

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Российский научный центр рентгенрадиологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

*На правах рукописи*

**Власов Олег Александрович**

**ОПТИМИЗАЦИЯ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ  
РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ**

**14.01.12 - онкология**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

**на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук**

**Научный консультант:  
доктор медицинских наук,  
профессор В.Д. Чхиквадзе**

**Москва – 2017 г.**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	8
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. Современное состояние проблемы комбинированного лечения рака прямой кишки и вопросов хирургической тактики при выполнении резекций прямой кишки по поводу рака .....	15
1.1. Эволюция хирургии рака прямой кишки.....	15
1.2. Принципы онкологического радикализма в хирургии прямой кишки.....	24
1.3. Выбор хирургической тактики при операциях по поводу рака прямой кишки.....	32
1.4. Эволюция и результаты комбинированного лечения рака прямой кишки.....	41
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	63
2.1. Предоперационное обследование и ведение пациентов.....	63
2.2. Описание применяемых методик лучевой терапии и радиомодификаторов.....	70
2.3. Характеристика оперативных вмешательств.....	83
2.4. Общая характеристика клинических групп пациентов.....	100
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО И КОМБИНИРОВАННОГО МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ .....	111
3.1. Результаты хирургического лечения больных раком прямой кишки с учетом основных факторов прогноза.....	111
3.1.1. Общая характеристика клинического материала .....	111
3.1.2. Непосредственные результаты .....	113
3.1.3. Отдаленные результаты .....	115
3.1.3.1. Эффективность лечения больных раком прямой кишки в зависимости от стадии опухолевого процесса .....	116
3.1.3.2. Эффективность лечения больных раком прямой кишки в зависимости от локализации опухоли .....	117
3.1.3.3. Эффективность лечения больных раком прямой кишки в зависимости от стадии и локализации опухоли .....	120

3.1.4. Общая характеристика частоты выполнения различных оперативных вмешательств в условиях хирургического лечения .....	123
3.1.5. Сравнительная эффективность выполнения БАР и БПЭ в условиях хирургического лечения .....	128
3.2. Оценка онкологической эффективности лучевой терапии в комбинированном лечении больных раком прямой кишки.....	134
3.2.1. Эффективность предоперационной крупнофракционной лучевой терапии РОД 5 Гр СОД 25 Гр.....	135
3.2.1.1. Общая характеристика клинического материала .....	135
3.2.1.2. Непосредственные результаты .....	138
3.2.1.3. Отдаленные результаты .....	140
3.2.1.3.1. Эффективность лечения больных раком прямой кишки в зависимости от стадии опухолевого процесса .....	143
3.2.1.3.2. Эффективность лечения больных раком прямой кишки в зависимости от локализации опухоли .....	148
3.2.2. Применение послеоперационной мелкофракционной лучевой терапии у больных с регионарными метастазами.....	152
3.2.3. Результаты применения сочетания предоперационной и послеоперационной лучевой терапии у больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах.....	158
3.3. Комбинированное лечение больных резектабельным раком прямой кишки с применением предоперационной крупнофракционной лучевой терапии РОД 5 Гр СОД 25 Гр в сочетании с локальной СВЧ-гипертермией.....	162
3.3.1. Общая характеристика клинического материала .....	162
3.3.2. Непосредственные результаты .....	164
3.3.3. Отдаленные результаты .....	166
3.3.3.1. Эффективность лечения больных раком прямой кишки в зависимости от стадии опухолевого процесса .....	169

3.3.3.2. Эффективность лечения больных раком прямой кишки в зависимости от локализации опухоли.....	175
3.4. Лечебный патоморфоз и его влияние на отдаленные результаты лечения при использовании предоперационной лучевой и термолучевой терапии ..	178
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПОЛИРАДИОМОДИФИКАЦИИ.....	187
4.1. Оценка эффективности комбинированного лечения больных раком прямой кишки с применением короткого интенсивного курса предоперационной лучевой терапии РОД 5 Гр СОД 25 Гр в сочетании с полирадиомодификацией.....	187
4.1.1. Общая характеристика клинического материала.....	189
4.1.2. Непосредственные результаты.....	191
4.1.2.1. Послеоперационные осложнения .....	191
4.1.2.2. Показатели лечебного патоморфоза .....	194
4.1.2.3. Изменение индексов Т, N и стадии заболевания.....	198
4.1.3 Отдаленные результаты применения программы полирадиомодификации.....	205
4.1.3.1. Эффективность лечения больных раком прямой кишки в зависимости от количества компонентов полирадиомодификации ...	206
4.1.3.2. Эффективность лечения больных раком прямой кишки в зависимости от длительности приема Капецитабина в программе полирадиомодификации .....	220
4.1.3.3. Эффективность лечения больных раком прямой кишки в зависимости от сочетания количества компонентов полирадиомодификации и длительности курса приема Капецитабина.....	227
4.1.3.4. Эффективность лечения больных раком прямой кишки в зависимости от стадии опухолевого процесса.....	228

4.1.3.5.Эффективность лечения больных раком прямой кишки в зависимости от локализации опухоли.....	239
4.1.4. Сравнительная эффективность программы полирадиомодификации с программами хирургического и комбинированного лечения.....	248
4.1.4.1.Общая характеристика клинического материала.....	248
4.1.4.2. Отдаленные результаты .....	250
4.1.4.3. Сравнительная эффективность лечения больных раком прямой кишки в зависимости от стадии опухолевого процесса.....	252
4.1.4.4. Сравнительная эффективность лечения больных раком прямой кишки в зависимости от локализации опухолевого процесса .....	257
4.2. Оценка эффективности применения предоперационной ЛТ 40 Гр с 4-компонентной полирадиомодификацией в лечении больных резектабельным раком нижеампулярного отдела прямой кишки.....	266
4.2.1. Общая характеристика клинического материала .....	268
4.2.2. Непосредственные результаты лечения .....	270
4.2.3. Отдаленные результаты лечения .....	277
Глава 5. ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ .....	284
5.1. Оптимизация лечения больных раком прямой кишки верхнеампулярной локализации .....	285
5.2. Оптимизация лечения больных раком прямой кишки среднеампулярной локализации .....	290
5.3. Оптимизация лечения больных раком прямой кишки нижеампулярной локализации .....	297
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	312
ВЫВОДЫ .....	332
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	335
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	337

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

РПК – рак прямой кишки

ЛТ – лучевая терапия

ХЛ – хирургическое лечение

ХИР - хирургия

ХЛТ – химиолучевая терапия

ПОО – послеоперационное облучение

РОД – разовая очаговая доза

СОД – суммарная очаговая доза

ТРТ – терморрадиотерапия

ТРХТ – терморрадиохимиотерапия

ПРМ – полирадиомодификация

ПХТ – полихимиотерапия

Гр – грей

ГТ - гипертермия

СВЧ - сверхвысокочастотная

УВЧ – ультравысокочастотная

5-ФУ – 5-фторурацил

Кап – Капецитабин

Кап5 – 5-дневный прием Капецитабина

Кап14 – 14-дневный прием Капецитабина

МЗ – Метронидазол

ЭАС – электронакцепторное соединение

ТМЭ – тотальная мезоректумэктомия

КТ – компьютерная томография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование

МРТ – магнитно-резонансная томография

ДВ-МРТ – диффузно-взвешенная магнитно-резонансная томография

БПЭ - брюшно-промежностная экстирпация

БАР - брюшно-анальная резекция

ЧР – чрезбрюшная резекция

ССО – сфинктеросохраняющие операции

в/а – верхнеампулярный

с/а – среднеампулярный

н/а – нижеампулярный

п/о – послеоперационный

ОВ – общая выживаемость

БРВ – безрецидивная выживаемость

РОНЦ – Российский Онкологический Научный Центр

R0 – residual tumor 0 – полное удаление опухолевой ткани

опер. – операция

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность работы

В последние десятилетия во всем мире отмечается неуклонный рост заболеваемости колоректальным раком, который выходит на ведущие позиции в структуре заболеваемости и смертности [20, 29]. В США за 2016 г. выявлено 39 220 новых случаев рака прямой кишки. От 50 до 80% больных раком прямой кишки, поступает в клиники в поздних стадиях заболевания, что существенно ухудшает прогноз и делает сомнительным успех лечения [136].

Несмотря на успехи в области лучевой и лекарственной терапии, а также достижения последних лет в области молекулярной биологии рака, ведущим в лечении данной патологии по-прежнему остается хирургический метод. Однако несмотря на обилие современных методик операций, множество принципиально новых конструкций сшивающих аппаратов и современного высокотехнологичного оснащения операционных, совершенствование хирургического метода с онкологических позиций в известной мере достигло своего предела, о чем свидетельствует отсутствие существенных улучшений отдаленных результатов хирургического лечения в последние десятилетия [126, 168, 273, 281, 338]. В этот же период стали получать свое развитие методики комбинированного лечения рака прямой кишки, включающие как предоперационную крупнофракционную лучевую терапию СОД 25 Гр [7, 32, 48, 140, 201, 321, 341], так и послеоперационную лучевую терапию по радикальной программе (СОД до 60 Гр) [100, 154, 189], а также сочетание предоперационной и послеоперационной лучевой терапии, особенно при метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов [8, 86, 189, 257]. В последнем случае при подведении до операции СОД 25 Гр для обеспечения полной лечебной дозы в послеоперационном периоде подводится СОД 30 Гр. Осложненное течение рака часто не позволяет провести предоперационную лучевую терапию, выдвигая на первый план необходимость



срочного выполнения хирургического вмешательства. В этом случае при наличии отягчающих факторов прогноза (метастазы в регионарных лимфатических узлах) для улучшения онкологических результатов приходится ограничиваться только послеоперационной лучевой терапией. Для усиления эффективности предоперационной лучевой терапии в качестве радиомодификатора стали применять локальную СВЧ-гипертермию [25, 32, 43, 53, 335]. Однако, несмотря на снижение частоты рецидивов, это не способствовало улучшению показателей выживаемости. Данное обстоятельство послужило поводом к дальнейшему поиску путей усиления эффективности предоперационной лучевой терапии, что особенно актуально для рака нижнеампулярной локализации, и привело к созданию методик с использованием сочетания нескольких модификаторов лучевой терапии с различными механизмами действия и точками приложения [193, 199, 269, 291]. Начиная с 2004 г., в РОНЦ им. Н.Н. Блохина был разработан ряд методик с применением полирадиомодификации, включающих использование локальной СВЧ-гипертермии, электронакцепторного соединения Метронидазола, подводимого к опухоли эндоректально, и препарата фторпиримидинового ряда Капецитабин в радиосенсибилизирующих и лечебных дозах.

Однако для разработки индивидуализированного подхода к лечению необходима выработка рациональной стратегии, способствующей оптимальному выбору метода комбинированного лечения и объема оперативного вмешательства для достижения наилучших онкологических результатов. Онкологическая и функциональная адекватность лечения вытекает из предпочтительности того или иного объема оперативного вмешательства по сравнению с другими операциями в зависимости от применяемой методики комбинированного лечения и заключается в достижении при минимальном функциональном ущербе уменьшения не только частоты локорегионарных рецидивов рака, но и, по возможности, отдаленных метастазов. Современные методы диагностики (трансректальное УЗИ, МРТ органов малого таза) с

известной степенью точности могут дать информацию о степени местного распространения опухолевого процесса и состоянии регионарных лимфатических узлов еще до начала лечения, что позволяет заранее планировать последнее [19, 36, 56, 57, 102, 302].

