

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 616.351-006.6-059-089.163:616.28:615.849.1

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

С.Г. Афанасьев, Ж.А. Старцева, А.С. Тарасова, А.В. Усова, Е.Н. Самцов

*ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск
634028, г. Томск, ул. Савиных, 12/1, e-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru*

Проведена оценка непосредственной эффективности предоперационной лучевой терапии (ЛТ) рака прямой кишки II–III стадии с радиосенсибилизацией капецитабином в суточной дозе 1650 мг/м² в дни облучения. Комбинированное лечение получили 32 больных, из них 22 пациентам проведена дистанционная ЛТ расщепленным курсом в дозе 60 Гр, 10 – сочетанное (дистанционное + внутритополевое) облучение, СОД 56 Гр по изозффекту. Пациенты РПК II–III стадии (n=33), которым была выполнена радикальная операция в монорежиме, составили контрольную группу. При пролонгированной химиолучевой терапии частота полных регрессий первичной опухоли составила 21,8 %. Радикальные сфинктерсохраняющие вмешательства выполнены 84,0 % оперированных больных, в контрольной группе – 75,8 %. Разработанный метод отличается удовлетворительной переносимостью и не ухудшает течение хирургического этапа комбинированного лечения. Сравнительный анализ отдаленных результатов показал значимое снижение числа местных рецидивов, а также повышение показателей двухлетней безрецидивной и общей выживаемости в группе больных раком прямой кишки III стадии, получивших комбинированное лечение с пролонгированным расщепленным курсом лучевой терапии, по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: рак прямой кишки, предоперационная лучевая терапия, радиосенсибилизация, комбинированное лечение.

RESULTS OF COMBINED MODALITY TREATMENT INCLUDING PREOPERATIVE PROLONGED CHEMORADIOTHERAPY FOR RECTAL CANCER

*S.G. Afanasyev, Zh.A. Startseva, A.S. Tarasova, A.V. Usova, E.N. Samtsov
Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences
12/1 Savinykh Street, Russia, 634028-Tomsk,
e-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru*

Assessment of tumor response to preoperative radiation therapy with radiosensitization with a daily dose of 1650 mg/m² capecitabine for stage II–III rectal cancer was carried out. Thirty two patients received combined modality treatment, of them, 22 patients underwent 60 Gy external beam radiation therapy and 10 underwent external beam radiation combined with intracavitary radiation at a total dose of 56 Gy. The control group comprised 33 patients with stage II–III rectal cancer who underwent radical surgery alone. Complete response rate was 21,8 % in patients who received prolonged chemoradiotherapy. Radical sphincter-preserving surgery was performed in 84,0 % of patients who received combined modality treatment and in 75,8 % of the control group patients. The comparative analysis of long-term results showed a significant reduction in the incidence of local recurrence and the increase in the 2-year relapse-free and overall survival rates in patients with stage III rectal cancer who received combined modality treatment including prolonged split radiation therapy as compared to the control group.

Key words: rectal cancer, preoperative radiation therapy, radiosensitization, combined modality treatment.

Проблема лечения рака прямой кишки (РПК) в последние десятилетия находится в центре внимания. Основной причиной этого является неуклонный мировой рост заболеваемости РПК, сопровождающийся высоким уровнем смертности [6, 10, 13, 14, 23]. Аналогичная ситуация наблюдается и в Российской Федерации, заболеваемость РПК за 10 лет возросла практически в 1,5 раза с

60,4 на 100 тыс. населения в 2001 г. до 87,9 на 100 тыс. населения в 2011 г. Уровень летальности за этот период имеет тенденцию к снижению, хотя остается достаточно значительным – 35,1 и 27,7 на 100 тыс. населения соответственно [1, 12].

