

**Свинаренко А. В.,**  
д. мед. н., ГУ «Институт медицинской радиологии  
имени С. П. Григорьева НАМН Украины», г. Харьков, Украина  
**Демченко В. Н.,**  
аспирант, ГУ «Институт медицинской радиологии  
имени С. П. Григорьева НАМН Украины», г. Харьков, Украина

---

## **ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ**

*Настоящее исследование демонстрирует возможность улучшения непосредственных результатов при использовании предоперационной сочетанно-лучевой терапии с радиомодификацией препаратом капецитабином  $850 \text{ мг/м}^2$  у больных с местно-распространенным раком прямой кишки. Работа основана на анализе результатов химиолучевого лечения 97 больных с опухолями ниже- и среднеампулярной локализации (Т3N0-1M0), у которых в процессе лечения проводились различные режимы облучения. Сравнивалось лечение только дистанционным компонентом с радиомодификатором капецитабином в суточной дозе  $850 \text{ мг/м}^2$  и сочетанием дистанционной и внутриполостной терапией с радиомодификатором капецитабином в суточной дозе  $850 \text{ мг/м}^2$ . Проведенный анализ переносимости показал, что предоперационная сочетано-лучевая терапия обладает приемлемым профилем токсичности, увеличивает количество пациентов переведенных в резектабельную форму увеличивает количество сфинктеросохраняющих операции.*

**Ключевые слова:** *внутриполостная гамма-терапия; капецитабин; местно-распространенный рак прямой кишки; радиомодификация; сфинктеросохраняющие операции.*

Злокачественные новообразования прямой кишки по своей распространенности и смертности относятся к группе лидирующих онкологических заболеваний. Всего в мире ежегодно регистрируют около 1 миллиона больных колоректальным раком [3], причем, не менее половины пациентов погибают в первый год наблюдения.

По данным Национального института рака, рак прямой кишки, ануса С 19-21 по Украине в 2012 году:

- заболеваемость – 21,0 на 100 тыс. населения;
- смертность – 12,8 на 100 тыс. населения;
- запущенность – 15,3 %.

По Херсонской области:

- заболеваемость – 21,6 на 100 тыс. населения;
- смертность – 12,4 на 100 тыс. населения;
- запущенность – 26,8 % [1].

Лечение больных с местно-распространенным раком прямой кишки до сих пор является очень сложной проблемой и вызывает большое количество дискуссий. Несмотря на то, что основным методом лечения рака прямой кишки является хирургический, широкое распространение получила и лучевая терапия – за счет разработки нового оборудования, развития клинической дозиметрии, внедрение новых технологий. Она используется в предоперационном, интраоперационном или послеоперационном периоде.

Однако высокий процент пациентов, поступающих на лечение, составляют больные со стадией Т<sub>3</sub>-Т<sub>4</sub> N<sub>0</sub>-N<sub>1</sub>,

при которых, по данным МРТ, КТ и УЗИ опухоль плотно фиксирована в полости таза, зачастую распространяясь не только на параректальную клетчатку, но и вращаясь в соседние органы (во влагалище, шейку и тело матки, стенку мочевого пузыря, простату). Для перевода таких пациентов в резектабельную стадию используется предоперационная лучевая терапия в различных вариациях.

В Херсонском областном онкологическом диспансере разработан метод предоперационной сочетанно-лучевой терапии с использованием химиопрепарата – капецитабина  $850 \text{ мг/м}^2/\text{сут.}$ , который кроме прямого воздействия на опухоль выполняет роль радиомодификатора за счет синхронизации клеточного цикла опухоли, а также блокирует процессы репарации в поврежденных лучевой терапией клетках опухоли.

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

**Цель** – оптимизация методов лучевой терапии у больных с местно-распространенным раком прямой кишки.

Исследование проводилось с 2011 по 2013 год, общее количество – 97 пациентов, из них мужчин –

52, женщин – 45, средний возраст – 63 года. У всех пациентов был диагностирован местнораспространенный рак ниже- и среднеампулярного отдела прямой кишки T<sub>3-4</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub>, всем им была проведена предоперационная лучевая терапия в различных вариантах. Все пациенты получали радиосенсибилизацию препаратом капецитабин 850 мг/м<sup>2</sup>/сут.

Разработанная нами методика облучения предусматривала проведение на начальном этапе внутриполостной гамма-терапии на аппарате «Multisource» с высокой мощностью дозы в сочетании с дистанционной гамма-терапией на аппарате «Teragam». На рис. 1 показано планирование внутриполостного компонента лечения на планирующей системе HDRplus.

