



ВЕСТНИК

Московского
Онкологического
Общества

*ПРОДОЛЖИМ ПОСВЯЩАТЬ ПРЕКРАСНЫЕ ПРОРЫВЫ
В НАУКЕ И ПРАКТИКЕ
55-ЛЕТИЮ МОСКОВСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА:
ПОСТУПЛЕНИЕ ПЕРВЫХ МАТЕРИАЛОВ
ДЛЯ ЮБИЛЕЙНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ!*

Интернет: www.cancercenter.ru (ronc.ru) // www.netoncology.ru // www.elibrary.ru // www.oncodome.narod.ru

№ 2
(555)

ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ МОСКОВСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА. ИЗДАЕТСЯ С 1994 г.

2009

ОБЩЕСТВО ОСНОВАНО В 1954 г.

ФЕВРАЛЬ

ЗАСЕДАНИЕ № 555

СОСТОИТСЯ В ЧЕТВЕРГ, **26 ФЕВРАЛЯ** 2009 г., в 17.00

В КОНФЕРЕНЦ-ЗАЛЕ РОССИЙСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА им.Н.Н. БЛОХИНА

Председатели: проф. А.И.Пачес, проф. Ю.А.Барсуков, проф. Б.А.Бердов

ПОВЕСТКА ДНЯ: УСПЕХИ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ

**Доклад: РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ
В УСЛОВИЯХ ПОЛИРАДИОМОДИФИКАЦИИ**

Барсуков Ю.А., Кныш В.И., Ткачев С.И.,
Николаев А.В., Олтаржевская Н.Д., Коровина М.А., Перевошиков А.Г., Градюшко А.Т.,
Шестопалова И.М., Алиев В.А., Кузьмичев Д.В., Мамедли З.З., Глебовская В.В.
(Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина)

Дискуссия, фиксированные выступления в прениях:

ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

Проф. Бердов Б.А. (Медицинский радиологический научный центр; Обнинск), проф. Вашакмадзе Л.А.,
к.м.н. Сидоров Д.В. (Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена),
проф. Панышин Г.А. (Российский научный центр рентгенорадиологии), к.м.н. Поляков П.Ю. (Московский
областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского), проф. Шельгин Ю.А.
(Научный центр колопроктологии)



Научно-практическая конференция
«ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ»,
посвященная 55-летию Московского Онкологического общества,
состоится 17 декабря 2009 г.

в конференц-зале Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина

Организационный комитет правления объявляет о начале подготовки к 55-летию нашего профессионального сообщества. Юбилей будет отмечен научно-практической конференцией, на которой, по установившейся традиции (см. опыт торжеств в связи с 50-летием Общества и материалы состоявшейся в 2004 г. конференции по экстренной хирургии и терапии в онкологии) будут рассмотрены наиболее важные вопросы онкологической науки и практики.

В материалах декабрьской (2009 г.) конференции, названной «ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ» найдут отражение статьи, аналитические обзоры, описания практических наблюдений. Будут приняты к публикации сведения о заболеваемости, смертности, продолжительности и условиях (качестве) жизни онкологических пациентов. Особый интерес представляют исследования, в которых показатели выживаемости – как фактические, так и актуаральные – будут дополнены анализом причин летальных исходов после радикального противоопухолевого лечения. Разумеется, без каких либо ограничений будут опубликованы описания случаев клинического излечения, взятые из богатейшей онкологической практики. Объем представляемых сообщений не лимитируется. Ваши материалы следует направлять – до 30 июня 2009 г. – на почтовый и электронный адреса, указанные в выходных данных Вестника Общества.

Беспрецедентным примером успешной клинической практики (и несомненной удачей литературного творчества) является первое из поступивших на Конференцию сообщений, представленное коллективом одного из ранимационных отделений РОНЦ и публикуемое на следующей странице:

(Продолжение см. с.2)

МАТЕРИАЛЫ

Научно-практической конференции «ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ», посвященной 55-летию Московского Онкологического общества

**УСПЕХИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ
ДЛИТЕЛЬНО НАХОДЯЩИХСЯ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ
ВСЛЕДСТВИЕ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА**

Свиридова С.П., Нехаев И.В., Ломидзе С.В., Сыт'ов А.В.