В современных условиях основной целью лечения больных РПК является полное выздоровление с сохранением функции управляемой

дефекации, что требует применения мультидисциплинарного подхода. С этих позиций особую трудность представляет лечение больных с опухолевым поражением нижеампулярного отдела прямой кишки, на долю которого приходится до 44,7 % всех случаев РПК [5, 7, 8, 22]. При данной локализации опухолевого процесса долгое время операцией выбора являлась брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. В последние годы этот метод хирургического лечения лишился статуса «золотого стандарта», уступив место сфинктерсохраняющим технологиям. Расширению показаний к выполнению органосохраняющих операций при «низких» опухолях прямой кишки способствовала разработка комбинированных методов лечения с использованием неоадьювантных режимов лучевой и лекарственной терапии [2, 4, 18, 19]. Чаще всего предпочтение отдается предоперационной лучевой терапии (ЛТ), место которой в комбинированном лечении РПК достаточно четко определено. Одним из наиболее важных эффектов предоперационного облучения является способность девитализировать клетки опухоли и тем самым снизить вероятность диссеминации жизнеспособных клеток во время операции. Считается, что до операции клетки опухоли более оксигенированы и, значит, более чувствительны к воздействию ионизирующего излучения, чем после операции [9, 15].

До конца не решенным остаётся вопрос о выборе способа фракционирования и суммарной дозы предоперационного облучения. В литературе достаточно острой остается полемика между сторонниками «коротких» и «длинных» курсов неоадьювантной лучевой терапии при РПК. Авторы, отстаивающие первую точку зрения, приводят данные о том, что использование короткого курса ЛТ с суммарной дозой 25 Гр приводит не только к снижению частоты местных рецидивов, но и к улучшению 5-летней выживаемости [20, 21]. Вместе с тем несомненным преимуществом пролонгированной предоперационной лучевой терапии является уменьшение размеров первичной опухоли, что расширяет показания к выполнению сфинктерсохраняющих операций. Подобный эффект при коротких курсах ЛТ с оперативным вмешательством в ранние сроки после завершения облучения не успевает реализоваться [9, 11, 16, 17]. С целью максимального уменьшения размеров опухоли применяют пролонгированный курс

лучевой/химиолучевой терапии суммарной дозой не менее 40 Гр с отсроченным хирургическим вмешательством. Данная методика позволяет добиться уменьшения размеров опухоли, что повышает резектабельность и создает более благоприятные условия для сохранения сфинктерного аппарата прямой кишки [16, 20, 21].

Для усиления эффекта облучения и улучшения непосредственных результатов неоадьювантной лучевой терапии по поводу РПК используются радиомодификаторы [3, 4, 17]. Однако общепризнанных рекомендаций по выбору вида модификатора нет, в последнее время активно изучаются радиосенсибилизирующие свойства различных цитостатиков, в частности капецитабина. Его преимуществами являются низкая и хорошо контролируемая токсичность, а также возможность применения в амбулаторных условиях [2, 9, 16, 20].

Целью исследования является оценка эффективности комбинированного лечения РПК II–III стадии заболевания с использованием пролонгированного расщепленного курса предоперационной лучевой терапии в условиях радиосенсибилизации капецитабином.

Материал и методы

В исследуемую группу включено 65 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом: рак прямой кишки II–III стадии ($T_{2-4}N_{0-1}M_0$), которые были разделены на 2 группы:

- I (основная) группа: 32 пациента, которые получали пролонгированную лучевую терапию с последующим радикальным вмешательством;
- II (контрольная) группа: 33 пациента, которым выполнена радикальная операция.

Среди них было 50 (76,9 %) мужчин и 15 (23,1 %) женщин. Во всех случаях морфологический вариант заболевания – аденокарцинома с различной степенью дифференцировки. Медиана возраста больных составила 58 лет (интервал – 56–63 года). До начала лечения в основной группе расстояние от нижнего полюса опухоли до Z-линии прямой кишки в среднем составляло 2 см (интервал – 2–4,5 см), в контрольной группе – 4 см (2,75–7 см), протяженность процесса – 5 см (4–6,5 см) и 5 (3–6 см) см. В обеих группах в большинстве случаев диагностировано поражение нижеампулярного отдела прямой кишки – у 13 (40,6 %) и 16 (48,5 %) больных соответственно (табл. 1). По данным комплексного предоперационного обследования

вовлеченность мышечных структур анального сфинктера определялась у 4 пациентов (12,5 %) в основной и у 1 (3,0 %) пациента в контрольной группе.

