

*Б.А. Бердов, Д.В. Ерыгин, А.А. Невольских, Л.Н. Титова, И.А. Замулаева,
Л.М. Кондрашова*

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России, г. Обнинск

Цель исследования: улучшение непосредственных и отдаленных результатов комбинированного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки. В исследование включено 128 больных с морфологически подтвержденным диагнозом и клинической стадией cT3/T4 и N-/N+, проходивших лечение с 1998 по 2009 гг. В группе сравнения было 64 больных, комбинированное лечение включало пролонгированную предоперационную лучевую терапию РОД 4 Гр до СОД 40 Гр, оперативное лечение выполнялось через 4 нед. В исследуемой группе — тоже 64 больных, комбинированное лечение состояло из предоперационной химиолучевой терапии (длительная 120 часовая инфузия 5-фторурацила в дозе 500 мг/м² в первую и последнюю неделю лучевой терапии в РОД 2 Гр до СОД 50 Гр), оперативное вмешательство выполнялось через 6 нед. после окончания ХЛТ. Нежелательные явления в основном были представлены 2 и 3 степенью выраженности, в контрольной группе у 27 (42,1 %) и в исследуемой группе у 50 (81,2 %) больных, $p < 0,05$. В структуре токсических проявлений преобладали стоматит и явления лучевого ректита. Удаление первичной опухоли выполнено у 40 (62,5 %) больных в контрольной группе и у 53 (82,8 %) больных в исследуемой. При этом R-0 резекции выполнены у 32 (67 %) больных и у 41 (73 %), а R-1 резекции у 1 (2 %) больного и у 7 (13 %) больных контрольной и исследуемой групп, соответственно. Частота сфинктеросохраняющих операций равнялась, соответственно, 23 % и 48,6 %. Признаки лечебного патоморфоза III степени выявлены у больных исследуемой группы в 56,7 %, а IV степени у 7,5 % больных. После лучевой терапии патоморфоз III ст. зарегистрирован в этой группе, соответственно, в 32,5 % и 0 % случаев. Показатели общей 5-летней выживаемости составили $43,6 \pm 7,2$ % контроле и $62,7 \pm 5,1$ % в исследуемой группе. При оценке выживаемости больных, перенесших R0-R1 резекции, 5-летний показатель был равен $55,6 \pm 8,6$ % и $61,6 \pm 7,2$ %, соответственно.

Ключевые слова: местнораспространенный рак прямой кишки, предоперационная лучевая и химиолучевая терапия.

Колоректальный рак (КРК) является третьей по частоте злокачественной опухолью у мужчин и женщин и второй ведущей причиной онкологической смертности. Заболеваемость КРК в США в 2012 г. составила около 52,7 случаев на 100000 населения. При этом ежегодно диагностируется около 142 000 новых случаев и примерно 50 000 больных умирают [18, 22]. В России КРК также занимает одну из ведущих позиций. Абсолютное число больных с впервые выявленным раком прямой кишки за 2012 г. превысило 24 тыс. человек, из них 26 % больных с III и 23,2 % с IV стадией заболевания. Практически 50 % из всех вновь выявленных больных имели местнораспространенный или генерализованный процесс [3].

Достижения в области комплексного лечения рака прямой кишки позволили снизить частоту местных рецидивов и улучшить показатели выживаемости у больных местнораспространенным раком прямой кишки. Выживаемость увеличилась с примерно 30 % в 1960 до 60 % в начале 1990-х [5, 24]. Улучшение результатов лечения, в первую очередь, связаны с совершенствованием хирургического метода лечения. Внедрение в клиническую практику методики тотальной мезоректумэктомии позволило снизить частоту местных рецидивов после хирургического лечения до 10–15 % [17]. Тем не менее, локорегионарные рецидивы остаются основной причиной низкой 5-летней выживаемости (30–70 %).

