



ВЕСТНИК

Московского
Онкологического
Общества

**СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМ мррРПК:
ОТСУТСТВИЕ ЕДИНОЙ ТЕРМИНОЛОГИИ, НО УСПЕХИ
В РЕЗУЛЬТАТАХ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ –
ДО 50% РЕГРЕССИИ III-IV СТЕПЕНИ; ДО 90% R0 РЕЗЕКЦИЙ;
СВЫШЕ 50% 5-ЛЕТНЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ!**

HERALD of the Moscow Cancer Society

Интернет: www.ronc.ru // www.oncology.ru // www.elibrary.ru // www.oncodome.narod.ru

№ 2
(605)

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ (ЖУРНАЛ)
С ПРИЛОЖЕНИЕМ ЕЖЕГОДНОГО СБОРНИКА ПРОТОКОЛОВ ЗАСЕДАНИЙ
ОБЩЕСТВО ОСНОВАНО В 1954 г. ЖУРНАЛ ИЗДАЕТСЯ С 1994 г.

2014
ФЕВРАЛЬ–
МАРТ

ЗАСЕДАНИЕ № 605

совместное с Обществом специалистов по онкологической колопроктологии

СОСТОИТСЯ В ЧЕТВЕРГ, **27** МАРТА 2014 г., в 17.00

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

ПРЕЗИДИУМ: академик РАН, проф. М.Р.Личиницер, проф. Б.А.Бердов, д.м.н. А.О.Расулов
ПОВЕСТКА ДНЯ:

ВЫБОР МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ

Доклад: МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННЫЙ РАК ПРЯМОЙ КИШКИ (мррРПК):
ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ, СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Гордеев С.С.¹, Барсуков Ю.А.¹, Ткачёв С.И.², Царюк В.Ф.¹, Перевощиков А.Г.³
(РОНЦ им. Н.Н.Блохина – ¹хирургическое отделение колопроктологии,
²отдел радиационной онкологии, ³отделение патологической анатомии)

Доклад: ПРОЛОНГИРОВАННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В СОЧЕТАНИИ С ХИМИОТЕРАПИЕЙ
В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ (мррРПК)

Ерыгин Д.В., Бердов Б.А., Невольских А.А., Титова Л.Н.
(Медицинский радиологический научный центр /Обнинск/)

Дискуссия. Прения:

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ (мррРПК)



ОБЩЕСТВЕННЫЕ РАБОТЫ

К предстоящей конференции "УСПЕХИ ОНКОЛОГИИ",

посвящаемой 60-летию Московского онкологического общества.

В декабре 2014 г. Общество отметит 60-летие со дня своего основания. По установившейся традиции юбилейное событие будет отмечено научно-производственной конференцией «Успехи онкологии». Отметим, что первые случаи успешных наблюдений из клинической онкологической практики были представлены на декабрьском (2013 г.) заседании и вызвали активное обсуждение. Сообщения об успешных наблюдениях из практики специалистов Московского онкологического общества, продолжают поступать. Продолжение презентаций последует в выпусках «Вестника Общества»

На фото: Зав. отд. А.М.Зайцев (МНИОИ им. П.А.Герцена) Сообщение об успешном лечении больного первично-множественными опухолями – метастатической меланомой кожи и раком печени; (19.12.2013).



♦ **ПРОГНОЗЫ:** Представляется, что в 2014 г. последует активизация издательского процесса и включение «Вестника Общества» в перечень журналов, рекомендуемых ВАК для публикаций основных результатов научных исследований. Рецензируемость публикаций, их актуальность и научно-практическая ценность – главные условия соответствия квалификационным требованиям. Очевидно, что повышение требований к публикуемым материалам свидетельствует о серьезности намерений редакционной коллегии.

(Из материалов отчетно-выборного заседания общества; 19.12.2013)

ТРУДЫ

МОСКОВСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА

**Summary:**

**PROCEEDINGS OF THE MOSCOW CANCER SOCIETY (№ #605, March 27, 2014)
TREATMENT OPTIONS FOR LOCALLY WIDESPREAD RECTAL CARCINOMA**

Report-1: LOCALLY ADVANCED (FIXED & TETHERED) RECTAL CANCER: DEFINITIONS, CLASSIFICATIONS, CURRENT TREATMENT OPTIONS. By Dr. S.Gordeev, Prof. Yu.Barsukov, Prof. S.Tkachev, Prof. V.Tzaruk, Dr.A.Perevosshikov (The N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center /RCRC/). Between 2007-2012, 116 patients with fixed & tethered rectal cancer (cT4NXM0) were treated as follows: a 4-week radiotherapy course (dose per fraction = 4 Gy; total dose = 40 Gy) in combination with chemotherapy – capecitabine+ oxaliplatin (CAP 1300 mg/m² at 1st-22nd days, OX 50 mg/m² per week) with the use of sensibilisers (metronidazol, local hypertermia) Marked (staged III-IV) signes of pathomorphosis were noted in 50% of cases. The toxicity was considered to be acceptable. R0-operations were performed in 105 (90,5%) of cases. The median survival span turned to be 21,9 mos; local recurrences were diagnosed in 11,2%, metastases – in 19,0% of cases; 5-year overall survival rate was 63,3%, disease-free 5-year survival– 57,9%.