В основной группе при стадировании заболевания до начала лечения по системе TNM для определения показателя Т использовались данные МРТ малого таза и эндоскопической ультрасонографии (ЭУС) прямой кишки, критерий N уточнялся на основании данных гистологического исследования операционного материала. В итоге распределение по стадиям: II стадия в I группе – 11 (34,4 %), во II группе – 20 (60,6 %) больных; III стадия – 21 (65,6 %) и 13 (39,4 %) соответственно (табл. 1).

В основной группе на первом этапе комбинированного лечения пациентам проводилась дистанционная гамма-терапия в стандартном режиме фракционирования дозы: разовая доза (РОД) 2,0 Гр, кратность 5 раз в нед, на фоне

радиосенсибилизации капецитабином в дозе 825 мг/м² два раза в сут в дни проведения лучевой терапии до суммарной дозы (СОД) 40,0 Гр. Дозиметрическое планирование осуществлялось с использованием спиральной компьютерной томографии (СКТ) в системе дозиметрического планирования Хю. Лучевую терапию проводили на гамма-терапевтическом аппарате Theratron Equinox методом четырехпольного статического облучения. Клинический объем мишени включал первичную опухоль, а также регионарные лимфатические узлы первого порядка. После планового перерыва (14 дней) осуществлялась оценка эффекта лечения, по результатам которой определялась дальнейшая тактика. При частичной регрессии первичной опухоли продолжалась неоадьювантная терапия до радикальной дозы. На данном этапе все больные были разделены на группу пациентов, продолжающих облучение дистанционным спосо-

Таблица 1

Характеристика пациентов в сравниваемых группах

Показатель		Группа I (n=32)	Группа II (n=33)
Стадия процесса	II	11 (34,4 %)*	20 (60,6 %)
	III	21 (65,6 %)*	13 (39,4 %)
pT	1	1 (3,1 %)	-
	2	1 (3,1 %)	1 (3,0 %)
	3	29 (90,6 %)	32 (97 %)
	4	1 (3,1 %)	-
pN	0	11 (34,4 %)*	20 (60,6 %)
	1	14 (43,8 %)	11 (33,3 %)
	2	7 (21,8 %)	2 (6,1 %)
Степень дифференцировки	Высокая	3 (9,4 %)	4 (12,4 %)
	Умеренная	23 (71,8 %)	23 (69,7 %)
	Низкая	6 (18,8 %)	6 (18,2 %)
Расстояние от Z-линии, см	0-3	22 (68,7 %)	13 (39,4 %)
	4-5	2 (6,3 %)	5 (15,2 %)
	Больше 5	8 (25,0 %)	15 (45,4 %)
Протяженность процесса, см	до 5	20 (62,5 %)	22 (66,7 %)
	6-10	11 (34,4 %)	10 (30,3 %)
	Более 10	1 (3,1 %)	1 (3,0 %)
Локализация опухоли	Нижнеампулярный отдел	13 (40,6 %)	16 (48,5 %)
	Среднеампулярный отдел	4 (12,5 %)	9 (27,3 %)
	Нижне- + среднеампулярный отделы	10 (31,3 %)	5 (15,2 %)
	Верхне- + среднеампулярный отделы	5 (15,6 %)	3 (9,0 %)

Примечание: * – различия в сравниваемых группах статистически значимы (p=0,045)

бом, и на группу, где применялся внутриводостной способ облучения.

