

Редукция стадии заболевания и показатели лечебного патоморфоза при различных вариантах программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения больных раком прямой кишки

О.А. Власов, Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, С.С. Гордеев, В.Ф. Царюк, В.А. Алиев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Олег Александрович Власов vlasoff@mail.ru

Цель исследования — изучить показатели лечебного патоморфоза и редукцию стадии заболевания по индексам T и N при различных вариантах программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения больных раком прямой кишки.

Материалы и методы. Комбинированное лечение с применением 4 вариантов программы полирадиомодификации выполнено 241 пациенту, изучены показатели лечебного патоморфоза и редукции стадии заболевания. У 82 (34 %) больных проведены программы полирадиомодификации с 14-дневным приемом капецитабина (Кап) в лечебной дозе 2 г/м² поверхности тела (Кап14 + метронидазол (МЗ) и Кап14 + МЗ + сверхвысокочастотная гипертермия (СВЧ-ГТ)), у 159 (66 %) — программы полирадиомодификации с 5-дневным приемом Кап в радиосенсибилизирующей дозе 1,5 г/м² поверхности тела (Кап5 + МЗ и Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ).

Результаты. Лечебный патоморфоз IV степени диагностирован у 19,5 % пациентов при использовании программ полирадиомодификации с 14-дневным приемом Кап (Кап14 + МЗ и Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ) против 1,3 % ($p = 0,00001$) при использовании программ полирадиомодификации с 5-дневным приемом Кап (Кап5 + МЗ и Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ). В этой же группе достоверно чаще отмечалось снижение стадии опухоли по индексу T (41,5 % по сравнению с 9,4 % после проведения курсов лечения с 5-дневным приемом Кап, $p = 0,00001$). Регрессия метастазов в регионарных лимфатических узлах диагностирована у 51,1 % пациентов и только в условиях применения программ полирадиомодификации с 14-дневным приемом Кап.

Заключение. Проведенный анализ позволил установить, что наиболее часто лечебный патоморфоз III–IV степени и редукция стадии заболевания достигаются при использовании схем полирадиомодификации с 14-дневным приемом Кап в лечебной дозе 2 г/м² (Кап14 + МЗ и Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ).

Ключевые слова: рак прямой кишки, комбинированное лечение, полирадиомодификация, лечебный патоморфоз

Для цитирования: Власов О.А., Барсуков Ю.А., Ткачев С.И. и др. Редукция стадии заболевания и показатели лечебного патоморфоза при различных вариантах программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения больных раком прямой кишки. Онкологическая колопроктология 2018;8(2):63–72.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-2-63-72

Tumor downstaging and therapeutic pathomorphosis in rectal cancer patients receiving combination therapy with various polyradiomodification regimens

O.A. Vlasov, Yu.A. Barsukov, S.I. Tkachev, S.S. Gordeev, V.F. Tsaryuk, V.A. Aliev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective: to evaluate therapeutic pathomorphosis and T- and N-downstaging in response to various polyradiomodification regimens used in the combination therapy for rectal cancer.

Materials and methods. A total of 241 patients received combination therapy for rectal cancer using 4 different polyradiomodification regimens. We assessed therapeutic pathomorphosis and tumor downstaging in these patients. Eighty-two participants (34 %) underwent polyradiomodification with a 14-day course of capecitabine (Cap) given in a therapeutic dose (2 g/m² body surface) (Cap14 + metronidazole (MZ) and Cap14 + MZ + microwave hyperthermia (MW-HT)), whereas the remaining 159 participants (66 %) underwent polyradiomodification with a 5-day course of Cap in a radiosensitizing dose (1.5 g/m² body surface) (Cap5 + MZ and Cap5 + MZ + MW-HT).

Results. Grade IV therapeutic pathomorphosis was observed in 19.5 % of patients treated with a 14-day course of Cap (Cap14 + MZ and Cap14 + MZ + MW-HT) and 1.3 % of patients treated with a 5-day course of Cap (Cap5 + MZ and Cap5 + MZ + MW-HT) ($p = 0.00001$). Patients receiving a 14-day course of Cap demonstrated T-downstaging significantly more often than those receiving a 5-day course (41.5 % compared to 9.4 % respectively, $p = 0,00001$). Regression of regional lymph node metastases was diagnosed in 51.1 % of patients from the Cap14 group only.

Conclusion. Our findings suggest that grade III–IV therapeutic pathomorphosis and tumor downstaging are more frequently achieved in polyradiomodification regimens with a 14-day course of Cap at a dose of 2 g/m² (Cap14 + MZ and Cap14 + MZ + MW-HT).

Key words: rectal cancer, combination therapy, polyradiomodification, therapeutic pathomorphosis

For citation: Vlasov O.A., Barsukov Yu.A., Tkachev S.I. et al. Tumor downstaging and therapeutic pathomorphosis in rectal cancer patients receiving combination therapy with various polyradiomodification regimens. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2018;8(2):63–72.

Введение

Эффективность комбинированного лечения рака прямой кишки (РПК) находится в непосредственной взаимосвязи с показателями лечебного патоморфоза и редукцией стадии заболевания [1–4], которые, в свою очередь, зависят от примененных вариантов неoadъювантной химиолучевой терапии.