(Отделение реанимации и интенсивной терапии №1 РОНЦ им. Н.Н.Блохина)

Гнойно-септические осложнения и полиорганная недостаточность являются частыми причинами летальных исходов послеоперационного периода. Однако совершенствование интенсивной терапии, внедрение новых медицинских технологий позволяют добиваться выздоровления в том числе и больных, у которых развиваются столь тяжелые осложнения, длительно находящиеся в критическом состоянии. Примерами являются следующие наблюдения:

1) Больная 68 лет поступила в ОРИТ №1 на третьи сутки после плановой экстирпации матки с придатками в связи с перфорацией язвы 12-перстной кишки. Язва ушита. Дальнейшее течение послеоперационного периода осложнилось развитием абдоминальной флегмоны, тяжелого сепсиса и полиорганной недостаточности (в особенности дыхательной и почечной). В этих условиях проведено 6 релапаротомий с целью санации абдоминального пространства. К 80-м суткам послеоперационного периода клинические проявления абдоминальной флегмоны и сепсиса разрешились. На 100-е сутки развился гнойный холецистит, в связи с чем выполнена холецистэктомия. Течение болезни вновь осложнилось сепсисом, что потребовало повторения интенсивной антибактериальной терапии. На 120-е сутки диагностирован ишемический инсульт, проявления которого регрессировали к 180-м суткам; еще 20 потребовались для физиотерапии и реабилитации.

За срок лечения в общей сложности выполнено 46 процедур гемодиализа/геофильтрации, суммарная длительность ИВЛ составила 112 суток, пациентка получила 10 курсов антибактериальной терапии, 5 курсов иммунозаместительной терапии; длительно применялась современная противопролежневая система. На 201-е сутки послеоперационного периода больная переведена из отделения реанимации и интенсивной терапии в профильное отделение с восстановленной ментальной функцией, без органических нарушений и пролежней, с полностью восстановленной почечной функцией, адекватной возможностью перорального питания. Проявлением перенесенного заболевания и его осложнений оставалась лишь полинейропатия, потребовавшая продолжительного (1,5 мес) проведения ЛФК и массажа.

2) У больной 69 лет на 2-е сутки после субтотальной резекции пищевода с одномоментной эзофагопластикой перемещенным в правую плевральную полость желудком развилась выраженная дыхательная недостаточность. При дальнейшем обследовании выявлена массивная ТЭЛА; в экстренном порядке установлен кава-фильтр. На 8-е сутки диагностирован деструктивный холецистит, холангиогенный сепсис, синдром полиорганной недостаточности (с преимущественными проявлениями печеночно-почечной и дыхательной недостаточности). Выполнена холецистэктомия, дренирование холедоха.

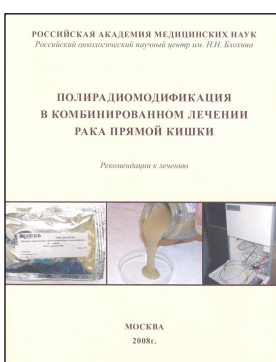
За срок лечения в общей сложности проведено 12 процедур гемодиализа/геофильтрации, длительность ИВЛ составила 76 суток, проведено 6 курсов антибактериальной терапии, 3 курса иммунозаместительной терапии, выполнена некрэктомия пролежней в области крестца и пяток. На 108-е сутки больная переведена из отделения реанимации и интенсивной терапии в профильное отделение без органических нарушений, с адекватным энтеральным питанием, минимальными трофическими нарушениями. При контрольном обследовании через 6 месяцев после операции состояние пациентки расценено как удовлетворительное.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ КНИГИ: *Полирадиомодификация в комбинированном лечении рака прямой кишки. Рекомендации к лечению.*

Рекомендации составлены коллективом авторов РОНЦ им. Н.Н.Блохина. При раке прямой кишки методом выбора является комбинированное лечение с применением неoadьювантной лучевой терапии в монорежиме, а также в сочетании с локальной СВЧ-гипертермией.

Результаты лечения улучшаются благодаря использованию нескольких радиомодулирующих агентов. Полирадиомодификация снижает частоту лимфогенного метастазирования, повышает показатели безрецидивной выживаемости.

Большой радикализм комбинированного лечения способствует расширению показаний к выполнению сфинктеросохраняющих операций, особенно при раке средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки.



ТРУДЫ

МОСКОВСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА

Рефераты сообщений:

**PROCEEDINGS OF THE MOSCOW CANCER SOCIETY №555 (February 26, 2009)
COMBINED TREATMENT MODALITIES IN PATIENTS WITH RECTAL CARCINOMA**

Report: POLYRADIOMODIFICATION PROGRAMME IN PATIENTS WITH RECTAL CARCINOMA: THE USE OF NEOADJUVANT RADIOTHERAPY, SUPPLEMENTED WITH LOCAL MICROWAVE HYPERTHERMIA AND CHEMOTHERAPY. By Prof. Yu.Barsukov, Prof. V.Knish, Prof. S.Tkachev et al. (The N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center).

Discussion: The discussion presumes presentations, delivered by specialists from leading institutions dealing with the use of surgery and radiation for colorectal carcinomas – Russian research centers of oncology, radiology and proctology.