Расщепленный курс сочетанной гамма-терапии с использованием внутриводостной лучевой терапии (ВП ЛТ) получили 10 (31,3 %) пациентов с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки. Данная методика облучения осуществлялась на гамма-терапевтическом аппарате MultiSource HDR в режиме: ПОД 3,0 Гр, кратность – 2 раза в нед до СОД 15,0 Гр. Дозиметрическое планирование осуществлялось с помощью системы HDR на основании данных СКТ. Источник ионизирующего излучения в установленном регистре аппликаторе последовательно перемещался по катетеру с шагом 5 или 10 мм. Максимальное число активных позиций в аппликаторе составляло 15, что позволяло широко варьировать размеры облучаемой мишени при проведении дальнейшего дозиметрического планирования с оптимизацией дозного распределения в условиях фракционированного облучения. Необходимую топометрическую информацию получали с помощью СКТ, что обеспечивало отчетливую визуализацию всего объема опухолевого поражения стенки кишки, распространения опухолевой инфильтрации на соседние органы и особенностей топографического расположения соседних органов (мочевой пузырь, матка, яичники, предстательная железа). В дни облучения пациенты получали капецитабин в дозе 825 мг/м² два раза в сут.

При локализации опухоли в средне- и вышеампулярном отделе прямой кишки, а также при невозможности установить аппликатор в просвет прямой кишки либо при отказе больного от внутриводостного облучения дистанционная гамма-терапия была продолжена в стандартном режиме до СОД 60,0 Гр на фоне приема капецитабина в дозе 825 мг/м² два раза в сут в дни облучения. По данной методике лечение получили 22 (68,7 %) пациента.

Оценка эффективности проводимого лечения проводилась в соответствии с рекомендациями ВОЗ (эндоскопическое исследование, СКТ, МРТ и ЭУС прямой кишки) через 6 нед после облучения. Лучевые реакции оценивались по шкале RTOG/EORTC (1995). При полной морфологически верифицированной регрессии первичной опухоли больные без проведения хирургического вмешательства находились под динамическим наблюдением.

При частичной регрессии или стабилизации первичной опухоли операция осуществлялась через 6–8 нед после окончания химиолучевой терапии. Оперативный этап лечения в обеих группах осуществлялся с применением техники тотальной мезоректумэктомии (ТМЕ), выполнением принципиальной аорто-подвздошной лимфодиссекции, при формировании низких брюшно-анальных ручных либо аппаратных анастомозов, операция завершалась наложением превентивной колостомы.

Полученные данные обрабатывались с использованием стандартных пакетов программ статистического анализа Statistica 7.0.

Результаты и обсуждение

В период проведения химиолучевой терапии (ХЛТ) все пациенты удовлетворительно переносили назначенный курс, во всех случаях ХЛТ завершена в запланированном объеме. Частота и характер лучевых реакций в основной группе зависели от методики облучения. В подгруппе пациентов, получивших только дистанционную лучевую терапию ДЛТ, встречались лучевые реакции со стороны мочевого пузыря (МПБ), в 3 (9,4 %) случаях отмечались явления лучевого цистита. Следует отметить, что у этих пациентов в анамнезе имелись урологические заболевания. Лучевые ректиты (реакции со стороны дистальных отделов ЖКТ) наблюдались только в подгруппе больных, получавших ВП ЛТ, они возникли в 6 (18,8 %) наблюдениях: лучевой ректит легкой степени (по шкале RTOG/EORTC I степень выраженности) – в 4 (12,5 %), средней степени выраженности (II степень по шкале RTOG/EORTC) – в 2 (6,25 %) случаях. Все острые лучевые реакции были обратимыми, корректировались стандартной терапией сопровождения и не служили поводом для отказа от дальнейшего лечения.

При анализе динамики показателей распространенности опухолевого процесса установлено, что основные изменения в регрессии первичной опухоли на фоне проведения ХЛТ происходили по достижении СОД 40 Гр. Получены статистически значимые различия по таким показателям, как медиана протяженности опухолевого процесса и расстояния дистального края опухоли от Z-линии прямой кишки (табл. 2). К моменту окончания курса неoadьювантного лечения признаки распространения опухоли на анальный сфинктер сохранялись только у 1 пациента, до начала лечения поражение

мышечного жома имело место у 4 больных. Учитывая исходную локализацию и/или распространенность первичной опухоли у больных основной группы до начала комбинированного лечения, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки (БПЭПК) была показана более чем 20 пациентам. Однако в ходе проведения неоадьювантной ХЛТ распространенность первичной опухоли значительно менялась, создавая условия для выполнения сфинктерсохраняющих операций (табл. 2).