На сегодняшний день важным фактором является определение различий между «условно» резектабельным и местнораспространенным раком прямой кишки. Описание пограничного процесса крайне значимо в оценке риска развития местного внутритазового рецидива. В Великобритании магнитно-резонансная томография (МРТ) считается наиболее точным методом прогнозирования вероятности выполнения хирургом R0 операции с отрицательным латеральным краем резекции [10, 12]. Крупное европейское многоцентровое исследование (Mercury Study) показало преиму-

щества этого подхода в диагностике и лечении рака прямой кишки, что позволило специалистам разграничить пациентов, которым в предоперационном периоде достаточно предоперационной лучевой терапии или же им необходима химиолучевая терапия [14]. В США и Германии лучевое, а затем и химиолучевое лечение наиболее часто применялись после операции [20, 21]. В странах Северной Европы методы предоперационного лучевого воздействия чаще применяются до операции [13]. В Немецком CAO/ARO/AIO-94 исследовании сравнивалась предоперационная лучевая терапия в сочетании с 5-фторурацилом (5-ФУ) с послеоперационной химиолучевой терапией у больных со II/III стадией рака прямой кишки. Результаты показали улучшение локорегионарного контроля и снижение острой и поздней токсичности при применении предоперационной терапии по сравнению с послеоперационным лечением [21]. Эти данные обосновали целесообразность более широкого использования химиолучевой терапии в качестве неoadьювантного метода лечения у больных раком прямой кишки с II/III стадией.

Фторпиримидин 5-фторурацил (5-ФУ) в качестве радиосенсибилизатора используется в клинической практике наиболее широко. В настоящее время имеются лишь теоретические предпосылки к обоснованию механизма реализации радиосенсибилизирующего эффекта и лишь отдельные экспериментальные исследования, подтверждающие их обоснованность. Однако, к настоящему времени накопилось большое количество ретроспективных и проспективных клинических наблюдений, которые подтверждают высокую эффективность данной комбинации у больных злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта. Роль неoadьювантной ХЛТ с использованием длительной инфузии 5-ФУ была изучена в двух завершившихся к настоящему времени рандомизированных исследованиях EORTC 22921 и FFCD 9203. Больные были рандомизированы в группы для предоперационной лучевой терапии и предоперационной химиолучевой терапии, но в отличие от EORTC в исследовании FFCD послеоперационную химиотерапию получали все больные. Существенным результатом обоих исследований явилось значительное снижение частоты местных рецидивов после предоперационной ХЛТ против лучевой терапии при равных показателях выживаемости больных [11, 15]. Таким образом, предоперационная ХЛТ на основе 5-ФУ стала стандартной терапией для пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки (МРРПК), обеспечивая эффективный уровень регрессии опухоли у большинства больных с частотой полных патологических от-

ветов, по данным различных авторов, примерно у 10–30 % [7, 9, 16, 19, 23].

В настоящем исследовании осуществлена оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения больных МРРПК с использованием предоперационной лучевой и химиолучевой терапии.

Материалы и методы

В исследование включено 128 больных, у которых была морфологически подтверждена аденокарцинома прямой кишки с клинической стадией cT3/T4 и N–/N+, проходивших лечение в клинике с 1998 по 2009 гг. Предоперационное обследование включало пальцевое исследование, ректоскопию, колоноскопию, рентгенографию грудной клетки, УЗИ брюшной полости и малого таза, эндоскопическое УЗИ, КТ малого таза, основные биохимические и гематологические исследования и оценку уровня раково-эмбрионального антигена (РЭА) в крови. В зависимости от метода неoadьювантного лечения больные были разделены на две группы. В контрольной группе больным, проходившим лечение в 1998–2003 гг., проводилось комбинированное лечение с использованием пролонгированной предоперационной лучевой терапии и операции (ЛТ — 64 больных). У больных в исследуемой группе, лечившихся с 2003 г. по 2009 г., в качестве неoadьювантного лечения использовалась химиолучевая терапия (ХЛТ — 64 больных).

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Существенных различий по основным клинико-морфологическим характеристикам между группами больных не отмечалось.

Методика лучевой терапии (ЛТ). После предоперационного обследования больным проводилась топометрическая и дозиметрическая подготовка. В поле облучения включали прямую кишку с параректальной клетчаткой. Верхняя и нижняя границы поля облучения проходили, соответственно, на 3–4 см выше и ниже видимого края опухоли. Длина поля, таким образом, колебалась от 6 до 14 см. Передняя граница объема облучаемых тканей у женщин была ограничена ректовагинальной перегородкой, у мужчин — предстательной железой; задняя — передней поверхностью крестца; боковые — на 1–2 см латеральнее наружного контура прямой кишки. Ширина поля колебалась от 6 до 10 см. Лучевая терапия выполнялась в положении лежа на животе методикой ротационного облучения. Угол ротации от 180° до 240°, центром ротации являлся центр опухоли. Лучевую терапию у больных контрольной группы проводили три раза в неделю, фракциями по 4 Гр один раз в день до суммарной дозы 40 Гр на линейном ускорителе «PhilipsSL 75 или SL 20» у 34 (53,2 %) больных и у 30 (46,8 %) больных на гамма-установке «РОКУС». Оценка эффективности лечения осуществлялась через 4 нед после окончания лучевой терапии. Схема лечения больных группы сравнения представлена на рис. 1.