В Европе наиболее широкое распространение получила неoadъювантная лучевая терапия (ЛТ) в режиме коротких курсов (5 Гр × 5), которая является более удобной для пациентов и экономически выгодной по сравнению с «продолжительной» ЛТ [5]. Однако по причине относительной радиорезистентности аденогенного РПК и ограниченного эффекта в отношении регрессии опухоли данный вариант комбинированного лечения не применяется в США и некоторых других странах [6–8]. Отрицательным моментом при использовании коротких курсов интенсивно-концентрированной предоперационной ЛТ является недостаточный уровень подводимых при этом виде облучения доз, которые не могут обеспечить заметного повреждения опухоли, а главное, стойкого подавления субклинических метастазов в зонах, не подлежащих оперативному вмешательству, в связи с чем при данном варианте неoadъювантной ЛТ показано применение различных радиомодификаторов [9]. Однако применение 1 радиомодификатора (например, локальной сверхвысокочастотной гипертермии (СВЧ-ГТ) или метронидазола (МЗ), или противоопухолевых препаратов) в схемах ЛТ, несмотря на полученные положительные результаты лечения (снижение частоты рецидивов и уменьшение размеров опухоли), не привело к улучшению отдаленных результатов.

Для усиления лучевого воздействия на опухоль профессором С.П. Ярмоненко в 1982 г. была предложена концепция полирадиомодификации, сочетающая одновременное или последовательное использование нескольких радиомодифицирующих агентов [10]. В основу концепции полирадиомодификации положены данные о супрааддитивном взаимодействии 2 и более радиомодифицирующих агентов, обладающих самостоятельными разнонаправленными векторами противоопухолевого действия.

Исходя из вышеизложенного, в отделении онкопроктологии совместно с радиологическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России были созданы новые варианты комбинированного лечения РПК с включением в схемы коротких курсов неoadъювантной ЛТ с одновременным применением в определенной последовательности нескольких радиомодифицирующих агентов – локальной СВЧ-ГТ, внутриректального подведения к опухоли биополимерной композиции, содержащей МЗ, и перорального приема противоопухолевого препарата фторпиримидинового ряда – капецитабина (Кап) (патенты РФ на изобретение №№ 2 234 318, 2 311 909, 2 367 489, 2 414 936).

Цель исследования – оценка эффективности различных программ полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения РПК на основании изучения показателей лечебного патоморфоза и редукции стадии заболевания по индексам Т и N.

Материалы и методы

В исследование включали пациентов с гистологически верифицированным РПК без отдаленных метастазов. Пациентов с первично-множественными злокачественными новообразованиями и пациентов, ранее получавших химиотерапию или ЛТ, исключали из исследования.

В зависимости от числа используемых модификаторов, длительности приема Кап и локализации опухоли пациентов разделяли на группы с применением 2 и 3 вариантов радиомодификаторов в программе полирадиомодификации.

Программа полирадиомодификации с 5-дневным приемом Кап в радиосенсибилизирующей дозе 1,5 г/м² поверхности тела (Кап5) с внутриректальным введением биополимерной композиции с МЗ из расчета 10 г/м² поверхности тела и экспозицией ее в прямой кишке в течение 8 ч на фоне водной нагрузки (Кап5 + МЗ) проведена у 86 пациентов на фоне короткого курса ЛТ разовой дозой 5 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 25 Гр с последующим оперативным вмешательством через 2–3 нед.

Программа полирадиомодификации с 14-дневным приемом Кап в лечебной дозе 2 г/м² поверхности тела (Кап14) с внутриректальным введением биополимерной композиции с МЗ из расчета 10 г/м² поверхности тела с последующей экспозицией ее в прямой кишке в течение 8 ч на фоне водной нагрузки и сопроводительной терапии (Кап14 + МЗ) проведена у 30 пациентов на фоне короткого курса ЛТ разовой дозой 5 Гр

до СОД 25 Гр с последующим оперативным вмешательством через 4–6 нед.

Программа полирадиомодификации на фоне 5-дневного приема Кап в радиосенсибилизирующей дозе 1,5 г/м² поверхности тела с внутривидеальным введением биополимерной композиции с МЗ из расчета 10 г/м² поверхности тела с последующей ее экспозицией в прямой кишке в течение 8 ч на фоне водной нагрузки и сопроводительной терапии с включением в течение 3 дней локальной СВЧ-ГТ (Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ) проведена у 73 пациентов с последующим оперативным вмешательством в течение 4–6 нед.

Программа полирадиомодификации на фоне 14-дневного приема Кап в лечебной дозе 2 г/м² с внутривидеальным введением биополимерной композиции с МЗ из расчета 10 г/м² поверхности тела с последующей ее экспозицией в прямой кишке в течение 8 ч на фоне водной нагрузки и сопроводительной терапии с включением в течение 3 дней локальной СВЧ-ГТ проведена (Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ) у 52 пациентов с последующим оперативным вмешательством в течение 4–6 нед.

Оценка показателей лечебного патоморфоза в опухоли проведена в соответствии с критериями, предложенными Г.А. Лавниковой (1976) и J. Dworak (1997) [11, 12]. Для изучения редукции стадии заболевания (downstaging) при использовании различных вариантов полирадиомодификации были оценены глубина инвазии опухоли в стенку кишки (индекс Т), состояние регионарных лимфатических узлов (N) до начала комбинированного лечения и после выполнения оперативного вмешательства, на основании данных гистологического анализа удаленных препаратов. Статистический анализ выполнен с использованием пакета программ Statistica (StatSoft, США).

Результаты

Комбинированное лечение с применением различных программ полирадиомодификации проведено у 241 пациента.

Характеристики пациентов, получивших комбинированное лечение с использованием различных программ полирадиомодификации, представлены в табл. 1.

При анализе данных, указанных в табл. 1, установлено отсутствие достоверных различий по возрасту, полу, стадии заболевания между группами пациентов, получавших разные варианты программы полирадиомодификации.