При окончательной оценке результатов химиолучевой терапии на основе проведения расщепленного курса лучевой с использованием внутритростной гамма-терапии, выполненной через 6 нед после завершения облучения, у 7 (21,8 %) из 32 пациентов зарегистрирована полная, морфологически подтвержденная регрессия опухоли, этим больным хирургический этап не выполнялся. При динамическом наблюдении в течение 6–24 мес признаков продолженного роста опухоли отмечено не было. У остальных 25 (78,2 %) пациентов основной подгруппы зафиксирован эффект в виде частичной регрессии первичной опухоли более 50 %, что потребовало хирургического этапа лечения.

Сравнительная оценка непосредственных (послеоперационных) результатов лечения проведена у 25 пациентов основной группы, которым выполнен хирургический этап лечения. Сравнительная характеристика больных основной и контрольной групп, перенесших оперативное вмешательство, представлена в табл. 3. Данные группы сопоставимы по полу и возрасту ($p > 0,005$), а также по основным показателям распространения первичной опухоли. При этом следует отметить, что пациентов с более благоприятным прогнозом оказалось больше в контрольной группе: II стадия установлена у 20 (60,6 %) больных против 5

(20 %) в основной группе ($p = 0,005$). Также в группе контроля значительно больше пациентов с интактными региональными лимфоузлами ($p = 0,015$).

При сравнении объемов оперативного вмешательства у больных в I (основной) группе в 1,5 раза реже выполнялась брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки (БПЭПК) по сравнению с контрольной группой – в 4 (16,0 %) и 8 (24,2 %) случаях соответственно. Из-за небольшого количества наблюдений различия оказались статистически не значимы ($p = 0,66$). Тем не менее нельзя игнорировать тот факт, что в основной группе до начала комбинированного лечения большое число больных имели показания к выполнению БПЭПК с учетом исходного уровня медианы расстояния от Z-линии, равного 2 см против 4 см в группе контроля (табл. 2). В процессе пролонгированного курса ХЛТ этот показатель увеличился до 3,5 см, что обеспечило условия для выполнения большего числа сфинктерсохраняющих вмешательств без ущерба для радикальности. В итоге радикальные операции с сохранением запирающего аппарата прямой кишки выполнены у 84,0 % пациентов в основной и у 75,4 % больных в контрольной группе (табл. 3).

Полностью избежать выполнения БПЭПК при комбинированном лечении не удалось. Однако во всех этих случаях ($n = 4$) до начала ХЛТ у больных имелась обширная опухоль с поражением опухолью ниже- и среднеампулярного отдела прямой кишки, из них у 2 пациентов до начала терапии опухоль распространялась на анальный сфинктер.

В 3 (12 %) случаях объем оперативного вмешательства ограничен трансанальным иссечением остаточной опухоли, объем которой не превышал 1 см и при плановой гистологической проводке операционного материала определялись единичные нежизнеспособные опухолевые клетки в пределах

Таблица 2

Динамика показателей распространенности опухолевого поражения прямой кишки на этапах комбинированного лечения

Показатель	I (основная) группа			II (контрольная) группа
	До ХЛТ	40 Гр	60 Гр	
Медиана расстояния от Z-линии, см	2 (0–4,5)*	3,5 (1,75–5,25)**	3,5 (1,75–5,25)**	4 (2,75–7)
Медиана протяженности процесса, см	5 (4–6,5)	3 (2–4,5)**	3 (0–4,25)**	5 (3–6)
Поражение анального сфинктера	4 (12,5 %)	2 (6,25 %)	1 (3,12 %)	1 (3,0 %)

Примечание: * – различия статистически значимые по сравнению с показателями в контрольной группе ($p = 0,029$); ** – различия статистически значимые по сравнению с показателями до начала предоперационной химиолучевой терапии ($p < 0,001$).