Report-2: PROLONGATED RADIOTHERAPY COMBINED WITH CHEMOTHERAPY AS TREATMENT OPTIONS FOR PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED (FIXED & TETHERED) RECTAL CANCER. By Dr. D.Erigin, Prof. B.Berdov, Dr. A.Nevolskih, Dr. L. Titova (Medical Research Center of Radiology /Obninsk/.)

Prolongated pre-operative 5-weeks long radiotherapy (dose per fraction = 2 Gy; total dose = 50 Gy) combined with chemotherapy (5-FU or CAP) was used as treatment options for 113 patients with locally advanced (fixed & tethered) rectal cancer, staged T(3-4)N(0-2)M(0-1). There were 56 patients in group I, treated with 5-FU and 57 in group II, treated with CAP. Surgery was performed in 5-6 weeks in group I and in 7-8 weeks in group II. Complete regressions in the analyzed groups were registered in 4% and in 19% of cases (p=0,01), partial regressions – in 48% and 67% (p>0,05). More prolonged interval between chemo-radiotherapy and surgery resulted in definitely more frequent and more marked pathomorphosis. R0-operations were performed in 95% and 96% of cases in the analyzed groups; the incidence of sphincter-saving operations – in 49% and 47% consequently. Overall 5-year survival rate turned to be 62,6% and 87,7%.

Key words: locally advanced rectal carcinoma, neoadjuvant radio-chemotherapy, surgery.

Доклад:

**МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННЫЙ РАК ПРЯМОЙ КИШКИ (мррРПК):
ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ, СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ *)
Гордеев С.С.¹, Барсуков Ю.А.¹, Ткачёв С.И.², Царюк В.Ф.¹, Перевозицков А.Г.³**

(РОНЦ им. Н.Н.Блохина – ¹хирургическое отделение колопроктологии,
²отдел радиационной онкологии, ³отделение патологической анатомии)

Реферат: Рак прямой кишки (РПК) – одно из наиболее распространённых новообразований. Ежегодно в России более 50 тысяч человек заболевают и более 35 тысяч погибают от этого заболевания. В 10-15% случаев РПК выявляется как **местнораспространенный процесс** (мррРПК). Несмотря на отсутствие общепризнанного определения, местнораспространенный рак прямой кишки (мррРПК) характеризуется в следующих терминах: это ограниченно подвижные («*tethered*»), несмещаемые («*fixed*»), растущие («*locally advanced*») в параректальную клетчатку (Т3) и прилежащие структуры (Т4), а также опухоли нижеампулярного отдела Т2, но с множественными метастазами в регионарных лимфоузлах; опухоли, распространенные как в пределах, так и за пределы мезоректальной фасции.

В соответствии с критериями выбора метода лечения мррРПК – это, **во-первых**, опухоли при которых, по результатам обследования не исключается выполнение радикальной (R0) операции; и в таких случаях показано проведение неoadъювантной (химио)лучевой терапии, в том числе с применением пролонгированных курсов лучевой терапии, химиопрепаратов (5-фторурацил, капецитабин), радиосенсибилизаторов; и, **во-вторых**, – опухоли, при которых, выполнение радикальной (R0) операции представляется невозможным (растание «*вколоченных*» опухолей в крестец, магистральные сосуды, др.); когда лечение предусматривает, прежде всего, проведение пролонгированных курсов химиолучевой терапии с последующей повторной оценкой возможности операции.

В литературе по проблемам мррРПК продолжают обсуждаться: формулировка определения местнораспространенного процесса, классификация подобных поражений, а также возможности и результаты лечения больных при данной распространенности процесса. В 2007-2012 гг., в РОНЦ, проведено лечение 116 больных мррРПК; в этих случаях по данным обследования были выявлены несмещаемые («*fixed*») опухоли, соответствовавшие распространенности cT4NXM0. Не исключалась R0-операция. Лучевая терапия проведена в течение 4 недель, РОД= 4; СОД= 40 Гр; химиотерапия проводилась препаратами капецитабин (CAP в дозе 1300 мг/м² в сутки, в дни 1-22), оксалиплатин (OX в дозе 50 мг/м² еженедельно); применялись радиосенсибилизаторы – метронидазол, локальная гипертермия (патент РФ на способ лечения № 2414936). Степени патоморфоза III-IV достигнуты в 50% случаев, при приемлемом уровне токсичности. R0-операции выполнены 105 больным (90,5%). При медиане наблюдения 21,9 мес рецидивы диагностированы в 11,2%, метастазы – в 19,0% случаев; 5-летняя выживаемость общая составила 63,3%, безрецидивная – 57,9%.

Ключевые слова: рак прямой кишки местнораспространенный, химиолучевая терапия неoadъювантная, хирургическое лечение, R0 операция, радиосенсибилизация, метронидазол, локальная гипертермия.

*) Текст публикуется в авторской редакции.

Рак прямой кишки (РПК) – одно из наиболее распространённых новообразований. Ежегодно в России более 50 тысяч человек заболевают и более 35 тысяч погибают от этого заболевания. В 10-15% случаев РПК выявляется как **местнораспространённый процесс (mrrРПК)**.

Сравнительно редко (до 10-15% случаев) встречаются формы рака прямой кишки с экстенсивным локальным ростом, но без наличия метастазов в других органах и тканях. При этом местное распространение опухоли может быть столь значительным, что её хирургическое удаление не всегда представляется возможным, а радикализм таких вмешательств – сомнителен.

