

Conclusions. During RT of patients on linear accelerator progress of CCI has been pointed out. The patients with associated cardiac diseases in form of IHD, in case of combination of essential hypertension and IHD have shown increase of frequency of complications development on the part of cardiovascular system on RT in 70 % of cases. Rhythm disorder and asequence, clear ECG-signs of ischemia in form of repolarization processes, decrease of voltage or T wave inversion, diastolic dysfunction on insufficient relaxation type and systolic myocardium dysfunction of left ventricle are to be treated as substantial markers of cardiovascular pathology on RT. Timely diagnostics of radiation complications on the part of cardiovascular system needs dynamic patient observance, which were exposed to RT, especially in case of associated cardiac pathology with application of timely clinical and instrumental examination methods.

Keywords: cardiac risks, lung cancer, radiation therapy.

УДК 616.351-006.6-089-085.849.1

ІГОР БОРИСОВИЧ ЩЕПОТІН¹, ОЛЕНА ОЛЕКСАНДРІВНА КОЛЕСНІК¹
ВАЛЕНТИНА СТЕПАНІВНА ІВАНКОВА¹, ОКСАНА ЮРІЇВНА СТОЛЯРОВА¹
АНДРІЙ ПЕТРОВИЧ БЕЗНОСЕНКО¹, ДМИТРО ЕЛЬДАРОВИЧ МАХМУДОВ¹
ОЛЕГ ВОЛОДИМИРОВИЧ ВИСОЦЬКИЙ², ІННА ПЕТРІВНА КАРАЧ²
ДМИТРО МИХАЙЛОВИЧ ПІШАК², ІВАН ПЕТРОВИЧ ЄРКО³
СЕРГІЙ БОРИСОВИЧ БАЛАБУШКО³

¹Національний інститут раку МОЗ України, Київ

²Миколаївський обласний онкологічний диспансер

³Чернігівський обласний онкологічний диспансер

КОМБІНОВАНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК НИЖНЬОАМПУЛЯРНОГО ВІДДІЛУ ПРЯМОЇ КИШКИ II–III СТАДІЙ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ДРІБНОФРАКЦІЙНОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

Мета дослідження. Дослідити ефективність комбінованого лікування хворих на рак нижньоампулярного відділу прямої кишки II–III стадій з використанням неоад'ювантної дрібно- або великофракційної променевої терапії (НПТ).

Матеріали та методи. У Національному інституті раку, Миколаївському та Чернігівському онкологічних диспансерах проведено проспективне мультицентрове рандомізоване дослідження 251 хворого на рак прямої кишки (РПК) нижньоампулярного відділу. У групі I ($n = 150$) НПТ проведена за методикою великого фракціонування разовою дозою 4–5 Гр до сумарної осередкової дози (СОД) 20–25 Гр з хірургічним втручанням через 24–48 годин, у групі II ($n = 101$) НПТ проводилось упродовж 15 днів разовою дозою 2 Гр до СОД 30 Гр з хірургічним втручанням не раніше ніж через 3 тижні. Оцінювали зміну розмірів пухлини за критеріями RECIST після НПТ, можливість виконання сфінктерозберігальних операцій (СЗО), рівень періопераційних ускладнень, віддалені результати лікування.

Результати. У 30 (29,7 %) хворих групи II відзначалася часткова або повна регресія пухлини після НПТ СОД 30 Гр. Кількість СЗО у групі II склала 80,2 %, у групі I — 60,1 % ($p < 0,005$). Рівень післяопераційних ускладнень не відрізнявся в обох групах (група I — 5,3 %, II група — 4,9 %) ($p > 0,05$). 5-річна загальна виживаність у групі II склала 79,8 %, у групі I — 70,6 %, ($p = 0,045$). Локальний рецидив виник у 17 (11,3 %) хворих групи I і у 6 (5,9 %) хворих групи II. 5-річна загальна виживаність хворих, які мали повну або часткову регресію, становить 88,6 %, виживаність хворих зі стабілізацією у тій самій групі — 76,9 % ($p = 0,038$).

Висновки. НПТ дрібними фракціями сприяє стабілізації і регресії пухлинного процесу, що покращує безпосередні та віддалені результати лікування. Запропонована авторами методика дає можливість достовірно підвищити кількість СЗО і тим самим покращити якість життя хворих.

Ключові слова: рак прямої кишки, променева терапія, сфінктерозберігальні операції.