**Доклад: РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ
В УСЛОВИЯХ ПОЛИРАДИОМОДИФИКАЦИИ**

Барсуков Ю.А., Кныш В.И., Ткачев С.И.,
Николаев А.В., Олтаржевская Н.Д., Коровина М.А., Перевошиков А.Г., Градюшко А.Т.,
Шестопалова И.М., Алиев В.А., Кузьмичев Д.В., Мамедли З.З., Глебовская В.В.

(Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина)

Хирургический метод лечения является основным при раке прямой кишки, но значительная (20-40%) частота локорегионарных рецидивов после, казалось бы, радикальных операций, диктует необходимость разработки и внедрения комплексных программ, направленных на улучшение результатов. Наиболее обосновано применение предоперационной лучевой терапии (рекомендации ESMO, 2007). Лучевая терапия, воздействуя на новообразование, предотвращает интраоперационную диссеминацию опухолевых клеток и уничтожает клинически не определяемые метастазы в лимфатических узлах малого таза, не подлежащие удалению при выполнении стандартных оперативных вмешательств. При этом суммарная очаговая доза облучения должна быть не менее 40 Гр по изозффекту при различных режимах фракционирования, а объем облучения – включать все регионарные лимфатические узлы как первого, так и второго этапа метастазирования.

Однако доза предоперационной лучевой терапии обладает явно недостаточным противоопухолевым воздействием в отношении радиорезистентных гипоксических клеток как первичной опухоли, так и регионарных лимфогенных метастазов. Избирательное повышение их радиочувствительности обеспечивает применение различных радиомодификаторов – локальной СВЧ-гипертермии, электроноакцепторных соединений (метронидазола и его производных), гипергликемии, некоторых противоопухолевых препаратов. К сожалению, применение лишь одного радиомодификатора в сочетании с лучевой терапией недостаточно эффективно из-за невозможности достижения необходимого уровня радиосенсибилизации опухолевых клеток. Поэтому перспективы повышения эффективности комбинированного метода лечения зависят от реализации программы **полирадио-модификации** с дополнением неoadьювантной лучевой терапии двумя и более радиомодифицирующими агентами. Таким образом, полирадио-модификация предусматривает одновременное или последовательное применение двух и более однонаправленных или разнонаправленных радиомодулирующих агентов для максимального расширения терапевтического интервала между лучевым поражением опухоли и нормальных тканей (Ярмоненко С.П., 1981) с целью улучшения результатов лучевого, а следовательно и комбинированного метода лечения. Реализация данного направления осуществлена в РОНЦ в рамках двух протоколов проспективных рандомизированных исследований.

Оценка эффективности комбинированного лечения с применением неoadьювантной лучевой терапии;
1-й протокол (1978-1984 гг.)

Сравнительный анализ результатов хирургического лечения с предоперационной лучевой терапией и только хирургического лечения (в группах из 276 и 395 больных) показал преимущества комбинированного метода. Неoadьювантная лучевая терапия проводилась на линейных ускорителях электронов с энергией фотонов 6-18 МэВ, РОД 5 Гр, в течение 5 дней ежедневно до СОД 25 Гр, с последующей операцией в течение 3-5 дней.

Статистически значимо улучшились показатели безрецидивной выживаемости – 5-летней на 13,9%; 10-летней – на 12,7%. Улучшение достигнуто благодаря снижению частоты локорегионарных рецидивов с 13,7 до 8,7% в результате комбинированного лечения. При этом частота отдаленных метастазов не изменилась – 15,2 и 12,6% соответственно.

При локализованных формах рака прямой кишки ($T_2N_0M_0$) и при опухолях, прораставших все слои ее стенки без метастатического поражения регионарных лимфатических узлов ($T_3N_0M_0$), комбинированное лечение с предоперационной лучевой терапией по сравнению с хирургическим привело к достоверному увеличению 5-летней безрецидивной выживаемости: при I стадии с 72,8% до 87,0% ($p < 0,05$; log-rank test), при II стадии – с 59,2% до 71,3% ($p < 0,05$; log-rank test). Увеличение показателей безрецидивной выживаемости достигнуто благодаря снижению ($p < 0,05$) частоты локорегионарных рецидивов (с 9,2% до 1,2% при I стадии и с 15,6% до 8,9% при II). При III стадии, обусловленной метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов ($T_{2-3}N_{1-2}M_0$) достигнуто снижение ($p < 0,05$) частоты локорегионарных рецидивов в 2,4 раза (с 29,3% до 12,3%). Однако это не привело к достоверному улучшению показателей пятилетней безрецидивной выживаемости (47,4% после комбинированного лечения и 37,4% – после хирургического). Частота отдаленных метастазов существенно не изменилась.