Такие группы пациентов крайне редко рассматриваются отдельно в исследованиях, и в отношении их лечения отсутствуют какие-либо принятые стандарты или рекомендации. Малое количество достоверных данных об эффективности лечения данной когорты больных отчасти объясняется недостатками принятой терминологии и классификации.

Используемые варианты лечения больных местнораспространённым раком прямой кишки включают симптоматическое хирургическое лечение с целью ликвидации риска развития кишечной непроходимости, паллиативную химиотерапию, химиолучевую терапию, проведение расширенных хирургических вмешательств вплоть до эквисцераций малого таза и различные комбинации этих методов. В большинстве случаев результаты лечения остаются неудовлетворительными, и актуальным является проведение качественных проспективных исследований с целью выбора оптимального лечебного подхода для пациентов с различным статусом местного распространения опухолей прямой кишки.

Определение местнораспространённого рака прямой кишки.

Одной из важных проблем является выбор единого и универсального определения термина «местнораспространённый рак прямой кишки». В современной практике часто наблюдаются случаи, когда определение этого термина различается не только между различными клиниками, но и в одной и той же клинике в разные временные периоды.

Распространённой ошибкой, которую допускают исследователи при сравнительном анализе результатов проведённых исследований с данными литературы из зарубежных источников, является приравнивание отечественного термина «местнораспространённый» и западного «locally advanced». К последнему зарубежные исследователи чаще всего относят запущенные операбельные формы рака прямой кишки с наличием негативных прогностических факторов, при этом резектабельность и инвазия соседних структур не являются основными критериями включения в эту группу. Целесообразнее сопоставлять отечественный термин «местнораспространённый рак прямой кишки» с западным «fixed or tethered rectal cancer».

Для того, чтобы сформулировать верное определение, необходимо выделить те особенности клинического течения местнораспространённого процесса, которые предопределяют необходимость применения нестандартных подходов к ведению данной категории пациентов. При отсутствии противопоказаний всем больным раком прямой кишки T3-4NxM0 проводится комплексное лечение с использованием предоперационной лучевой терапии и последующей операцией. Неопределённой остаётся тактика ведения пациентов, когда выполнение стандартного хирургического вмешательства (под стандартом подразумевается операция с тотальной мезоректумэктомией (ТМЭ)) недостаточно для радикального удаления опухоли, т.е. когда опухоль инфильтрирует мезоректальную фасцию или распространяется за ее пределы.

В 2013 году группой Beyond TME collaborative было предложено следующее определение местнораспространённого рака прямой кишки: это любые опухоли прямой кишки, для удаления которых в объёме R0, на основании данных предоперационной МРТ диагностики, потребуются расширение объёма резекции за пределы мезоректального слоя [1]. В настоящее время это определение является наиболее употребимым в международном сообществе и используется для выделения групп пациентов в клинических исследованиях.

Классификация и диагностика местнораспространённого рака прямой кишки.

Для проведения объективного анализа результатов лечения больных местнораспространённым раком прямой кишки необходимо выбрать чёткие объективные критерии дооперационной диагностики, которые могут обеспечить повторяемость полученного опыта.

Первые попытки создания таких критериев базировались на очень субъективном методе диагностики – пальцевом исследовании прямой кишки.

Простую, но удобную в клиническом применении классификацию предложил Nicholls с соавт. в 1985 году: он разделил все опухоли прямой кишки на подвижные (mobile), ограниченно подвижные (tethered) и фиксированные (fixed) [2]. В различных модификациях такая классификация принята во многих клиниках.

Более детальная классификация была предложена Hahnloser с соавт. для рецидивов рака прямой кишки: F0 – не фиксированные, F1 – фиксированные с одной стороны, F2 – фиксированные с 2 сторон, F3 – фиксированные с 3 сторон. Такое разделение также может быть применимо к местнораспространённому раку прямой кишки, хотя и подразумевает значительное влияние субъективного фактора [3].

Фиксированность опухоли при пальцевом исследовании является доказанным неблагоприятным прогностическим фактором [4] и может быть использована в качестве критерия первоначальной оценки степени местного распространения рака прямой кишки.

С начала 1990-х годов в мировой практике для предоперационного стадирования рака прямой кишки начала широко применяться МРТ. Основным преимуществом данного метода является возможность дооперационной оценки «чистоты» циркулярного края резекции [5], т.е. возможности радикального удаления опухоли при выполнении операции в пределах стандартного хирургического слоя.

Понятие циркулярного края резекции было популяризировано английским хирургом R.J.Heald, который описал мезоректальную фасцию и ввёл термин «тотальная мезоректэктомия» для операций, проводящихся в её пределах [6]. На сегодняшний день МРТ является основным диагностическим методом, позволяющим получить наиболее контрастное изображение мягких тканей, поэтому она хорошо подходит для визуализации параректальной клетчатки, её лимфатических узлов и мезоректальной фасции. В мета-анализе 90 рандомизированных исследований, в которых сравнивалась диагностическая точность ТРУЗИ, КТ и МРТ для локального стадирования рака прямой кишки, была показана схожая эффективность ТРУЗИ и МРТ в диагностике раннего рака прямой кишки (T1-T2) – 94%, а также преимущество ТРУЗИ в диагностике начальных степеней инвазии опухоли в параректальную клетчатку (T3) – 86% против 69% при МРТ [7]. В то же время при опухолях, врастающих в соседние структуры (T4) и при стенозирующих опухолях ТРУЗИ имеет ряд технических ограничений, не позволяющих использовать его в качестве метода диагностики местнораспространённого рака прямой кишки.