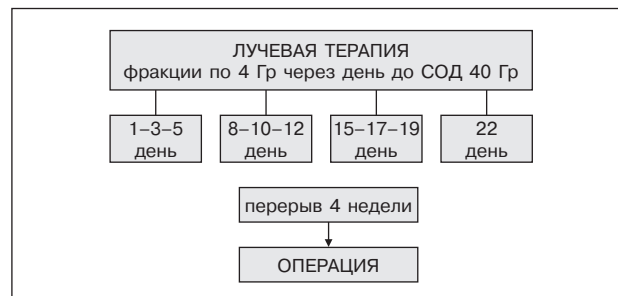


Рис. 1. Схема комбинированного лечения группы сравнения

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Характеристика	Лучевая терапия n = 64 (%)	Химио-лучевая терапия n = 64 (%)
Средний возраст (года), (диапазон)	61 (26–84)	59 (30–77)
Пол, n (%)		
Мужской	40 (63)	43 (67)
Женский	24 (37)	21 (23)
Локализация опухоли, n (%)		
Нижнеампулярный, 0–5 см	31 (48)	26 (40)
Среднеампулярный, 5,1–10 см	29 (46)	37 (58)
Верхнеампулярный, 10,1–15 см	4 (6)	1 (2)
Среднее расстояние от анального края, см	5,6	6,0
Средняя протяженность опухоли, см	5,5	7,1
Поражение по окружности органа 1/2 окружности 1/2 окружности	8(13) 56(87)	6(9) 58(91)
Морфологический тип, n(%)		
Аденокарцинома	60(94)	59(92)
Муцинозная аденокарцинома	3(5)	5(8)
Перстневидноклеточный рак	1(1)	–
Степень дифференцировки, n(%)		
G1	10(16)	9(14)
G2	40(63)	44(69)
G3	9(14)	8(13)
G4	–	–
Gx	5(7)	3(4)
Клиническая стадия, TNM 2010г.		
T3-4N0M0	27(42)	7 (11)*
T3-4N1-2M0	29(45)	50 (78)*
T3-4N0-2M1	8(13)	7 (11)

* различия статистически достоверны.

С 2003г. с целью улучшения результатов лечения больных местно-распространенным раком прямой кишки была разработана программа комбинированного лечения с лучевой терапией на фоне длительной инфузии 5-ФУ (рис. 2).

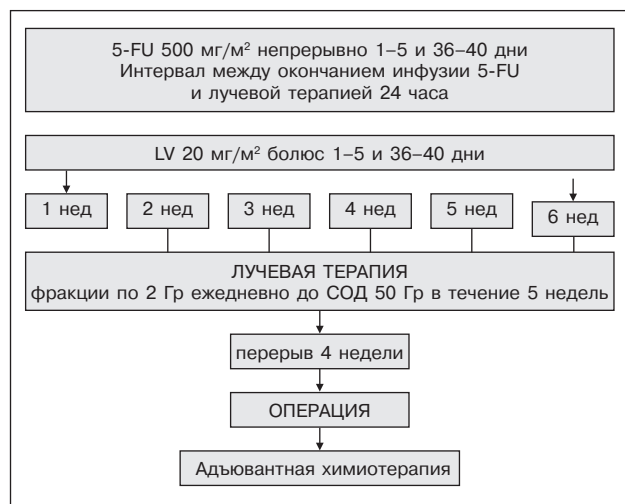


Рис. 2. Схема комбинированного лечения больных исследуемой группы

Топометрическая подготовка осуществлялась с помощью компьютерной томографии с использованием симулятора фирмы «Philips». При этом ампула прямой кишки обязательно контрастировалась бариевой взвесью. Далее «срез» тела на уровне центра пересечения полей при помощи дигитайзера переносили на дисплей компьютерной планирующей системы «Theraplan». Расчет производили в точке дозирования ICRU пересечения центральных лучей. Применяли четырехпольную методику облучения с вентро-дорзальными и латеральными полями.

