, которое было выполнено в R0 объеме и продолжено наблюдение. По настоящий день они живы без признаков прогрессирования. Еще 8 пациентов живы в течение 3-х лет без признаков прогрессирования. По нашему мнению, такой результат в исследуемой группе, обусловлен, прежде всего, включением локальной гипертермии в схему неoadъювантной химиолучевой терапии и вследствие этого потенцированием эффекта химиолучевой терапии. В итоге наблюдается выраженная регрессия опухолей и стойкий полный ответ у 8 пациентов на протяжении 3-х лет из группы динамического наблюдения, и ремиссия у 36 человек, оперированных радикально.

В группе химиолучевой терапии 10 пациентов из 56 исходно имели 4 стадию заболевания. Им проведено хирургическое лечение. Пятеро больных умерли в течение 3-х лет с момента операции ввиду прогрессирования заболевания, 5 человек из них прожили 3 года с признаками прогрессирования. Без признаков прогрессирования в подгруппе оперированных больных живут 37 человек. Также в группе ХЛТ, у 8 отмечена полная регрессия опухоли, как говорилось выше. Из них без хирургического лечения в течение 3-х лет умерло 2 больных от прогрессирования основного заболевания, 1 человек умер от сопутствующей патологии. Прожили 3 года и более с признаками прогрессирования 3 больных, 2 пациентов живы в течение 3-х лет без признаков прогрессирования.

При анализе отдаленных результатов можно отметить, что количество пациентов в сочетании с относительно коротким сроком наблюдения не дают возможности корректной статистической оценки на предмет различий между группами. Тем не менее, можно отметить, что отличия (не достигающие статистической значимости ( $p > 0,05$ )) носят однонаправленный характер, в пользу группы с применением гипертермического воздействия. Так, в частности, имеет место

тенденция к различиям в выживаемости среди неоперированных больных с полной регрессией опухоли без хирургического лечения. В исследуемой группе живы в течение 3-х лет без прогрессирования 8 из 12 пациентов, в контрольной – 2 из 8 ( $\chi^2 = 3,33, p = 0,07$ ). Возможно, при дальнейшем наборе групп и увеличении сроков наблюдения, различия станут статистически значимыми. Кривые, отражающие общую и безрецидивную трехлетнюю выживаемость в исследуемой и контрольной группах, представлены на рисунках 3, 4, 5 и 6.

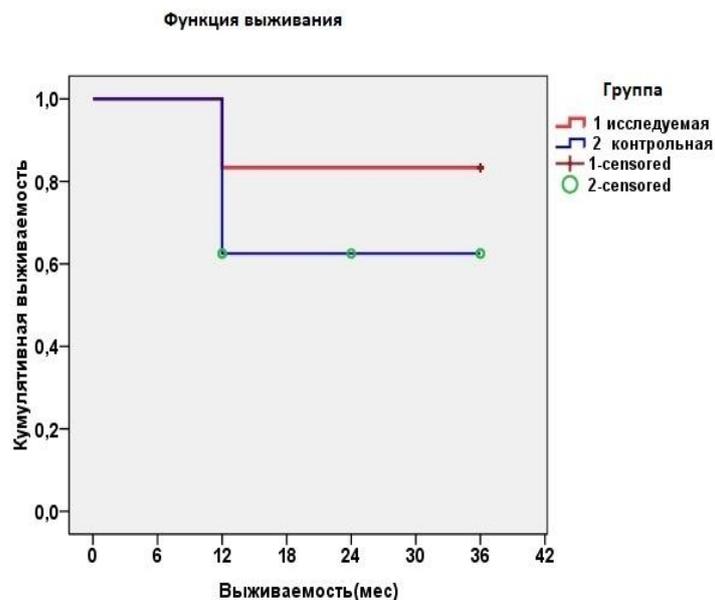


Рисунок 3 – Общая трехлетняя выживаемость больных исследуемой и контрольной групп, не оперированные больные ( $p > 0,05$ )