В ФГБУ РОНЦ имени Н.Н.Блохина РАМН была разработана классификация, учитывающая основные клинические критерии рака прямой кишки, в первую очередь – возможность выполнения операции в объёме R0. Все многообразие клинических проявлений местнораспространённого рака можно условно разделить на две группы, в зависимости от исходной возможности проведения хирургического вмешательства (рис.1).



Рис.1. Классификация местнораспространённого РПК.

Как видно из представленной схемы, у больных местнораспространённым раком, когда в принципе возможно проведение хирургического лечения, основная цель – повысить радикализм операции за счет мощного неоадьювантного воздействия, а при высокой вероятности выполнения R0 резекции цель – повышение локорегионарного контроля. Целью классификации является её использование для планирования тактики комплексного лечения. Она может быть использована для селекции пациентов, которым необходимо более активное неоадьювантное лечение, использование пролонгированных курсов химиолучевой терапии. Так, определение T2N1-2M0 рака прямой кишки как местнораспространённого может вызвать обоснованные споры, но при локализации такой опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки и наличии множественных поражённых регионарных лимфатических узлов достижение онкологической абластики оперативного вмешательства без активного предоперационного лечения представляется сомнительным. Группа больных, для которых исходно возможно выполнение операции, наиболее близка к западному определению местнораспространённого "locally advanced" рака прямой кишки, а группа с исходно нерезектабельными опухолями - к определениям отечественных авторов, в западной литературе они рассматриваются отдельно как "fixed/tethered" рак прямой кишки.

Комплексное лечение больных местнораспространённым раком прямой кишки.

В современных стандартах лечения для лечения больных местнораспространённым раком прямой кишки предусмотрено проведение курсов пролонгированной химиолучевой терапии со стандартными путями введения химиопрепаратов. Предоперационная лучевая терапия позволяет увеличить количество R0 резекций при первично-неоперабельном раке прямой кишки, однако только при использовании пролонгированных курсов с высокими суммарными дозами облучения [8]. В целях повышения резектабельности целесообразно и эффективно сочетание предоперационной лучевой терапии с химиотерапией.

Единственное приведённое исследование III фазы для группы пациентов с первично-неоперабельным раком прямой кишки было проведено Braendengen et al. После курса предоперационной химиолучевой терапии СОД 50 Гр удалось выполнить R0 резекции у 84% пациентов с исходно неоперабельным местнораспространённым раком прямой кишки, частота рецидивов составили 5%, а общая 5-летняя выживаемость – 66% [9]. Однако в данную группу вошла значительная часть больных с рецидивными опухолями, что затрудняет сравнительный анализ результатов.

Наиболее перспективным методом повышения эффективности предоперационного лечения является использование радиосенсибилизаторов, повышающих радиочувствительность опухолевых клеток и способных усилить терапевтический эффект без увеличения суммарной дозы облучения. В качестве радиосенсибилизаторов могут использоваться как

различные химические соединения (различные лекарственные препараты), так и физические факторы (например, гипертермия).

Наиболее широко применяемой на сегодняшний день группой радиосенсибилизаторов являются антиметаболитные химиопрепараты (наиболее часто - 5-фторурацил и его производные). В то время как они обладают самостоятельным противоопухолевым действием, клинически наблюдается высокая эффективность их комбинации с лучевой терапией, причём в дозах ниже тех, которые требуются для развития цитотоксичности [10]. Таким образом, при правильном расчёте схемы лечения с учётом общего риска развития осложнений, можно использовать либо только их радиосенсибилизирующие свойства, либо полноценно применять их как сопутствующий вид терапии с радиосенсибилизирующим эффектом.

Локальная гипертермия является наиболее универсальным компонентом схем комбинированного лечения, способным оказывать как самостоятельный цитотоксический эффект (за счёт прямого термического повреждающего воздействия), так и потенцировать действие других компонентов лечения за счёт реализации механизмов радиосенсибилизации (ингибирование процессов репарации сублетальных и потенциально летальных повреждений, элиминация относительно радиорезистентных клеток в S-фазе) [11; 12] и хемосенсибилизации (повышение поступления и накопление химиопрепаратов в ткани опухоли) [13].

Электронакцепторные соединения обладают значительным радиосенсибилизирующим потенциалом, так как вызывают гибель радиорезистентных гипоксических клеток опухоли за счёт ингибирования репарации сублетальных повреждений ДНК [14]. Однако попытки его клинического применения заканчивались неудачей в связи с его высокой токсичностью в радиосенсибилизирующих концентрациях, а также невозможности поддержания долговременной необходимой экспозиции препарата в тканях опухоли. Эта проблема была решена группой исследователей [15], разработавшей комбинированную смесь, содержащую метронидазол для местного применения. При использовании данной лекарственной формы удаётся достичь экспозиции радиосенсибилизирующей концентрации препарата (более 150 мг/кг) в опухолевых клетках более 7 часов при умеренной его токсичности [16]. Комбинированное использование метронидазола и локальной гипертермии также способствует усилению лучевого воздействия за счёт синергизма процессов радиосенсибилизации и гибели опухолевых клеток [17].

В отделении проктологии ФГБУ РОНЦ имени Н.Н.Блохина РАМН была разработана оригинальная схема лечения местнораспространённого рака прямой кишки с использованием 4 активных радиосенсибилизаторов: капецитабина, оксалиплатина, локальной гипертермии и метронидазола в составе полимерной композиции для локального применения (рис.2).