В последние годы был выполнен ряд работ, посвященных оптимизации выбора методики комбинированного лечения в зависимости от локализации рака [42], расширению показаний к сфинктеросохраняющей хирургии в условиях комбинированного лечения с использованием полирадиомодификации [54]. Однако нам не удалось найти работ, определяющих стратегию лечения с учетом вида лечения, объема оперативного вмешательства, стадии и локализации опухолевого процесса, а также особенностей течения заболевания для достижения наилучших отдаленных результатов с точки зрения минимизации не только локорегионарных рецидивов, но и отдаленных метастазов, особенно в условиях полирадиомодификации.

### **Цель работы**

Разработка стратегии лечения больных резектабельным раком прямой кишки на основе оптимизации выбора методики комбинированного лечения и объема оперативного вмешательства с учетом основных факторов прогноза для достижения наилучших онкологических результатов.

### **Задачи исследования**

1. Изучить отдаленные результаты хирургического лечения больных резектабельным раком прямой кишки в зависимости от локализации и степени местного распространения опухоли.
2. Провести сравнительный анализ результатов комбинированного лечения больных раком прямой кишки с использованием различных вариантов лучевой терапии в монорежиме в радикальных дозах:

- предоперационной лучевой терапии РОД 5 Гр СОД 25 Гр (стадии рака T2-3N0M0 и T2-3N1-2M0);
  - послеоперационной лучевой терапии РОД 2 Гр до СОД 60 Гр у больных с регионарными метастазами (стадия рака T2-3N1-2M0);
  - сочетания предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр и послеоперационного облучения РОД 2 Гр СОД 30 Гр у больных с регионарными метастазами (стадия рака T2-3N1-2M0).
3. Сравнить отдаленные результаты чисто хирургического лечения и комбинированного лечения с применением предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр в монорежиме и в сочетании с локальной СВЧ-гипертермией.
  4. Оценить эффективность комбинированного лечения больных раком прямой кишки с использованием предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр на фоне применения различных схем полирадиомодификации.
  5. Изучить эффективность комбинированного лечения больных резектабельным раком прямой кишки нижеампулярной локализации при использовании пролонгированного курса лучевой терапии СОД 40 Гр на фоне 4-компонентной полирадиомодификации.
  6. Изучить эффективность различных режимов комбинированного и хирургического лечения при выполнении различных объемов стандартных оперативных вмешательств по поводу рака прямой кишки в зависимости от локализации и степени местного распространения опухоли.

### **Научная новизна**

Впервые в онкопроктологической практике созданы высокоэффективные многокомпонентные программы на основе эндоректального применения полимерной композиции с содержанием электрон-акцепторного соединения Метронидазол, обеспечивающие эффект полирадиомодификации в сочетании с локальной СВЧ-гипертермией (патент РФ № 2234318) и хемосенсебилизации в

сочетании с Капецитабином (патент РФ № 2311909). На основе разработанных программ предложен оригинальный алгоритм выбора стратегии лечения для различных уровней локализации резектабельного рака прямой кишки, который позволил бы при отсутствии локорегионарных рецидивов обеспечить минимальную частоту возникновения отдаленных метастазов.

**Практическая значимость** исследования состоит в разработке стратегии лечения резектабельных форм рака прямой кишки, обеспечивающей кардинальное улучшение отдаленных результатов вплоть до достижения полной клинической ремиссии заболевания, за исключением рака n/a отдела стадии T2-3N1-2M0. В последнем случае при полном отсутствии локорегионарных рецидивов отмечается сохранение возникновения отдаленных метастазов.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Лечение больных резектабельным раком прямой кишки должно планироваться в условиях использования многокомпонентных программ с применением предоперационной лучевой терапии, что в сочетании с разработанной стратегией лечения в большинстве случаев позволяет рассчитывать на наилучшие отдаленные результаты вплоть до достижения полной клинической ремиссии. Исключение составляет рак v/a отдела прямой кишки в стадии T2N0M0, при котором на отсутствие возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов можно рассчитывать и в условиях хирургического метода лечения.
2. При лечении больных запущенным раком v/a отдела прямой кишки (T3N0M0 и T2-N1-2M0) показано использование только 2-компонентной (без СВЧ-гипертермии) программы ПРМ на фоне 14-дневного приема Капецитабина в лечебных дозах.
3. При лечении больных раком c/a отдела прямой кишки предпочтительным является выполнение БАР, поскольку в этом случае выполняется удаление

параректальной клетчатке в объеме ТМЭ, а операция в объеме ЧР с частичным удалением мезоректума допустима лишь при стадии T2N0M0.

4. При лечении больных раком н/а локализации с наличием регионарных метастазов (стадия T2-3N1-2M0) или опухолевой инвазии сфинктера предпочтительным является применение «продолжительной» ЛТ СОД 40 Гр на фоне 4-компонентной ПРМ, поскольку позволяет достигнуть более высоких показателей частоты регрессии первичной опухоли и регионарных метастазов.

### **Результаты и внедрение**

Результатом работы является разработка стратегии лечения резектабельного рака прямой кишки, позволяющей достигнуть наилучших непосредственных и отдаленных результатов, включающих минимизацию частоты возникновения как локорегионарных рецидивов, так и отдаленных метастазов рака. Результаты работы внедрены в клиническую деятельность отделения проктологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и могут быть внедрены в повседневную практическую деятельность специализированных онкопроктологических клиник.

### **Апробация работы**

Материалы работы доложены на пленуме Российской ассоциации радиологов "Лучевая диагностика и лучевая терапия заболеваний бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта" (8-10 сентября 1998 г.) г. Москва 1998 г., IV Всероссийской конференции с международным участием "Актуальные вопросы колопроктологии" г. Иркутск 1999 г., II съезде онкологов стран СНГ г. Киев 2000 г., V Всероссийской конференции "Актуальные проблемы колопроктологии" с международным участием г. Ростов-на-Дону 2001 г., I съезде колопроктологов России с международным участием г. Самара 2003 г., научной конференции «Физико-технические проблемы гарантии качества лучевой терапии» г. Обнинск 2006 г.,

Международном конгрессе «Диагностика и лечение онкологических заболеваний пищеварительной системы», Казань, 24-26 июня 2010 г.

Апробация диссертации состоялась 25 мая 2017 на совместном заседании Ученого совета и научно-практической конференции ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 47 работ: из них 15 статей, в том числе 13 – в журналах, рекомендованных ВАК, 9 из которых включены в международные базы SCOPUS и Web of Science. Также получено 2 патента на изобретение в составе авторской группы (патенты РФ № 2234318 от 09 октября 2002 г. и № 2311909 от 15 декабря 2005 г.).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, пяти глав (обзор литературы, описание материала и методов, трех глав результатов собственных исследований), обсуждения результатов и заключения, а также выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст диссертации изложен на 376 страницах машинописного текста, иллюстрирован 126 таблицами, 53 диаграммами, 28 рисунками. Библиографический указатель включает 348 источников, из них 72 русскоязычных, 276 зарубежных.

## **Глава 1.**

### **ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

#### **Современное состояние проблемы комбинированного лечения рака прямой кишки и хирургической тактики при выполнении резекций прямой кишки по поводу рака**

В настоящее время комбинированный метод является общепризнанным стандартом в лечении рака прямой кишки. Он включает в себя хирургический метод как основной компонент лечения и лучевую или лекарственную терапию как вспомогательный метод. В поиске путей достижения наилучших результатов лечения рака каждый из этих методов за время своего существования прошел определенные этапы развития. Это выразилось как в расширении спектра хирургических методик и совершенствовании хирургической тактики с учетом локализации и степени местного распространения опухоли при соблюдении принципов онкологического радикализма, так и в развитии методик лучевой терапии, а также в использовании для усиления эффективности последней разнообразных радиомодифицирующих агентов, позволяющих селективно усилить повреждение раковых клеток при минимальном повреждении здоровых органов и тканей.

#### **1.1. Эволюция хирургии рака прямой кишки**

История хирургического метода в лечении рака прямой кишки насчитывает около 200 лет. За это время значительно эволюционировали как подходы к принципам удаления опухоли, так и этапность операций, способы их завершения.

Так, в начале XIX века рак прямой кишки лечили только формированием колостомы, что было впервые описано J.Z. Amussat в 1776 г. [79]. Впервые

полноценную операцию по поводу рака прямой кишки выполнил в 1826 г. французский хирург J. Lisfranc [158, 270]. Операция выполнялась из промежностного доступа и состояла в мобилизации прямой кишки, резекции ее пораженной дистальной части и заканчивалась формированием промежностной колостомы. С современных позиций подобный подход мог бы быть применим лишь при небольших и низкорасположенных опухолях, но даже в этом случае был бы онкологически неадекватен. Тем не менее данный метод применялся вплоть до конца XIX века.

Позднее профессором P. Kraske (1885) был предложен метод «задней резекции прямой кишки», при котором после удаления копчика и двух нижних крестцовых позвонков открывался доступ к прямой кишке, позволяющий после резекции пораженного участка прямой кишки формировать анастомоз по типу «конец в конец» [212]. А в 1888 г. австрийский хирург J. Hochenegg, основываясь на разработанном P. Kraske крестцовом доступе, предложил операцию, при которой мобилизованная после резекции крестца прямая кишка низводилась через анальный канал с сохраненным сфинктером с последующей резекцией пораженного участка. Данная операция явилась началом развития сфинктеросохраняющей хирургии прямой кишки [215, 327].

Дальнейший прогресс в развитии хирургического метода лечения рака прямой кишки связан с изобретением и началом применения ингаляционного наркоза, спинальной анестезии, а также развитием принципов асептики и антисептики Листера и внедрением в практику антибиотиков.

Тем не менее результаты операций, выполняемых через промежностный или промежностно-крестцовый доступ были неудовлетворительными, что обусловлено возникновением рецидивов заболевания у большинства оперированных пациентов, и дальнейшие успехи в лечении рака прямой кишки связаны с началом применения лапаротомного доступа.

Впервые резекция прямой кишки через лапаротомный доступ выполнена C. Gaussenbauer в 1879 г. [156], однако данный подход не нашел широкого



применения до появления публикации Н. Hartmann о лечении рака прямой кишки проксимальной локализации [169].

Немецким хирургом V. Czerny впервые вынужденно, в связи со значительными размерами новообразования, был применен комбинированный доступ одновременно через брюшную полость и со стороны промежности [113].

В этот же период в России Н.А. Вельяминов к 1889 г. опубликовал работу о 24 удалениях прямой кишки комбинированным доступом, при которых отмечен достаточно низкий для того времени уровень летальности 16,6%, в то время как обычный для того периода уровень летальности после подобных операций составлял 30-60% [15].