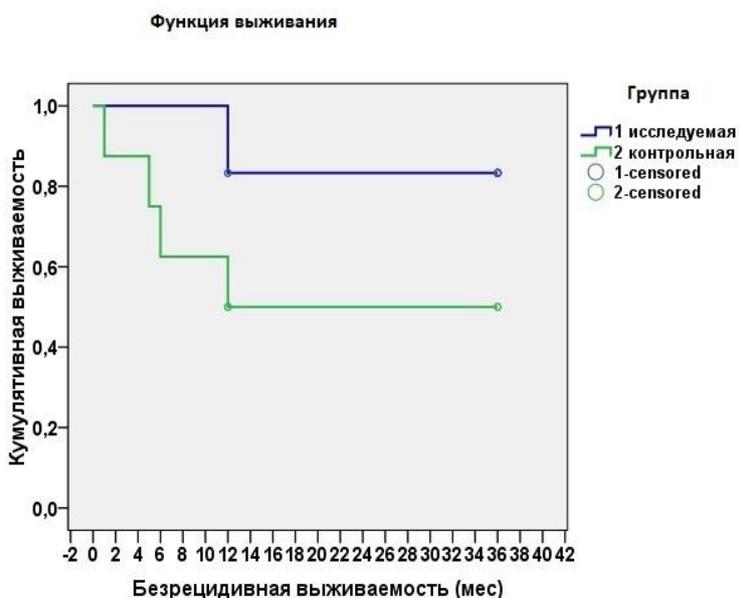


Рисунок 4 – Безрецидивная трехлетняя выживаемость больных исследуемой и контрольной групп, не оперированные больные ( $p > 0,05$ )

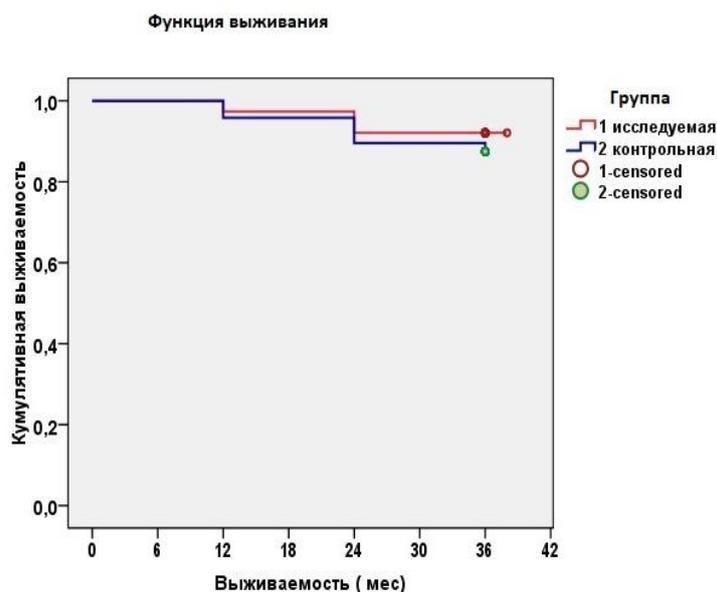


Рисунок 5 – Общая трехлетняя выживаемость больных исследуемой и контрольной групп, оперированные больные ( $p > 0,05$ )

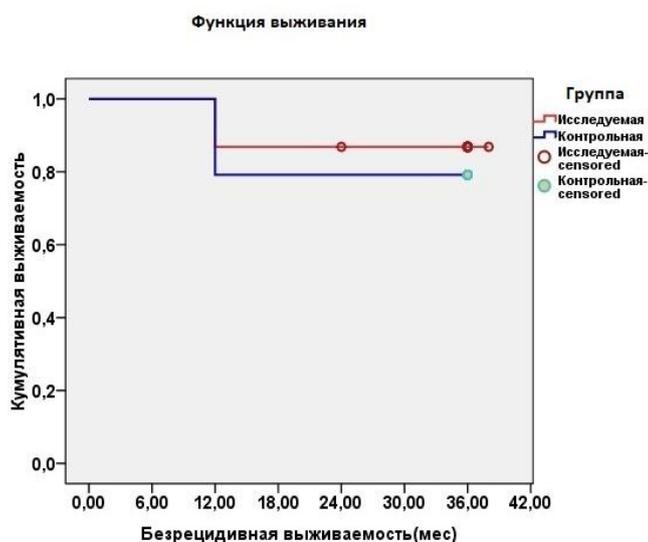


Рисунок 6 – Безрецидивная трехлетняя выживаемость больных исследуемой и контрольной групп, оперированные больные ( $p > 0,05$ )