С учетом локализации опухолевого процесса было показано, что при опухолях верхнеампулярного отдела прямой кишки применение неоадьювантной лучевой терапии не оказало влияния на показатели безрецидивной и общей 5-летней выживаемости. Так, при хирургическом лечении общая выживаемость составила 76,1%, безрецидивная – 65,0%; при комбинированном – 78,0% и 70,3% соответственно). При среднеампулярной локализации предоперационная лучевая терапия позволила существенно повысить 5-летнюю выживаемость; общую – с 58,1% до 73,3% ($p < 0,05$; log-rank test), а безрецидивную – с 47,6% до 65,1% ($p < 0,05$; log-rank test). Улучшение отдаленных результатов достигнуто за счет достоверного снижения частоты локорегионарных рецидивов при комбинированном лечении, особенно при «запущенных» формах¹ (при $T_3N_0M_0$ – с 20,0% при хирургическом лечении до 6,1% при комбинированном; при $T_{2-3}N_{1-2}M_0$ – с 36,5% до 9,5% соответственно).

Наиболее агрессивным течением отличались опухоли, расположенные в нижнеампулярном отделе прямой кишки. При этой локализации, как известно, возможности хирургического лечения ограничены, а его результаты остаются неудовлетворительными. Попытки их улучшения проведением только неоадьювантной лучевой терапии не привели к достоверному повышению как 5-летней общей (61,8% при хирургическом; 69,3% при комбинированном лечении), так и безрецидивной выживаемости (49,2% и 59,7% соответственно). При этом частота локорегионарных рецидивов и частота отдаленных метастазов существенно не изменилась (за исключением случаев нижнеампулярного рака ($T_2N_0M_0$), при которых уменьшение частоты рецидивов с 15,1% до 3,1% достигло статистической достоверности).

Таким образом, при локализации опухоли в верхнеампулярном отделе прямой кишки допустимо проведение только хирургического лечения. При опухолях среднеампулярного отдела комбинированное лечение является методом выбора, особенно при планировании органосохраняющих операций по поводу «запущенных» опухолей. При локализации опухолей в нижнеампулярном отделе комбинированное лечение с предоперационной лучевой терапией не привело к улучшению отдаленных результатов по сравнению с хирургическим, хотя и способствовало (при $T_2N_0M_0$) снижению частоты локорегионарных рецидивов.

Оценка эффективности комбинированного лечения с применением неоадьювантной лучевой терапии и локальной электромагнитной СВЧ-гипертермии в качестве радиосенсибилизатора опухолевых клеток; 2-й протокол (1984-1996 гг.)

Представленные результаты комбинированного лечения с применением лучевой терапии позволяют констатировать возможность повышения эффективности хирургического метода. Тем не менее, несмотря на проведение предоперационной лучевой терапии, у 8,7% больных все же возникают локорегионарные рецидивы. Представляется, что это происходит вследствие недостаточного канцероцидного воздействия лучевой терапии на наиболее радиорезистентные гипоксические опухолевые клетки. Поэтому дальнейшее улучшение результатов лучевой терапии связывается с разработкой методов селективного воздействия на радиочувствительность опухолевых клеток. Наиболее перспективно использование в качестве радиосенсибилизатора опухолевых клеток локальной электромагнитной СВЧ-гипертермии.

Предоперационное облучение было дополнено внутрисполостной СВЧ-гипертермией в группе из 224 больных раком средне- и нижнеампулярного отделов прямой кишки. СВЧ-гипертермия проводилась на аппаратах «Ялик» и «Яхта-4» на 3-5 сеансах предоперационной лучевой терапии с частотой электромагнитных колебаний 460 МГц в течение 60 мин при достижении температуры в опухоли 43,5-44,0°C. Применение термолучевого компонента в программе комбинированного лечения позволило достоверно снизить частоту локорегионарных рецидивов (до 4,5% сравнительно с 16,3% при хирургическом лечении и с 9,6% – при предоперационной лучевой терапии) и повысить безрецидивную выживаемость (на 20,6% по сравнению с хирургическим лечением и на 9,9% по сравнению с лучевой терапией). При этом, термолучевая терапия не привела к повышению показателей безрецидивной выживаемости при I стадии ($T_2N_0M_0$), но улучшила этот показатель при II стадии процесса ($T_3N_0M_0$).

¹ В соответствии с Приказом МЗ № 425 от 29.04.1976 г. к «запущенным» формам рака прямой кишки относятся опухоли, прорастающие все слои ее стенки с распространением на жировую клетчатку, без поражения соседних органов и отдаленных метастазов ($T_3N_0M_0$), а также опухоли любой степени инвазии, кроме T_4 с метастазами в регионарных лимфоузлах ($T_{2-3}N_{1-2}M_0$).