Вентро-дорзальные поля. Каудальная граница поля при опухолях, локализующихся в нижней трети прямой кишки (0–5 см от анального края), анальный канал и перианальная область включались в объем лучевого воздействия. При локализации опухоли в средней трети прямой кишки (6–10 см от анального края) анальный канал и перианальная область включали в зону облучения только в тех случаях, когда расстояние между нижним полюсом опухоли и анальным каналом было <5 см. При опухолях верхней трети прямой кишки (10–15 см от анального края) анальный канал и перианальную область не включали в зону облучения, а нижняя граница полей облучения проходила на 5 см ниже нижнего полюса опухоли.

Краниальная граница поля проходила на уровне L5/S1, а латеральная на 1 см кнаружи от внутреннего края тазового кольца.

Латеральные поля. Границы каудальных и краниальных полей описаны выше. Границы дорзального поля включали задний край крестцовой кости. При планировании вентрального поля было важно, чтобы его граница проходила на 2 см кнаружи от переднего края опухоли. Для включения в зону облучения зон регионарного метастазирования краниальная граница проходила на 2,5 см вентральнее от промонториума, каудально — на дорзальной границе нижнего края симфиза. Использовалось оборудование с низкой энергией пучка (< 8 MeV), и вентральное расположение опухоли требовало соответствующей регулировки границ вентрального поля. Таким образом, в зону 95 %-ной изодозы включали первичную опухоль и основные лимфатические коллекторы: лимфатические узлы параректальной клетчатки, пресакральные, лимфоузлы вдоль дистальной части общей подвздошной артерии и вдоль внутренней подвздошной артерии и лимфоузлы в средней части obturatorной ямки. Лучевая терапия проводилась методикой классического фракционирования дозы в РОД 2 Гр ежедневно, пять дней в неделю, до СОД 50 Гр.

С целью экспериментального обоснования радиосенсибилизирующих свойств 5-ФУ и определения оптимального интервала между окончанием инфузии химиопрепарата и началом лучевой терапии у больных раком прямой кишки в биопсийном материале было изучено распределение клеток рака прямой кишки по фазам клеточного цикла. Исследование было проведено до и после постоянной 120-часовой инфузии 5-ФУ в дозе 500 мг/м², в различные временные сроки: сразу после окончания инфузии (9 больных), через 16 час (8 больных) и через 24 часа (8 больных). С помощью проточной цитометрии определена доля S-фазных клеток до лечения (S-ФК). Наиболее выраженные цитокINETические изменения были выявлены у больных, у которых биопсия была взята через 24 часа после введения препарата. Средняя доля S-ФК ($\pm$ SE) в исследованном материале до лечения составляла $15,8 \pm 2,3$ %. В зависимости от величины показателя S-ФК больные были разделены на две группы — менее или более 14 %. В первой группе (N = 9) средняя доля S-ФК клеток составила $10,1 \pm 0,7$ % до и $19,6 \pm 2,6$ % после лекарственного лечения ($p < 0,05$). Во второй группе (N = 6) средняя доля S-ФК не претерпела статистически значимых изменений и составила $24,5 \pm 3,2$ % и $18,8 \pm 6,9$ % до и после химиотерапии ($p = 0,45$).

Таблица 2

Структура токсических реакций

Тип реакции	ЛТ, n = 64		ХЛТ, n = 64	
	2 ст. (%)	3 ст. (%)	2 ст. (%)	3 ст. (%)
Стоматит	–	–	11 (17,1)	1 (1,5)
Тошнота/рвота	–	–	1 (1,5)	–
Анемия	1 (1,5)	1 (1,5)	–	–
Анорексия	3 (4,6)	–	3 (4,6)	–
Катетерные осложнения	–	–	2 (3,1)	–
Лучевой эпидермит	5 (7,8)	1 (1,5)	6 (9,3)	1 (1,5)
Дизурия	2 (3,1)	–	6 (9,3)	–
Ректит	11 (17,1)	–	12 (18,7)	–
Диарея	–	1 (1,5)	3 (4,6)	3 (4,6)
Другие	2 (3,1)	–	3 (4,6)	–
ВСЕГО	24 (37,5)*	3 (4,6)	47 (73,4)	5 (7,8)

* различия статистически достоверны.