В 1908 г. английский хирург W.E. Miles опубликовал работу, в которой была описана брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки с широким иссечением окружающих тканей [153, 251]. В данной работе автор, анализируя отдаленные результаты операции Kraske и результаты вскрытия умерших от рака прямой кишки неоперированных пациентов, приходит к выводу, что распространение опухолевого процесса прямой кишки происходит в трех направлениях: нижнем — в сторону ишиоректальной клетчатки, латеральном — в направлении подвздошных сосудов и верхнем — по ходу верхней прямокишечной артерии в направлении нижней брыжеечной артерии. Это позволило развить ранее сформированные положения о низкой эффективности промежностных операций и с 1906 г. систематически применять брюшно-промежностную экстирпацию. W.E. Miles также были сформированы принципы удаления прямой кишки единым блоком, которые в то время активно использовались лишь применительно к раку молочной железы.

Именно W.E. Miles ввел в практику хирургии прямой кишки понятие онкологического радикализма и обозначил необходимость удаления тканей, содержащих лимфатические узлы первого порядка. Им впервые была обоснована необходимость широкого цилиндрического иссечения

параректальной клетчатки и тканей промежности, а также удаление мышц леваторов [61, 254, 347].

Внедрение в практику хирургического лечения рака прямой кишки брюшно-промежностной экстирпации позволило несколько улучшить отдалённые результаты данной формы рака. В 1923 г. W.E. Miles была опубликована работа, где показана частота возникновения рецидивов после экстирпации прямой кишки, составляющая 29,5%, что для того времени было очень прогрессивно и не достижимо ни при каком другом виде оперативного вмешательства. Так, из 57 резекций, выполненных W.E. Miles промежностным доступом в период с 1899 по 1906 гг., у 95% пациентов в сроки от 6 месяцев до 3 лет после операции возникли рецидивы заболевания [253].

Вместе с тем данная операция обладала и рядом отрицательных моментов, таких как высокая интраоперационная кровопотеря, значительное число гнойных осложнений, расстройства функции мочеполовой сферы и наличие у больных постоянной колостомы. Послеоперационная летальность после выполнения данной операции достигала 13-35%, что связано с высокой интраоперационной кровопотерей и значительном количестве послеоперационных осложнений [215]. Поэтому первоначально брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки выполнялась в два этапа: на первом этапе производилась мобилизация прямой кишки и формировалась колостома, на втором этапе, выполняемом через несколько недель, прямая кишка удалялась через промежностный доступ [145, 246]. J.P. Lockhart-Mummery в 1926 г. сообщил о послеоперационной летальности 3% и 5-летней выживаемости 50% среди 200 пациентов при выполнении двухэтапных модифицированных операций Miles [110].

В последующем был разработан одномоментный двухбригадный метод выполнения брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки комбинированным доступом [157, 230].

Однако данная операция, несмотря на ее широкое распространение, признавалась одновременно как радикальной, так и калечащей [251, 252].

В последующем работы таких авторов, как Donald Balfour [88], Henri Hartmann [169] и Claud Dixon [123] создали предпосылки развития идеи сохранения части прямой кишки без ущерба для онкологических результатов. Последним автором еще в 1939 г. была описана техника формирования первичного анастомоза при передней резекции прямой кишки. По мнению Claud Dixon, для полного удаления интрамурально распространяющихся опухолевых клеток дистальный край резекции должен отстоять от опухоли не менее чем на 5 см, а анастомоз для сохранения анальной континенции должен быть сформирован не ниже 6 см от ануса.

Таким образом, до середины XX столетия передняя резекция применялась главным образом при поражении сигмовидной кишки, а вся хирургия прямой кишки заключалась в брюшно-промежностной экстирпации [123].

В 1939 г. W. Babcock выполнил операцию, которая заключалась в протягивании мобилизованной толстой кишки через анальный сфинктер с оставлением избытка низведенной кишки и последующим его отсечением через 10 дней [85]. В отечественной хирургии данная операция по предложению Н.Н. Петрова и С.А. Холдина [47] получила название «брюшно-анальной резекции прямой кишки» и стала широко применяться с середины XX века в модификации Н.Е. Васон [87]. Основными преимуществами этого вмешательства являлись адекватный доступ, ограничивающийся только лапаротомной раной, возможность радикального удаления прямой кишки и сохранения сфинктерного аппарата. Среди недостатков отмечена неудовлетворительная функциональная активность замыкательного аппарата прямой кишки в послеоперационном периоде. В первоначальном варианте данное вмешательство предполагало лишь выполнение демукозациии анального канала и низведение в неё сигмовидной кишки без наложения каких-либо швов

или анастомоза, однако в последующем было предложено множество модификаций и пластических приёмов, обеспечивающих жизнеспособность толстокишечного трансплантата по Vabcock, Black, Cutait и Turnbull [85, 93, 112, 330]. В современном виде данная методика была описана в 1972 году А. Parks [276]. Основными ее отличиями являются транссфинктерная мобилизация дистального отрезка прямой кишки, первичное формирование колоанального анастомоза без оставления избытка низведённой кишки, а также возможность выполнения сфинктеросохраняющей операции даже при расположении опухоли на уровне зубчатой линии. Количество осложнений после выполнения данной операции было сопоставимо с количеством осложнений после других типов операций на прямой кишке [90], а удовлетворительная функция удержания стула и газов отмечалась у 99% больных [277].

Для сохранения функции сфинктера важное значение имеет применяемый метод фиксации низведённой кишки. В конце 1940-х гг. отечественными хирургами разрабатывались способы брюшно-анальной резекции прямой кишки с демукозацией слизистой оболочки анального канала и протягиванием низведённой кишки через демукозированный анальный канал [44].

Г.В. Бондарь и соавт. в 1980-х годах предложили выполнять демукозацию слизистой анального канала на резиновой трубке или на специально разработанном ретракторе, отступив 1-2 см проксимально от аноректальной линии [12, 14].

При низкорасположенных опухолях прямой кишки эволюция сфинктеросохраняющей хирургии шла по пути модификации вмешательства с низведением сигмовидной кишки. В то же время в отношении рака верхнеампулярного отдела прямой кишки и небольших опухолей среднеампулярного отдела рассматривались варианты операций без повреждения аноректальной зоны. В противовес «задней резекции прямой кишки» по Р. Kraske спустя полвека С.F. Dixon была разработана методика

«передней резекции» прямой кишки, выполняемой полностью со стороны брюшной полости [123]. Поскольку операция «задней резекции прямой кишки» больше не применяется, в настоящее время «передняя резекция» носит название «чрезбрюшной резекции прямой кишки».

Ключевым моментом в развитии хирургии рака прямой кишки явилась разработка и создание механических сшивающих аппаратов и, в частности, первого в мире аппарата для формирования механического анастомоза, осуществленная в СССР – аппарат КЦ-28. Данный аппарат производил сшивание тканей с помощью танталовых скобок [82]. Использование механического шва способствовало сокращению продолжительности операции и облегчало формирование межкишечного анастомоза. В 1975 году Н.Н. Каншиным, И.А. Гуськовым и А.Е. Сачковым был разработан сшивающий аппарат компрессионного анастомоза (АКА), предназначенный для формирования бесшовного кругового анастомоза (рис. 1).



**Рисунок 1.** Аппарат компрессионного анастомоза АКА-2

Экспериментальные исследования аппаратных компрессионных анастомозов показали их герметичность и высокую надёжность, что избавляло от необходимости наложения второго ряда подкрепляющих швов. Это обстоятельство благоприятствовало формированию сигморектальных анастомозов при низких чрезбрюшных резекциях прямой кишки [31, 32], а частота развития несостоятельности после формирования компрессионного анастомоза была ниже по сравнению с другими способами их формирования [163, 164, 242, 346].

Последние десятилетия характеризуются выраженным техническим прогрессом в разработке сфинктеросохраняющих технологий как на уровне совершенствования сшивающих аппаратов, так и в отработке техник хирургического вмешательства, что особенно характерно для специализированных клиник. Основными принципами формирования анастомоза, обеспечивающими хорошие непосредственные результаты выполнения оперативных вмешательств, являются отсутствие натяжения кишки, адекватность кровоснабжения, герметичность, надёжный гемостаз, адекватный просвет.

По данным ряда авторов, частота несостоятельности анастомоза после чрезбрюшной резекции прямой кишки варьирует в диапазоне от 1% до 24% [117, 131, 224, 243, 274]. При этом наиболее существенными факторами риска возникновения несостоятельности анастомоза являются его низкое расположение, а также пол пациента (из-за технических трудностей выполнения операции в условиях узкого мужского таза) [243, 300].

Одним из методов профилактики осложнений, сопряженных с несостоятельностью анастомоза, служит формирование превентивной разгрузочной коло- или илеостомы. При этом, по одним данным, процент клинически выявляемой несостоятельности снижается с 24% до 9% [280], в то время как по другим – общая частота развития данного осложнения не зависит от формирования превентивной стомы, а ее формирование может обеспечить

лишь отсутствие проявлений симптоматики несостоятельности анастомоза, однако не предотвращает сам факт ее возникновения [147]. Кроме того, по мнению ряда авторов, возникновение несостоятельности анастомоза негативно сказывается на онкологических результатах лечения и повышает риск локорегионарного рецидива заболевания [91, 99, 247, 339]. С этих позиций более обоснованным выглядит выполнение брюшно-анальной резекции, так как сама техника операции предполагает минимизацию угрозы несостоятельности при одновременном сохранении сфинктерного аппарата. В связи с этим, несмотря на возможность формирования аппаратного анастомоза при выполнении низких чрезбрюшных резекций даже на уровне 4 см от анального кольца, целесообразным было бы рассмотрение вопроса о расширении в таких случаях показаний к выполнению брюшно-анальной резекции.

Таким образом, на сегодняшний день наиболее распространены два вида сфинктеросохраняющих операций – чрезбрюшная (передняя) резекция прямой кишки и брюшно-анальная резекция прямой кишки в различных модификациях. При этом наиболее серьезной проблемой выполнения сфинктеросохраняющих операций является риск развития недостаточности анастомоза, который при выполнении чрезбрюшных резекций прямой кишки увеличивается пропорционально близости к зубчатой линии, а при выполнении брюшно-анальной резекции определяется лишь адекватностью кровоснабжения низведенной в анальный канал сигмовидной кишки. Выполнение брюшно-промежностной экстирпации целесообразно лишь при невозможности выполнения R0-резекции при сохранении сфинктерного аппарата, а также при наличии опухолевой инвазии в мышцы тазового дна. Кроме того, выполнение данной операции оправдано при возникновении интраоперационных кровотечений из варикозно расширенных вен крестцового венозного сплетения, а также при выполнении операций по поводу рака у больных пожилого и старческого возраста, у которых вследствие системного атеросклероза трудно

гарантировать адекватное кровоснабжение анастомозируемых участков толстой кишки.

## **1.2 Принципы онкологического радикализма в хирургии прямой кишки**

Впервые анатомическое обоснование принципа фасциально-футлярного удаления прямой кишки с высокой перевязкой верхних прямокишечных сосудов приведено в работе В.С.А. Моуниан (1908), посвященной особенностям лимфогенного распространения опухоли при раке прямой кишки [260].