### Заключение

Полученные результаты позволяют прийти к заключению, что добавление локальной гипертермии к стандартной химиолучевой терапии рака прямой кишки значительно увеличивает количество полных патоморфологических регрессий опухоли и позволяет улучшить радикальность хирургического лечения.

При анализе приведенных результатов можно отметить, что количество пациентов в сочетании с относительно коротким сроком наблюдения не дают

возможности корректной статистической оценки на предмет различий между группами. Тем не менее, отличия (не достигающие статистической значимости) носят однонаправленный характер, в пользу группы с применением гипертермического воздействия. Так, в частности, имеет место тенденция к различиям в выживаемости среди неоперированных больных с полной регрессией опухоли без хирургического лечения. В исследуемой группе живы в течение 3-х лет без прогрессирования 8 из 12 пациентов, в контрольной – 2 из 8 ( $\chi^2 = 3,33, p = 0,07$ ).

Таким образом, включение локальной гипертермии в схему неoadьювантной химиолучевой терапии является перспективным и требует проведения дальнейших исследований, в том числе и с применением современных методов лучевой терапии, химиотерапии.

## ВЫВОДЫ

1. Включение локальной электромагнитной гипертермии в схему неoadьювантной химиолучевой терапии местно-распространенного и прогностически неблагоприятного рака прямой кишки не осложняет общую схему лечения, несмотря на наличие местных лучевых реакций, проявлявшихся в виде лучевого ректита 2-й степени тяжести у 16 больных исследуемой группы (29%) и 15 больных контрольной группы (26%).

2. Применение неoadьювантной термoxимиолучевой терапии в комбинированном лечении местно-распространенного рака прямой кишки позволило выполнить удаление первичной опухоли у 100% больных в R0 объеме, что статистически значимо ( $p < 0,05$ ) отличается от контрольной группы, где у 6 пациентов хирургическое вмешательство выполнено в R1 объеме.

3. Термoxимиолучевая терапия с высокой статистической значимостью ( $p < 0,05$ ) увеличивает частоту полного патоморфологического ответа: 34% в исследуемой группе против 4% в группе химиолучевой терапии ( $p < 0,01, \chi^2 = 7$ ).

4. Различия в выживаемости в группах химиолучевой и термoxимиолучевой терапии (не достигающие статистической значимости) носят однонаправленный характер, в пользу группы с применением гипертермического воздействия, т.к. имеет место тенденция к различиям в выживаемости среди неопери-

рованных больных с полной регрессией опухоли без хирургического лечения. (В исследуемой группе живы в течение 3-х лет без прогрессирования 8 из 12 пациентов, в контрольной – 2 из 8 ( $\chi^2 = 3,33, p = 0,07$ )).

5. Применение термохимиолучевой терапии в комбинированном лечении местно-распространенного рака прямой кишки позволяет реализовать максимально органосохранный план лечения при адекватных онкологических результатах.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Метод термохимиолучевой терапии местно-распространенного рака прямой кишки показал приемлемый профиль токсичности, в том числе и у пациентов пожилого возраста, отягощенных сопутствующими заболеваниями. При реализации курса неоадьювантного лечения не отмечено токсических реакций тяжелой степени, ставших причиной отмены или прерывания курса. Ввиду этого предложенная схема лечения может быть рекомендована в том числе и пациентам с сопутствующей патологией.

2. Принимая во внимание полученные данные об отсутствии в течение трехлетнего периода летальных случаев, связанных с прогрессированием опухоли в подгруппе динамического наблюдения исследуемой группы, метод может быть рекомендован к применению у пациентов с локализацией опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки с целью реализации органосохранного лечения.