Таким образом, по нашим данным, наличие цитокINETических изменений в ходе лекарственного лечения зависит от количества S-ФК до его начала и наиболее выраженные изменения в клеточном цикле происходят через 24 часа после окончания инфузии 5-ФУ.

После экспериментально-клинических исследований в программе лечения больных МРРПК в качестве радиосенсибилизатора использовали 5-ФУ в дозе 500 мг/м² в сутки в виде длительной 120 часовой инфузии и лейковорин 20 мг/м² болюсно пять раз в неделю. Лучевую терапию начинали через 24 часа после окончания инфузии 5-ФУ. Заключительное введение 5-ФУ выполнялось в той же дозировке в последнюю неделю лечения. Через 4 нед больным выполнялась радикальная операция с использованием традиционной техники в контрольной группе (мануальная мобилизация прямой кишки, выделение органа через жировую клетчатку, перевязка верхней прямокишечной артерии). В исследуемой группе больные были оперированы через 6 нед после окончания химиолучевой с применением острого способа диссекции с сохранением целостности «футляра» удаляемого органа, тотальной или частичной мезоректумэктомией, высокой перевязкой нижних брыжечных сосудов, полным или частичным сохранением вегетативной нервной системы малого таза. В исследуемой группе оперативное лечение проводилось с максимальной органосохранной направленностью. После получения морфологического заключения всем больным с поражением лимфатических узлов проводилась адъювантная химиотерапия по схеме Мейо или с применением капецитабина.

Статистический анализ был выполнен с использованием SPSS 17,0 для Windows (SPSS, Inc, Чикаго, Иллинойс, США). Общая и безрецидивная выживаемость рассчитывалась по методу Каплана-Мейера, лог-ранговый критерий был использован для сравнения кривых выживаемости, общей и безрецидивной. Разница между группами считалась статистически значимой при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Полный курс предоперационного лучевого лечения был проведен всем больным. У 12 из 64 больных исследуемой группы из-за ранее развившейся токсичности заключительные инфузии 5-ФУ и лейковорина были исключены из схемы лечения. Токсические реакции оценивались по критериям СТСАЕ v.3. По видам токсических проявлений в исследуемой группе преобладали общие реакции, в то время как в контрольной группе в основном встречались местные токсические реакции. Это связано с введением в схему лечения 5-ФУ, что привело к увеличению общих токсических реакций. В целом, нежелательные явления в основном были представлены 2 и 3 степенью выраженности, в группе сравнения у 27 (42,1 %) и в исследуемой группе у 50 (81,2 %) больных, $p < 0,05$. В структуре токсических проявлений преобладали стоматит и явления лучевого ректита, табл. 2.

После перерыва в лечении всем больным проводилась оценка эффективности проведенного лечения по RECIST критериям, которая осуществлялась через 4–6 нед с помощью КТ или СКТ малого таза. Частичная регрессия опухоли

зафиксирована у 22 (34 %) больных в контрольной и у 27 (42 %) — в исследуемой группе. Стабилизация роста первичной опухоли после лечения была отмечена у 39 (61 %) и 30 (47 %) больных, соответственно.

Радикальные операции выполнены у 40 (62,5 %) больных в контрольной и у 53 (82,8 %) больных в исследуемой группе. Причины отказа от оперативного лечения представлены в табл. 3. Наиболее частой причиной отказа были недостаточная регрессия опухоли и сопутствующая патология. Увеличение резектабельности опухоли стало возможным за счет более выраженной регрессии опухоли на предоперационном этапе лечения и использования принципов тотальной мезоректумэктомии. Радикальное удаление первичной опухоли, R-0 резекции, выполнены у 32 (67 %) больных в контрольной группе и у 41 (73 %) больного в исследуемой группе; R-1 резекции, соответственно, у 1 (2 %) и 7 (13 %) больных. Необходимо отметить, что исследование латерального края резекции началось на рубеже 2003 г., так что истинные показатели чистоты латерального края резекции

Таблица 3

Причины отказа от оперативного лечения

Причины отказа от оперативного лечения	ЛТ, n = 64 (%)	ХЛТ, n = 64 (%)
Отказ больного	3 (4,7)	2 (3,1)
Недостаточный эффект от лечения	9 (14)	4 (6,2)
Сопутствующая патология	8 (12,5)	–
Отдаленные метастазы	–	2 (3,1)
Резектабельность	40 (62,5)	53 (82,8)*

* различия статистически достоверны, $p = 0,01$

в контрольной группе отсутствуют. В структуре оперативных вмешательств в исследуемой группе произошли значительные изменения в сторону увеличения числа сфинктеросохраняющих операций (48,6 %), в то время как у 77 % оперированных больных в предыдущие годы основным видом оперативных вмешательств была брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки (табл. 4).