Улучшение достигнуто у больных с дистальной локализацией опухолей (в средне- и нижеампулярном отделах) – до 70,7% по сравнению с группами хирургического лечения и предоперационной лучевой терапии (51,2% и 64,4% соответственно). При III стадии ($T_{2-3}N_{1-2}M_0$) термолучевой компонент в схемах комбинированного лечения также позволил увеличить показатель безрецидивной выживаемости – с 33,9% при хирургическом лечении и с 47,3% при проведении предоперационной лучевой терапии до 51,2%. Улучшение отдаленных результатов произошло, прежде всего, благодаря снижению частоты локорегионарных рецидивов. Таким образом, локальная СВЧ-гипертермия является мощным радиосенсибилизирующим фактором, что позволяет значительно повысить эффективность ионизирующего излучения. Улучшение результатов комбинированного лечения позволяет обосновать комбинированное лечение с предоперационной крупнофракционной лучевой терапией в качестве основного метода при раке прямой кишки. При локализации опухоли в ниже- и среднеампулярном отделах показана неoadъювантная лучевая терапия в сочетании с локальной внутриректальной СВЧ-гипертермией. Наши рекомендации подтверждаются взаимосвязью между степенью лучевого повреждения опухоли и частотой рецидивов рака прямой кишки. Именно с максимальным лучевым повреждением опухоли связываются перспективы дальнейшего снижения частоты локорегионарных рецидивов и повышения безрецидивной выживаемости.

При использовании термолучевого компонента в программе комбинированного лечения лучевой патоморфоз III степени выявлен в 2,5 раза чаще, чем при проведении предоперационной лучевой терапии (24,0% и 9,5% случаев соответственно). При изучении отдаленных результатов лечения в группе больных с III степенью лучевого патоморфоза не выявлено ни одного рецидива в течение 5 лет наблюдения. При III степени лучевого патоморфоза также отмечено уменьшение показателей отдаленного метастазирования, что подтверждает эффективность такого комбинированного лечения рака прямой кишки. Однако, у 4,5% пациентов несмотря на проведение неoadъювантной термолучевой терапии в программе комбинированного лечения все же возникают локорегионарные рецидивы, что свидетельствует о недостаточном радиосенсибилизирующем воздействии локальной СВЧ-гипертермии на наиболее радиорезистентные гипоксические опухолевые клетки.

Оценка эффективности комбинированного лечения с применением неoadъювантной лучевой терапии, локальной электромагнитной СВЧ-гипертермии в качестве радиосенсибилизатора опухолевых клеток и второго радиомодифицирующего агента (электроноакцепторных соединений, препаратов химиотерапии)

Улучшить отдаленные результаты лечения возможно за счет *программы полирадиомодификации*. Основываясь на моментом при создании данной программы является выбор *второго* радиомодифицирующего агента, который бы обеспечивал необходимый уровень радиосенсибилизации и при совместном применении двух радиомодификаторов оказывал усиление противоопухолевого воздействия. Такими радиомодифицирующими агентами являются электроноакцепторные соединения (ЭАС) – в частности, метронидазол и его производные (Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А.; 2004), а также некоторые химиотерапевтические препараты – такие как 5-фторурацил и его аналоги (Бойко А.В. с соавт., 2005).

Среди электроноакцепторных соединений наиболее эффективен *метронидазол* (флагил), при использовании которого в качестве радиосенсибилизатора гипоксических фракций опухолевых клеток удается достоверно улучшить результаты лучевого лечения. Наиболее распространенными способами введения метронидазола (МЗ) являются следующие: комбинированный (*1/3 per os + 2/3 per rectum*), паратуморальный (инъекционный), аппликационный (на салфетках «коллекс»), внутриартериальный. Ни один из способов подведения препарата не может обеспечить его длительной экспозиции в новообразовании из-за быстрой элиминации из опухолевой ткани, в то время как для реализации основных механизмов действия ЭАС (радиосенсибилизация, хемосенсибилизации и цитотоксичность) необходим длительный контакт метронидазола с клетками опухоли (И.И.Пелевина с соавт., 1984). Поэтому предложен принципиально новый метод доставки радиосенсибилизирующих доз метронидазола к опухоли, который заключается в аппликационном подведении метронидазола в прямую кишку в составе полимерной композитной смеси. Метод разработан сотрудниками ООО «НПО Текстильпрогресс» (Н.Д. Олтаржевская с соавт.)

Композитная смесь содержит метронидазол в виде гидрогеля. Пролонгация всасывания метронидазола происходит за счет биодеструкции полимерной основы, определяемой как свойствами самого полимера, так и первоначальной вязкостью системы. Состав композиции обеспечивает необходимую вязкость геля, удобную для длительного удержания его в прямой кишке, а содержащиеся в геле микроэлементы (дерибаты бурых морских водорослей) способствуют стиханию воспалительных явлений, снижают кровоточивость и ускоряют регенерацию тканей. При концентрации метронидазола в полимерной композиции 6; 8; 10 г/м² поверхности тела и при 3-часовой экспозиции композитной смеси в прямой кишке, достигается необходимая радиосенсибилизирующая концентрация метронидазола в опухоли (150-200 мкг/г). Лишь при содержании метронидазола в концентрации 10 г/м² достигается и сохраняется необходимый радиосенсибилизирующий эффект в течении 5 часов. Это позволяет блокировать восстановление сублетальных и потенциально летальных лучевых повреждений опухолевых клеток (С.П. Ярмоненко, А.А.Вайнсон, 2004).