При локализации опухоли в верхнеампулярном отделе прямой кишки двухкомпонентные программы полирадиомодификации (Кап5 + МЗ и Кап14 + МЗ) применялись у 47 (81 %) пациентов из 58, что достоверно ($p = 0,00001$) чаще, чем при применении трехкомпонентной программы полирадиомодификации – у 11 (19 %) пациентов из 58. При локализации опухоли

в среднеампулярном отделе прямой кишки примерно с одинаковой частотой (52,9 и 47,1 % соответственно) применялись двухкомпонентные и трехкомпонентные программы полирадиомодификации без достоверных различий ($p = 0,4054$). У пациентов с локализацией опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки достоверно ($p = 0,00001$) чаще применялась трехкомпонентная программа полирадиомодификации по сравнению с двухкомпонентной: 82,3 % против 17,7 %.

Зависимость глубины лечебного патоморфоза от примененных программ полирадиомодификации на фоне короткого курса ЛТ в СОД 25 Гр представлена в табл. 2.

При анализе эффективности различных вариантов программы полирадиомодификации в расчет принимался лечебный патоморфоз только III–IV степени как наиболее объективная характеристика, отражающая наибольшую глубину лучевого повреждения опухоли. Как видно из представленных данных, лечебный патоморфоз III степени оказался наибольшим при использовании программ полирадиомодификации Кап14 + МЗ и Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ: 30 и 25 % пациентов соответственно, без достоверных различий ($p = 0,6168$). Лечебный патоморфоз III степени при 2 программах полирадиомодификации (Кап14 + МЗ и Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ) диагностирован у 22 (26,8 %) пациентов из 82, что достоверно ($p = 0,0196$) чаще, чем при использовании программ полирадиомодификации Кап5 + МЗ и Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ, где данный показатель диагностирован у 23 (14,5 %) пациентов из 159. Наибольшая частота лечебного патоморфоза IV степени также выявлена при применении программ полирадиомодификации Кап14 + МЗ и Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ: 23,4 и 17,3 % соответственно, без достоверных различий ($p = 0,5687$).

При использовании программ полирадиомодификации Кап14 + МЗ и Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ лечебный патоморфоз III–IV степени диагностирован у 16 (19,5 %) пациентов из 82, что достоверно ($p = 0,00001$) чаще, чем при использовании программ полирадиомодификации Кап5 + МЗ и Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ, где данный показатель выявлен у 2 (1,3 %) пациентов из 159.

Данные о частоте редукции опухоли по индексу Т после применения короткого курса неоадьювантной ЛТ в СОД 25 Гр с использованием различных программ полирадиомодификации представлены в табл. 3.

Как видно из представленных данных, наименьшая частота редукции опухоли по индексу Т выявлена при использовании программы полирадиомодификации Кап5 + МЗ, где данный показатель составил всего 9,3 % случаев, а с добавлением в схему локальной СВЧ-ГТ – 9,6 %, без достоверных различий ($p = 0,9509$). В то же время редукция опухоли по индексу Т при использовании двухкомпонентной программы полирадиомодификации Кап14 + МЗ диагностирована

Таблица 1. Характеристики больных, у которых в программе комбинированного лечения были использованы различные варианты программы полирадиомодификации

Table 1. Characteristics of patients treated with various polyradiomodification regimens used in the combination therapy for rectal cancer

Показатель Parameter	Программа полирадиомодификации Polyradiomodification regimen			
	Кап5 + МЗ Cap5 + MZ	Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ Cap5 + MZ + MW-HT	Кап14 + МЗ Cap14 + MZ	Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ Cap14 + MZ + MW-HT
Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	86 (35,7)	73 (30,3)	30 (12,4)	52 (21,6)
Пол, n (%): Gender, n (%):				
мужской male	49 (57,0)	45 (61,6)	11 (36,7)	22 (42,3)
женский female	37 (43,0)	28 (38,4)	19 (63,3)	30 (57,7)
Морфологическое строение аденокарциномы, n (%): Morphological structure of adenocarcinoma, n (%):				
высокодифференцированная well differentiated	4 (4,7)	5 (6,8)	1 (3,3)	5 (9,6)
умеренно дифференцированная moderately differentiated	81 (94,1)	66 (90,4)	28 (93,4)	44 (84,7)
низкодифференцированная poorly differentiated	0	1 (1,4)	0	2 (3,8)
слизистая mucosal	1 (1,2)	1 (1,4)	1 (3,3)	1 (1,9)
Расстояние от переходной складки (см), n (%): Distance from the transitory fold (cm), n (%):				
3,0–6,0	14 (16,3)	46 (63,0)	0	19 (36,6)
6,1–10,0	40 (46,5)	26 (35,6)	15 (50,0)	23 (44,2)
10,1–15,0	32 (37,2)	1 (1,4)	15 (50,0)	10 (19,2)
Стадия опухолевого процесса, n (%): Tumor stage, n (%):				
T2–3N0M0	48 (55,8)	50 (68,5)	13 (43,3)	24 (46,2)
T2–3N1–2M0	28 (44,2)	23 (31,5)	17 (56,7)	28 (53,8)
Медиана срока наблюдения, мес Median follow-up time, months	63,6	76,3	30,6	38,0

Примечание. Кап5 – 5-дневный прием капецитабина в радиосенсибилизирующей дозе 1,5 г/м² поверхности тела; Кап14 – 14-дневный прием капецитабина в лечебной дозе 2 г/м² поверхности тела; МЗ – внутриванальное введение биополимерной композиции с метронидазолом из расчета 10 г/м² поверхности тела с последующей ее экспозицией в прямой кишке в течение 8 ч на фоне водной нагрузки и сопроводительной терапии; СВЧ-ГТ – локальная сверхвысокочастотная гипертермия в течение 3 дней.