В дополнение, проведена оценка влияния предоперационной лучевой и химиолучевой терапии на течение послеоперационного периода по критериям частоты послеоперационных осложнений и летальности (28 (58,3 %) и 13 (23,2 %), соответственно); структура этих осложнений представлена в табл. 5. Частота нагноения промежностной раны в контрольной группе была 51 %, а в исследуемой 16 %, различия статистически достоверны. Частота несостоятельности анастомозов после сфинктеросохраняющих операций в исследуемой группе равнялась 8 %. Наложение превентивной трансверзостомы позволило избежать грозных осложнений. В контрольной группе зафиксировано 4 летальных случая (8,3 %), в исследуемой группе подобных исходов не было. В итоге, в исследуемой группе, несмотря на значительное число токсических реакций в результате ХЛТ, отмечена четкая тенденция к уменьшению послеоперационных осложнений и летальности (табл. 5).

Для оценки степени выраженности лечебного патоморфоза была применена классификация Е.Ф. Лушниковой [4]. Из табл.6 следует, что патоморфоз III степени у больных с длительной инфузией 5-ФУ развился у 56,7 %, IV степень патоморфоза зафиксирована у 7,5 % больных. После лучевой терапии патоморфоз III ст. зарегистрирован только у 32,5 % больных, а полного

ответа не было ни у одного больного. В общую картину патоморфоза вносят немалую неопределенность такие факторы, как разнообразие гистологических, цитологических и молекулярно-биологических типов РПК, их варьирующее сочетание во времени, которое невозможно оценить при однократном исследовании опухоли. Анализ исследованных случаев показал, что степень патоморфоза опухоли не связана с ее биологией (степень дифференцировки аденокарциномы, характер метастазирования и клиническая стадия), а в основном обусловлена методом лечения и длительностью интервала между окончанием предоперационного облучения и операцией. Именно в связи с этим, для достижения более выраженных изменений в опухоли в группе с химиолучевым лечением нам пришлось отойти от ранее принятого интервала в 24 дня и увеличить его в среднем до 42 дней.

Важнейшими показателями эффективности лечения являются частота возникновения местных рецидивов, отдаленных метастазов и безрецидивная выживаемость. Анализ частоты развития местных внутритазовых рециди-

Таблица 5

Послеоперационные осложнения

Послеоперационные осложнения	ЛТ, n = 48 (%)	ХЛТ, n = 56 (%)
Нагноение промежностной раны*	19 (51)	4 (16)
Несостоятельность анастомоза**	–	2 (8)
Некроз низведенной или стомированной кишки	3 (6,2)	3 (5,2)
Непроходимость	3 (6,2)	–
Абсцесс, флегмона	2 (4,1)	–
Кровотечение	1 (2,0)	–
Свищи (промежностно-вагинальный, промежностно-уретральный)	2 (4,1)	2 (3,6)
Урологические осложнения	3 (6,2)	4 (7)
Сердечно-сосудистые осложнения	2 (4,1)	1 (1,8)
Другие	4 (8,3)	2 (3,6)
Летальность	4 (8,3)	–

* для больных с экстирпацией прямой кишки;

** для больных с передней резекцией прямой кишки.

Таблица 6

Частота лечебного патоморфоза в исследуемых группах

Степень патоморфоза	ЛТ, n =40 (%)	ХЛТ, n = 53 (%)
I	3 (7,5)	2 (3,8)
II	24 (60)	17 (32,0)
III	13 (32,5)	30 (56,7)*
IV	–	4 (7,5)

* различия статистически достоверны (p = 0,03).

Таблица 4

Виды и типы операций

Виды операций	ЛТ, n = 48 (%)	ХЛТ, n = 56 (%)
Радикальные (R 0)	32 (67)	41 (73)
Не радикальные (R1, латеральный край ≤1 мм)	1 (2)	7 (13)
Циторедуктивные (M1)	7 (14)	5 (9)
Симптоматические	8 (16)	3 (5)
Резектабельность	40 (63)	53 (83)*
Типы операций		
БПЭ прямой кишки	37 (77)	25 (45)*
Сфинктеросохраняющие операции	2 (4)	27 (56)*
Оп. Гартмана	1 (2)	–
Другие (сигмостомия, лапаротомия)	8 (16)	4 (7)

* различия статистически достоверны.