Таким образом, программа полирадиомодификации дополняет схему предоперационного облучения двумя радиосенсибилизаторами гипоксической фракции опухолевых клеток: локальной СВЧ-гипертермией и вводимым внутриректально, в составе полимерной композиции, метронидазолом, в качестве электроноакцепторного соединения (**Патент РФ №2234318; 2004**).

Обоснованием сочетанного применения локальной СВЧ-гипертермии и ЭАС послужили данные о синергизме процессов радиосенсибилизации и гибели гипоксических опухолевых клеток при полирадиомодификации. С целью уменьшения общетоксических проявлений метронидазола разработаны показания и сопроводительная терапия, которая заключается во внутривенном введении до 2000 мл инфузионных растворов, противорвотных, мочегонных и стероидных препаратов.

Развитие концепции полирадиомодификации. При выборе радиомодулирующего агента, было обращено внимание на то, что химические соединения разных классов усиливают радиационное повреждение ДНК опухолевой клетки и тем самым повышают эффективность радиотерапии опухолей, т.е. выступают как радиосенсибилизаторы. Химиотерапевтическими препаратами, активными при этой форме опухолей, являются антимиетаболиты из группы фторпроизводных пириимидина (5-фторурацил, капецитабин, фторафур, тегафур). Однако химиотерапевтические препараты этой группы обладают относительно невысокой противоопухолевой активностью, что не позволяет рассчитывать на получение достаточно выраженного радиосенсибилизирующего эффекта. Его усиление возможно применением 5-фторурацила и электроно-акцепторного соединения (метронидазола). Для снижения токсичности использован 5-фторурацил в пероральной неактивной форме (капецитабин; кселода), превращающийся в 5-фторурацил преимущественно в опухоли посредством фермента тимидинфосфорилазы. Суточная доза капецитабина, используемая в качестве радиосенсибилизатора, составляет 1500 мг/м². Препарат назначается для приема в дни облучения с интервалом 12 часов, его таблетированная форма не уступает противоопухолевой активности 5-фторурацила в режимах длительных инфузий. Таким образом, в условиях применения электроноакцепторного соединения (метронидазола) усиливается канцероцидное действие противоопухолевых препаратов.

Это стало основой для создания новой **трехкомпонентной** программы полирадиомодификации с использованием в процессе неoadьювантной лучевой терапии локальной внутриполостной СВЧ-гипертермии, двукратного подведения к опухоли электронно-акцепторного соединения (метронидазол) на фоне ежедневного приема капецитабина. В случае стеноза кишки, а также при верхнеампулярной локализации опухоли и, следовательно, невозможности локальной внутриполостной СВЧ-гипертермии, разработана программа полирадиомодификации с применением **двух** радиомодификаторов (капецитабина и метронидазола) на основе эффекта хемосенсибилизации – повышения эффективности лекарственных химиопрепаратов в условиях использования электроноакцепторных соединений (**Патент РФ №2311909; 2007**)

Таким образом, с учетом локализации и степени местного распространения процесса, созданы двух- и трехкомпонентные варианты программы полирадиомодификации в комбинированном лечении, которые основаны на усилении канцероцидного лучевого воздействия на опухоль. По программе комбинированного лечения с включением в схему предоперационной лучевой терапии двух и трех радиомодификаторов (локальной СВЧ-гипертермии, метронидазола и капецитабина) пролечено 202 пациента. У большинства из них (145; 71,2%) диагностированы опухоли в стадии T₃N₀M₀ – T₂₋₃N₁₋₂M₀, при этом у 189 (93,6%) опухоль локализовывалась в средне- и нижнеампулярном отделах. Эффективность программы полирадиомодификации в комбинированном лечении оценена по степени токсичности, показателям лучевого патоморфоза, частоте рецидивов и метастазов в течение 3-летнего срока наблюдения и показателю безрецидивной выживаемости.

Изучение переносимости метронидазола при внутривенном введении полимерной композиции позволило установить, что в результате возникшей токсичности (в основном тошноты и рвоты), несмотря на проведение сопроводительной терапии, у 23 (11,4 %) из 202 больных применено лишь однократное внутривенное введение полимерной композиции. Остальным 178 (88,6%) пациентам на фоне адекватной сопроводительной терапии полимерная композиция введена двукратно, без проявлений выраженной токсичности.