© І. Б. Щепотін, О. О. Колеснік, В. С. Іванкова, О. Ю. Столярова,
А. П. Безносенко, Д. Е. Махмудов, О. В. Висоцький, І. П. Карач,
Д. М. Пішак, І. П. Єрко, С. Б. Балабушко, 2014

Проблема підвищення ефективності лікування хворих на рак прямої кишки (РПК) зумовлена значним зростанням рівня захворюваності (18,8 випадку на 100 тис. населення у 2000 р., 21,0 — у 2012 р. в Україні), низькою 5-річною виживаністю порівняно з розвинутими країнами (31,2 % в Україні та 62,0 % в США), недостатньою кількістю радикальних оперативних втручань, високою частотою виникнення рецидивів захворювання, складністю соціальної і трудової реабілітації. Незважаючи на удосконалення методів лікування хворих, смертність від РПК посідає друге місце у структурі загальної смертності від злоякісних новоутворень [1, 2].

В Україні, як і в більшості країн світу, на момент встановлення діагнозу майже у 70 % хворих на РПК виявляють II–III стадії захворювання. Стандартом лікування є комбінований метод, що передбачає використання неoad'ювантної променевої терапії (НПТ) чи хіміопроменевої та хірургічного втручання з виконанням тотальної мезоректумектомії (ТМЕ) [3]. Комбіноване лікування хворих на РПК знижує частоту локальних рецидивів та покращує загальну виживаність [4]. Завдяки регресії пухлини після променевої терапії (ПТ) можливо підвищити резектабельність та кількість операцій із збереженням сфінктерного апарату прямої кишки [5].

За останні 20 років проведено кілька багатоцентрових рандомізованих досліджень з вивчення впливу НПТ на частоту виникнення локорегіонарних рецидивів, віддалених метастазів, тривалість безрецидивного періоду. Відомі різні методики ПТ — за дозами і схемами лікування, обсягом опромінення, а також тривалістю періоду між проведенням курсу опромінення і оперативним втручанням. Інколи це призводить до значної розбіжності результатів та ускладнює їх інтерпретацію [5].

За результатами дослідження Swedish Rectal Cancer Trial, інтенсивний курс НПТ (5 Гр × 5) у хворих на РПК вірогідно знижує кількість локальних рецидивів пухлини. Однак даний режим не впливає на зміну параметрів T і N первинної пухлини [6]. За даними інших рандомізованих досліджень, застосування НПТ з разовою дозою 1,8 Гр у сумарній дозі опромінення 45–54 Гр у хворих з нерезектабельними формами РПК сприяє зниженню параметра T4 до T3 у 75 % хворих [4]. Проте недоліком такої методики ПТ є збільшення кількості післяопераційних ускладнень. Незадовільні й віддалені результати функції анального утримання через вплив великих доз опромінення на сфінктерний апарат прямої кишки, що доведено результатами досліджень впливу ПТ на органи малого таза [7].

Неоднорідність результатів досліджень стала підставою для проведення авторами мультицентрового рандомізованого дослідження з вивчення ефективності різних режимів НПТ у комбінованому лікуванні хворих на РПК та їх впливу на кількість виконаних сфінктерозберігальних операцій (СЗО).

Мета роботи — дослідження ефективності комбінованого лікування хворих на рак

нижньоампулярного відділу прямої кишки II–III стадій з використанням дрібно- або великофракційної неoad'ювантної променевої терапії.

МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

З січня 2008 р. до грудня 2012 р. на базі Національного інституту раку, Миколаївського та Чернігівського онкологічних диспансерів проведено проспективне мультицентрове рандомізоване дослідження з вивчення ефективності комбінованого лікування хворих на рак нижньоампулярного відділу прямої кишки II–III стадій з використанням дрібно- або великофракційної НПТ. Робота виконувалася під контролем комісії з питань етики Національного інституту раку (протокол № 48 від 04.07.2007 року).

Усім пацієнтам було виконано обстеження, що включало дослідження клініко-лабораторним, морфологічним, ендоскопічним (ректороманоскопія, фіброколоноскопія), променевим (іригоскопія, проктографія, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія) та ультразвуковим методами.

Критерії включення в дослідження: морфологічно підтверджена аденокарцинома нижньоампулярного відділу прямої кишки (нижня межа пухлини не вище 5 см від зубчасті лінії); стадія T2–3N0–2M0; стан пацієнта за ECOG 0–2; вік ≥ 18 років.

Критерії виключення з дослідження: наявність синхронних віддалених метастазів; супутні захворювання, здатні істотно вплинути на результати дослідження; наявність іншої синхронної/метахронної пухлини (первинномножинні злоякісні новоутворення); вік < 18 років.

Критерії вибування з дослідження: недотримання режиму лікування; відмова від участі в дослідженні.