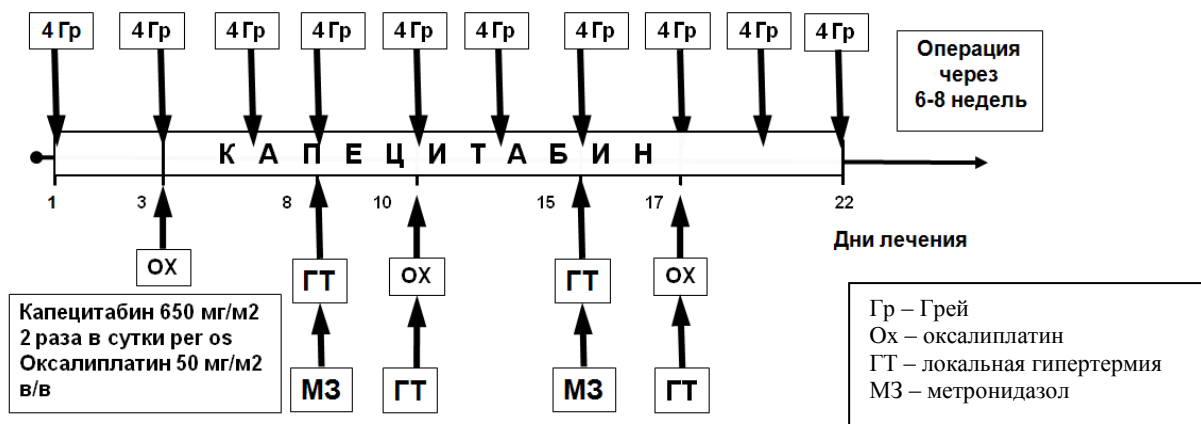


Рис 2. Схема лечения местнораспространённого первично-неоперабельного рака прямой кишки (патент РФ № 2414936).

Данная программа лечения с 2007 по 2012 год была проведена 116 пациентам (72 мужчины, 44 женщины, медиана возраста 57 лет, медиана размера опухоли 8 см) с исходно неоперабельным местнораспространённым раком прямой кишки T4NxM0. Благодаря выраженной регрессии опухолей на фоне лучевой терапии (частота IV степени лечебного патоморфоза по шкале Dworak составила 8,6% (n=10), III степени – 41,4% (n=48)) операции в объёме R0 удалось выполнить 90,5% больных (n=105), R1 – 6 (5,2%) пациентам. При этом токсичность терапии оставалась на приемлемом уровне, частота побочных реакций G3-5 степени (по шкале NCI-CTC v.3.0) составила 22,4% (n=26, 23 G3/4 and 3 G5). При медиане наблюдения 21,9 месяцев у 13 (11,2%) пациентов развился рецидив заболевания и у 22 (19%) – метастазы, общая 5-летняя выживаемость составила 63,3%, безрецидивная - 57,9%.

В опубликованных исследованиях II-III фазы, частота R0 резекций в аналогичных группах больных варьировала от 57,7% до 88% [18; 19]. Однако терминологические различия и особенности проводимого в различных клиниках хирургического лечения вносят значительный субъективный фактор в результаты этих исследований и не позволяют проводить корректных сравнений. Частота рецидивов местнораспространённого рака прямой кишки, по данным литературы, составляет от 5% до 44% [9; 20], что также отражает значительную гетерогенность в этой группе и различное качество хирургического лечения. При условии хирургического удаления опухоли прямой кишки возможно достижение 5-летней общей выживаемости на уровне 65%-70% [9; 21].

Заключение. Оптимальная тактика лечения больных местнораспространённым раком прямой кишки остаётся нерешённым вопросом современной онкопроктологии. Необходима разработка единой общепринятой классификации, которая позволила бы более свободное сравнение результатов лечения различных клиник. Возможный вариант такой классификации мы приводим в тексте статьи. Для качественного клинического стадирования в этой группе пациентов необходимо использование современных методов диагностики: МРТ малого таза и КТ органов грудной и брюшной полости. Полученная информация может играть ключевую роль в выборе тактики комплексного лечения. Большинство современных схем включают проведение на дооперационном этапе пролонгированных курсов лучевой терапии с одновременным применением фторпиримидинов. Возможность добавления новых компонентов терапии ограничена, в первую очередь, общей токсичностью лечения. Создание программ многокомпонентного лечения, с использованием разнонаправленных радио- и хемосенсибилизаторов, является одним из приоритетных направлений в данной области.

Литература.