Применение двух радиомодуляторов позволило увеличить частоту достижения III степени лучевого патоморфоза до 38,4%; трех – до 87,3%. Анализ 3-летних результатов показал высокую эффективность данной программы. Применение в комбинированном лечении двух и трех радиомодификаторов повысило показатель 3-летней безрецидивной выживаемости до 97,3% по сравнению с 75% при предоперационной термолучевой терапии и 72% – при лучевой терапии. Показатель 3-летней безрецидивной выживаемости после хирургического лечения составил 58% (рис. 1).

Рис. 1 Безрецидивная выживаемость после хирургического и комбинированного лечения больных раком прямой кишки.

Ни у одного из 202 больных, включенных в программу неoadьювантной лучевой терапии с использованием двух и трех радиомодификаторов, не выявлено рецидивов, и лишь у одного пациента (0,5%) впоследствии диагностированы метастазы в печень (рис. 2). При этом в течение 3-летнего наблюдения не выявлено локорегиональных рецидивов ни у одного из 141 пациента, которым проведено лечение с использованием полирадиомодификации и выполнены сфинктеросохраняющие операции (рис. 3).

Таким образом результаты исследования обосновывают расширение показаний к выполнению сфинктеросохраняющих операций при «запущенных» опухолях в условиях программы полирадиомодификации.

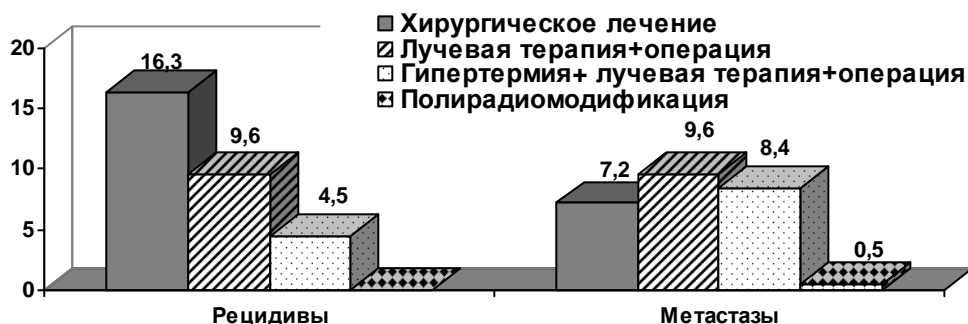


Рис. 2. Частота рецидивов и метастазов рака прямой кишки после хирургического и комбинированного лечения.

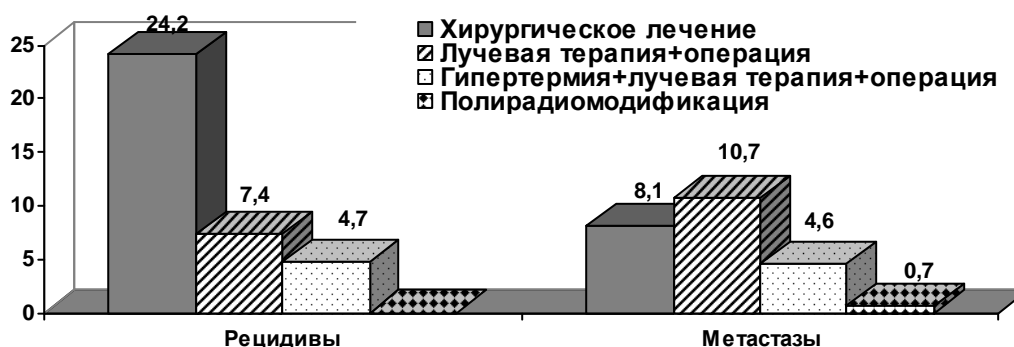


Рис. 3. Частота рецидивов и метастазов рака прямой кишки после хирургического и комбинированного лечения (данные сфинктеросохраняющих операций).

Таким образом, результаты исследования позволяют считать комбинированный метод с применением предоперационной лучевой и терморрадиотерапии, основным вариантом лечения больных раком прямой кишки. Программа полирадиомодификации с включением в схему неoadьювантной лучевой терапии двух и трех радиомодифицирующих агентов позволяет улучшить результаты комбинированного лечения. Реализация этой программы привела к снижению частоты лимфогематогенного метастазирования, предотвращению локорегионарных рецидивов и существенному улучшению показателей безрецидивной выживаемости.

Комбинированное лечение с программой полирадиомодификации, существенно повышая радикализм хирургических вмешательств, позволяет расширить показания к сфинктеросохраняющим операциям, особенно при локализации опухоли в нижнее- и среднеампулярном отделах прямой кишки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барсуков Ю.А., Кныш В.И., Ткачев С.И., Николаев А.В., с соавт. Комбинированное лечение рака прямой кишки с использованием полирадиомодификации. – *Вопр. Онкол.* – 2008. – Т.54, №3. – С. 350-3.
2. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Николаев А.В., с соавт. Лечение рака прямой кишки с использованием нескольких радиомодификаторов при предоперационной лучевой терапии. – *Мед. радиология и радиационная безопасность.* – 2008. – Т.53, №2. – С. 25-30.
3. Барсуков Ю.А., с соавт. Полирадиомодификация в комбинированном и комплексном лечении больных раком прямой кишки. – *Материалы 10 Российского онкологического конгресса.* – Москва, 2006. – С. 95-7.