Серед 392 хворих на нижньоампулярний РПК, відібраних для дослідження, критеріям включення відповідали 251. Залежно від застосування повного режиму ПТ хворі були розділені на групу I — 150 осіб і групу II — 101 особа. За своїм складом групи були цілком схожими (табл. 1). Четверть хворих у кожній групі мали III (T2–3N1–2M0) стадію захворювання.

Таблиця 1

Характеристика груп дослідження хворих на рак прямої кишки

Показник	Група 20 Гр n=150 (%)	Група 30 Гр n=101 (%)	P
	Проспективне дослідження		
Стать	Жін. — 75 (50) Чол. — 75 (50)	Жін. — 40 (39,6) Чол. — 61 (61,4)	P > 0,05
Вік	66,1 [27; 83]	60,4 [36; 77]	P > 0,05
T2–3N0M0	110 (73,3)	75 (74,3)	P > 0,05
T2–3N1–2M0	40 (26,7)	26 (25,7)	P > 0,05
pT2–3N1–2M0	40 (26,7)	16 (15,9)	P < 0,05

Дистанційна НПТ була проведена на гамма-терапевтичних установках — «Рокус-АМ», «Teratron-Elite», «Teragam» із джерелами випромінювання 60 °С. Хворим групи I опромінювали методикою великого фракціонування разовою дозою 4–5 Гр до сумарної осередкової дози (СОД) 20–25 Гр, у режимі

секторального коливання, з полями опромінення 7×12–14 см. До зони опромінення включали первинну пухлину, мезоректальну клітковину, ділянки здувинних лімфатичних вузлів, незмінні ділянки прямої кишки проксимальніше та дистальніше пухлини на 3–5 см. Хірургічне втручання виконували через 24–48 годин.

У групі II дистанційну НПТ проводили з двох зустрічно направлених полів, переднім та заднім, розмірами 14×16 см, ідентичними до I групи зонами опромінення. Опромінювання тривало упродовж 15 діб, разовою дозою 2 Гр до СОД 30 Гр. Хірургічне втручання виконували не раніше ніж через 3 тижні.

У групі II ефективність ПТ оцінювали через 3 тижні за міжнародними критеріями RECIST 1.1 з урахуванням даних МРТ [8].

Оперативні втручання виконували із застосуванням техніки ТМЕ в обсязі низької передньої резекції, черевно-анальної резекції, проктектомії, черевно-промежної екстирпації прямої кишки.

У II групі хворих остаточний обсяг оперативного втручання визначали з урахуванням ефекту НПТ і можливості виконання СЗО.

Оцінювали ефективність ПТ із зменшенням розмірів пухлини згідно з критеріями RECIST 1.1, можливість збільшення виконання СЗО після НПТ дрібними фракціями, рівень периопераційних ускладнень, віддалені результати лікування (загальну та безрецидивну виживаність).

Статистичний аналіз проводили варіаційним методом з використанням програмного пакета Statistica версії 10 для Windows. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі найближчих результатів комбінованого лікування було встановлено, що у хворих, які отримали НПТ сумарною дозою 30 Гр (група II), у 29,7 % випадків об'єктивний ефект лікування настав у вигляді часткової або повної регресії пухлини. У 3,9 % випадків спостерігали повну регресію пухлини прямої кишки, підтверджену післяопераційним морфологічним дослідженням, що свідчить про високий ефект НПТ за вказаною методикою.

Обсяг оперативного втручання у хворих групи I планували до початку комбінованого лікування, а в групі II остаточне рішення приймали через 3 тижні після проведення НПТ, після переоцінки стану розповсюдження пухлини, що вплинуло на кількість виконаних СЗО. Отже, кількість пацієнтів, яким планувалась і була виконана черевно-промежна екстирпація прямої кишки, скоротилась удвічі ($p < 0,005$) і відповідно склала 19,8 %, порівняно з 39,9 % хворих у групі великофракційного опромінення.

У групі I проктектомія була виконана 2,6 %, у 1,3 % — низька передня резекція, черевно-анальна резекція — у 56,2 % та екстирпація прямої кишки — у 39,9 % випадків. У групі II проктектомія була виконана 28,8 %, низька передня резекція — 49,5 %,

черевно-анальна резекція — 1,9 % та екстирпація прямої кишки — в 19,8 % випадків.

У групі II з відстроченим оперативним втручанням кількість хворих, яким виконано СЗО, склала 80,2 %, тоді як у групі I — у 60,1 % пацієнтів ($p < 0,005$).