вов у больных с R0-R1 резекцией показал, что в группе с предоперационной лучевой терапией количество рецидивов было равно 8 (20 %), а в группе с химиолучевой терапией — 6 (11,3 %), при этом у 5 больных (9,4 %) рецидивы сочетались с отдаленными метастазами [6]. Необходимо отметить, что ни у одного больного после ХЛТ рецидива в зоне анастомоза выявлено не было; рецидивы в сочетании с отдаленными метастазами отмечены в лимфатических узлах на стенках малого таза.

Частота отдаленного метастазирования в группах с R0-R1 резекцией составила 5 (12,5 %) в контрольной и 7 (15 %) в исследуемой группе. Надо заметить, что, несмотря на достаточно агрессивное предоперационное лечение, уменьшить число метастазов удалось весьма незначительно. Показатели общей 5-летней выживаемости составили $43,6 \pm 7,2$ % в контроле и $62,7 \pm 5,1$ % в исследуемой группе, а при оценке той же выживаемости у больных, перенесших R0-R1 резекции, соответственно, $55,6 \pm 8,6$ % и в $61,6 \pm 7,2$ %.

Предложенный нами вариант комбинированного лечения с длительной, непрерывной инфузией 5-ФУ показал свою эффективность как по непосредственным, так и отдаленным результатам при приемлемом уровне токсичности. По данным отечественных и зарубежных авторов, частота и спектр послеоперационных осложнений при неоадьювантной терапии существенно не отличаются от аналогичных показателей при хирургическом лечении рака прямой кишки [1, 2, 8, 11, 15, 21]. В нашем исследовании частота гнойно-септических осложнений была равна 19,6 %, частота несостоятельности анастомоза — 8 %, летальных случаев зафиксировано не было. Полученные результаты показали безопасность выполнения всех видов оперативных вмешательств на прямой кишке в сочетании с предоперационной лучевой и лекарственной терапией.

Подводя итог, можно заключить, что неоадьювантная пролонгированная предоперационная лучевая и химиолучевая терапия — это обоснованные и перспективные методы улучшения результатов лечения больных с прогностически неблагоприятным и местнораспространенным раком прямой кишки. Они достаточно легко воспроизводимы и имеют удовлетворительный профиль токсичности.

Химиолучевая терапия наиболее целесообразна у больных с местно-распространенными опухолями. Она удовлетворительно переносится больными, позволяет получить более выраженный местный терапевтический эффект на уровне первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов, не оказывает негативного влияния

на непосредственные результаты оперативного вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев С.Г., Старцева Ж.А., Тарасова А.С. и др. Результаты комбинированного лечения рака прямой кишки с применением пролонгированной предоперационной химиолучевой терапии // Сиб. онкол. журнал. — 2012. — № 6 (54). С 5–12.
2. Барсуков Ю.А., Гордеев С.С., Ткачев С.И. Возможности сфинктеросохраняющего лечения больных местнораспространенным первично-неоперабельным раком прямой кишки // Онкологическая колопроктология. — 2012. — № 4. — С. 21–25.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. — 2013. — Илл. — С. 232.
4. Лушников Е.Ф. Патоморфоз опухолей человека. М. — 1977. — С. 327.
5. Мельников Р. А., Павлюк В. Д., Симбирцева Л. П., Столяров В. И. Комбинированное лечение рака желудочно-кишечного тракта. Отв. ред. К. А. Цыбырнэ. — Кишинев: Штиинца. — 1983. — С. 216.
6. Невольских А.А., Бердов Б.А., Неборак Ю.Т. и др. Латеральный край резекции как фактор прогноза при раке прямой кишки // Сиб. онкол. журнал. — 2010. — № 5 (41). — С. 5–10.
7. Правосудов И.В., Алиев И.И., Шулепов П.В., Криживицкий П.И. Мультидисциплинарный подход к лечению больных раком прямой кишки: оценка клинического и патологического ответа у больных, получивших предоперационную химиолучевую терапию // Онкологическая колопроктология. — 2012. — №1. — С 7–11.
8. Расулов А.О., Шелыгин Ю.А., Бойко А.В. и др. Непосредственные результаты комплексного лечения рака прямой кишки с применением предоперационной химиолучевой терапии в режиме динамического фракционирования // Колопроктология. — 2009. — №2. — С. 27–37.
9. Сидоров Д.В., Вашакамадзе Л.А. Современные принципы лечения рака прямой кишки // Росс. онкол. журнал. — 2010. — № 1. — С. 50–54.
10. Beets-Tan R.G.H., Beets G.L., Vliegen R.F.A. et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery // Lancet 2001. — Vol.357. — P. 497–504.
11. Bosset JF, Calais G, Mineur L et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results — EORTC 22921 // J Clin Oncol. — 2005. — Vol. 23. — P. 5620–5627.
12. Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG et al. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging // Br J Surg. — 2003. — Vol. 90. — P. 355–364.
13. Camma C, Giunta M, Fiorica F et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a meta-analysis // JAMA. — 2000. — Vol. 284. — P. 1008–1015.
14. Daniels I. MRI predicts surgical resection margin status in patients with rectal cancer: results from the Mercury Study Group // Clin Oncol 2004. — Vol. 16. — P. S45–S46.
15. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leu-