Пациенты были разделены на 3 группы:

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

**II группа** – дистанционная терапия открытыми противоположными полями 16-18 x 16-18 см (в

зависимости от конституциональных особенностей) дробными фракциями РОД – 1,8-2,0 Гр, СОД – 39,6-40 Гр; внутрисполостная терапия в разовой дозе 4 Гр, СОД – 12 Гр (3 фракции);

**III группа** – дистанционная терапия открытыми противоположными полями 16-18 x 16-18 см (в зависимости от конституциональных особенностей) дробными фракциями РОД – 1,8-2,0 Гр, СОД – 39,6-40 Гр; внутрисполостная терапия в разовой дозе 4 Гр, СОД – 16 Гр (43 фракции).

Внутрисполостная 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 лучевой терапии объем облучения включалась вся прямая кишка и клетчатка малого таза, параректальная и лимфатические узлы до уровня отхождения верхней прямокишечной артерии от нижней брыжеечной. Также в зону облучения включались общие подвздошные и поясничные лимфатические узлы до уровня L4.

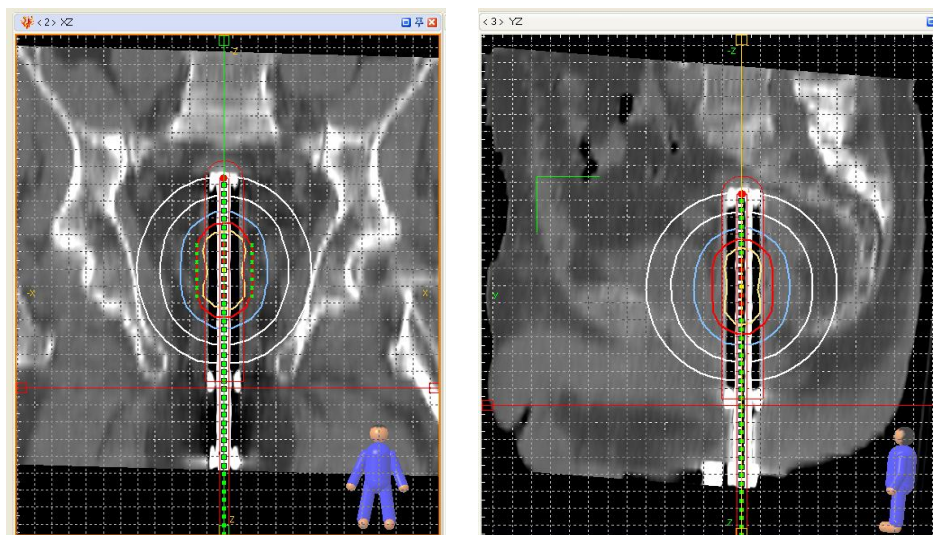


Рис. 1. Планирование внутриполостного компонента лечения

Распределение больных в зависимости от локализации опухоли и варианта лучевого лечения

представлено на рис. 2, а в зависимости от стадии заболевания – на рис. 3.

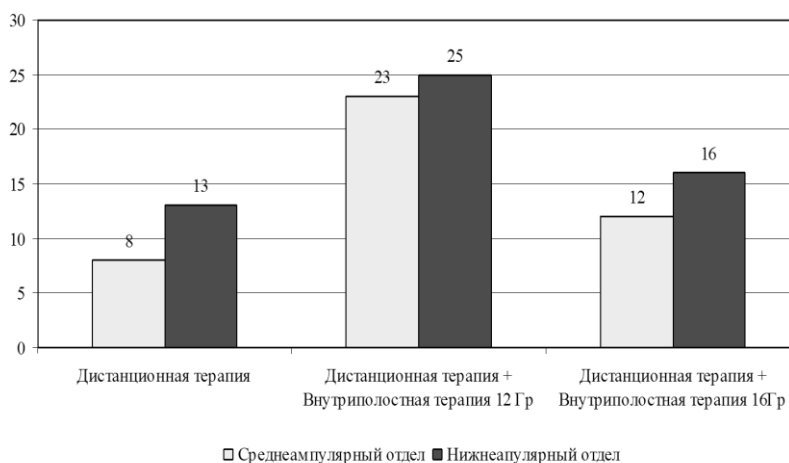


Рис. 2. Распределение исследуемых групп по анатомическому расположению опухоли и по методам лечения