В настоящее время основным методологическим принципом в хирургии рака прямой кишки является методика выполнения хирургического вмешательства на прямой кишке, получившей название тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ). Хотя детально мезоректальная экцизия была впервые описана А.Л.Абел в 1931 г. [73], широкую известность впоследствии она получила благодаря трудам R.J. Heald. Основная идея, которая была постулирована R.J. Heald, состояла в том, что мезоректум, окружающий прямую кишку и содержащий лимфоузлы и опухолевые депозиты, должен быть острым способом и под визуальным контролем удален единым блоком с прямой кишкой в пределах эмбрионального слоя с сохранением целостности мезоректальной фасции, что позволяет снизить количество местных рецидивов до 3-6% [172, 174]. Широкая популяризация данной методики среди хирургов привела к стандартизации объемов вмешательств и позволила значительно улучшить результаты лечения.

Следует отметить, что задолго до работы R.J. Heald многие исследователи в своих работах отмечали необходимость фасциально-футлярного выделения прямой кишки при опухолевом поражении. В отечественной онкологии методология выполнения хирургических вмешательств на прямой кишке,



основанная на принципах фасциально-футлярного иссечения, предлагалась С.А.Холдиным [58, 59]. Подобные принципы были также описаны и другими хирургами. Так, М. Voley в своих работах описывал тотальную анатомическую диссекцию, W.E. Enker – циркулярное мезоректальное иссечение, G.L. Hill – экстрафасциальное иссечение прямой кишки, А.М. Cohen – острое мезоректальное иссечение [176]. Тем не менее безусловная заслуга R.J. Heald состояла в широкой популяризации данной методики, и в широкую клиническую практику методологически и идеологически она была внедрена именно благодаря британскому автору. Им были введены основные принципы выполнения ТМЭ:

- мобилизация прямой кишки в межфасциальном слое (holy plane) острым путем с помощью ножниц или монополярной диатермокоагуляции;
- гистологический и визуальный контроль удаленного макропрепарата для оценки целостности мезоректума и окружающей его фасции;
- гистологическое изучение дистальных и латеральных краев резекции для понимания результатов операции и возможного дальнейшего оперативного или химиолучевого лечения;
- интраоперационный поиск и сохранение нервных сплетений, от которых зависит половая функция и функция мочевого пузыря;
- применение аппаратных степлерных анастомозов и резервуаров.

Начиная с 90-х годов XX века тотальная мезоректумэктомия во всем мире становится «золотым стандартом» хирургического лечения больных раком прямой кишки. Ее внедрение способствовало снижению частоты локорегионарных рецидивов более чем в 2,5 раза [66, 94, 130, 232]. Значительное уменьшение частоты возникновения локорегионарных рецидивов и увеличение выживаемости пациентов после ТМЭ при раке прямой кишки свидетельствуют, что развитие рецидива при обычном хирургическом

вмешательстве обусловлено неадекватным удалением экстрамуральных опухолевых отсеков в пределах мезоректальной жировой клетчатки [187, 232].

В то же время выдающиеся результаты ТМЭ, полученные самим автором методики R.J. Heald, не были воспроизведены ни в одном исследовании (табл. 1).

**Таблица 1**

**Онкологические результаты применения тотальной мезоректумэктомии  
(по данным публикаций)**

<b>Автор</b>	<b>Кол-во больных</b>	<b>Время набл., мес.</b>	<b>Стадия по Dukes n (%)</b>	<b>Рец, %</b>	<b>Общая 5-летн. выж. %</b>
<b>Enker et al. (1995) [129]</b>	<b>246</b>	<b>72</b>	<b>В: 99 (40) С: 147 (60)</b>	<b>7</b>	<b>ЛУ негативн: 87 ЛУ позитивн: 64</b>
<b>Heald et al. (1998) [175]</b>	<b>519</b>	<b>99</b>	<b>А: 102 (20) В: 167 (32) С: 142 (27) D: 108 (21)</b>	<b>3</b>	<b>Безрецидивная 80</b>
<b>Martling et al. (2000) [240]</b>	<b>381</b>	<b>24</b>	<b>А: 128 (34) В: 140 (37) С: 112 (29)</b>	<b>6</b>	<b>79</b>
<b>Wibe et al. (2002) [343]</b>	<b>686</b>	<b>29</b>	<b>А: 165 (24) В: 261 (38) С: 260 (38)</b>	<b>7</b>	<b>Нет данных</b>
<b>Nesbakken et al. (2003) [265]</b>	<b>134</b>	<b>38</b>	<b>А: 38 (28) В: 56 (42) С: 40 (30)</b>	<b>9</b>	<b>66</b>
<b>Havenga et al. (2002) [171]</b>	<b>1411</b>	<b>60</b>	<b>-</b>	<b>9</b>	<b>62</b>
<b>van Gijn W. et al. (2011) [336]</b>	<b>1861</b>	<b>120</b>	<b>-</b>	<b>11</b>	<b>40</b>

Следует отметить, что ретроспективный анализ результатов хирургического лечения ампулярного рака прямой кишки за 20 лет (1984-2004 гг.) клиники онкопроктологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина показал частоту возникновения локорегионарных рецидивов 11,8%.

Таким образом, ТМЭ следует рассматривать всего лишь как хирургическую технологию, однако она не может быть признана самостоятельным способом лечения больных раком прямой кишки, обеспечивающим адекватные онкологические результаты.

Первыми трудами, заложившими теоретические основы для обоснования онкологической адекватности операций при раке прямой кишки, были работы Н. Westhues и С. Dukes, в которых показано, что лимфогенное метастазирование рака прямой кишки происходит преимущественно в проксимальном направлении и крайне редко – дистальнее опухоли. Этим обосновывалось положение о том, что для большинства пациентов должно быть достаточным расстояние 4-5 см до дистальной границы резекции [342].

На сегодняшний день имеются данные о том, что даже расстояние 1-2 см от видимой границы опухоли до дистальной границы резекции стенки кишки не ухудшает онкологические результаты лечения [173, 288]. Длительное время ни у кого не вызывало сомнений так называемое «правило 2-х см». Однако, по мнению Ю.А. Барсукова с соавт. (2010) [9], данное правило работает только в условиях комбинированного лечения, не оказывая влияния на отдаленные результаты в условиях хирургического лечения. Вместе с тем Vernava A.M. с соавт. (1992), проанализировав результаты лечения 243 больных раком прямой кишки в зависимости от границ резекции более или менее 8 мм от края опухоли, сообщил об онкологической адекватности дистального клиренса  $>0,8$  см для большинства аденокарцином нижнеампулярного отдела прямой кишки [337]. Так, уменьшение этого расстояния приводило к существенному ухудшению результатов лечения, однако статистическая достоверность сравнения отсутствовала.

В настоящее время считается допустимой величина расстояния от края опухоли до дистальной границы резекции 1 см или менее при условии выполнения ТМЭ и проведения комбинированного лечения, что в практическом отношении способствует распространению техники интерсфинктерной резекции прямой кишки. В связи с этим были разработаны методы субтотальной или тотальной резекции внутреннего сфинктера при низких опухолях прямой кишки, расположенных в пределах 5 см от анального края, и при отсутствии непосредственной опухолевой инвазии сфинктера [16, 41, 45].

Помимо дистальной границы резекции, существенным фактором в прогнозе заболевания является распространение опухолевых отсеков в мезоректальной клетчатке. Уровень распространения таких отсеков может выходить за видимую макроскопическую дистальную границу резекции. Кроме того, следует учитывать особенности лимфогенного метастазирования при дистальном опухолевом поражении, когда могут поражаться лимфоузлы латеральной группы второго порядка. Так, по данным В.М. Кулушева (2010), у 16,9% больных с локализацией опухоли в среднеампулярном отделе прямой кишки выявляются ретроградные метастазы в клетчатке нижеампулярного отдела прямой кишки на расстоянии 4 см дистальнее нижнего края опухоли, и, таким образом, для соблюдения онкологической адекватности уровень резекции мезоректума при данной локализации рака должен быть не менее 5 см в дистальном направлении от видимых границ опухоли [38].

Следующим фактором, влияющим на отдаленные результаты хирургического лечения рака прямой кишки, является латеральное распространение опухолевых клеток. Это касается как распространения первичной опухоли и метастазов в лимфатических узлах в пределах мезоректальной фасции, так и распространения по экстрафасциальным лимфатическим коллекторам. Значительные возможности в изучении данной проблемы появились при дооперационном выполнении в рутинной практике

МРТ-исследования органов малого таза [19, 35]. В сообщениях Р. Quirke и соавт. (1986, 1988) демонстрируется прогностическая важность латерального распространения первичной опухоли и прогностическое значение вовлечения латеральных границ опухоли в пределах выполнения ТМЭ, а также был введен термин «циркулярная граница резекции» (CRM). При этом авторы считали опухолевым поражением CRM непосредственную опухолевую инфильтрацию или латеральный клиренс менее 1 мм. [286, 287]. Прогностическое значение статуса циркулярного края резекции при раке прямой кишки подтверждено другими авторами [105, 116]. В работах К. Virbeck (2002) и I. Nagtegaal с соавт. (2002) было доказано, что дистанция от опухоли до CRM менее 1 мм значительно повышает риск риска возникновения локального рецидива [92, 262] и является важнейшим фактором, определяющим как частоту рецидивирования, так и выживаемость [74].

Опухоли нижеампулярной локализации являются наиболее неблагоприятными в прогностическом плане, в том числе за счет особенностей лимфоваскулярного распространения. По данным литературы, отмечается увеличение частоты локального рецидивирования у больных с опухолями, локализующимися ниже 6 см от ануса и при этом считается, что основными причинами рецидивов являются метастазы в латеральных группах лимфатических узлов, которые не удаляются при стандартной ТМЭ [65, 68, 133, 331, 348].

Латеральная тазовая лимфаденэктомия выполняется рутинно при лечении гинекологических и урологических онкозаболеваний [122, 177] и признана стандартным хирургическим пособием при низко расположенных опухолях прямой кишки среди японских онкологов [211]. Эта операция была разработана на рубеже 50-60-х гг., однако интерес к ней быстро угас вследствие недооценки хирургами того периода значимости латерального пути метастазирования. Косвенным подтверждением важной роли латерального пути метастазирования

является обнаружение пораженных латеральных лимфоузлов при повторных операциях по поводу рецидивов рака прямой кишки [60].

Согласно японской классификации (2009) [198], выделяют 3 порядка поражения лимфатических узлов при латеральном метастазировании рака прямой кишки:

N1 - поражение лимфатических узлов в пределах мезоректальной клетчатки и по ходу верхней прямокишечной артерии,

N2 – лимфатические узлы по ходу внутренних подвздошных сосудов,

N3 – лимфатические узлы запирательной ямки.

Поражение латеральной группы лимфоузлов при раке прямой кишки встречается у 4 - 30% пациентов, в зависимости от локализации и стадии опухоли [124, 144, 184, 258, 259, 325, 331, 332]. При этом наибольшая частота метастазирования в латеральную группу лимфоузлов обнаружена у пациентов с опухолями прямой кишки низких локализаций, а также при распространенных стадиях заболевания [144, 258, 259]. Исследования латерального пути метастазирования в основном выполнены в Японии, где при лечении рака прямой кишки низких локализаций латеральная лимфодиссекция широко распространена. К. Ноё с соавт. (1989) при опухолях прямой кишки средне- и нижеампулярной локализации провели сравнение стандартного хирургического лечения с расширенным, включающим латеральную лимфодиссекцию. Авторами было отмечено значительное снижение частоты возникновения рецидивов после выполнения латеральной лимфодиссекции у больных с опухолями стадии Duke's B (до 23,6% против 32,8%). Общая 5-летняя выживаемость при стадии Duke's B составила 88%, а при стадии Duke's C – 61%. В то же время при стандартном хирургическом вмешательстве были достигнуты более низкие значения этого показателя – соответственно 74% и 43% [188].