Мультиваріантний аналіз показав, що НПТ сумарною дозою 30 Гр є незалежним фактором для виконання СЗО (Odds ratio = 2,784, $p = 0,0002$), тоді як вік, стать, стадія захворювання, регресія пухлини після НПТ не мали достовірного впливу на рівень СЗО (табл. 2).

Таблиця 2

Фактори, що впливають на рівень сфінктерозберігальних операцій у хворих на рак прямої кишки (мультиваріантний аналіз)

Фактор	Відношення шансів (odds ratio)	95 % довірчий інтервал	P
Стать (жін:чол)	1,56	0,95–2,58	0,066
Вік (< 61 року:> 61 року)	1,31	0,80–2,15	0,258
Стадія T2–3N1–2M0:T2–3N0M0	1,16	0,64–2,14	0,599
Регресія пухлини (регресія:стабілізація)	2,83	0,76–10,52	0,182
Променева терапія (30 Гр:20 Гр)	2,78	1,59–4,87	0,0002

Інтраопераційних ускладнень не виявлено в жодній з груп. У 4,9 % хворих групи II діагностовано неспроможність колоректального анастомозу після низької передньої резекції. У всіх випадках проведено консервативне лікування. У структурі післяопераційних ускладнень траплялись поодинокі випадки злукової післяопераційної непрохідності, некроз низведеної кишки після черевно-анальної резекції, інфаркт міокарда та атонія сечового міхура. У групі I спостерігали некроз низведеної кишки у 5,3 %, один випадок злукової післяопераційної непрохідності та нижньочасткової госпітальної пневмонії. У цілому статистично вірогідної різниці у показниках післяопераційних ускладнень між двома групами не відмічено ($p > 0,05$). Післяопераційної летальності не було. Отримані нами результати узгоджуються з даними інших дослідників, які вказують на відсутність підвищеного ризику виникнення періопераційних ускладнень після НПТ [9].

Привертає увагу те, що у 3,9 % випадків повну регресію пухлини після НПТ було підтверджено морфологічно.

Зменшення кількості хворих, яким після операції морфологічно не діагностовано метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів після НПТ, є свідченням ефекту зниження ступеня пухлини «downstaging» при дрібнофракційній променевої терапії. Так, з 25,7 % хворих, у яких відмічалось збільшення лімфатичних вузлів до НПТ, тільки у 15,9 % морфологічно підтверджено метастатичне ураження.

Тривалість спостереження за хворими I та II груп склала $40,9 \pm 18,8$ (7–75) та $39,9 \pm 18,4$ (5–71) міс.,

відповідно ($p = 0,809$). Локальний рецидив виявлено у 11,3 % хворих I групи у середньому через $22,3 \pm 13,7$ міс. (3–52), у групі II — у 5,9 % хворих у середньому через $15,4 \pm 6,8$ (4–25) міс. ($p > 0,05$). Усі рецидиви виникли у хворих з факторами ризику (параметр T3N + G3).

При аналізі віддалених результатів встановлено, що 5-річна загальна виживаність у групі II склала 79,8 %, у групі I — 70,6 % ($p = 0,045$) (рис. 1).

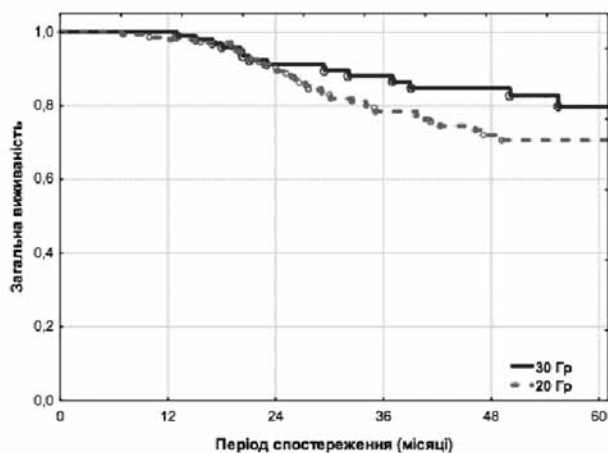


Рис. 1. Загальна виживаність хворих на РПК у групах залежно від методики променевої терапії ($p = 0,045$)

Така ж тенденція відмічається при дослідженні хворих на II стадію ($p = 0,026$). Підвищення 5-річної загальної виживаності у групі II є очевидним слідством часткової або повної регресії пухлини за результатами НПТ. Так, 5-річна загальна виживаність хворих, які мали повну або часткову регресію, становить 88,6 %, виживаність хворих зі стабілізацією у тій самій групі — 76,9 % ($p = 0,038$) (рис. 2).

