© Коллектив авторов, 2020
УДК 616.351:615.277.3: 575:576
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15021>
ISSN – 2073-8137

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПРОВЕДЕНИЮ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

О. И. Кит, Н. В. Солдаткина, И. А. Новикова, М. А. Гусарева,
Н. К. Аль-Хадж, А. В. Снежко, М. А. Аверкин

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт,
Ростов-на-Дону, Российская Федерация

DIFFERENTIATED APPROACH TO PROLONGED NEOADJUVANT CHEMORADIATION THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF RECTAL CANCER

Kit O. I., Soldatkina N. V., Novikova I. A., Gusareva M. A.,
Al-Haj N. K., Snezhko A. V., Averkin M. A.

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

В исследование вошло 60 больных с резектабельным раком прямой кишки (РПК), которым проводили курс пролонгированной предоперационной химиолучевой терапии. Выполнялось ДНК-цитометрическое исследование с оценкой индекса пролиферации до, во время и после лечения. По итогам ДНК-цитометрических тестов все пациенты делились на 2 группы в соответствии с показателями снижения уровня пролиферации. При показателе в 1,5 раза и более считали проводимое лучевое лечение эффективным и продолжали его до полной очаговой дозы 50–54 Гр. Этим больным проводилось ещё одно аналогичное исследование биопсийного материала через 4 недели после окончания полного курса пролонгированной лучевой терапии с целью определения оптимальных сроков выполнения хирургического этапа лечения. Больным, у которых снижение индекса пролиферации опухоли было менее чем в 1,5 раза, проведение лучевой терапии прекращалось.

Отмечено различие общей выживаемости между исследуемыми группами. Доказана клиническая эффективность дифференцированного подхода к вариантам комбинированного лечения РПК и, в частности, динамической оценки эффективности химиолучевого этапа лечения путём проведения в динамике сравнительной ДНК-цитометрии биопсийного материала.

Ключевые слова: рак прямой кишки, предоперационное химиолучевое лечение, ДНК-цитометрия

The study included 60 patients with resectable rectal cancer who underwent a course of prolonged preoperative chemoradiotherapy. DNA cytometry with the proliferation index assessment was performed before, during and after treatment. The results of DNA cytometric tests were used to divide all patients into 2 groups according to the reduction in proliferation levels. In patients with the indicator of 1.5 times and more, the radiation treatment was considered effective and continued to a total focal dose of 50–54 Gr. The biopsy material of the above patients was studied again 4 weeks after the completion of the full course of prolonged radiation therapy in order to determine the optimal time for surgical treatment. Patients with a decrease in the tumor proliferation index of less than 1.5 times stopped receiving radiotherapy.

The overall survival rate differed between the studied groups. The differentiated approach to complex treatment of rectal cancer was clinically effective, in particular, the dynamic evaluation of chemoradiotherapy by comparative DNA cytometry of the biopsy material.

Keywords: rectal cancer, preoperative chemoradiotherapy, DNA cytometry

Для цитирования: Кит О. И., Солдаткина Н. В., Новикова И. А., Гусарева М. А., Аль-Хадж Н. К., Снежко А. В., Аверкин М. А. ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПРОВЕДЕНИЮ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(1):91-94. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15021>

For citation: Kit O. I., Soldatkina N. V., Novikova I. A., Gusareva M. A., Al-Haj N. K., Snezhko A. V., Averkin M. A. DIFFERENTIATED APPROACH TO PROLONGED NEOADJUVANT CHEMORADIATION THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF RECTAL CANCER. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(1):91-94. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15021> (In Russ.)

Рак прямой кишки (РПК) занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости. В России в 2016 году РПК диагностирован в 29286 случаях, за предшествующие 10 лет рост заболеваемости составил почти 24 % [1]. Современный подход к лечению рака прямой кишки носит мультидисциплинарный характер на основе последовательного или одновременного применения хирургического, лучевого и лекарственного методов. Наиболее эффективной для улучшения показателей выживаемости при резектабельном локализованном и местнораспространенном раке прямой кишки является комбинация предоперационного химиолучевого воздействия на опухоль с последующей хирургической операцией радикального объема, при этом ведущее значение при таком подходе к лечению имеет существенное снижение количества местных рецидивов [2, 3]. Информация, полученная при определении чувствительности раковой опухоли у конкретного больного к проводимому химиолучевому воздействию, может позволить выделить группы пациентов с факторами высокого риска развития местного рецидива и своевременно провести соответствующую коррекцию терапии [4]. В связи с этим представляет интерес исследование характера и степени биологической активности злокачественных опухолей прямой кишки в динамике лечения.