Note. Cap5 – 5-day course of capecitabine in a radiosensitizing dose (1.5 g/m² body surface); Cap14 – 14-day course of capecitabine in a therapeutic dose (2 g/m² body surface); MZ – rectal administration of a biopolymer composition containing metronidazole at a dose of 10 g/m² body surface with its subsequent 8-h exposure in the rectum along with water load and accompanying therapy; MW-HT – 3-day course of local microwave hyperthermia.

у 43,3 % пациентов и достоверно ($p = 0,794$) не зависела от добавления в схему локальной СВЧ-ГТ (в этом случае редукция опухоли по индексу Т была отмечена у 40,4 % пациентов). Частота редукции опухоли по индексу Т при использовании программ полирадиомодификации с 14-дневным приемом Кап (Кап14 + МЗ и Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ) составила 41,5 % пациентов, что достоверно ($p = 0,00001$) выше, чем при использовании 5-дневного приема Кап (Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ и Кап5 + МЗ), при котором редукция опухоли по индексу Т стадии зафиксирована всего у 9,4 % пациентов.

Таким образом, доза и длительность приема Кап с удлинением интервала времени до операции до 4–6 нед в программе полирадиомодификации являются наиболее значимыми факторами в достижении выраженной редукции опухоли по индексу Т.

Зависимость степени лечебного патоморфоза опухоли и частоты ее редукции по индексу Т представлена в табл. 4.

Как видно из представленных данных, при отсутствии лечебного патоморфоза редукция опухоли по индексу Т не отмечена ни у одного из 6 пациентов. При лечебном патоморфозе I степени редукция опухоли выявлена

Таблица 2. Показатели лечебного патоморфоза у больных раком прямой кишки в зависимости от вариантов программы полирадиомодификации в условиях комбинированного лечения

Table 2. Therapeutic pathomorphosis in patients with rectal cancer depending on the polyradiomodification regimen used in the combination therapy for rectal cancer

Программа полирадиомодификации Polyradiomodification regimen	Степень лечебного патоморфоза, n (%) Grade of therapeutic pathomorphosis, n (%)				
	Нет патоморфоза No pathomorphosis	I	II	III	IV
Кап5 + МЗ (n = 86) Cap5 + MZ (n = 86)	3 (3,5)	31 (36,1)	38 (44,2)	13 (15,1)	1 (1,1)
Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ (n = 73) Cap5 + MZ + MW-HT (n = 73)	2 (2,7)	33 (45,2)	27 (37,0)	10 (13,7)	1 (1,4)
Кап14 + МЗ (n = 30) Cap14 + MZ (n = 30)	1 (3,3)	3 (10,0)	10 (33,3)	9 (30,0)	7 (23,4)
Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ (n = 52) Cap14 + MZ + MW-HT (n = 52)	0	6 (11,5)	24 (46,2)	13 (25,0)	9 (17,3)

Таблица 3. Частота редукции опухоли по индексу Т у больных раком прямой кишки после неoadъювантной терапии с использованием различных программ полирадиомодификации

Table 3. Frequency of T-downstaging in patients with rectal cancer after neoadjuvant therapy using various polyradiomodification regimens

Программа полирадиомодификации Polyradiomodification regimen	Редукция опухоли по индексу Т, n (%) T-downstaging, n (%)
Кап5 + МЗ (n = 86) Cap5 + MZ (n = 86)	8 (9,3)
Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ (n = 73) Cap5 + MZ + MW-HT (n = 73)	7 (9,6)
Кап14 + МЗ (n = 30) Cap14 + MZ (n = 30)	13 (43,3)
Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ (n = 52) Cap14 + MZ + MW-HT (n = 52)	21 (40,4)

Примечание. Кап5 – 5-дневный прием капецитабина в радиосенсибилизирующей дозе 1,5 г/м² поверхности тела; Кап14 – 14-дневный прием капецитабина в лечебной дозе 2 г/м² поверхности тела; МЗ – внутривенное введение биополимерной композиции с метронидазолом из расчета 10 г/м² поверхности тела с последующей ее экспозицией в прямой кишке в течение 8 ч на фоне водной нагрузки и сопроводительной терапии; СВЧ-ГТ – локальная сверхвысокочастотная гипертермия в течение 3 дней.
Note. Cap5 – 5-day course of capecitabine in a radiosensitizing dose (1.5 g/m² body surface); Cap14 – 14-day course of capecitabine in a therapeutic dose (2 g/m² body surface); MZ – rectal administration of a biopolymer composition containing metronidazole at a dose of 10 g/m² body surface with its subsequent 8-h exposure in the rectum along with water load and accompanying therapy; MW-HT – 3-day course of local microwave hyperthermia.