- coverin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203 // J Clin Oncol. — 2006. — Vol. 24 (28). — P. 4620–4625.
16. Grann A, Minsky BD, Cohen AM et al. Preliminary results of preoperative 5-fluorouracil, low-dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for clinically resectable T3 rectal cancer // Dis Colon Rectum. — 1997. — Vol. 40. — P. 515–522.
 17. Heald R., Ryall R. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer // Lancet. — 1986. — Vol. 1. — P. 1479–1482.
 18. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer Statistics, 2010 // CA CANCER J CLIN. — 2010. — Vol. 60. — P. 277–300.
 19. Mehta VK, Poen J, Ford J et al. Radiotherapy, concomitant 5-fluorouracil, and surgery for ultrasound stage T3/T4 rectal cancer // Dis Colon Rectum. — 2001. — Vol. 44. — P. 52–58.
 20. NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer // JAMA — 1990. — Vol. 264. — P. 1444–1450.
 21. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer // N Engl J Med. — 2004. — Vol. 351. — P. 1731–1740.
 22. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. (2013) Cancer Statistics, 2013 // CA CANCER J CLIN. — 2013. — Vol. 63. — P.11–30.
 23. Tjandra JJ, Reading DM, McClachan SA et al. Phase II clinical trial of preoperative combined chemoradiation for T3 and T4 resectable rectal cancer: preliminary results // Dis Colon Rectum. — 2001. — Vol. 44. — P. 1113–1122.
 24. Vauthey JN., Marsh R., Zlotecki R. et al. Recent Advances in the Treatment and Outcome of Locally Advanced Rectal Cancer // Ann Surg. May. — 1999. — Vol. 229 (5). — P. 745.

*B.A. Berdov, D.V. Erygin, A.A. Nevolskikh,
L.N. Titova, I.A. Zamulaeva,
L.M. Kondrashova*

COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER

Medical Radiological Research Center, Obninsk

The objective of this study was to improve the immediate and long-term results of combined treatment of patients with locally advanced rectal cancer. The study included 128 patients with morphologically confirmed diagnosis and clinical stage cT3/T4 and N-/N+, treated from 1998 to 2009. The comparison group had 64 patients, combined treatment included prolonged preoperative radiotherapy 4 Gy and 40 Gy, surgery was performed after 4 weeks. In the study group — also 64 patients — combined treatment consisted of preoperative chemoradiotherapy (continuous a-120 hour infusion of 5-fluorouracil at a dose of 500 mg/m² in the first and last week of radiotherapy in 2 Gy to 50 Gy), surgery was performed through 6 weeks after chemoradiotherapy. Excision of the primary tumor was performed in 40 (62.5 %) patients in the control group and in 53 (82.8 %) patients in the study group. Wherein R-0 resections were performed in 32 (67 %) patients and in 41 (73 %), and R-1 resections — in 1 (2 %) patients, and 7 (13 %) patients in the control and study groups respectively. A 5-year survival rate was 43,6 ± 7,2 % control and 62,7 ± 5,1 % in the study group.

Key words: locally advanced rectal cancer, preoperative radiotherapy and chemoradiotherapy

Поступила в редакцию 05.05.2014 г.