Материал и методы. В исследование были включены 60 больных резектабельным локализованным и местнораспространенным раком прямой кишки I–III стадий (T1-2N1-2M0, T3-4N0-2M0), которым проводили курс пролонгированной предоперационной химиолучевой терапии. Всем пациентам до начала лечения проводилось ДНК-метрическое исследование. После 10-го сеанса дистанционной гамма-терапии и достижения очаговой дозы 20 Гр проводился повторный забор биопсийного материала из опухоли через эндоскоп и выполнялась повторная ДНК-цитометрия вновь взятого биопсийного материала. По итогам проведенных ДНК-цитометрических тестов все пациенты делились на 2 группы по 30 человек: проспективную и контрольную. К проспективной группе относились пациенты, у которых отмечалось снижение индекса пролиферации в биоптате опухоли в 1,5 раза и более. В этих случаях прогнозировали высокую эффективность проводимой лучевой терапии, сеансы ее продолжали в полном объеме до достижения суммарной очаговой дозы 50–54 Гр и лечение дополняли местным применением препарата «Суперлимф», кото-

рый обладает свойствами иммуномодулятора. У тех больных, у которых снижение индекса пролиферации опухоли было менее чем в 1,5 раза, прогнозировалась недостаточная эффективность лучевой терапии, и ее проведение прекращалось. В проспективной группе, в свою очередь, проводилось еще одно ДНК-цитометрическое исследование с определением индекса пролиферации биопсийного материала из опухоли через 4 недели после окончания полного курса пролонгированной лучевой терапии. По результатам повторного анализа проспективная группа также была разделена на 2 подгруппы по 15 больных. В подгруппе 1 снижение соотношения индекса пролиферации опухоли с исходными показателями в 1,3 раза и менее являлось показанием к выполнению хирургического вмешательства. Различия в индексах пролиферации более чем в 1,3 раза расценивались как показание для переноса сроков хирургического этапа лечения до 6–8 недель после окончания курса лучевой терапии (подгруппа 2).

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием электронных таблиц Excel 2003 и программ Statistica 6,0. В ходе описательной статистики проверялось соответствие изучаемых данных нормальному распределению по критерию Колмогорова – Смирнова. При сравнении групп согласно критерию Левена проверялось равенство дисперсий в сравниваемых группах. В случае положительного решения этих двух проблем для определения значимости статистических различий количественных показателей в сформированных группах применялся t-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Известно, что предоперационное химиолучевое лечение при резектабельном РПК улучшает 5-летнюю выживаемость. При этом эффект лучевой терапии проявляется в большей степени в уменьшении количества локорегионарных (местных) рецидивов. В нашем исследовании рецидивом РПК считали повторное появление опухоли в зоне предшествующего оперативного вмешательства (малом тазу).

Всего местный рецидив в исследуемых группах больных за трехлетний период наблюдения выявлен у 12 больных, что составило 20,0 %. Появление первых локорегионарных рецидивов отмечено к исходу первого года наблюдения, и почти все они проявились в течение 2 лет после завершения лечения. Наибольшее количество наблюдений рецидивов пришлось на интервал от 12 до 18 месяцев наблюдения. Распределение таких пациентов за трехлетний период наблюдения представлено в таблице 1.

Таблица 1
Распределение больных РПК в зависимости от сроков рецидивирования за период наблюдения (36 мес.)

Показатель	Интервалы наблюдения (месяцы)												Всего (% в группе)
	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	
Количество больных с местным рецидивом в исследуемых группах			1	1	2	3	3	1	1				12 (20,0 %)
Проспективная группа, подгруппа 1						1	1						2 (13,3 %)
Проспективная группа, подгруппа 2								1					1 (6,7 %)
Продольная контрольная группа			1	1	2	2	2		1				9 (30,0 %)

В результате анализа частоты местного рецидивирования РПК в исследуемых группах выявлено, что большинство случаев (9 из 12) отмечены в контрольной группе. Установлена также тенденция к более раннему проявлению локорегионарных рецидивов в контрольной группе. В 1 и 2 подгруппах проспективной группы распределение больных РПК в зависимости от

сроков рецидивирования было сходным, статистических различий не выявлено.