у 7 (9,6 %) пациентов из 73. Наибольшая редукция опухоли выявлена при достижении лечебного патоморфоза IV степени. У всех 18 пациентов с лечебным патоморфозом IV степени достигнута полная редукция опухоли

Таблица 4. Частота редукции опухоли по индексу Т у больных раком прямой кишки после неoadъювантной терапии с использованием различных программ полирадиомодификации в зависимости от степени лечебного патоморфоза

Table 4. Frequency of T-downstaging in patients with rectal cancer after neoadjuvant therapy using various polyradiomodification regimens depending on the grade of therapeutic pathomorphosis

Степень лечебного патоморфоза Grade of therapeutic pathomorphosis	Число больных Number of patients	Редукция опухоли по индексу Т, n (%) T-downstaging, n (%)
Нет патоморфоза No pathomorphosis	6	0
I	73	7 (9,6)
II	99	17 (17,2)
III	45	7 (15,6)
IV	18	18 (100)

по индексу Т. Показатели частоты редукции по индексу Т при I, II и III степени лечебного патоморфоза составили 9,6; 17,2 и 15,6 % соответственно и не имели достоверных отличий между собой (p > 0,15). В то же время частота редукции опухоли по индексу Т при достижении лечебного патоморфоза IV степени достоверно отличалась от частоты редукции опухоли по индексу Т при достижении лечебного патоморфоза I степени (p = 0,00001), II степени (p = 0,00001) и III степени (p = 0,00001).

Помимо показателя редукции опухоли по индексу Т в результате применения программы полирадиомодификации на фоне короткого курса ЛТ (СОД 25 Гр) изучено состояние пораженных лимфатических узлов по индексу N. Данные о частоте редукции стадии по индексу N у больных с III стадией опухолевого

Таблица 5. Частота редукции стадии по индексу N у больных раком прямой кишки III стадии (T2–3N⁺M0) после неoadъювантной терапии с использованием различных вариантов программы полирадиоимодификации

Table 5. Frequency of N-downstaging in patients with stage III (T2–3N⁺M0) rectal cancer after neoadjuvant therapy using various polyradiomodification regimens

Программа полирадиоимодификации Polyradiomodification regimen	Число больных с пораженными лимфатическими узлами (cN ⁺) Number of patients with clinically lymph node-positive tumors (cN ⁺)	Число больных с положительным эффектом после лечения (ypN ⁻), n (%) Number of patients whose treatment was effective (ypN ⁻), n (%)
Кап5 + МЗ Cap5 + MZ	28	0
Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ Cap5 + MZ + MW-HT	23	0
Кап14 + МЗ Cap14 + MZ	17	11 (64,7)
Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ Cap14 + MZ + MW-HT	28	12 (42,9)

Примечание. Кап5 – 5-дневный прием капецитабина в радиосенсибилизирующей дозе 1,5 г/м² поверхности тела; Кап14 – 4-дневный прием капецитабина в лечебной дозе 2 г/м² поверхности тела; МЗ – внутривенное введение биополимерной композиции с метронидазолом из расчета 10 г/м² поверхности тела с последующей ее экспозицией в прямой кишке в течение 8 ч на фоне водной нагрузки и сопроводительной терапии; СВЧ-ГТ – локальная сверхвысокочастотная гипертермия в течение 3 дней.
Note. Cap5 – 5-day course of capecitabine in a radiosensitizing dose (1.5 g/m² body surface); Cap14 – 4-day course of capecitabine in a therapeutic dose (2 g/m² body surface); MZ – rectal administration of a biopolymer composition containing metronidazole at a dose of 10 g/m² body surface with its subsequent 8-h exposure in the rectum along with water load and accompanying therapy; MW-HT – 3-day course of local microwave hyperthermia.

процесса (T2–3N⁺M0) после окончания лечения в зависимости от варианта программы полирадиоимодификации представлены в табл. 5.

Из представленных данных видно, что при использовании программ полирадиоимодификации с 5-дневным приемом Кап как с локальной СВЧ-ГТ, так и без нее (Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ и Кап5 + МЗ) ни у одного больного из 51 не произошло редукции стадии по индексу N, а при использовании программ полирадиоимодификации с 14-дневным приемом Кап (Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ и Кап14 + МЗ) редукция по индексу N была выявлена у 23 (51,1 %) пациентов из 45 с достоверным различием ($p = 0,00001$). В то же время различие между показателями редукции по индексу N при использовании 14-дневного приема Кап без применения локальной СВЧ-ГТ (64,7 %) и в сочетании с ней (42,9 %) не было статистически достоверным ($p = 0,1326$).

Таблица 6. Частота редукции стадии по индексу N у больных раком прямой кишки III стадии (T2–3N⁺M0) после неoadъювантной терапии с использованием программы полирадиоимодификации в зависимости от степени лечебного патоморфоза

Table 6. Frequency of N-downstaging in patients with stage III (T2–3N⁺M0) rectal cancer after neoadjuvant therapy with polyradiomodification depending on the grade of therapeutic pathomorphosis

Степень лечебного патоморфоза Grade of therapeutic pathomorphosis	Число больных с пораженными лимфатическими узлами (cN ⁺) Number of patients with clinically lymph node-positive tumors (cN ⁺)	Число больных с положительным эффектом после лечения (ypN ⁻), n (%) Number of patients whose treatment was effective (ypN ⁻), n (%)
Нет патоморфоза No pathomorphosis	2	0
I	26	1 (3,9)
II	35	4 (11,4)
III	24	9 (37,5)
IV	9	9 (100)

Данные о влиянии достигаемой степени лечебного патоморфоза опухоли на частоту редукции стадии по индексу N представлены в табл. 6.

Из представленных данных видно, что частота редукции стадии по индексу N напрямую зависит от степени лечебного патоморфоза. При этом если показатели редукции по индексу N при лечебном патоморфозе I (3,9 %) и II (11,4 %) степени не имели достоверных различий между собой ($p = 0,2834$), то при лечебном патоморфозе III степени редукция по индексу N диагностирована у 37,5 % больных, а при лечебном патоморфозе IV степени у всех 9 больных выявлена полная редукция метастазов в регионарных лимфатических узлах. При достижении патоморфоза I–II степени редукция стадии по индексу N диагностирована лишь у 5 (8,2 %) пациентов из 61, при III–IV степени – у 18 (54,6 %) пациентов из 33, с достоверными различиями ($p = 0,00001$).