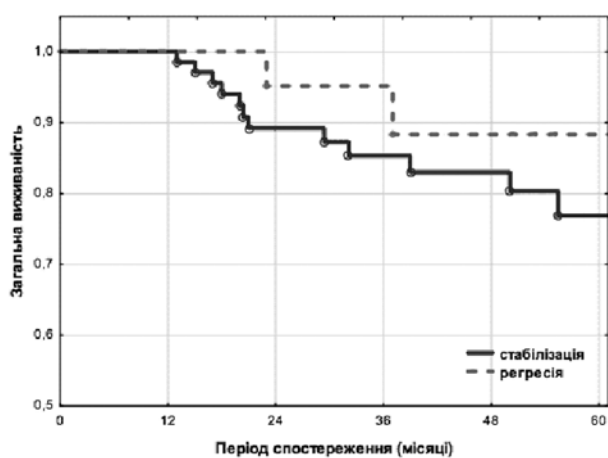


Рис. 2. Загальна виживаність хворих на РПК з урахуванням відповіді на неoad'ювантну променево-хірургічну терапію ($p = 0,038$)

Достовірної різниці щодо виживаності між хворими груп I та II, які не мали позитивної відповіді на НПТ, не отримано ($p = 0,190$). Серед хворих на III стадію захворювання не відмічено достовірної різниці 5-річної загальної виживаності між групами I і II (50,1 та 52,1 %) ($p = 0,378$); 5-річна безрецидивна виживаність достовірно не відрізнялась між групами: 65,3 та

69,4 %, відповідно ($p = 0,234$), проте мала тенденцію до підвищення у групі II (рис. 3). Спостерігається незначне підвищення 5-річної виживаності залежно від виду оперативного втручання: СЗО — 75,4 %, екстирпації прямої кишки — 71,3 %, але без достовірної значущості ($p = 0,162$).

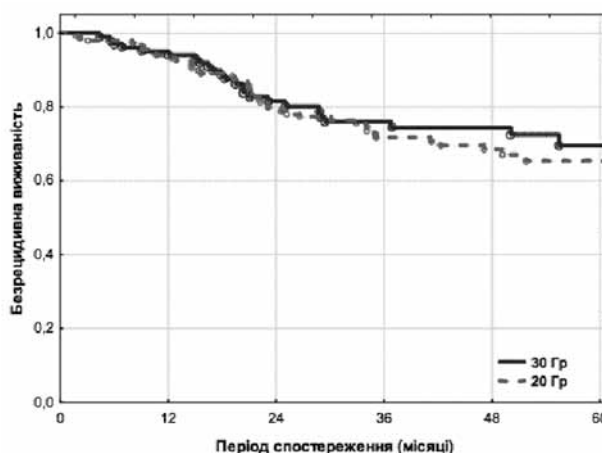


Рис. 3. Безрецидивна виживаність хворих на РПК у групах залежно від методики променевої терапії ($p = 0,234$)

У разі локалізації пухлини у середньо- та нижньоампулярному відділі прямої кишки (T3–T4N+) НПТ широко використовується як стандарт лікування, що дає можливість зменшити розміри пухлини та підвищити резектабельність, знизити ризик виникнення локального рецидиву [2–6,10,15,16].

Оцінка результатів лікування хворих на неметастатичний РПК [10] показала перевагу комбінованого лікування лише перед хірургічним — частота локальних рецидивів 4,6 % проти 11 %. До того ж безрецидивний період у групі комбінованого лікування склав 2,6 року порівняно з 1,5 року у групі тільки хірургічного лікування. Основними факторами ризику розвитку рецидиву визнані низька локалізація пухлини і висока стадія захворювання та R1 резекція. Варто відзначити, що незважаючи на наявність пухлинних клітин по циркулярному краю резекції, місцеві рецидиви склали 17,2 %. Напевно, R1 резекція є не єдиним механізмом виникнення рецидиву РПК.

Дистальний край резекції < 2 см був, вірогідно, пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку рецидиву, але переважно у групі хворих з ураженням лімфатичних вузлів мезоректальної клітковини — 19 % при N0 порівняно з 94,3 % при N+ у групі хірургічного лікування і 11,8 % при N0 порівняно з 35,8 % при N+ у групі НПТ. Загальний ризик виникнення рецидиву у групі хворих, які отримували комбіноване лікування, був досить низьким за винятком випадків, коли дистальний край резекції становив < 5 мм [10].

Результати проведеного нами дослідження також свідчать про переваги застосування тривалого курсу НПТ — підвищення рівня показників загальної виживаності на 10 %.