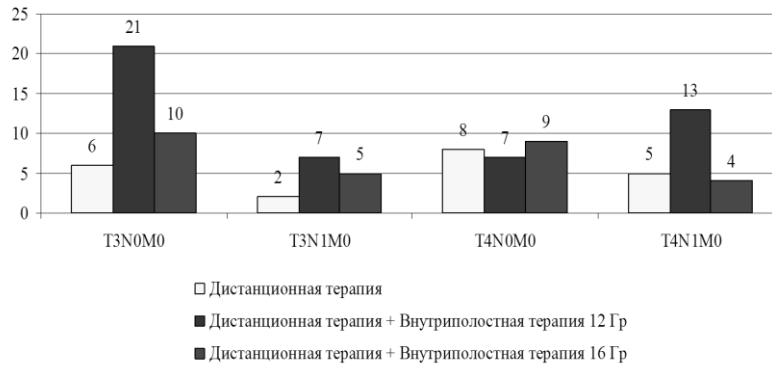


Рис. 3. Распределение исследуемых групп по стадиям заболевания

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

- прооперированно – 7 пациентов;
- 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:

- прооперированно – 9 пациентов;
- не переведены в резектабельную форму – 4 пациента;
- выполнено сфинктеросохраняющих операций – 4 (44,4 %).

Во второй группе при среднеампулярной локализации всего пролечено 23 пациента, из них выполнено сфинктеросохраняющих операций – 20 (87 %).

Во второй группе при нижеампулярной локализации пролечено всего 25 пациентов, из них:

- признан резектабельным, но от операции отказался – 1 пациент;

– выполнено сфинктеросохраняющих операций – 16 (66,7 %).

У пациентов третьей группы при среднеампулярной локализации всего пролечено 12 пациентов, из них:

- признан резектабельным, но от операции отказался – 1 пациент;
- выполнено сфинктеросохраняющих операций – 10 (91 %).

У пациентов третьей группы при нижеампулярной локализации всего пролечено 16 пациентов, из них:

- не переведены в резектабельную форму – 1 пациент;
- выполнено сфинктеросохраняющих операций – 11 (68,8 %).

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 1,6 см (табл. 1).

Таблица 1

Увеличение расстояния от анального канала до дистального края новообразования

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

Распределение пациентов в зависимости от характера лучевого и оперативного лечения представлено на рис. 4. Как видно, наибольшее количество сфинктеросохраняющих операций удалось выполнить в группе

больных, которым проводилось внутри-полостное облучение в СОД 16 Гр, меньше всего органосохраняющих вмешательств было в группе только дистанционной гамма-терапии.

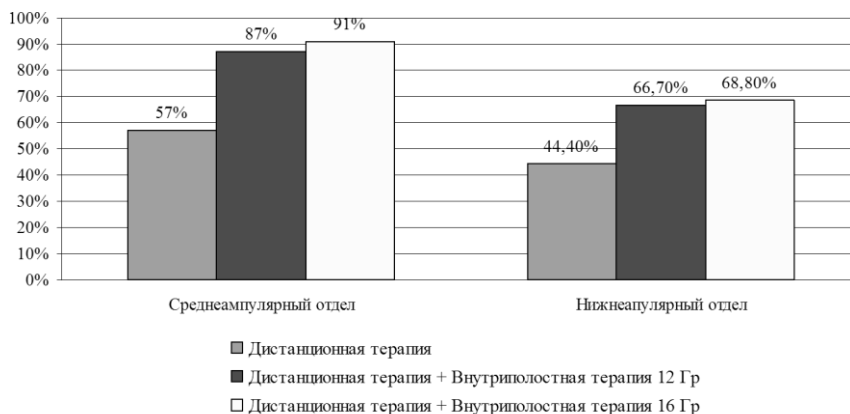


Рис. 4. Частота сфинктеросохраняющих операций в зависимости от локализации опухоли и метода лучевого лечения

Распределение больных в зависимости от конкретного вида оперативного лечения представлено в таблице 2.