слизистой оболочки прямой кишки. Данный объем операции нельзя считать радикальным при условии, что не выполнялся стандарт минимальной лимфодиссекции в объеме ТМЕ. Однако случаев рецидива заболевания у этих пациентов в отдаленные сроки не наблюдалось.

В процессе выполнения оперативного этапа лечения каких-либо особенностей в сравниваемых группах не отмечено, интраоперационных осложнений, связанных с проведением предоперационной ХЛТ, не наблюдалось. Летальных исходов в обеих группах не было. При анализе особенностей послеоперационного периода выявлено, что общее количество осложнений в сравниваемых группах практически не отличалось – 36,6 % и 33,3 % соответственно, но обращает на себя внимание изменение структуры послеоперационных осложнений в зависимости от метода лечения (табл. 4). В кон-

трольной группе значимо преобладали хирургические (гнойно-септические) послеоперационные осложнения, они возникли у 11 (33,3 %) больных против 3 (12 %) в основной группе ($p < 0,05$). Таким образом, проведение пролонгированного курса предоперационной лучевой терапии не оказало негативного влияния на течение репаративных процессов в операционной ране. Однако при комбинированном лечении возросло количество послеоперационных урологических осложнений в виде гипотонии/атонии мочевого пузыря, которая в основной группе возникала почти в 3 раза чаще – в 6 (24,0 %) случаях против 3 (9,1 %) подобных наблюдений в группе контроля (табл. 6). Безусловно, данное обстоятельство связано с проведением предоперационной лучевой терапии, в основном при дистанционном облучении – в 5 из 6 случаев, при ВП ЛТ послеоперационная гипотония мочевого

Таблица 3

Сравнительная характеристика пациентов, которым был выполнен хирургический этап лечения

Показатель		Группа I (n=25)	Группа II (n=33)
Стадия процесса	II	5 (20,0 %)*	20 (60,6 %)
	III	20 (80,0 %)*	13 (39,4 %)
pT	2	1 (4,0 %)	1 (3,0 %)
	3	23 (92,0 %)	32 (97 %)
	4	1 (4,0 %)	-
pN	0	5 (20,0 %)**	20 (60,6 %)
	1	13 (52,0 %)	11 (33,3 %)
	2	7 (28,0 %)	2 (6,1 %)
Степень дифференцировки	Высокая	-	4 (12,4 %)
	Умеренная	20 (80,0 %)	23 (69,7 %)
	Низкая	5 (20,0 %)	6 (18,2 %)
Расстояние от Z-линии, см	0-3	16 (64,0 %)	13 (39,4 %)
	4-5	2 (8,0 %)	5 (15,2 %)
	Больше 5	7 (25,0 %)	15 (45,4 %)
Протяженность процесса, см	До 5	13 (52,0 %)	22 (66,7 %)
	6-10	11 (44,0 %)	10 (30,3 %)
	Более 10	1 (4,0 %)	1 (3,0 %)
Локализация опухоли	Нижнеампулярный отдел	6 (24,0 %)	16 (48,5 %)
	Среднеампулярный отдел	4 (16,0 %)	9 (27,3 %)
	Нижне- + среднеампулярный отделы	10 (50,0 %)	5 (15,2 %)
	Верхне- + среднеампулярный отделы	5 (20,0 %)	3 (9,0 %)

Примечание: данные о размерах, протяженности поражения и локализации опухоли в основной группе оценены до начала ХЛТ; * – различия в сравниваемых группах статистически значимы ($p=0,005$); * – различия в сравниваемых группах статистически значимы ($p=0,015$).

пузыря развилась у 1 больного. Из 6 случаев только в одном наблюдении атония мочевого пузыря потребовала наложения троакарной эпицистостомы сроком на 1,5 мес. Все остальные урологические расстройства разрешены консервативно в сроки пребывания больных в стационаре.