В работе Т. Takahashi (2000) отмечено, что в исследованиях R.J. Heald и W. Enker наихудшие результаты были получены после выполнения брюшно-

промежностной экстирпации у пациентов с дистальной границей опухоли на расстоянии 5 см от ануса. В этой группе частота возникновения локорегионарных рецидивов достигала 33%, а 5-летняя выживаемость – 42% [325].

Расширенные резекции, выполняемые в Японии, сопровождаются высокими показателями частоты мочеполовой дисфункции, так как при выполнении этих операций неизбежно повреждаются элементы вегетативной нервной системы малого таза, включающей гипогастральные нервы и тазовые нервные сплетения [304]. Так, К. Ноjo с соавт. (1989) наблюдали возникновение мочеполовых расстройств у 8% пациентов в течение 1 года после сфинктеросохраняющих операций и у 10% после выполнения брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. При выполнении тех же хирургических операций в сопровождении лимфаденэктомии, частота расстройств увеличивалась соответственно до 40% и до 45% [188]. Исходя из этого, европейские хирурги традиционно придерживаются противоположного мнения относительно целесообразности выполнения латеральной лимфодиссекции и считают предложенную Heald в 1982 г. тотальную мезоректумэктомию, являющуюся стандартным методом хирургического лечения, достаточной для достижения локального контроля и сохранения функции автономных нервов при раке прямой кишки [172, 174].

Весомым аргументом против выполнения лимфодиссекции при метастатическом поражении латеральной группы лимфоузлов является понимание этого факта как проявления системной диссеминации, а не локорегионарного поражения [129]. Следует также учитывать, что комбинированное лечение, в частности сочетание ТМЭ с предоперационной лучевой терапией, имеет выраженную эффективность и приводит как к снижению частоты возникновения локорегионарных рецидивов, так и к повышению показателей выживаемости [140, 201]. Многие японские авторы считают реальной альтернативой возможность применения неoadьювантной

лучевой терапии вместо выполнения тазовой латеральной лимфодиссекции у пациентов с низкой локализацией рака прямой кишки [209, 261, 341].

Голландские ученые при сравнительном анализе 1079 пациентов, из которых 379 больным проводилась предоперационная лучевая терапия с последующей ТМЭ-хирургией, 376 пациентам – чисто хирургическое лечение, а 324 пациентам в японском противораковом центре выполнялось ТМЭ с латеральной лимфодиссекцией, пришли к выводу о равноценной эффективности применения неoadъювантной ЛТ и тазовой лимфаденэктомии относительно показателя частоты возникновения локорегионарных рецидивов. Кроме того, по мнению авторов исследования, неoadъювантная ЛТ воздействует на микрометастазы в латеральных группах лимфоузлов, тогда как расширенная тазовая лимфодиссекция снижает процент рецидивов пресакральной локализации [213].

Все изложенные выше результаты хирургического лечения и анализ характера лимфогенного метастазирования рака прямой кишки создали предпосылки для дополнения современной хирургической техники проведением лучевой или химиолучевой терапии с целью улучшения отдаленных результатов лечения.

### **1.3. Выбор хирургической тактики при операциях по поводу рака прямой кишки**

При выполнении операций по поводу рака прямой кишки, наряду с принципами онкологического радикализма, на первый план выходит проблема сохранения естественного замыкательного аппарата прямой кишки, что непосредственно отражается на процессах социально-психической адаптации и трудовой реабилитации больных.



В последние годы во многих клиниках стали расширять показания к выполнению сфинктеросохраняющих операций по поводу рака прямой кишки даже при низких локализациях опухоли (до 5 см от анокутанной линии). При этом отдаленные результаты лечения являются такими же, как и после выполнения брюшно-промежностной экстирпации.

Онкологическая допустимость сфинктеросохраняющих операций доказана работами многих хирургов и онкологов [51, 69, 191, 267]. Выполняемые при этом передние резекции прямой кишки подразделяются на:

- **Высокие** (high) – с анастомозом выше 10 см от анального отверстия;
- **Низкие** (low) – с анастомозом на уровне 6 – 10 см от анального отверстия;
- **Сверхнизкие** (ultralow) – с анастомозом на уровне 3 – 6 см от анального отверстия [284]

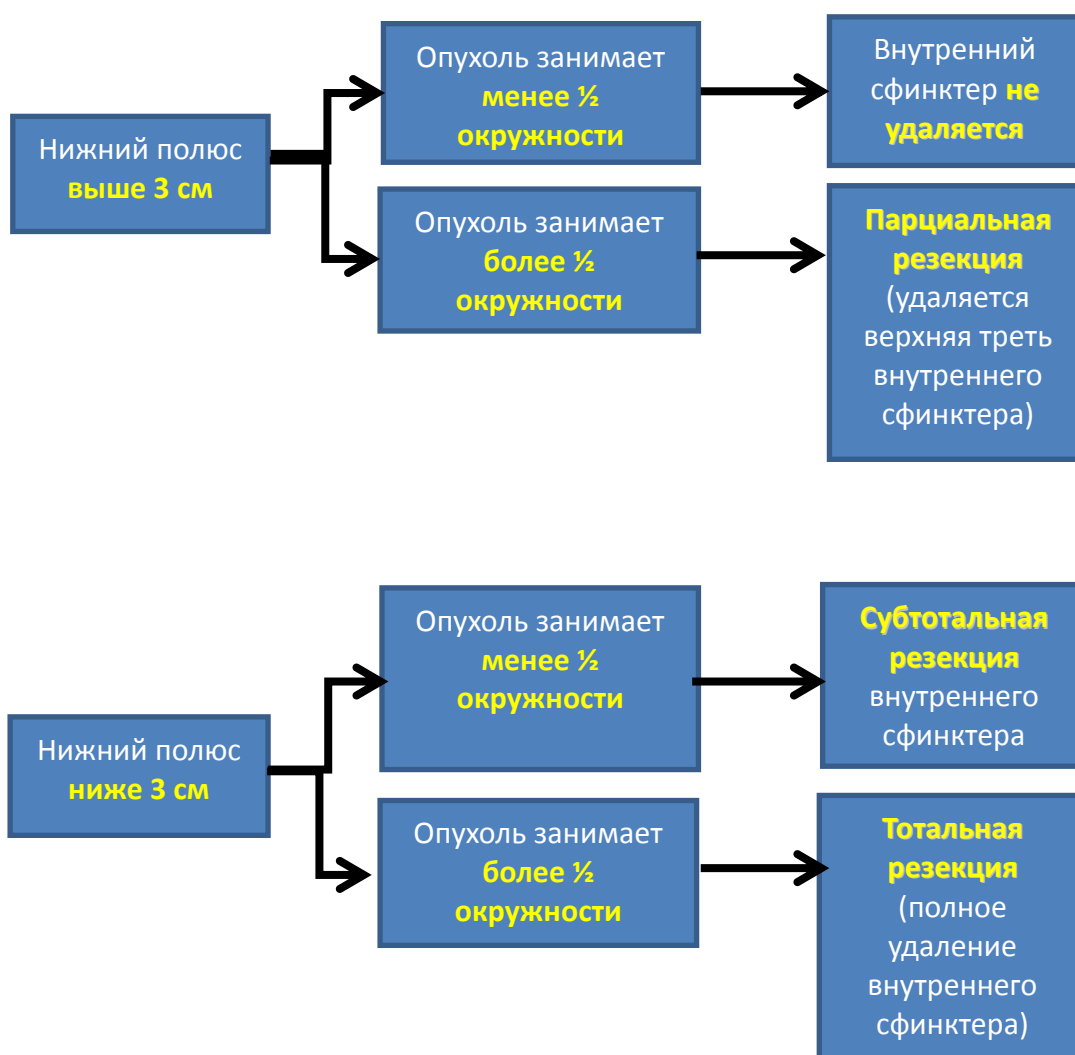
В 1977 г. J.A. Lyttle и A.G. Parks [231] предложили операцию, получившую название **интерсфинктерной резекции** – удаление прямой кишки, анодермы и внутреннего сфинктера с сохранением произвольного замыкательного аппарата вместе с тазовым дном.

На сегодняшний день интерсфинктерная резекция рассматривается как новая, анатомически обоснованная радикальная операция в онкопроктологии. Данное вмешательство удачно сочетается с тотальной мезоректумэктомией (ТМЭ), описанной R.J. Heald еще в 1982 г. [172].

Согласно Rullier E. с соавт. (1999) [301] выделяют следующие виды интерсфинктерных резекций:

- Partial resection – с формированием анастомоза выше зубчатой линии;
- Subtotal resection – с формированием анастомоза ниже зубчатой линии;
- Total resection – полное удаление внутреннего сфинктера и формированием анастомоза с кожными покровами.

М.Kusunoki с соавт. (1992) [214] был предложен следующий алгоритм определения объема резекции внутреннего сфинктера (рис. 2):



**Рисунок 2.** Алгоритм определения объема резекции внутреннего сфинктера

При дистальных (нижне- и среднеампулярной) локализациях рака прямой кишки возможно выполнение радикальных операций в следующих объемах:

1. Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки (БПЭ) – калечащая операция, выполняемая при низкорасположенных опухолях стадий Т3-Т4.
2. Брюшно-анальная резекция прямой кишки (БАР) – функционально более привлекательные операции, которые возможно выполнять при низкорасположенных опухолях стадий Т1-Т2 или более высоко расположенных опухолях стадии Т3. Однако функция удержания каловых масс и газов при них страдает.

3. Низкие чрезбрюшные резекции прямой кишки (ЧР) – при них функциональные нарушения встречаются реже, чем при БАР.

Вместе с тем следует учитывать, что после выполнения сфинктеросохраняющих операций по поводу рака прямой кишки дистальных локализаций в ряде случаев развивается т.н. «синдром низкой передней резекции» [276], включающий в себя следующий симптомокомплекс:

- Частые дефекации (от 5-6 до 10-15 раз в день);
- Многомоментное, длительное и неполное опорожнение кишечника;
- Императивные позывы на дефекацию;
- Различные проявления анальной инконтиненции.

При этом частота встречаемости «синдрома низкой передней резекции», по данным литературы, может достигать 60-80% [89, 203, 225, 226, 290]. В течение первого года после операции его проявления постепенно уменьшаются, в то же время 33-47% больных в последующем не перестают страдать от анальной инконтиненции [196, 222, 263, 279, 290, 344, 345].

Ведущее патогенетическое звено подобных функциональных нарушений – частичное или полное удаление ампулы прямой кишки с утратой её резервуарной функции.

В настоящее время выделяют следующие пути хирургической профилактики «синдрома низкой передней резекции»:

- Сфинктеромоделирующие технологии – «Neosphincter»;
- Формирование тазовых толстокишечных резервуаров – «Neorectum»

При использовании сфинктеромоделирующих технологий («neosphincter») возможно использование как поперечнополосатой, так и гладкой мускулатуры.