Результати ретроспективного дослідження Національного інституту раку США [4] стосовно 5-річної виживаності хворих, залежно від відповіді на НПТ,

показали підвищення виживаності ($p < 0,001$) при частковій або повній регресії пухлини та досягнення її до 94 % рівня. Такі дані збігаються з результатами виживаності в групі I серед хворих з I стадією захворювання (97 %) [4].

За даними проведеного нами дослідження, позитивний ефект НПТ (часткова або повна регресія пухлини) у II групі хворих на РПК сприяв підвищенню загальної виживаності на 12 % порівняно з хворими тієї самої групи, у яких не виявлена регресія пухлини.

Незважаючи на численні дослідження, присвячені ефективності лікування РПК різними методиками, результатів рандомізованих досліджень, у яких основною метою було вивчення впливу НПТ на збільшення кількості СЗО у хворих на дистальний РПК, досі недостатньо. Отже, питання про вплив НПТ на частоту СЗО залишається поки що без відповіді [5].

У спеціалізованих центрах частка СЗО досягає 89 % у хворих на дистальний РПК [11]. Аналіз результатів хірургічного лікування пацієнтів, які перенесли СЗО з різною довжиною дистальної межі резекції, підтвердив, що локальний рецидив та виживаність достовірно не відрізняються у хворих з довжиною до межі резекції ≤ 2 см, 2,0–2,9 см чи ≥ 3 см [12]. Сучасні дані підтверджують факт, що відстань пухлини від зубчастої лінії та рівень досвіду хірурга — фактори, які безпосередньо впливають на частоту черевно-промежної екстирпації прямої кишки [13]. Heald R. у своїх дослідженнях продемонстрував найвищий рівень СЗО 89,6 % (465/519), якого прагнуть досягти у високоспеціалізованих установах, що займаються хірургією РПК. У його роботі тільки 9 % пацієнтів отримували НПТ, оскільки пацієнти з місцеворозповсюдженими чи нерезектабельними пухлинами не були включені в дослідження [14].

Результати проведеного нами мультиваріантного аналізу свідчать про ефективність обраного режиму НПТ 30 Гр (2 Гр \times 15), що є незалежним фактором для виконання СЗО (табл. 2).

Метою НПТ є не тільки збільшення резектабельності пухлини та кількості виконаних СЗО, а й поліпшення якості життя хворих. Незважаючи на певні позитивні результати лікування із застосуванням НПТ, остання разом із хірургічним втручанням може впливати на сексуальну та аноректальну функцію, що призводить до погіршення якості життя пацієнтів. Функція анального сфінктера безпосередньо залежить від дози опромінення. Судинна токсичність, прямий вплив опромінення на анальний сфінктер з формуванням сполучнотканинних елементів та пошкодження нервових структур — усе це призводить до зниження

анального тиску у спокої, фіброзування стінки прямої кишки та інгібування проведення нервових імпульсів, і, як наслідок, формування органічної та регуляторної складової анальної інконтиненції та сексуальної дисфункції [15]. У голландському дослідженні оцінювали віддалені побічні ефекти НПТ на якість життя хворих після комбінованого лікування. Результати засвідчили, що анальна інконтиненція в опромінених пацієнтів значно вища, ніж у неопромінених (62 проти 35 % відповідно, $p < 0,001$). Це погіршує трудову та соціальну реабілітацію хворих після комбінованого лікування порівняно з пацієнтами, які отримали лише хірургічне лікування. Результати досліджень Stockholm I та II також підтвердили достовірну відмінність нетримання випорожнень та сечі в опромінених хворих [16].

Вплив НПТ на якість життя хворих залишається предметом постійних дискусій, отже вдосконалення комбінованого методу лікування хворих на дистальний РПК є доцільним і перспективним напрямом досліджень та потребує зваженого підходу між дотриманням онкологічних принципів та адекватних функціональних результатів.

ВИСНОВКИ

1. В умовах мультицентрового рандомізованого дослідження доведено, що комбіноване лікування хворих на РПК нижньоампулярного відділу II–III стадій із застосуванням НПТ дрібними фракціями є ефективним методом, що дає можливість знизити частоту локальних рецидивів в 2 рази (11,3 % і 5,9 % відповідно) та підвищити показники 5-річної безрецидивної виживаності на 9 % ($p > 0,05$) порівняно з великофракційним опроміненням.

2. У 30 % хворих об'єктивний ефект лікування після тривалої НПТ наставав у вигляді часткової або повної регресії пухлини, що сприяло підвищенню ефективності лікування: 5-річна загальна виживаність хворих на РПК, які мали повну або часткову регресію, склала 88,6 %, стабілізацію — 76,9 % ($p = 0,038$).