1. Consensus statement on the multidisciplinary management of patients with recurrent and primary rectal cancer beyond total mesorectal excision planes // *Br J Surg.* - 2013. - V. 100. № 8. — P. E1-33.
2. Nicholls R.J., Galloway D.J., Mason A.Y., Boyle P. Clinical local staging of rectal cancer // *Br J Surg.* - 1985. - V. 72 Suppl. — P. S51-2.
3. Hahnloser D., Nelson H., Gunderson L.L., Hassan I., Haddock M.G., O'Connell M.J., Cha S., Sargent D.J., Horgan A. Curative potential of multimodality therapy for locally recurrent rectal cancer // *Ann Surg.* - 2003. - V. 237. № 4. — P. 502-8.
4. Habib N.A., Peck M.A., Sawyer C.N., Blaxland J.W., Luck R.J. Does fixity affect prognosis in colorectal tumours? // *Br J Surg.* - 1983. - V. 70. № 7. — P. 423-4.
5. Meyer D.E., Kong G.A., Dewhirst M.W., Zalutsky M.R., Chilkoti A. Targeting a genetically engineered elastin-like polypeptide to solid tumors by local hyperthermia // *Cancer Res.* - 2001. - V. 61. № 4. — P. 1548-54.
6. Heald R.J. A new approach to rectal cancer // *Br J Hosp Med.* - 1979. - V. 22. № 3. — P. 277-81.
7. Bipat S., Glas A.S., Slors F.J., Zwinderman A.H., Bossuyt P.M., Stoker J. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis // *Radiology.* - 2004. - V. 232. № 3. — P. 773-83.
8. Marijnen C.A., Nagtegaal I.D., Klein Kranenbarg E., Hermans J., van de Velde C.J., Leer J.W., van Krieken J.H. No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients // *J Clin Oncol.* - 2001. - V. 19. № 7. — P. 1976-84.
9. Braendengen M., Tveit K.M., Berglund A., Birkemeyer E., Frykholm G., Pahlman L., Wiig J.N., Bystrom P., Bujko K., Glimelius B. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer // *J Clin Oncol.* - 2008. - V. 26. № 22. — P. 3687-94.
10. Shewach D.S., Lawrence T.S. Antimetabolite radiosensitizers // *J Clin Oncol.* - 2007. - V. 25. № 26. — P. 4043-50.
11. Laszlo A., Fleischer I. Heat-induced perturbations of DNA damage signaling pathways are modulated by molecular chaperones // *Cancer Res.* - 2009. - V. 69. № 5. — P. 2042-9.
12. Song C.W., Shakil A., Osborn J.L., Iwata K. Tumour oxygenation is increased by hyperthermia at mild temperatures. 1996 // *Int J Hyperthermia.* - 2009. - V. 25. № 2. — P. 91-5.
13. Takemoto M., Kuroda M., Urano M., Nishimura Y., Kawasaki S., Kato H., Okumura Y., Akaki S., Kanazawa S., Asami J., Joja I., Hiraki Y. The effect of various chemotherapeutic agents given with mild hyperthermia on different types of tumours // *Int J Hyperthermia.* - 2003. - V. 19. № 2. — P. 193-203.
14. Дарьялова С.Л., Поляков, П.Ю., Киселева Е.С. Метронидазол при лучевом лечении злокачественных новообразований // *Мед. радиол.* - 1986. - V. 7. — P. 6-13.
15. Олтаржевская Н.Д. Способ создания композиции для доставки лекарственного препарата в полости организма при заболеваниях: пат. 2352359. Россия, МПК А61К 47/36. / Н.Д. Олтаржевская, М.А. Коровина, Ю.А. Барсуков и др.; ООО "НПО Текстильпрогресс ИА". N 2007139304/15; Заявл. 24.10.07; Оpubл. 20.04.09, Бюл. N 35 // - -
16. Барсуков Ю.А., Ткачёв С.И., Кныш В.И., Николаев А.В. Комбинированное лечение рака прямой кишки с использованием полирадиомодификации // *Вопр. онк.* - 2008. - V. 54. № 3. — P. 350-353.
17. Барсуков Ю.А., Ткачёв С.И., Кныш В.И., Николаев А.В. Лечение рака прямой кишки с использованием нескольких радиомодификаторов при предоперационной лучевой терапии // *Мед. радиол.* - 2008. - № 2. — P. 25-30.
18. Levine E.L., Gollins S., Susnerwala S. Phase II study of radiotherapy plus concurrent irinotecan (CPT-11) and infusional 5-fluorouracil (5FU) in the treatment of T3-T4 locally advanced inoperable rectal cancer // *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* -2004. - V. 22. № 14. — P. 3612.
19. Vestermarck L.W., Jacobsen A., Qvortrup C., Hansen F., Bisgaard C., Baatrup G., Rasmussen P., Pfeiffer P. Long-term results of a phase II trial of high-dose radiotherapy (60 Gy) and UFT/1-leucovorin in patients with non-resectable locally advanced rectal cancer (LARC) // *Acta Oncol.* - 2008. - V. 47. № 3. — P. 428-33.
20. Frykholm G.J., Pahlman L., Glimelius B. Combined chemo- and radiotherapy vs. radiotherapy alone in the treatment of primary, nonresectable adenocarcinoma of the rectum // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2001. - V. 50. № 2. — P. 427-34.
21. Sanfilippo N.J., Crane C.H., Skibber J., Feig B., Abbruzzese J.L., Curley S., Vauthey J.N., Ellis L.M., Hoff P., Wolff R.A., Brown T.D., Cleary K., Wong A., Phan T., Janjan N.A. T4 rectal cancer treated with preoperative chemoradiation to the posterior pelvis followed by multivisceral resection: patterns of failure and limitations of treatment // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2001. - V. 51. № 1. — P. 176-83.

Доклад: **ПРОЛОНГИРОВАННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В СОЧЕТАНИИ С ХИМИОТЕРАПИЕЙ
В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ**

Ерыгин Д.В., Бердов Б.А., Невольских А.А., Титова Л.Н.
(Медицинский радиологический научный центр /Обнинск/)

Реферат. Анализированы результаты лечения 113 больных мррРПК в стадии T(3-4)N(0-2)M(0-1). Лучевая терапия проводилась до операции в течение 5 недель методикой классического фракционирования дозы (РОД 2 Гр; СОД 50 Гр). В качестве радиомодификатора в первой, контрольной группе (56 больных) использовался 5-фторурацил (5FU), а во второй, основной группе (57 больных) – капецитабин (САР). Хирургическое лечение выполнялось в контрольной группе через 5-6 недель, а в основной – через 7-8 недель после окончания химиолучевой терапии (ХЛТ). В полном объеме ХЛТ была реализована у 97% больных. Через 4-8 недель полный клинический ответ зафиксирован в группах 5FU и САР в 4% и 19% случаев, частичный ответ – в 48 и 67% соответственно. При увеличении интервала между ХЛТ и операцией более 6 недель выявлены более выраженные морфологические изменения в опухоли, с достоверным увеличением числа полных ответов. Удаление первичной опухоли стало возможным у 95 и 96% больных анализируемых групп; частота сфинктеросохраняющих операций составила 49 и 47% соответственно.

ХЛТ показана больным с признаками внеоргannого распространения опухоли, вовлечения циркулярной границы резекции и с метастатическим поражением лимфатических узлов. Лучевая терапия должна проводиться на современном оборудовании до СОД 50 Гр в сочетании с химиотерапией, препаратом выбора является капецитабин в дозе 1650 мг/м² в сутки. Оптимальным интервалом между химиолучевой терапией и операцией является 6-8 недель, что способствует увеличению частоты полных регрессий и увеличению резектабельности опухоли.

При вовлечении циркулярной границы резекции по данным МРТ после ХЛТ, показано выполнение операции с использованием экстрафасциального способа мобилизации. Всем больным показано проведение адъювантной химиотерапии. Общая выживаемость в контрольной группе составила 62,6±6,9%, в основной – 87,7±6,9%.

Ключевые слова: рак прямой кишки местнораспространенный, химиолучевая терапия пролонгированная, комбинированное лечение, R0 операция, капецитабин.

Цель исследования – улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки (мррРПК) – применением комбинированных методов.

Анализированы результаты лечения 113 больных мррРПК в стадии T(3-4)N(0-2)M(0-1). При обследовании определялись значительные размеры опухоли, ограничение её подвижности, признаки инвазии в соседние органы и/или вовлечение в процесс циркулярной границы резекции по данным СКТ или МРТ, а также множественное поражение региональных лимфоузлов и в ряде случаев в сочетании с отдаленными метастазами. (в нескольких случаях были выявлены метастазы в печень). Предоперационная лучевая терапия проводилась, в течение 5 недель, методикой классического фракционирования дозы (РОД 2 Гр; СОД 50 Гр). В качестве радиомодификатора в исследуемой группе (57 больных) применялся капецитабин (САР) в дозе 825 мг/м² 2 раза в день, в дни проведения лучевой терапии, в контрольной группе (56 больных) использовался 5-фторурацил (5FU) в виде непрерывной инфузии с 1 по 5 и с 29 по 33 дни лучевой терапии в дозе 425 мг/м². Хирургическое лечение выполнялось в контрольной группе через 5-6 недель, а в основной – через 7-8 недель после окончания химиолучевой терапии.

Результаты: в полном объеме ХЛТ реализована у 97% больных. Среди токсических реакций преобладали гастроэнтерологические осложнения. Токсические реакции II степени развились у 32% больных в основной группе и у 61% – в контрольной (p<0,05); осложнения III степени отмечены только у 9% больных в группе контроля. После перерыва в лечении полный клинический ответ зафиксирован в группе 5FU у 2 больных (4%), в группе САР – 11 (19%), частичный ответ у 27 (48%) и 38 (67%), стабилизация у 27 (48%) и 8 (14%), соответственно. При увеличении интервала между химиолучевой терапией и операцией более 6 недель выявлены более выраженные морфологические изменения в опухоли. Так, III степень патоморфоза отмечена в основной группе – у 52%, в контрольной – у 46%, IV степень – у 14% и 4% соответственно. Удаление первичной опухоли стало возможным у 55 (96%) больных в основной группе и у 53 (95%) – в контрольной. Частота сфинктеросохраняющих операций в анализируемых группах составила 47% и 49%. Послеоперационные гнойно-воспалительные осложнения развились соответственно у 18 и 23% пациентов.

Средний срок наблюдения составил 30 месяцев. У 54 больных проведена оценка влияния «позитивного» латерального края резекции на развитие рецидивов и метастазов. У 19 больных латеральная граница резекции была отдалена от опухоли на расстояние 0-1 мм, у 9 отдаление составляло 1,1-3,0 мм, еще у 26 пациентов – более 3 мм. Прогрессирование заболевания (рецидивы или метастазы) в анализируемых подгруппах выявлены в 32; 11; 23% случаев соответственно.

Таким образом, материалы исследования показали необходимость адекватного отдаления латерального края резекции от опухоли. В связи с недостаточным числом наблюдений различия не достигли статистической достоверности. Общая выживаемость в контрольной группе составила 62,6±6,9%, в основной – 87,7±6,9%.

Выводы:

1) При мррРПК с признаками внеоргannого распространения опухоли, вовлечения циркулярной границы резекции и(или) с метастатическим поражением лимфатических узлов на первом этапе лечения показана химиолучевая терапия. Лучевая терапия должна проводиться на современном оборудовании до СОД 50 Гр в течение 5 недель, в сочетании с химиотерапией (предпочтительно – с капецитабином в дозе 1650 мг/м² в сутки).