В первом случае было предложено использование лоскута большой ягодичной мышцы [109] и грацилопластика [282]. При этом в литературе отмечается, что большинство «мышечных пластик» дискредитирует себя неудовлетворительными результатами [64], а многие из них являются

«символическими действиями, которые, как максимум, лишь создают иллюзию держания» [318].

Во втором случае были предложены использование свободного лоскута из гладкомышечной оболочки ободочной кишки [146, 217, 218, 308, 309] и спиралевидная гладкомышечная манжетка [46]. Однако подобные сфинктеры могут выступать лишь в роли механического препятствия, которые в какой-то мере, но не в надлежащей степени, улучшают результаты [28, 146, 217, 218].

При формировании тазовых толстокишечных резервуаров («neorectum») различными авторами были предложены следующие их разновидности:

- J-образный резервуар (“colonic J-pouch”) предложен в 1986 г. независимо друг от друга F. Lazortehes et al. и R. Parc et al. [221, 275];
- С-образный резервуар [46];
- Трехпетлевой (S-образный) резервуар [314];
- Шаровидный резервуар [28];
- Поперечная колопластика с формированием колоанального анастомоза [134, 236, 244, 245];
- Сигморектальный анастомоз «бок в бок» [329];
- H-образный резервуар [6] и др.

При формировании тазовых резервуаров необходимыми условиями являлись отсутствие натяжения, достаточная длина мезентериальных сосудов, высокая мобилизация селезеночного изгиба, возможность выполнения высокой перевязки и пересечения нижних брыжеечных сосудов. В отношении формирования превентивных колостом или илеостом подход оставался индивидуальным [165, 204].

Противопоказанием к формированию J-образного резервуара служило наличие коротких мезентериальных сосудов, чрезмерное утолщение брыжейки, затрудняющее формирование и низведение резервуара, узкий таз, мегаколон, карциноматоз брюшины [220]. Несколько больший объем возможностей для формирования толстокишечного резервуара возникает при выполнении

поперечной колопластики, показаниями к выполнению которой является наличие коротких мезентериальных сосудов, толстой брыжейки низводимой кишки и узкого таза.

О. Halbook et al. (1986) опубликовал материалы, в которых отмечено, что при УЗДГ сохраняется интенсивность кровотока на верхушке резервуара в области соустья, в то время как на конце приводящей кишки прямого анастомоза – ослабляется [167]. Эти данные для многих хирургов послужили поводом предпочтения резервуарных анастомозов прямым. Так, по данным Н.А. Яицкого с соавт. (2002), частота несостоятельности резервуарных анастомозов составила 6,5% и была достоверно ниже частоты возникновения несостоятельности после формирования прямых анастомозов (13,2%,  $p < 0,05$ ) [70]. По наблюдениям В.Ф. Царюка с соавт. (2001), частота несостоятельности прямых компрессионных сигморектальных анастомозов, сформированных с помощью аппарата АКА-2 после выполнения чрезбрюшной резекции прямой кишки в первые годы освоения методики (1979-1981 гг.) составила 23,4%, в последующем (1991 г.) была снижена до 15,1%, а к 2000 г. – до 9,0% [63]. Причем если в первые годы заживления фистулы с помощью консервативных мероприятий удавалось достичь только у половины больных с несостоятельностью анастомоза, то к 2000 г. необходимость формирования разгрузочной колостомы в лечении несостоятельности возникала лишь у трети этих пациентов, что составляло 3% к общему числу оперированных. По данным Ю.М. Стойко с соавт. (2011), частота несостоятельности прямых аппаратных сигморектальных анастомозов после выполнения чрезбрюшных резекций прямой кишки составила всего 2,4% [52]. По данным Г.В. Бондаря с соавт. (2012), при раке прямой кишки дистальной локализации, когда выполнялась операция в объеме брюшно-анальной резекции прямой кишки, осложнение в виде некроза низведенной кишки наблюдалось у 4,1-4,9% оперированных в зависимости от вида лечения [13]. При этом во всех случаях наступления такого осложнения требовалось выполнение повторного оперативного

вмешательства, а в группе из 90 пациентов, получавших предоперационную лучевую терапию СОД 25 Гр зафиксирован 1 летальный исход (1,1%). Таким образом, данные литературы не позволяют однозначно высказаться о преимуществе резервуарных или прямых анастомозов.

Одно из самых тяжелых моторно-эвакуаторных нарушений ближайшего и отдаленного периодов – неполное опорожнение резервуара. Для адекватного опорожнения резервуара пациенты раз в неделю вынуждены прибегать к приему слабительных или клизмам. Иногда даже для обычного опорожнения может потребоваться катетеризация резервуара [16]. Одной из распространенных точек зрения в отношении первопричин эвакуаторных расстройств толстокишечных резервуаров является т.н. **теория антиперистальтических сокращений**. С точки зрения U. Hildebrandt et al. (1995), толстокишечный резервуар обладает эффектом торможения перистальтики – «*peristalsis brake*» [185]. По мнению Г.И. Воробьева и соавт. (2000), антиперистальтическое расположение петель резервуара обуславливает дискоординированный характер сократительных движений конструкции и создает неблагоприятные условия для эвакуации кишечного содержимого [16].

Согласно данным E.R. Denett и B.R. Parry (1999), зависимость частоты нарушения эвакуации от размеров резервуара представлена следующим образом (табл. 2) [120]:

**Таблица 2**

Зависимость частоты эвакуаторных нарушений после низких передних резекций от размеров толстокишечного резервуара

Длина резервуара	8 см	9 см	10 см
Частота эвакуаторных нарушений	25 – 27%	33 – 58%	79%

Японские ученые J. Hida, M. Yasutomu, T. Maruyama et al. (1999) установили, что причина затруднения опорожнения больших толстокишечных

резервуаров связана с их расширением в течение первого года после операции [182, 183]. Поэтому авторы не рекомендуют использовать резервуары с шириной межкишечного анастомоза более 5 см. По мнению тех же авторов, одной из причин нарушения опорожнения толстокишечного резервуара также является нарастание с течением времени горизонтального угла (менее 36 градусов к горизонтальной плоскости) расположения резервуара в малом тазу, что было более выраженным при больших резервуарах (10 см).

Таким образом, отрицательной стороной резервуаров является возникновение эвакуаторных нарушений, проявляющихся запорами в отдаленном периоде.

В этой связи в литературе многократно дискутировался вопрос о длине и \ объеме резервуара. Было доказано, что длина резервуара 5 см является оптимальной [70].

Н.А. Яицкий с соавт. (2002) исследовал функциональные результаты при использовании J-резервуаров по сравнению с прямыми анастомозами [70]. Авторы не выявили различий в функциональных результатах между основной и контрольной группами при анкетном опросе, а также в показателях сфинктерометрии при изучении замыкательной функции анального сфинктера на сроках 3, 6 и 12 мес. после выполнения оперативного вмешательства. При этом на всех этапах наблюдения имело место превышение резервуарно-накопительных функций (физиологические объемы первого и императивного позыва) в группе больных с резервуарными анастомозами по сравнению с группой пациентов с прямыми анастомозами. Однако различие не носило статистически достоверного характера. Общее количество пациентов с осложнениями и количество гнойно-септических осложнений при формировании резервуарных и прямых анастомозов также не имело достоверных различий.

По мнению Н.А. Яицкого и И.А. Нечая (2004), формирование толстокишечного резервуара при выполнении низкой резекции прямой кишки

безусловно показано при уровне расположения анастомоза до 6 см от анокутанной линии [70]. Согласно исследованию В.И. Есина и Д.Г. Мустафина (2011), лучшие непосредственные и функциональные результаты получены при восстановительных операциях с формированием толстокишечных резервуаров по сравнению с созданием прямого колоректального анастомоза [27]. Однако, по данным П.Н. Зубарева с соавт. (2007), после формирования как резервуарных, так и прямых анастомозов в срок 6 мес. после операции у всех больных отмечалась полная континенция, хотя на более ранних сроках у пациентов с резервуарными анастомозами проявления «синдрома низкой передней резекции» встречались реже по сравнению с группой пациентов, которым были сформированы прямые анастомозы [30].

Таким образом, в настоящее время выполнение сфинктеросохраняющих операций при дистальных локализациях рака прямой кишки является методом выбора при определении объема оперативного вмешательства и может быть не менее радикальным, чем выполнение калечащей операции в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. Основным условием их выполнения является возможность удаления опухоли в радикальном объеме без значительного ущерба для анатомической и функциональной сохранности сфинктерного замыкательного аппарата прямой кишки. При этом сфинктерозамещающие технологии после выполнения брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки не нашли широкого применения. Гораздо большее значение имеет применение пластических методик, направленных на улучшение возможностей функциональной реабилитации пациентов, перенесших низкие передние резекции, которые реализуются путем формирования толстокишечных резервуаров. При этом длина резервуара не должна превышать 5 см., т.к. в противном случае резко нарушается эвакуаторная функция, а в резервуаре возникает застой кишечного содержимого, что может приводить к различными воспалительными осложнениями. Предложено многочисленное количество методик



формирования толстокишечных резервуаров, однако «идеального резервуара» до сих пор не существует. При этом следует учитывать, что для формирования резервуара необходимо наличие определенных анатомо-физиологических и клинических возможностей (отсутствие натяжения, тонкая брыжейка, длинные мезентериальные сосуды, отсутствие опухолевой диссеминации). Операции с резервуарами, как правило, связаны с необходимостью дополнительной мобилизацией селезеночного изгиба, а формирование резервуаров часто требует наложения превентивных колостом или илеостом. В то же время нет однозначных данных о снижении при формировании резервуарных анастомозов как общего количества послеоперационных осложнений, так и частоты несостоятельности по сравнению с прямыми анастомозами, а функциональные результаты после формирования резервуарных анастомозов зачастую не имеют статистически значимых различий по сравнению с прямыми анастомозами, особенно в отдаленные сроки после оперативного вмешательства. В связи с этим окончательный выбор способа формирования анастомоза остается за хирургом.

#### **1.4. Эволюция и результаты комбинированного лечения рака прямой кишки**

На рубеже 1970-1980-х гг. было начато изучение эффективности лучевой терапии (ЛТ) при раке прямой кишки как в предоперационном, так и послеоперационном периоде, что было обусловлено неудовлетворительными результатами хирургического лечения. На сегодняшний день по этому вопросу опубликованы результаты многочисленных рандомизированных исследований [111, 114, 143, 150].

При этом техника проведения ЛТ постоянно совершенствовалась, появлялось новое радиотерапевтическое оборудование, позволяющее контролировать распределение дозы облучения в заданном объеме с

максимальной защитой окружающих тканей, были разработаны различные режимы фракционирования дозы – все это позволило увеличить повреждение опухоли без усиления негативного влияния на нормальные ткани. Разнообразие методик предоперационной ЛТ, различия в дозах и схемах фракционирования, объемах облучения, а также интервалах между окончанием ЛТ и оперативным вмешательством приводили к значительным различиям в результатах.