3. Доведено, що застосування НПТ у режимі 30 Гр (2 Гр \times 15) дозволило підвищити в 2 рази кількість СЗО ($p < 0,005$) і покращити якість життя хворих. Мультиваріантний аналіз показав, що застосування НПТ у режимі 30 Гр (2 Гр \times 15) є незалежним прогностичним фактором для виконання СЗО ($p = 0,0002$).

Перспективи подальших досліджень полягають в оцінці можливої ролі хіміотерапії в передопераційному періоді та порівняльному аналізі функціональних результатів комбінованого лікування та якості життя хворих при застосуванні різних схем НПТ у хворих на нижньоампулярний РПК.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Рак в Україні, 2012–2013*. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюл. Нац. канцер-реєстру України. — Київ, 2014. — Вип. 15. — 124 с.
2. *Glimelius B. Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up* // B. Glimelius, L. Pahlman, A. Cervantes // *Ann. Oncol.* — 2010. — Vol. 21, suppl 5. — P. 82–86.
3. *EURECCA colorectal: Multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum* // Van de Velde C., Boelens P., Borrás G. et al. // *Eur. J. Cancer.* — 2013. — 4 Nov.

4. *Improvement of survival with response to neoadjuvant radiation therapy for rectal cancer* / E. T. Castaldo, A. A. Parikh, C. W. Pinson et al. // Arch Surg. — 2009. — Vol. 144, suppl 2. — P. 129–134.
5. *How does preoperative radiotherapy affect the rate of sphincter-sparing surgery in rectal cancer?* / B. Baker, H., Salameh, M. Al-Salman et al. // Surgical Oncology. — 2012. — Vol. 21. — P. 103–109.
6. *Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish rectal cancer trial* // N. Engl. J. Med. — 1997. — Vol. 336, suppl 14. — P. 980–987.
7. *Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature* / L. Budäus, M. Bolla, A. Bossi et al. // European Urology. — 2012. — Vol. 61, suppl 1. — P. 112–127.
8. *New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)* / E. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts et al. // Eur. Jour. of Can. — 2009. — Vol. 45. — P. 228–247.
9. *Neoadjuvant treatment does not influence perioperative outcome in rectal cancer surgery* / A. Ulrich, J. Weitz, M. Slodczyk et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2009. — Vol. 20. — P. 1230–1238.
10. *Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial* / M. Kusters, C. Marijnen, Van de Velde C. et al. // Eur. J. Surg. Oncol. — 2010. — Vol. 36, suppl 5. — P. 470–476.
11. *Factors associated with sphincter-preserving surgery for rectal cancer at national comprehensive cancer network centers* / L. K. Temple, D. Romanus, J. Niland et al. // Ann. Surg. — 2009. — Vol. 250, suppl 2. — P. 260–267.
12. *Sphincter-saving resection for all rectal carcinomas: the end of the 2-cm distal rule* / E. Rullier, C. Laurent, F. Bretagnol et al. // Ibid. — 2005. — Vol. 241, suppl 3. — P. 465–469.
13. *The surgeon as a prognostic factor in the surgical treatment of rectal cancer* / A. Di Cataldo, B. Scilletta, R. Latino et al. // Surg. Oncol. — 2007. — Vol. 16, suppl 1. — P. 53–56.
14. *Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997* / R. J. Heald, B. J. Moran, R. D. Ryall et al. // Arch. Surg. — 1998. — Vol. 133, suppl 8. — P. 894–899.
15. *Effects of preoperative chemoradiotherapy on anal sphincter functions and quality of life in rectal cancer patients* / A. E. Canda, C. Terzi, I. B. Gorken et al. // Int. J. Colorectal Dis. — 2010. — Vol. 25, suppl 2. — P. 197–204.
16. *Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patient — a Dutch colorectal cancer group study* / K. C. Peeters, C. J. Van de Velde, J. W. Leer et al. // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 23, suppl 25. — P. 6199–6206.

Стаття надійшла до редакції 31.07.2014.

И. Б. ЩЕПОТИН¹, Е. А. КОЛЕСНИК¹, В. С. ИВАНКОВА¹, О. Ю. СТОЛЯРОВА¹, А. П. БЕЗНОСЕНКО¹,
Д. Э. МАХМУДОВ¹, О. В. ВЫСОЦКИЙ², И. П. КАРАЧ², Д. М. ПИШАК², И. П. ЕРКО³, С. Б. БАЛАБУШКО³

¹Национальный институт рака МОЗ Украины, Киев

²Николаевский областной онкологический диспансер

³Черниговский областной онкологический диспансер

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ НИЖНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛА ПРЯМОЙ КИШКИ II–III СТАДИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ДРОБНОФРАКЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Цель работы. Изучить эффективность комбинированного лечения больных раком нижнеампулярного отдела прямой кишки II–III стадий с применением неоадъювантной мелко- или крупнофракционной лучевой терапии (НЛТ).