Данные о редукции стадии заболевания по классификации TNM после использования программ полирадиоимодификации с 5-дневным приемом Кап в схемах комбинированного лечения представлены в табл. 7.

Как видно из представленных данных, после проведенного лечения с использованием 5-дневного приема Кап (Кап5 + МЗ и Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ) не выявлено ни одной полной редукции опухоли. При использовании двухкомпонентной программы (Кап5 + МЗ) отмечено увеличение доли больных с прогностически благоприятной стадией опухолевого процесса T2N0M0 на 7 % (с 12,8 до 19,8 %, $p = 0,2153$) за счет миграции 6,9 % пациентов со стадией T3N0M0 и 0,1 % пациентов со стадией T2–3N1–2M0,

Таблица 7. Данные о редукции стадии опухолевого процесса (по TNM) у больных раком прямой кишки после использования программ полирадио-модификации с 5-дневным приемом капецитабина

Table 7. TNM-downstaging in patients with rectal cancer treated with polyradiomodification regimens that include a 5-day course of capecitabine

Программа полирадио-модификации Polyradiomodification regimen		Стадия опухолевого процесса Tumor stage							
		0 (T0N0M0)		I (T2N0M0)		II (T3N0M0)		III (T2–3N1–2M0)	
		до before	после after	до before	после after	до before	после after	до before	после after
Кап5 + МЗ (n = 86) Cap5 + MZ (n = 86)	n	–	–	11	17	47	41	28	28
	%	–	–	12,8	19,8	54,7	47,7	32,5	32,5
Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ (n = 73) Cap5 + MZ + MW-HT (n = 73)	n	–	–	20	26	30	24	23	23
	%	–	–	27,4	35,6	41,1	32,9	31,5	31,5
Всего (n = 159) Total (n = 159)	n	–	–	31	43	77	65	51	51
	%	–	–	19,5	27,0	48,4	40,9	32,1	32,1
p		–		0,1113		0,1759		1,0	

Примечание. Кап5 – 5-дневный прием капецитабина в радиосенсибилизирующей дозе 1,5 г/м² поверхности тела; МЗ – внутривенное введение биополимерной композиции с метронидазолом из расчета 10 г/м² поверхности тела с последующей ее экспозицией в прямой кишке в течение 8 ч на фоне водной нагрузки и сопроводительной терапии; СВЧ-ГТ – локальная сверхвысокочастотная гипертермия в течение 3 дней.

Note. Cap5 – 5-day course of capecitabine in a radiosensitizing dose (1.5 g/m² body surface); MZ – rectal administration of a biopolymer composition containing metronidazole at a dose of 10 g/m² body surface with its subsequent 8-h exposure in the rectum along with water load and accompanying therapy; MW-HT – 3-day course of local microwave hyperthermia.

в результате чего доля пациентов со стадией T3N0M0 уменьшилась с 54,7 до 47,7 % ($p = 0,3601$) при отсутствии изменений в подгруппе пациентов со стадией заболевания T2–3N1–2M0 (32,5 %).

При использовании трехкомпонентной программы полирадио-модификации с 5-дневным приемом Кап (Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ) (табл. 7) отмечено увеличение доли пациентов со стадией T2N0M0 на 8,2 % (с 27,4 до 35,6 %, $p = 0,2851$) за счет миграции 8,2 % пациентов со стадией T3N0M0, в результате чего доля пациентов со стадией T3N0M0 уменьшилась с 41,1 до 32,9 % ($p = 0,3037$) при отсутствии изменений в подгруппе пациентов со стадией заболевания T2–3N1–2M0 (31,5 %).

Как видно из табл. 7, в целом при использовании программ полирадио-модификации с 5-дневным приемом Кап отмечалось увеличение доли больных с прогностически благоприятной стадией T2N0M0 в 1,4 раза (с 19,5 до 27 %) без достоверных различий ($p = 0,1113$) за счет уменьшения доли больных со стадией T3N0M0 в 1,2 раза (с 48,4 до 40,9 %) без достоверных различий ($p = 0,1759$). При этом доля пациентов со стадией T2–3N1–2M0 не изменилась и составляла 32,1 % до и после лечения.

Данные о редукции стадии заболевания по классификации TNM после использования программ полирадио-модификации с 14-дневным приемом Кап в схемах комбинированного лечения представлены в табл. 8.

Как видно из представленных данных, при использовании программы Кап14 + МЗ отмечена полная регрессии опухоли до стадии уT0N0M0 у 16,7 % пациентов и у 17,7 % пациентов – при использовании программы Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ. При использовании программы Кап14 + МЗ отмечалось достоверное увеличение доли пациентов с прогностически благоприятной стадией T2N0M0 с 0 до 20 % ($p = 0,0314$), а при использовании программы Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ – увеличение доли пациентов со стадией T2N0M0 с 11,5 до 23,1 % без достоверных различий ($p = 0,1199$). При стадии T3N0M0 и использовании двухкомпонентной программы полирадио-модификации с 14-дневным приемом Кап (Кап14 + МЗ) доля пациентов до и после лечения оставалась неизменной и составляла 43,3 %, а при использовании трехкомпонентной программы полирадио-модификации с 14-дневным приемом Кап (Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ) – уменьшилась с 34,6 до 28,8 % без достоверных различий ($p = 0,5274$). При стадии T2–3N1–2M0 и использовании программы Кап14 + МЗ отмечено достоверное ($p = 0,0079$) уменьшение доли больных с 56,7 до 20 %, а при использовании программы Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ – достоверное ($p = 0,029$) уменьшение доли больных с данной стадией с 53,8 до 30,8 %.