Применение ЛТ терапии совместно с хирургическим лечением является возможным как в предоперационном периоде (неoadьювантная терапия), так и после операции (адьювантная терапия). Предоперационная ЛТ позволяет стерилизовать микрометастазы опухоли и уменьшить диссеминацию опухолевых клеток в процессе операции, а также обладает лучшей канцерцидной способностью, поскольку применяется в условиях большей оксигенации опухоли. К недостаткам можно отнести потенциальную возможность перелечивания пациентов с начальными стадиями заболевания в связи с невозможностью точного патоморфологического стадирования на дооперационном этапе. Избежать этого в настоящее время позволяет современный уровень развития визуализирующих технологий (КТ, МРТ + DWI, трансректальное УЗИ) в условиях специализированных клиник [19, 35, 55, 56, 162, 293, 319].

Предоперационная ЛТ при этом рассматривается в качестве реальной альтернативы выполнения тазовой лимфодиссекции у больных с низкой локализацией опухоли и позволяет достигнуть аналогичных отдаленных результатов без увеличения частоты развития дисфункциональных нарушений со стороны автономных тазовых нервов [261].

В 90-х гг. прошлого века были начаты крупные рандомизированные исследования, результаты которых легли в основу стратегии лечения резектабельного рака прямой кишки (РПК). Наиболее показательны исследования, проведенные в Швеции и Голландии: шведскими

исследователями продемонстрированы преимущества предоперационной ЛТ крупными фракциями 25 Гр за 5 сеансов по сравнению с послеоперационным облучением (СОД 60 Гр). Частота рецидивов составила соответственно 12% и 21% без достоверных различий в показателях общей выживаемости [114, 143]. В 1995 г. опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного исследования SCCSG (Stockholm Colorectal Cancer Study Group) по использованию коротких курсов предоперационной ЛТ при лечении резектабельного РПК. В исследование было включено 849 больных. В группе комбинированного лечения проводилась предоперационная ЛТ в суммарной очаговой дозе (СОД) 25Гр. Зона облучения включала анус, прямую кишку, промежность, зоны регионарного метастазирования, паховые лимфатические узлы, область запирающих отверстий. Оперативное вмешательство осуществлялось через 1 неделю после окончания ЛТ. Послеоперационные осложнения встречались достоверно ( $p < 0,01$ ) чаще в группе комбинированного лечения (26%) по сравнению с хирургическим (19%), послеоперационная летальность в группе комбинированного лечения (8%) также была достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем в хирургической группе (8%). Однако проведение предоперационной ЛТ позволило достоверно ( $p < 0,01$ ) сократить частоту возникновения локорегионарных рецидивов в 2 раза (с 28% в хирургической группе до 14% в группе комбинированного лечения).

В конце 1990-х гг. данное исследование было продолжено с набором пациентов до 1168 и стандартизацией техники ТМЭ. Установлено, что после пяти лет наблюдения частота местных рецидивов в группе комбинированного лечения с предоперационной ЛТ СОД 25 Гр составила 11,4%, а в группе хирургического лечения – 26,9 % ( $p = 0,001$ ). Общая 5-летняя выживаемость при этом увеличилась с 48% при хирургическом лечении до 58% при комбинированном ( $p = 0,004$ ). Эта тенденция наблюдалась при всех стадиях рака прямой кишки [323, 324].

Голландская группа по лечению колоректального рака (Dutch Colorectal Cancer Group) провела исследование, в котором рандомизировала 1861 больных раком прямой кишки на группу концентрированной предоперационной ЛТ (5x5Гр) с последующей операцией с соблюдением принципов ТМЭ и на группу хирургического лечения с соблюдением принципов ТМЭ. В группе комбинированного лечения через 5 лет наблюдения частота локорегионарных рецидивов составила 5,8%, а в хирургической группе – 11,4%. При этом показатели общей 5-летней выживаемости практически не отличались и составляли соответственно 63,5% и 64,3%, без достоверных различий ( $p=0,87$ ) [111]. В 2011 г. опубликованы 12-летние результаты данного исследования. В дополнение к ранее полученным результатам установлено, что для пациентов с отрицательным краем резекции эффект ЛТ не зависит от уровня локализации опухоли и приводит к улучшению безрецидивной выживаемости. Кроме того, у пациентов с отрицательным краем резекции и III стадией по TNM предоперационная ЛТ значительно улучшает 10-летнюю выживаемость [336].

Долгое время оставался недостаточно изученным вопрос применения послеоперационной ЛТ. Ряд авторов показывали некоторое снижение числа рецидивов по сравнению с хирургическим лечением, однако данные в отношении преимуществ по показателям выживаемости противоречивы. В последние годы убедительных данных в пользу послеоперационного лучевого воздействия не получено. Наиболее широкое применение послеоперационная ЛТ нашла у больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах, обнаруженных при патоморфологическом исследовании удаленного препарата. Так, Н. Martin и соавт. (1995) [239] представили результаты ретроспективного исследования, включающего 178 пациентов, получавших по поводу аденокарциномы прямой кишки адьювантную послеоперационную ЛТ РОД 2 Гр по 5 фракций в неделю до СОД 50 Гр. Показатель общей 5-летней выживаемости составил 42%, безрецидивной 5-летней выживаемости – 37%. Частота возникновения локорегионарных рецидивов при отсутствии

метастатического поражения регионарных лимфоузлов составила 27%, а при его наличии – 40%.

Результаты других исследований по изучению роли послеоперационной ЛТ представлены в табл. 3 [21, 80, 139, 328].

**Таблица 3**

**Результаты исследований с проведением послеоперационной ЛТ**

Исследование	Хирургия		Хирургия+послеоперационная ЛТ	
	Абс.кол-во рецидивов/кол-во больных	Рецидивы, %	Абс.кол-во рецидивов/кол-во больных	Рецидивы, %
Fisher et al. (1988)	45/184	24	30/184	16
Treuniet-Donker et al. (1991)	28/84	33	21/88	27
Arnaud et al. (1997)	30/88	34	25/84	16

Ряд авторов [268, 326] считает, что послеоперационное облучение следует проводить лишь в случае невозможности проведения предоперационной ЛТ при осложненном течении заболевания – наличии перифокального воспаления, субкомпенсированной или декомпенсированной кишечной непроходимости, распад опухоли, сопровождающийся перфорацией или кровотечением, что выдвигает на первый план необходимость выполнения ургентного оперативного вмешательства.

Наиболее завершенное изучение эффективности применения ЛТ проведено в системном метаанализе шведских авторов в рамках Swedish Council of Technology Assessment in Health Care (2003), в котором рассмотрены 42 исследования, включающие 25351 пациента. Результаты исследования приведены в сравнении с данными подобного исследования 1996 года с

участием 15042 пациентов [154]. По итогам анализа сделаны следующие выводы:

- предоперационная ЛТ в биологически эффективных дозах выше 30 Гр снижает относительный риск локального рецидива более чем на половину (на 50-70%);
- послеоперационная лучевая терапия при дозах, которые, как правило, выше, чем те, которые используются перед операцией, снижает риск локального рецидива на 30-40%;
- существуют убедительные доказательства того, что предоперационная лучевая терапия является более эффективной, чем послеоперационная;
- существует умеренное доказательство, что предоперационная лучевая терапия спустя 2 года после ТМЭ значительно уменьшает количество локорегионарных рецидивов (с 8% до 2%);
- существуют убедительные доказательства того, что предоперационная лучевая терапия улучшает выживаемость (преимущество около 10%);
- не доказано, что послеоперационная лучевая терапия улучшает выживаемость;
- выживаемость увеличивается при послеоперационной лучевой терапии в сочетании с сопутствующей химиотерапией;
- предоперационная лучевая терапия первично неоперабельных опухолей может привести к регрессии опухоли, создавая условия для выполнения последующей радикальной резекции.

Таким образом, практически во всех исследованиях с использованием различных доз ЛТ показано снижение частоты возникновения локорегионарных рецидивов. Однако критерии для проведения определенного варианта лучевой терапии в разных клиниках определялись по-разному. По той

же причине сформировались различные схемы комбинированного лечения, однако, в целом, утвердились две основные стратегии предоперационной ЛТ:

- предоперационная ЛТ так называемым «коротким» курсом 5x5 Грей с последующей операцией;
- предоперационная ЛТ «продолжительным» курсом 45-50 Грей с последующей операцией.

Наиболее широкое применение для лечения резектабельных форм рака прямой кишки применяется предоперационная ЛТ с режимом фракционирования РОД 5 Гр ежедневно 5 раз в неделю до СОД 25 Гр. Доза лучевой энергии, подводимая к опухоли, при пересчете мощности этого режима по изозэффективности, эквивалентно дозе 40 Гр, подведенной в режиме мелкого фракционирования. Преимущество режима крупного фракционирования до СОД 25 Гр в 5 фракциях состоит в простоте применения и в экономии времени лечения по сравнению с режимом мелкого фракционирования при РОД 2 Гр, а также меньшей частоте поздних побочных эффектов при равной биологической эффективности [321]. Данный режим не увеличивает продолжительность пребывания в клинике и время операции, а частота несостоятельности анастомоза в группах облученных и необлученных пациентов не отличается [237], что подтверждается и другими рандомизированными исследованиями [194, 272]. В настоящее время как в Европе, так и в Америке комбинированное лечение с предоперационной ЛТ является стандартом при лечении РПК [128], особенно при II и III стадии рака дистальных отделов прямой кишки, и позволяет снизить риск местного рецидива значительно, чем использование только ЛТ или хирургического метода по отдельности [238, 313].

Тем не менее онкологический радикализм выполняемого оперативного вмешательства является непременным условием достижения благоприятных отдаленных результатов лечения, поскольку при наличии опухолевых клеток в краях резекции препарата ни предоперационная, ни послеоперационная ЛТ не способна предотвратить риск развития локального рецидива заболевания.

Дальнейший прогресс в развитии ЛТ как метода предоперационного воздействия на опухоль лежит в плоскости усиления эффекта лучевой терапии путем использования радиомодификаторов – физических и химических агентов, усиливающих противоопухолевую эффективность лучевой терапии.

Среди радиомодификаторов с экспериментально и клинически доказанной эффективностью следует упомянуть следующие:

- Цитотоксические препараты (противоопухолевые препараты фторпиримидинового ряда и др.);
- Гипертермия (ГТ);
- Электрон-акцепторные соединения (ЭАС), селективно сенсibiliзирующие гипоксические опухолевые клетки.

Противоопухолевое действие фторпиримидинов известно еще с середины XX века [227], но в дальнейшем начали изучать также и их радиосенсибилизирующее действие. Противоопухолевый эффект аналогов пиримидинов обусловлен их превращением в опухолевых клетках в активные ингибиторы фермента тимидилатсинтетазы, подавление действия которой приводит к перераспределению клеточного цикла, фрагментации ДНК и клеточной смерти [283]. Эффект фторпиримидинов может являться результатом воздействия препарата как на ДНК, так и на РНК опухолевой клетки, однако на сегодняшний день доказано, что радиосенсибилизирующий эффект обусловлен именно воздействием на ДНК [223, 248]. Установлено также и то, что лейковорин, усиливающий связь фтордезоксифторпиримидина (FdUmp) с тимидилатсинтетазой, потенцирует радиосенсибилизацию [223]. В связи с этим именно данные препараты стали использоваться в программах комплексного лечения рака, в том числе и рака прямой кишки.

Эффективность химиолучевой терапии рака прямой кишки стала активно изучаться с начала XXI века. В отличие от стран, предпочитающих крупнофракционную лучевую терапию короткими курсами (Швеция, Норвегия, Голландия), в Германии, Франции и в США предпочтение отдавалось



продолжительным программам облучения, причиной чему служили меньшая токсичность и лучшая переносимость такого лечения [96, 97, 294].