Материалы и методы. Проведено проспективное мультицентровое рандомизированное исследование в Национальном институте рака, Николаевском и Черниговском онкологических диспансерах 251 больного раком прямой кишки (РПК) нижнеампулярного отдела. В I группе больных (n = 150) НЛТ выполнена крупными фракциями разовой дозой 4–5 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 20–15 Гр с хирургическим вмешательством через 24–48 часов, во II группе (n = 101) НЛТ проводилась на протяжении 15 дней, разовой дозой 2 Гр до СОД 30 Гр с последующим хирургическим вмешательством не раньше чем через 3 недели. Изучалось изменение размеров опухоли по критериям RECIST после НЛТ, возможность увеличения количества сфинктеросохраняющих операций (ССО) после НЛТ, уровень периоперационных осложнений, отдаленные результаты лечения.

Результаты. У 30 (29,7 %) больных II группы определялась частичная или полная регрессия опухоли после НЛТ СОД 30 Гр. Количество ССО во II группе составило 80,2 %, в I группе — 60,1 % (p < 0,005). Уровень послеоперационных осложнений не отличался в двух группах (I группа — 5,3 %, II группа — 4,9 %) (p > 0,05). 5-летняя общая выживаемость в группе II составила 79,8 %, в I группе — 70,6 % (p = 0,045). Локальный рецидив развился у 17 (11,3 %) больных I группы и у 6 (5,9 %) больных II группы. 5-летняя общая выживаемость больных, у которых определялась полная или частичная регрессия, составила 88,6 %, выживаемость больных со стабилизацией в той же группе — 76,9 % (p = 0,038).

Выводы. НЛТ мелкими фракциями способствует стабилизации и регрессии опухоли, что улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения. Предложенная методика дает возможность достоверно увеличить количество ССО и тем самым улучшить качество жизни больных.

Ключевые слова: рак прямой кишки, лучевая терапия, сфинктеросохраняющие операции.

I. B. SHCHEPOTIN¹, O. O. KOLESNIK¹, V. S. IVANKOVA¹, O. Y. STOLYAROVA¹, A. P. BEZNOSENKO¹,
D. E. MAHMUDOV¹, O. V. VYSOTSKIY², I. P. KARACH², D. M. PISHAK², I. P. YERKO³, S. B. BALABUSHKO³

¹National cancer institute, Ministry of Health of Ukraine, Kiev

²Nikolaev regional oncological hospital

³Chernigov regional oncological hospital

COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH STAGE II–III RECTAL LOWER AMPULLA CANCER USING OF NEOADJUVANT LONG-COURSE RADIATION THERAPY

Aim. To evaluate the effectiveness of combined treatment of stage II–III rectal lower ampulla cancer based on short- or long-course neoadjuvant radiotherapy (NRT).

Materials and methods. A prospective multicenter randomized trial in National cancer institute, Nikolaev regional oncological hospital and Chernigov regional oncological hospital had been carried out. Two hundred and fifty one patients with low rectal cancer were included. In group I (n=150) NRT was delivered with a dose of 4–5Gy up to total dose of 15–20Gy, followed by surgery in 24–48 hours. In group II (n=101) patients received NRT in 15 days with a dose of 2Gy up to 30Gy total, followed by surgery not earlier then 3 weeks. Tumor response RECIST rate, possibility of sphincter-saving operations (SSO) after NRT, perioperative complications and long-term outcomes were assessed.

Results. In 30 (29,7 %) patients of group II partial or complete response was observed. The rate of SSO in group II was 80,2 %, in group I — 60,1 % ($p < 0,005$). Postoperative complications rates appeared similar in both groups (group I — 5,3 %, group II — 4,9 %) ($p > 0,05$). Local recurrence was detected in 17 (11,3 %) of group I patients and in 6 (5,9 %) of group II. Overall 5-year survival of patients with complete and partial response was 88,6 %, patients with stable disease — 76,9 % ($p = 0,038$).

Conclusions. Long-course NRT demonstrates a positive impact on tumor regression, improving short- and long-term treatment outcomes. The offered method provides an opportunity to increase the rate of SSO, and in that manner, to improve patient's quality of life.

Keywords: Rectal cancer, radiation therapy, sphincter-saving operations.

Контактна інформація:

Безносенко Андрій Петрович
аспірант Національного інституту раку
вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, 03022, Україна
E-mail: beznosenko82@gmail.com