Как видно из табл. 8, в целом при использовании программ полирадио-модификации с 14-дневным приемом Кап отмечены полная редукция опухоли

Таблица 8. Данные о редукции стадии опухолевого процесса (по TNM) у больных раком прямой кишки после использования программ полирадио-модификации с 14-дневным приемом капецитабина

Table 8. TNM-downstaging in patients with rectal cancer treated with polyradiomodification regimens that include a 14-day course of capecitabine

Программа полирадио-модификации Polyradiomodification regimen		Стадия опухолевого процесса Tumor stage							
		0 (T0N0M0)		I (T2N0M0)		II (T3N0M0)		III (T2–3N1–2M0)	
		до before	после after	до before	после after	до before	после after	до before	после after
Кап14 + МЗ (n = 30) Cap14 + MZ (n = 30)	n	–	5	0	6	13	13	17	6
	%	–	16,7	0	20,0	43,3	43,3	56,7	20,0
Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ (n = 52) Cap14 + MZ + MW-HT (n = 52)	n	–	9	6	12	18	15	28	16
	%	–	17,3	11,5	23,1	34,6	28,8	53,8	30,8
Всего (n = 82) Total (n = 82)	n	–	14	6	18	31	28	45	22
	%	–	17,1	7,3	20,7	37,8	34,1	54,9	26,8
p		0,0001		0,008		0,6255		0,0003	

Примечание. Кап14 – 14-дневный прием капецитабина в лечебной дозе 2 г/м² поверхности тела; МЗ – внутривенное введение биополимерной композиции с метронидазолом из расчета 10 г/м² поверхности тела с последующей ее экспозицией в прямой кишке в течение 8 ч на фоне водной нагрузки и сопроводительной терапии; СВЧ-ГТ – локальная сверхвысокочастотная гипертермия в течение 3 дней.

Note. Cap14 – 14-day course of capecitabine in a therapeutic dose (2 g/m² body surface); MZ – rectal administration of a biopolymer composition containing metronidazole at a dose of 10 g/m² body surface with its subsequent 8-h exposure in the rectum along with water load and accompanying therapy; MW-HT – 3-day course of local microwave hyperthermia.

у 17,1 % пациентов и достоверное ($p = 0,008$) увеличение доли больных с прогностически благоприятной стадией T2N0M0 в 2,8 раза (с 7,3 до 20,7 %) за счет достоверного ($p = 0,0003$) уменьшения доли больных со стадией T2–3N1–2M0 в 2 раза (с 54,9 до 26,8 %) и уменьшения доли больных со стадией T3N0M0 с 37,8 до 34,1 % без достоверных различий ($p = 0,6255$).

Обсуждение

Таким образом, определяющим фактором в достижении лечебного патоморфоза III–IV степени было использование программы полирадио-модификации с 14-дневным приемом Кап в лечебной дозе (2 г/м²/сут) и удлинением интервала до операции до 4–6 нед. Было показано, что показатели лечебного патоморфоза зависят от схем полирадио-модификации в программе комбинированного лечения РПК. Наиболее выраженный эффект, а именно лечебный патоморфоз III и IV степени, достоверно чаще ($p = 0,00001$) диагностируется при использовании программ полирадио-модификации с 14-дневным приемом Кап (Кап14 + МЗ и Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ), нежели при использовании программ с его 5-дневным приемом (Кап5 + МЗ и Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ): 19,5 % против 1,3 % соответственно. Полный патоморфологический ответ (лечебный патоморфоз IV степени) диагностирован у 16 (19,5 %) пациентов из 82 лишь при использовании программ полирадио-модификации

с 14-дневным приемом Кап (Кап14 + МЗ и Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ). В исследовании D. Pettersson и соавт. (2015) полный лечебный патоморфоз после короткого курса ЛТ с отсроченным хирургическим лечением был достигнут у 11,8 % больных, в исследовании S. Faria и соавт. (2014) – у 10 % [13, 14].

Частота редукции опухоли по индексу T при использовании в программе полирадио-модификации 14-дневного приема Кап более чем в 4 раза достоверно превышала аналогичные показатели при использовании 5-дневного приема Кап как при использовании локальной СВЧ-ГТ ($p = 0,00001$), так и без него ($p = 0,00001$). Редукция опухоли по индексу T диагностирована у всех 18 пациентов при достижении лечебного патоморфоза IV степени и достоверно отличалась от частоты редукции опухоли по индексу T при достижении лечебного патоморфоза I степени (9,6 %, $p = 0,00001$), II степени (17,2 %, $p = 0,00001$) и III степени (15,6 %, $p = 0,00001$).

При использовании программ полирадио-модификации с 5-дневным приемом Кап редукции стадии по индексу N не наступило ни у одного пациента из 51 с регионарными метастазами, в то время как при использовании программы полирадио-модификации с 14-дневным приемом Кап редукция стадии по индексу N была выявлена у 23 (51,1 %) из 45 пациентов с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов, различие достоверно ($p = 0,00001$). В то же

время различие между показателями редукции стадии по индексу N при использовании 14-дневного приема Кап в условиях двухкомпонентных (64,7 %) и трехкомпонентных (42,9 %) программ статистически недостоверно ($p = 0,1326$). При достижении лечебного патоморфоза III и IV степени показатели редукции стадии по индексу N (37,5 и 100 % соответственно) достоверно ($p < 0,02$) отличались от таковых при достижении патоморфоза I и II степени (3,9 и 11,4 % соответственно).