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.	%
Брюшно-анальная резекция	8	50	26	55,3	19	73,2
Брюшно-промежностная резекция	–	–	2	4,3	1	3,8
Экстирпация прямой кишки по Кеню-Майлсу	8	50	11	23,4	5	19,2
Трансанальное эндоскопическое микрохирургическое удаление опухоли прямой кишки	–	–	3	6,4	–	–
Ультра низкая передняя резекция	–	–	1	2,1	1	3,8
Низкая передняя резекция з сигмо ректальным внебрюшинным инвагинационным анастомозом	–	–	4	8,5	–	–
Всего	16	100	47	100	26	100

Одним из важных объективных критериев эффективности химиолучевой терапии является выраженность терапевтического патоморфоза, которая может быть определена в резецированных препаратах прямой кишки. В настоящем исследовании установлено, что при гистологическом исследовании послеоперационного препарата при проведении неoadъювантной химиолучевой терапии частота полного патоморфологического ответа (pathologic complete

response, pCR) во второй группе составляет – 6,4 %, в третьей – 11,5 %, а в первой таких случаев не отмечается. Выраженный лучевой патоморфоз во второй группе составляет – 46,8 %, в третьей – 50 %, в первой – 4 %. Таким образом, выраженность лучевого патоморфоза напрямую зависит от дозы облучения, подведенной в ходе его внутриполостного компонента (табл. 3).

Таблица 3

### Лучевой патоморфоз у оперированных больных

Степень лучевого патоморфоза	Дистанционная терапия	Дистанционная терапия + Внутриполостная терапия 12 Гр	Дистанционная терапия + Внутриполостная терапия 16 Гр
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	47	26

**Выводы.** Проведение сочетанно-лучевой терапии с химиорадисенсибилизацией при местно-распространенном раке прямой кишки увеличивает количество больных, переведенных в резектабельную форму, а также увеличивает расстояние от анального канала до дистального края опухоли в среднем на 15 мм и за

счет этого повышает процент сфинктеросохраняющих операций. У пациентов, получающих дистанционную терапию в сочетании с брахитерапией, выше процент выраженных и полных лучевых патоморфозов, чем в группе, которые получили только дистанционную терапию.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Национальный рак в Украине // Бюлетень национального канцер-регистра Украины. – 2014. – № 15.
2. Полный патоморфологический ответ на неoadъювантную терапию и его роль в стратегии лечения рака прямой кишки / А. М. Карачун, Г. И. Синенченко, Д. В. Самсонов, И. И. Алиев // Онкологическая 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, Д. В. Сидоров, М. В. Ложкин, Л. О. Петров // Онкологическая колопроктология. – 2013. – № 3. – С. 39.

**А. В. Свинаренко,**  
ДУ «Інститут медичної радіології імені С. П. Григор'єва НАМН України», м. Харків, Україна  
**В. М. Демченко,**  
Комунальний заклад Херсонської обласної ради  
«Херсонський обласний онкологічний диспансер», м. Херсон, Україна

### **ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНА ХІМІОПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ ПРИ МІСЦЕВОРОЗПОВСЮДЖЕНОМУ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ**

Це дослідження демонструє можливість поліпшення безпосередніх результатів при використанні передопераційної сумісно-променевої терапії з радіомодифікації препаратом капецитабіном  $850 \text{ мг/м}^2$  у хворих з місцево-поширеним раком прямої кишки. Робота заснована на аналізі результатів хіміопроменевого лікування 97 хворих з пухлинами нижне- і середнеампулярної локалізації (Т3N0-ІM0), у яких в процесі лікування проводилися різні режими опромінення. Порівнювалося лікування тільки дистанційним компонентом з радіомодифікатором капецитабіном у добовій дозі  $850 \text{ мг/м}^2$  і поєднує дистанційну та внутрішньопорожнинну терапію з радіомодифікатором капецитабіном у добовій дозі  $850 \text{ мг/м}^2$ . Проведений аналіз переносимості показав, що передопераційна комплексна-променева терапія має прийнятний профіль токсичності, збільшує кількість пацієнтів переведених у резектабельну форму, збільшує кількість сфінктерозберігаючих операцій.

**Ключові слова:** внутрішньопорожнинна гамма-терапія; капецитабин; місцево-поширений рак прямої кишки; радіомодифікації; сфінктерозберігальні операції.

**A. V. Svyarenko,**  
State institution «Institute for Medical Radiology of NAMS of Ukraine», Kharkiv, Ukraine  
**V. N. Demchenko,**  
Public institution of Kherson Regional Council «Kherson Regional Oncological Dispensary», Kherson, Ukraine

### **PREOPERATIVE CHEMORADIOTHERAPY OF LOCALLY-ADVANCED RECTAL CANCER**

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-IM0), in which the radiotherapy was carried out by various modes of exposure. External beam radiotherapy combined with capecitabine in a daily dose of  $850 \text{ mg/m}^2$  and a combination of external beam and intracavitary radiotherapy combined with capecitabine in a daily dose of  $850 \text{ mg/m}^2$  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.

**Рецензенти:** **Сухина Е. Н.**, д. мед. н., професор;  
**Томилин Ю. А.**, д. б. н., професор.