Среди всех 60 больных за три года наблюдения умерли 16 пациентов (26,7 %). Выживаемость составила 73,3 % (n=44). Распределение летальных исходов больных РПК в клинических группах представлено в таблице 2. Трехлетняя выживаемость в проспектив-

ной группе в целом составила 83,3 %, в контрольной группе – 63,3 %. Отмечено различие общей выживаемости между проспективной и контрольной группами, которое было обусловлено, в основном, повышением выживаемости во 2 подгруппе проспективной группы.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что комбинированное лечение РПК было более эффективным во 2 подгруппе проспективной группы (табл. 2).

Таблица 2

Распределение числа умерших больных за период наблюдения (36 мес.)

Показатель	Интервалы наблюдения (месяцы)												Всего (% в группе)
	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	
Количество умерших больных в исследуемых группах				1	1	2	3	2	2	2	2	1	16 (26,7 %)
Проспективная группа, подгруппа 1						1	1		1	1			4 (26,6 %)
Проспективная группа, подгруппа 2							1						1 (6,7 %)
Продольная контрольная группа	-	-	-	1	1	1	1	2	1	1	2	1	11 (36,7 %)

Характеристика выживаемости в исследуемых группах больных представлена на рисунке.

Рис. Общая выживаемость больных раком прямой кишки в исследуемых группах (по Каплану – Мейеру)

Различия между контрольной и обеими подгруппами проспективной группы статистически достоверны ($p < 0,05$).

Таким образом, показана важность и клиническая эффективность дифференцированного подхода к вариантам комбинированного лечения РПК и, в частности, динамической оценки эффективности химиолучевого этапа лечения путём проведения в динамике сравнительной ДНК-цитометрии. По результатам данного исследования получены 2 патента Российской Федерации [5, 6].

Выводы

1. Одним из факторов осуществления дифференцированного подхода к комбинированному лечению РПК может являться непосредственная оценка терапевтического воздействия на опухоль путём определения индекса пролиферации.

2. Проведение ДНК-цитометрического анализа биоптатов опухоли в динамике предоперационного химиолучевого лечения РПК и соответствующая полученным данным коррекция лечения позволила улучшить 3-летнюю выживаемость.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, 2018. [Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Petrova G. V. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevayemost' i smertnost'). M.: MNI OI im. P. A. Gertsena – filial FGBU «NMHC radiologii» MZ RF, 2018 (In Russ.).]
- De Caluwé L., van Nieuwenhove Y., Ceelen W. P. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer (Review). Copyright © 2013 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd., 2013.
- Pommergaard H. C., Gessler B., Burcharth J., Angenete E., Haglund E., Rosenberg J. Preoperative risk factors for anastomotic leakage after resection for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal. Dis.* 2014. <https://doi.org/10.1111/codi.12618>
- Демидов С. М., Березин С. А., Демин А. А. Частота развития полного патоморфологического ответа опухоли и отдаленные результаты после комбинированного лечения рака средне- и низнеампулярного отделов прямой кишки. *Онкологическая колопроктология.* 2014;1:26-32. [Demidov S. M., Berezin S. A., Demin A. A. Chastota razvitiya polnogo patomorfologicheskogo otveta opukholi i ot dalennyye rezul'taty posle kombinirovannogo lecheniya raka sredne- i nizheampulyarnogo otdelov

pryamoy kishki. *Onkologicheskaya koloproktologiya. – Oncological coloproctology.* 2014;1:26-32. (In Russ.).]

- Кит О. И., Геворкян Ю. А., Солдаткина Н. В., Новикова И. А., Гусарева М. А., Петров Д. С., Донцов В. А., Каймакчи Д. О., Аль-Хадж Н. К. Патент на изобретение № 2639253 Способ прогнозирования эффективности пролонгированной лучевой терапии при раке прямой кишки. Бюл. № 35 20.12.2017. [Kit O. I., Gevorkyan YU. A., Soldatkina N. V., Novikova I. A., Gusareva M. A., Petrov D. S., Dontsov V. A., Kaymakchi D. O., Al'-Khadzh N. K. Patent na izobreteniyе № 2639253 Sposob prognozirovaniya effektivnosti prolongirovannoy luchevoy terapii pri rake pryamoy kishki. Byul. № 35 20.12.2017 (In Russ.).]
- Кит О. И., Геворкян Ю. А., Солдаткина Н. В., Новикова И. А., Гусарева М. А., Петров Д. С., Снежко А. В., Каймакчи Д. О., Аль-Хадж Н. К. Патент на изобретение № 2639392 Способ определения оптимального срока выполнения оперативного вмешательства после пролонгированной лучевой терапии при раке прямой кишки. Бюл. № 36 21.12.2017. [Kit O. I., Gevorkyan YU. A., Soldatkina N. V., Novikova I. A., Gusareva M. A., Petrov D. S., Snezhko A. V., Kaymakchi D. O., Al'-Khadzh N. K. Patent na izobreteniyе № 2639392 Sposob opredeleniya optimal'nogo sroka vypolneniya operativnogo vmeshatel'stva posle prolongirovannoy luchevoy terapii pri rake pryamoy kishki. Byul. № 36 21.12.2017 (In Russ.).]