При оценке отдаленных результатов лечения установлено, что в основной группе, несмотря на исходную большую местную и лимфогенную распространенность опухолевого процесса (табл. 1), количество местных рецидивов, зарегистрированных в первые два года после завершения лечения, значительно ниже, чем в контрольной группе, получавшей хирургическое лечение – 2 (6,2 %) против 10 (30,3 %) наблюдений соответственно ($p=0,029$). Общее количество случаев прогрессирования заболевания также достоверно ниже в I (основной) группе больных, получавших комбинированное лечение (табл. 5).

Анализ уровней 2-летней общей и безрецидивной выживаемости в сравниваемых группах проводился раздельно в зависимости от окон-

чательного стадирования опухолевого процесса после морфологического исследования операционного материала. В итоге, показатели 2-летней безрецидивной выживаемости у больных со II стадией заболевания при комбинированном лечении составили 100 %, при хирургическом лечении – 88,9 %, статистически значимых различий не получено ($p>0,005$). При III стадии 2-летняя безрецидивная выживаемость у пациентов в группе комбинированного лечения оказалась значимо выше, чем в контрольной группе – 78,9 % и 28,6 % соответственно ($p=0,046$). Аналогичные закономерности получены при анализе показателей общей 2-летней выживаемости. При II стадии заболевания они не имели статистически значимых различий ($p>0,005$) в сравниваемых группах – 100 % и 90 % соответственно. Тогда как у больных РПК III стадии, получавших предоперационную химиолучевую терапию, уровень 2-летней общей выживаемости оказался значимо выше, чем при хирургическом лечении – 95 % и 53,8 % соответственно ($p=0,006$).

Таблица 4

Частота и структура послеоперационных осложнений в сравниваемых группах

Вид осложнений	I группа (n=25)	II группа (n=33)
Хирургические осложнения:	3 (12 %)*	11 (33,3 %)
нагноение раны промежности при БПЭПК	–	3 (9,1 %)
несостоятельность колоанального анастомоза при БАР	1 (4,0 %)	2 (6,1 %)
абсцессы брюшной полости	–	2 (6,1 %)
эвентрация	1 (4,0 %)	2 (6,1 %)
наружный кишечно-промежностный свищ	1 (4,0 %)	–
Урологические осложнения (гипо-, атония мочевого пузыря)	6 (24,0 %)*	3 (9,1 %)
Внутрибольничная пневмония	1 (4,0 %)	2 (6,1 %)
Всего осложнений	10 (40 %)	15 (45,5 %)
Всего больных с осложнениями	9 (36 %)	11 (33,3 %)

Примечание: * – различия в сравниваемых группах статистически значимы ($p<0,05$).

Таблица 5

Частота возникновения местных рецидивов и отдаленных метастазов в сравниваемых группах в первые два года наблюдения

Показатель	I группа (n=32)	II группа (n=33)
Местные рецидивы	2 (6,2 %)*	10 (30,3 %)
Метастазы в печень	2 (6,2 %)	4 (12,1 %)
Все случаи прогрессирования заболевания	4 (12,5 %)**	14 (42,4 %)**

Примечание: * – различия по сравнению с контрольной группой статистически значимы ($p=0,029$); ** – различия по сравнению с контрольной группой статистически значимы ($p=0,016$).