2) Применение капецитабина сопряжено с достоверно меньшей частотой токсических реакций и большей частотой развития патоморфоза III-IV ст. по сравнению с применением 5-фторурацила.

3) Оптимальным интервалом между химиолучевой терапией и операцией является 6-8 недель, что способствует увеличению частоты полных регрессий и увеличению резектабельности опухоли.

ПРОВОЗВЕСТНИК



Тематика предстоящих заседаний:

(Апрель – 24.04.2014)

(Май – 29.05.2014)

(Июнь – 05.06.2014)

СКРИНИНГ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОНКОЛОГИИ****ТОРАКО-АБДОМИНАЛЬНАЯ ОНКОХИРУРГИЯ****ПРИ ВЫРАЖЕННЫХ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

ЗАСЕДАНИЕ № 606 Состоится в четверг, 24 апреля 2014 г., в РОНЦ им. Н.Н.Блохина.

Повестка дня:

СКРИНИНГ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ**Доклад: СКРИНИНГ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ. СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ***Давыдов М.И., Заридзе Д.Г. (РОНЦ им.Н.Н.Блохина)*

Целью скрининга является раннее выявление бессимптомного рака... Скрининг должен приводить к снижению смертности. Планируемая для скрининга форма рака должна быть важной проблемой здравоохранения...

Скрининговый тест часто дает ложноположительные результаты, что приводит к неоправданному дополнительному обследованию, включая взятие биопсии, что в свою очередь приводит к осложнениям. Кроме того, выявляемые на скрининге интраэпителиальные (*in situ*) опухоли часто клинически незначимы и не нуждаются в лечении... Прежде всего это касается ПСА-скрининга.

Метод лечения выявленных при скрининге бессимптомных образований должен быть обоснован соответствующими клиническими исследованиями и общепризнан. Опыт показал, что тактика лечения выявленных при скрининге образований иногда чрезмерно радикальна и, зачастую наносит ущерб здоровью человека.

В результате рандомизированных исследований эффективными признаны скрининг рака шейки матки (цитологическое исследование и тестирование на ВПЧ), маммографический скрининг рака молочной железы, скрининг рака толстой кишки (тест на скрытую кровь и сигмоидоскопия), скрининг рака легкого (низко-дозовая спиральная компьютерная томография). Рентгенография (флюорография) грудной клетки и ПСА тестирование не являются эффективными методами скрининга.

Скрининг рекомендуется проводить в специализированных центрах, с высококвалифицированным персоналом. На всех этапах скрининговой программы врачи, медицинский и технический персонал должны строго следовать разработанному регламенту (инструкциям, методическим рекомендациям).

«INFORMO, ERGO SUM!» (лат.) - «Информирую, следовательно существую!»

УДК 616-006. ВЕСТНИК МОСКОВСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА. Издаётся с 1994 г.
ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ (НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ)
С ПРИЛОЖЕНИЕМ ЕЖЕГОДНОГО СБОРНИКА ПРОТОКОЛОВ ЗАСЕДАНИЙ



Зарегистрирован в Министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций
(№ ПИ 77-14041 от 29.11.2002).

Учредитель — РОНЦ им. Н.Н. Блохина

Адрес редакции : Москва, 115478, Каширское ш. 24 (т. /+7 499/ 324-1115; /+7 925/ 741-9265) E-mail: volkov_sm@mail.ru

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.

 ISSN 1728-3000  9	Председатель Общества <i>The President of the Society</i>	академик РАН, проф. М.Р.ЛИЧНИНИЦЕР Москва, 115478, Каширское шоссе 24 т. (499)-324-1890
	Почетный Председатель Общества // Honored President of the Society	проф. А.И.ПАЧЕС. Москва, 115478, Каширское шоссе 24 т. (499)-324-1970
	Главный редактор <i>// Editor-in-chief</i>	д.м.н. С.М.Волков т. (+7) 495 741-9265 (моб.) E-mail: volkov_sm@mail.ru
	Редакционная коллегия научного журнала «ВЕСТНИК Московского Онкологического Общества» <i>// Editorial board of the Journal «HERALD of the Moscow Cancer Society»</i>	проф. В.И.Борисов (+7 499) 267-7275; info@okd1.mosgorzdrav.ru д.м.н. И.А.Гладилина /499/ 324-9714; 0152@mail.ru ; проф. В.В.Карасева (+7 965)172-6246; dolaa@rambler.ru ; проф. А.С.Мамонтов (495) 945-6360; mnioi.msr@gmail.com к.м.н. Д.Р.Насхлеташвили (+7 925) 517-6653; nas-david@yandex.ru ; д.м.н. Е.Н.Новожилова (495) 536-1073; e-novozhilova@yandex.ru ; к.т.н. И.Н.Пустынский (499) 324-1754; inpustynskij@yandex.ru ; к.т.н. В.В.Решетникова (499) 324-5585; veravr@gmail.com проф. А.П.Серяков (495) 521-4626; alseryakov@yandex.ru проф. В.Д.Чхиквадзе (+7 916) 122-9492; vdc@gmail.com
ЭЛЕКТРОННАЯ ВЕРСИЯ ЖУРНАЛА • РАСПЕЧАТКА ЭЛЕКТРОННОЙ ВЕРСИИ ЖУРНАЛА Март – 2014.		