Сведения об авторах:

Кит Олег Иванович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор; тел.: (863)2001000, (863)3000100; e-mail: Onko-sekretar@mail.ru; mailto: onko-sekretar@mail.ru

Солдаткина Наталья Васильевна, доктор медицинских наук, врач-онколог;
тел.: (863)2001000, (863)3000100; e-mail: Onko-sekretar@mail.ru; mailto:onko-sekretar@mail.ru

Новикова Инна Арнольдовна, кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора по науке;
тел.: (863)2001000, (863)3000100; e-mail: Onko-sekretar@mail.ru

Гусарева Марина Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением радиологии, врач-радиотерапевт;
тел.: (863)2001000, (863)3000100; e-mail: Onko-sekretar@mail.ru

Аль-Хадж Н. К., аспирант; тел.: (863)2504200; e-mail: Okt@rostgmu.ru; mailto:onko-sekretar@mail.ru

Снежко Александр Владимирович, доктор медицинских наук, врач-хирург;
тел.: (863)2001000, (863)3000100; e-mail: Onko-sekretar@mail.ru; mailto:onko-sekretar@mail.ru

Аверкин Михаил Александрович, кандидат медицинских наук, врач-онколог;
тел.: (863)2001000, (863)3000100; e-mail: Onko-sekretar@mail.ru; mailto:onko-sekretar@mail.ru

© А. А. Долгалева, Е. А. Брагин, 2020
УДК 616.833-001.35-08-71
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15022>
ISSN – 2073-8137

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АУТОПЛАЗМЫ В ПЛАНЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИСФУНКЦИЕЙ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

А. А. Долгалева, Е. А. Брагин

Ставропольский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

EFFICIENCY OF APPLICATION OF AUTOPLASMS IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH DYSFUNCTION OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT

Dolgalev A. A., Bragin E. A.

Stavropol State Medical University, Russian Federation

В исследовании проводилось изучение эффективности применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, при лечении пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава. Пациентам с признаками дисфункции ВНЧС проводилось комплексное обследование, включающее клинический анализ состояния ВНЧС и магнитно-резонансную томографию ВНЧС. Пациенты путем произвольной рандомизации были разделены на две группы. В первой группе осуществляли план комплексного лечения дисфункции височно-нижнечелюстного сустава по показаниям. Пациентам второй группы дополнительно выполняли артроцентез с использованием аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами. В группе больных с артроцентезом наблюдалось восстановление формы мениска, уменьшение или исчезновение щелчков, болей. В период 6 месяцев определялось уменьшение выраженности дегенеративных изменений в мениске, головках нижней челюсти. Последнее объясняется введением в капсулу ВНЧС аутоплазмы, содержащей тромбоциты, способные восстанавливать морфологически нарушенные ткани.

Ключевые слова: дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, магнитно-резонансная томография, суставные капсулы, аутоплазма, обогащенная тромбоцитами

The aim was to study the effect of autoplasm enriched with platelets in the treatment of patients with dysfunction of the temporomandibular joint. Patients with signs of TMJ dysfunction were subjected to a comprehensive examination, including a clinical analysis of TMJ and TMJ magnetic resonance imaging. Patients were randomized in the two groups. In the first group, patients underwent complex treatment of temporomandibular joint dysfunction according to indications. Patients of the second group additionally underwent arthrocentesis using autoplasm enriched with platelets. In patients underwent arthrocentesis, meniscus was restored, clicks and pain in the joint decreased or disappeared. After 6 months, there was a decrease in the severity of degeneration of the meniscus and the heads of the lower jaw, which can be explained by the ability of autoplasm containing platelets to repair tissues.

Keywords: temporomandibular joint dysfunction, magnetic resonance imaging, joint aligners, autoplasm enriched with platelets

Для цитирования: Долгалева А. А., Брагин Е. А. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АУТОПЛАЗМЫ В ПЛАНЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИСФУНКЦИЕЙ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(1):94-97. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15022>