Таким образом, полученные результаты лечения больных раком прямой кишки II–III стадий с использованием расщепленного пролонгированного курса лучевой терапии и капецитабина в качестве радиосенсибилизатора позволяют расценивать разработанную программу как эффективный и безопасный метод лечения. Внутриполостное облучение может быть рекомендовано на втором этапе предоперационной лучевой терапии при опухолевом поражении нижеампулярного отдела прямой кишки. Проведение пролонгированного курса предоперационной химиолучевой терапии приводит к значительной регрессии опухолевого процесса, что расширяет показания к выполнению сфинктерсохраняющих операций. Разработанный метод отличается удовлетворительной переносимостью и не ухудшает течение хирургического этапа комбинированного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010. Т. 23, № 3 (85). Прил. 1.
2. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Кныш В.И. и др. Комбинированное лечение рака прямой кишки с использованием полирадиомодификации // Вопросы онкологии. 2008. Т. 54, № 3. С. 350–353.
3. Бутенко А.В., Разбирин В.Н. Рак прямой кишки. Современные направления и тенденции в лечении (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 6 (48). С. 83–89.
4. Дворниченко В.В., Афанасьев С.Г., Шелехов А.В., Москвина Н.А. Лучевая терапия в комбинированном лечении рака прямой кишки (Обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 1 (31). С. 72–77.
5. Ефетов В.М., Ефетов С.В., Черепко О.Н. Рецидивы рака прямой кишки // Онкология. 2006. Т. 8, № 2. С. 176–180.
6. Мартынюк В.В. Рак ободочной кишки (заболеваемость, смертность, факторы риска, скрининг) // Практическая онкология. 2000. № 1. С. 1–7.
7. Невольских А.А., Бердов Б.А., Неборак Ю.Т. и др. Латеральный край резекции как фактор прогноза при раке прямой кишки // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 5 (41). С. 5–10.
8. Одарюк Т.С., Воробьев Г.И., Шелыгин Ю.А. Хирургия рака прямой кишки. М.: ООО «Дедалус», 2005. 256 с.
9. Правосудов И.В., Алиев И.И., Шулепов А.В. и др. Мультидисциплинарный подход к лечению больных раком прямой кишки: оценка клинического и патологического ответа у больных, получавших предоперационную химиолучевую терапию // Онкологическая колопроктология. 2012. № 1. С. 7–11.
10. Пророков В.В., Малихов А.Г., Кныш В.И. Современные принципы диагностики и скрининга рака прямой кишки // Практическая онкология. 2002. Т. 3, № 2. С. 1–5.
11. Сидоров Д.В., Ваишакмадзе Л.А. Современные принципы лечения рака прямой кишки // Российский онкологический журнал. 2010. № 1. С. 50–54.
12. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. 240 с.
13. Bray F., Sonkila R., Ferlay J. et al. Estimates of cancer incident and mortal in Europe in 1995 // Eur. J. Cancer. 2002. Vol. 38 (1). P. 99–166.
14. Boyle P., Leon M.E. Epidemiology of colorectal cancer // Brit. Med. Bull. 2002. Vol. 64. P. 1–25.
15. Eriksen M.T., Wibe A., Haffner J. et al. Prognostic groups in 1676 patients with T3 rectal cancer treated without preoperative radiotherapy // Dis. Colon. Rectum. 2007. Vol. 50 (2). P. 156–164.
16. Glimelius B. Radiotherapy in rectal cancer // Br. Med. Bull. 2002. Vol. 64. P. 141–157.
17. Gunderson L.L., Calister M., Morschke R. et al. Stratification of rectal cancer stage for selection of postoperative chemoradiotherapy: current status // Gastrointest. Cancer Res. 2008. Vol. 2 (1). P. 25–33.
18. Heald R.J. Surgical management of rectal cancer: a multidisciplinary approach to technical and technological advances // Br. J. Radiol. 2005. Vol. 78. P. 128–130.
19. Hernanz F., Gareia-Somacarrera E., Fernandez F. The assessment of lymph nodes missed in mesenteric tissue after standard dissection of colorectal cancer specimens // Colorectal Dis. 2010. Vol. 12 (7 Online). E. 57–60.
20. Folkesson J., Birgesson H., Pahlman L. et al. Swedish rectal cancer trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23 (24). P. 5644–5650.
21. Kapiteijn E., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer // N. Engl. Med. J. 2001. Vol. 345 (9). P. 638–646.
22. Ng K.-H., Morton D. Surgical treatment of colorectal cancer // Surgery. 2006. Vol. 24 (4). P. 141–145.
23. Pahlman L., Bohe M., Gedermark B. et al. The Swedish Rectal Cancer Registri // Br. J. Surg. 2007. Vol. 94 (10). P. 1285–1292.

Поступила 1.08.12