3. Учитывая все данные, полученные в нашем исследовании, метод неоадьювантной термохимиолучевой терапии местно-распространенного рака прямой кишки может быть рекомендован для включения в схемы комбинированного лечения пациентов, ввиду того что он просто реализуем, легко переносим, сочетается со всеми видами хирургических вмешательств.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Бердов, Б.А. Неoadьювантная терапия местно-распространенного рака прямой кишки / Б.А. Бердов, Д.В. Ерыгин, А.А. Невольских, В.Н. Галкин, Л.Н. Титова, Т.П. Березовская, Н.К. Силантьева, И.В. Звягина, Т.П. Почуев, Г.О. Рухадзе, А.А. Карпов, А.Р. Бродский // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 9–15.

2. Ерыгин, Д.В. Раково-эмбриональный антиген в прогнозировании лечебного патоморфоза опухоли после неoadьювантной химиолучевой терапии / Д.В. Ерыгин, Н.Г. Минаева, С.А. Иванов, Н.Ю. Двинских, Н.Ю.Новиков, Б.А. Бердов, А.А. Невольских, А.А. Карпов, Ю.Ю. Михалева, И.А. Евтехов, Л.О. Петров // Исследования и практика в медицине. – 2018. – Т. 5, № 2. – С. 36–47.

3. Бердов, Б.А. Предоперационная лучевая и лекарственная терапия местно-распространенного и прогностически неблагоприятного рака прямой кишки / Б.А. Бердов, Д.В. Ерыгин, Т.П. Березовская, Л.Н. Титова, А.А. Карпов // Радиация и риск. – 2017. – Т. 26, № 1. – С. 60–77.

4. Иванов, С.А. Непосредственная эффективность термохимиолучевой терапии местно-распространенного рака прямой кишки / С.А. Иванов, Л.О. Петров, Д.В. Ерыгин, И.А. Гулидов, А.А. Карпов // Исследования и практика в медицине. – 2020. – Т7, № 3. – С. 10–20.

5. Karpov, A. Combined Treatment of colorectal cancer using local electromagnetic hyperthermia: current state of the problem / A. Karpov, D. Erygin, L. Petrov, I. Gulidov, L. Titova // Ш Österreichisches Multiscience Journal. – 2019. – V. 1, № 19. – P. 22–30.

6. Карпов, А.А. Локальная гипертермия в комплексном лечении местно-распространенного рака прямой кишки / А.А. Карпов, Д.В. Ерыгин // Перспективные направления в онкологии, радиобиологии и радиологии: сборник тезисов I конференции молодых ученых. – 2015. – С. 23–24.

7. Галкин, В.Н. Лапароскопические технологии в лечении больных местно-распространенным раком прямой кишки – возможности и перспективы / В.Н. Галкин, Д.В. Ерыгин, Б.А. Бердов, А.А. Невольских, Л.Н. Титова, Г.О. Рухадзе, А.А. Карпов // II Петербургский онкологический форум «Белые ночи»: сборник тезисов. – 2016. – С. 28–29.

8. Бердов, Б.А. Применение интракорпоральной петли при лапароскопических низких передних резекциях у больных раком прямой кишки / Б.А. Бердов, Д.В. Ерыгин, А.А. Невольских, Г.О. Рухадзе, Т.П. Почуев, Л.В. Евдокимов, А.А. Карпов, Ю.В. Десятков // Съезд эндовидеохирургов: сборник тезисов. М., 2016. – С. 40–41.

9. Галкин, В.Н. Комбинированное лечение местно-распространенного рака прямой кишки, опыт клиники / В.Н. Галкин, Б.А. Бердов, А.А. Невольских, Д.В. Ерыгин, Г.О. Рухадзе, Л.Н. Титова, А.А. Карпов // III Конгресс общества специалистов по онкологической колпроктологии: сборник тезисов. – 2016. – С. 60–61.

10. Бердов, Б.А. Методика и клиническое обоснование предоперационной термохимиолучевой терапии местно-распространенного и прогностически неблагоприятного рака прямой кишки / Б.А. Бердов, О.К. Курпешев, И.Г. Закурдяева, Д.В. Ерыгин, Л.Н. Титова, Т.П. Березовская, А.А. Карпов, Т.В. Лебедева // Радиация и организм: сборник тезисов конференции. – Обнинск, 2016. – С. 40–42.