ПРОВОЗВЕСТНИК

**ЗАСЕДАНИЕ 556 состоится в четверг 26 марта 2009 г.
в Московском Онкологическом клиническом диспансере №1 (ул. Бауманская, д.17).**

Повестка дня: ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ОНКОЛОГИИ

**Доклад: МУЛЬТИСПИРАЛЬНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ
В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

Сдвижков А.М., Юдин А.Л., Кожанов Л.Г., Сологубова Г.Ф., Калугин А.Л.
(Онкологический клинический диспансер №1)

Компьютерная томография занимает центральное место в лучевой диагностике онкологических заболеваний. Постоянное совершенствование этого метода привело к внедрению в практику мультиспиральных компьютерных томографов, претерпели изменения методики КТ-исследования с контрастным усилением, др.

Мультифазное сканирование на мультиспиральных томографах позволяет выявлять опухоли на ранних стадиях развития и во многих случаях проводить дифференциальную диагностику новообразований по характеру движения контрастного препарата в патологической ткани. Все большее распространение получают методики постпроцессорной обработки изображений с формированием мультипланарных и трехмерных реконструкций патологических образований. Компьютерная томография активно применяется для выполнения малоинвазивных хирургических вмешательств – диагностических пункционных биопсий, дренирований, абляций.

АНОНСЫ ЗАСЕДАНИЙ – 2009 г.:

◆ **НУТРИЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ** (Клинические рекомендации в проведении парентерального и энтерального питания онкологических больных)

◆ **ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ** (Современное состояние и перспективы применения ПЭТ в онкологии)

◆ **ЭНДОКРИНОКЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ** (Карциноидные опухоли легких. Эндокринокалеточные опухоли органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Клиника, диагностика, лечение, прогноз эндокринокалеточных новообразований)

◆ **ЮБИЛЕЙ РОССИЙСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА РЕНТГЕНОРАДИОЛОГИИ (85 ЛЕТ СО ДНЯ ОСНОВАНИЯ)** Юбилей будет отмечен в сентябре 2009 г. В повестке дня – доклад директора РНЦРР академик РАМН, проф. В.П.Харченко с соавт. о хирургическом и комбинированном лечении больных раком легкого; доклад проф. А.Д.Каприна, проф. Г.А.Паньшина с соавт. о результатах современного лечения больных раком предстательной железы; другие доклады и сообщения. Предполагается творческая дискуссия с участием ведущих специалистов.

Заседания Общества проводятся, как правило, в последний четверг каждого месяца (кроме июля и августа). Сообщения для обсуждения на заседаниях профессионального сообщества онкологов, а также инициативные предложения новой тематики следует направлять на почтовый и электронный адреса, указанные в выходных данных Вестника Общества.

«Информирую, следовательно существую!» (лат.)



УДК 616-006. ВЕСТНИК (ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ) МОСКОВСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА

Распространяется в ведущих онкологических и медицинских учреждениях Москвы, рассылается в районные онкологические диспансеры Москвы и Московского региона; в Российские республиканские, краевые, областные и городские онкодиспансеры; в онкологические центры государств Содружества.

Высылается также всем действительным членам Общества в Российской Федерации и за ее пределами.

Зарегистрирован (№ ПИ 77-14041 от 29.11.2002) в Министерстве РФ

по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.

Ежемесячный научный журнал. Учредитель — ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН

ISSN 1728-3000 9 771728 30000	Председатель Общества	проф. Александр Ильич ПАЧЕС. Москва, 115478, Каширское. шоссе 24 (т. /+7 495/ 324-1970)
	Главный редактор	Сергей Михайлович ВОЛКОВ (т./+7 495/ 324-2640; 741-9265) E-mail: volkov_sm@mail.ru
	Зам. главного редактора	Илья Николаевич ПУСТЫНСКИЙ т. /+7 495/324-1754 Ирина Анатольевна ГЛАДИЛИНА т. /+7 495/ 324-9714
	Ответственный секретарь	Давид Романович НАСХЛЕТАШВИЛИ т. /+7 495/324-9464
	Секретарь-референт	Ираида Ивановна БЕЛОУСОВА т. /+7 495/324-11-55
НАПЕЧАТАНО В ОТДЕЛЕ МНОЖИТЕЛЬНОЙ ТЕХНИКИ РОНЦ им. Н.Н.БЛОХИНА Февраль 2009; Тираж 1000 экземпляров. Подписано в печать 16.02.2009; Заказ 207		