При использовании программ полирадиомодификации с 5-дневным приемом Кап отмечалась

статистически недостоверная ($p = 0,3601$) редукция стадии T3N0M0 до стадии урT2N0M0, в то время как число пациентов со стадией T2–3N1–2M0 не изменялось. При использовании программ полирадиомодификации с 14-дневным приемом Кап отмечено достоверное уменьшение доли пациентов со стадией T2–3N1–2M0 с 56,7 до 20 % ($p = 0,0079$) в условиях двухкомпонентной программы и с 53,8 до 30,8 % ($p = 0,029$) – в условиях трехкомпонентной, а также полная регрессия опухоли у 16,7 и 17,7 % больных соответственно.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Janjan N.A., Crane C., Feig B.W. et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2001;24(2):107–12. PMID: 11319280
- Marijnen C.A., Kapiteijn E., van de Velde C.J. et al. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20(3):817–25. PMID: 11821466. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.3.817.
- Lim S.B., Yu C.S., Hong Y.S. et al. Failure patterns correlate with the tumor response after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *J Surg Oncol* 2012;106(6):667–73. PMID: 22688948. DOI: 10.1002/jso.23198.
- Rodel C., Liersch T., Becker H. et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(7):679–87. PMID: 22627104. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70187-0.
- Glimelius B., Tiret E., Cervantes A. et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):vi81–8. DOI: 10.1093/annonc/mdt240.
- Бердов Б.А. Нужна ли лучевая терапия современной хирургии резектабельного рака прямой кишки? *Онкологическая колопроктология* 2011;(2):52–5. [Berdov B.A. Does modern surgery for resectable rectal cancer require radiotherapy? *Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2011;(2):52–5. (In Russ.)].
- Fokstuen T., Holm T., Glimelius B. Postoperative morbidity and mortality in relation to leukocyte counts and time to surgery after short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer. *Radiother Oncol* 2009;93(2):293–7. PMID: 19748694. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.08.034.
- Pettersson D., Glimelius B., Iversen H. et al. Impaired postoperative leucocyte counts after preoperative radiotherapy for rectal cancer in the Stockholm III Trial. *Br J Surg* 2013;100(7):969–75. PMID: 23553796. DOI: 10.1002/bjs.9117.
- Бойко А.В., Дарьялова С.Л., Демидова Л.В. и др. Радиомодификация при лучевой терапии больных со злокачественными опухолями (методические рекомендации). М., 1996. 11 с. [Boyko A.V., Daryalova S.L., Demidova L.V. et al. Radiomodification in radiotherapy for malignant tumors (guidelines). Moscow, 1996. 11 p. (In Russ.)].
- Ярмоненко С.П. Полирадиомодификация как новый подход к повышению эффективности лучевой терапии опухолей: Радиомодификаторы в лучевой терапии опухолей. Обнинск, 1982. С. 126–127. [Yarmonenko S.P. Polyradiomodification as a new approach to increase the effectiveness of radiotherapy for cancer: radiomodifiers in radiotherapy. Obninsk, 1982. Pp. 126–127. (In Russ.)].
- Лавникова Г.А., Гош Т.Е., Талалаева А.В. Гистологический метод количественной оценки степени лучевого повреждения опухоли. *Медицинская радиология* 1977;(3):6–9. [Lavnikova G.A., Gosh T.E., Talalaeva A.V. Histological method for quantitative assessment of radiation damage to the tumor. *Meditinskaya radiologiya = Medical Radiology* 1977;(3):6–9. (In Russ.)].
- Dworak O., Keilholz L., Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorect Dis* 1997;12(1):19–23. PMID: 9112145.
- Pettersson D., Lorinc E., Holm T. et al. Tumor regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg* 2015;102(8):972–8. PMID: 26095256. DOI: 10.1002/bjs.9811.
- Faria S., Kopek N., Hijal T. et al. Phase II trial of short-course radiotherapy followed by delayed surgery for locoregionally advanced rectal cancer. *Colorectal Dis* 2014;16(2):O66–70. PMID: 24148225. DOI: 10.1111/codi.12466.

Вклад авторов

О.А. Власов: обработка материала, написание статьи;
Ю.А. Барсуков: разработка программы лечения, научное редактирование;
С.И. Ткачев: выполнение лучевой терапии в программе полирадиомодификации;
С.С. Гордеев: научное редактирование, подготовка перевода;
В.Ф. Царюк: подготовка материалов для литературной справки, научное редактирование;
В.А. Алиев: написание литературной справки.

Authors' contributions

O.A. Vlasov: material processing, article writing;
Yu.A. Barsukov: development of a treatment program, scientific editing;

S.I. Tkachev: the implementation of radiotherapy in the program of polyradiomodification;
S.S. Gordeev: scientific editing, preparation of translation;
V.F. Tsaryuk: preparation of materials for the literary reference, scientific editing;
V.A. Aliev: writing the literary reference.

ORCID авторов

С.И. Ткачев: <https://orcid.org/0000-0001-8965-8172>
С.С. Гордеев: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

ORCID of authors

S.S. Gordeev: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>
S.I. Tkachev: <https://orcid.org/0000-0001-8965-8172>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 03.05.2018. **Принята к публикации:** 01.06.2018.

Article received: 03.05.2018. **Accepted for publication:** 31.05.2018.