11. Архипова, Е.А. Влияние локальной электромагнитной гипертермии на некоторые показатели системы гемостаза у больных раком прямой кишки / Е.А. Архипова, А.А. Карпов, С.Е. Глебова, М.В. Полуэктова, Т.Ю. Михальская, Т.А. Панферова // Перспективные направления в онкологии, радиобиологии и радиологии: сборник тезисов II конференции молодых ученых. – 2016. – С. 50–52.

12. Ерыгин, Д.В. Комбинированное лечение местно-распространенного рака прямой кишки / Д.В. Ерыгин, Б.А. Бердов, А.А. Невольских, Г.О. Рухадзе, А.А. Карпов // Перспективные направления в онкологии, радиобиологии и радиологии: сборник тезисов III конференции молодых ученых. – 2017. – С. 65–67.

13. Полуэктова, М.В. Оценка прогностических факторов тромбоэмболических осложнений у больных онкозаболеваниями / М.В. Полуэктова, С.Е. Глебова, Д.В. Ерыгин, А.А. Карпов, Е.А. Архипова / Материалы IX съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии // Евразийский онкологический журнал. – 2016. – Т 4, № 2. – С. 744.

14. Ерыгин, Д.В. Применение Химиолучевая терапия местно-распространенного рака прямой кишки – опыт клиники. / Д.В. Ерыгин, Б.А. Бердов, В.Н. Галкин, А.А. Невольских, Л.Н. Титова, Г.О. Рухадзе, А.А. Карпов, Т.П. Почуев, А.Р. Бродский // Материалы IX съезда онкологов России. – Уфа, 2017. – С. 67–68.

15. Минаева, Н.Г. Показатели Раково-эмбрионального антигена до и после неoadьювантного лечения рака прямой кишки с учетом степени лечебного патоморфоза / Н.Г. Минаева, Д.В. Ерыгин, А.А. Карпов, И.Л. Ершова // Радиация и организм: сборник тезисов конференции. – Обнинск, 2017. – С. 82–84.

16. Архипова, Е.А. Влияние локальной электромагнитной гипертермии на некоторые показатели системы гемостаза у больных раком прямой кишки / Е.А. Архипова, А.А. Карпов, С.Е. Глебова, М.В. Полуэктова, Т.Ю. Михальская, Т.А. Панферова // Перспективные направления в онкологии, радиобиологии и радиологии: сборник тезисов III конференции молодых ученых. – 2017. – Постерное сообщение.

17. Петров, Л.О. Термохимиолучевая терапия в неoadьювантном лечении рака прямой кишки / Л.О. Петров, Д.В. Ерыгин, А.А. Карпов, Л.Н. Титова // Исследования и практика в медицине. – 2019. – Т. 6, № 5. – С. 217.

18. Ерыгин, Д.В. Место лапароскопических хирургических вмешательств у больных местно-распространенным раком прямой кишки после неoadьювантной термохимиолучевой терапии / Д.В. Ерыгин, А.А. Карпов // Конгресс молодых ученых: сборник тезисов. – Томск, 2019. – С. 24–26.

19. Ерыгин, Д.В. Термохимиолучевая терапия в неoadьювантном лечении местно-распространенного рака прямой кишки / Д.В. Ерыгин, А.А. Карпов // Конгресс молодых ученых: сборник тезисов. – Томск, 2018. – С. 30–32.

20. Патент на изобретение Российской Федерации № 270420 «Способ неoadьювантного термохимиолучевого лечения рака прямой кишки».

21. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 201962193 «Данные о пациентах с местно-распространенным раком прямой кишки, получавших в качестве неoadьювантного лечения термохимиолучевую терапию».

22. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 20206204 «Данные о пациентах с местно-распространенным раком прямой кишки, получавших в качестве неoadьювантного лечения химиолучевую терапию».

23. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020620859 «Локальная гипертермия в комплексном лечении рака прямой кишки (обзор русскоязычных исследований)».