Важной вехой в развитии программ химиолучевой терапии явилось создание ряда препаратов фторпиримидинового ряда для перорального приема. Эти препараты представляют собой неактивную форму, преобразующуюся при помощи каскада ферментативных реакций в активный 5-фторурацил (5-ФУ) непосредственно в ткани опухоли. Наиболее распространенные среди них Капецитабин и Фторафур, однако их разработка продолжается и по сей день. Данные препараты обладают схожим механизмом действия. Преобразование препаратов в активную форму 5-ФУ происходит преимущественно в опухолевой ткани под действием фермента тимидилфосфорилазы (ТФ), активность которой в клетках опухоли многократно выше по сравнению со здоровыми тканями. При этом концентрация 5-ФУ в плазме крови остается достаточно низкой [256, 310], что способствует снижению токсических эффектов. Кроме того, активность ТФ в опухолевой ткани увеличивает лучевая терапия, что обуславливает эффект хемосенсибилизации Капецитабина и служит основанием для включения Капецитабина в схемы химиолучевой терапии рака прямой кишки [186, 306]. Такую же эффективность имеет и Фторафур, а его фармакокинетика, подобно длительной инфузии, обеспечивает постоянную концентрацию 5-ФУ [255, 306].

Основным преимуществом пероральных фторпиримидинов является возможность их длительного амбулаторного применения, а также отсутствие необходимости катетеризации периферических или центральных венозных сосудов для постоянного введения химиопрепаратов [138]. Однако прогресс в создании новых программ неoadьювантного химиолучевого лечения связан с появлением инфузионных режимов введения препаратов, ведущую роль среди которых предавалась Оксалиплатину. Первоначальные исследования Оксалиплатина связаны с изучением его радиосенсибилизирующего действия на опухолевые клетки [141]. В эксперименте *in vitro* было обнаружено, что

сочетание Оксалиплатина с 5-фторурацилом сенсibiliзирует клетки колоректального рака к ионизирующему излучению. Однако не получено убедительных данных об улучшении радиотоксичности Капецитабина при совместном применении с Оксалиплатином *in vivo* [208, 234, 292].

В нескольких исследованиях одновременно было начато изучение влияния сочетания данной комбинации химиопрепаратов с ЛТ в программе неoadьювантного лечения локализованного рака прямой кишки в расчете на улучшение как местного, так и системного контроля заболевания [152, 313].

При этом пролонгированные схемы химиолучевой терапии применялись, как правило, у пациентов с дистальной локализацией опухоли и местнораспространенным опухолевым процессом. В ряде исследований по применению пролонгированных курсов неoadьювантной химиолучевой терапии целью становилось увеличение процента полных патоморфологических ответов и возможность увеличения количества выполняемых сфинктеросохраняющих операций. Так, в рандомизированное исследование NSABP R-04 было включено 1608 больных раком прямой кишки II и III клинических стадий с потенциальной возможностью выполнения сфинктеросохранной операции, которым проводилась предоперационная ЛТ (45 Грей за 25 фракций в течение 5 нед + буст 54-108 Гр фракционно за 3-6 дней) на фоне лекарственного лечения: длительной инфузии 5-ФУ (1-я группа); длительной инфузии 5-ФУ+Оксалиплатин (2 группа); Капецитабин (3 группа); Капецитабин+Оксалиплатин (4 группа). Несмотря на увеличение ряда показателей, статистически значимого различия в частоте полного патоморфологического ответа (18,8% и 22,2%,  $p=0.12$ ), частоте выполнения сфинктеросохраняющих операций (61,2% и 62,7%,  $p=0.69$ ), а также в частоте снижения стадии опухоли (20,7% и 23,0%,  $p=0.86$ ) обнаружено не было [299].

В рандомизированном исследовании ACCORD 12 (2005-2008 гг.) 298 больным раком прямой кишки было проведено предоперационное лечение по схеме CAP45 (45 Гр ЛТ на фоне приёма Капецитабина в течение 5 недель) и

CAPOX50 (50 Гр с одновременным введением Капецитабина и Оксалиплатина). Целью исследования являлось получение полного патоморфологического ответа, который был достигнут в 13,9% и 19,2% соответственно ( $p=0,09$ ). При 3-летнем сроке наблюдения статистически значимых различий между CAP45 и CAPOX50 не выявлено. Частота возникновения местных рецидивов составила соответственно 6,1% и 4,4%, общая выживаемость – 87,6% и 88,3%, безрецидивная выживаемость – 67,9% и 72,7%. Токсичность 3 и 4 степени токсичности отмечена у 4 больных в группе CAP45 и у 2 больных в группе CAPOX50 [149].

В исследовании С. Roedel с соавт. (2012) представлены результаты неoadьювантной ЛТ на фоне применения Капецитабина и Оксалиплатина (XELOX) у 110 пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки [294]. Режим состоял из приёма Капецитабина в дозе 825 мг/м<sup>2</sup> дважды в день в дни с 1 по 14 и с 22 по 35 вместе с Оксалиплатином 50 мг/м<sup>2</sup> в дни 1, 8, 22 и 29, а также ЛТ (50,4 Гр в 28 фракциях). Операция с использованием техники ТМЭ выполнялась в срок от 4 до 6 недель после завершения предоперационной ЛТ на фоне XELOX. Предоперационной ХЛТ в полном объеме удалось провести у 90% пациентов. Степень токсичности 3, в основном в виде диареи, отмечена у 14% пациентов. Частота R0-резекции составила 97%, при этом в 15% случаев обнаружен полный патоморфологический ответ. Похожие результаты получены и в других исследованиях [233, 295, 303, 305].

Кузикеев М.А. (2012) использовал режимы пролонгированной ЛТ в сочетании с проведением курсов полихимиотерапии по схеме FOLFIRI [36]. При этом также количество пациентов с положительной динамикой было достоверно выше, чем при использовании одной ЛТ.

Таким образом, проведение пролонгированных курсов ЛТ на фоне полихимиотерапии позволяет в ряде случаев достигнуть полного морфологического регресса, несмотря на радиорезистентность аденогенного РПК. При этом степень морфологических изменений могла зависеть от

временного интервала с момента завершения предоперационной химиолучевой терапии до момента выполнения оперативного вмешательства. Так, Francois Y. с соавт. (1999) [142] опубликованы результаты проспективного исследования, в котором оперативные вмешательства по поводу РПК проводились в разные сроки с момента окончания неoadъювантной терапии. Было показано, что морфологический ответ на проводимую терапию и степень регрессии опухоли были выше в группе больных, которым проводили операцию через 6 недель после окончания неoadъювантного лечения по сравнению с группой пациентов, которым оперативное вмешательство выполнялось через 2 недели.

На более выраженный регресс опухоли при удлинении интервала между окончанием лучевой терапии и операцией до 8–12 недель указывается и в работе J. Evans с соавт (2011) [132].

При этом важно отметить, что в предоперационной оценке степени регресса опухоли после проведенного неoadъювантного лечения важным является качественное предоперационное стадирование опухолевого процесса, которое в последние годы основывается на результатах трансректального УЗИ и МРТ. Существует ряд работ, в которых приводятся многообещающие результаты МРТ, особенно в сочетании с диффузно-взвешенным режимом в оценке эффекта проведенной терапии и определения больных с полным регрессом опухоли [19, 35, 56, 102, 302].

Однако первоначальные надежды на высокую эффективность комбинации пероральных фторпиримидинов с Оксалиплатином и ЛТ в неoadъювантном лечении РПК не оказались столь значимыми. По данным многочисленных исследований, такое лечение не имеет существенных преимуществ отдаленных результатов по сравнению с комбинацией Капецитабина с ЛТ, однако приводит к более высокой частоте токсических проявлений. В связи с этим в последние годы многие клиники отказываются от более агрессивной неoadъювантной химиотерапии. На этом основании в качестве варианта неoadъювантной терапии РПК в качестве стандарта лечения

в рекомендациях NCCN включена комбинация Капецитабина с ЛТ [127], которую также применяют на фоне пролонгированных курсов ЛТ.

Дальнейшие успехи в развитии комбинированного лечения были связаны с разработкой методов селективного воздействия на радиочувствительность опухолевых и нормальных тканей для достижения терапевтического эффекта. При этом результаты комбинированного лечения РПК определялись величиной поглощённой дозы, которая должна была быть достаточной, чтобы вызвать гибель или повреждение большей части опухолевых клеток, способных диссеминировать в процессе оперативного вмешательства, но в то же время не нарушать репаративных способностей окружающих здоровых тканей. Причину сохраняющегося при использовании комбинированного лечения уровня частоты возникновения локальных рецидивов порядка 10%, вероятнее всего, следует искать в недостаточном ионизирующем воздействии подводимых доз облучения и недостаточной девитализации наиболее радиорезистентных гипоксических опухолевых клеток. При этом простое увеличение дозы в условиях интенсивного крупнофракционного облучения может привести к росту послеоперационных осложнений и поэтому малоперспективно.

Альтернативным путем усиления повреждающего действия ионизирующего излучения является применение радиомодификаторов – физических или химических агентов, селективно усиливающих повреждающий эффект ионизирующего излучения на опухолевые клетки, из которых наиболее изученным является локальная гипертермия (ГТ), при которой искусственно достигается повышение температуры ткани опухоли до 42-44°C.

Максимальное влияние термическая радиосенсибилизация оказывает в S-фазе клеточного цикла, хотя проявляет свое действие и в остальных фазах [151]. Кроме селективного уничтожения находящихся в S-фазе радиорезистентных гипоксических клеток, ГТ препятствует процессу репарации повреждений ДНК, вызванных действием ионизирующего излучения, что достигается при температуре выше 42°C [195]. ГТ подавляет

репарацию всех типов повреждений ДНК, вызванных как облучением, так и воздействием химиопрепаратов [180].

Основываясь на радиобиологических данных [81, 170, 179, 250, 271, 289, 317], механизмы радиосенсибилизирующего действия ГТ при температурах 42-44°C можно свести к следующим моментам:

- инаktivация процессов репарации сублетальных постлучевых повреждений;
- повышение содержания кислорода в радиорезистентных гипоксических клетках и повышение их радиочувствительности;
- непосредственное термическое воздействие на гипоксические клетки опухоли;
- нарушение микроциркуляции в опухоли со сдвигом реакции среды в кислую сторону;
- перевод клеток опухолей в радиочувствительные фазы G1 и G2 и в фазу митоза, в основном за счет уменьшения количества клеток, находящихся в радиорезистентном периоде S;
- улучшение биодоступности лекарственных препаратов при гипертермии;
- увеличение экспрессии опухолевых антигенов в процессе термоадаптации опухоли, что может способствовать их распознаванию иммунной системой.

В лечении РПК наиболее приемлемым для проведения локальной ГТ представляется использование внутрисполостных антенн излучателей, работающих в СВЧ-диапазоне с частотой электромагнитных колебаний от 450 до 915 МГц, позволяющих равномерно прогреть опухоль на глубину до 2,0 – 3,5 см [22, 23].

Достаточно избирательно прогревать ткань опухоли, не вызывая критического нагревания окружающих здоровых тканей, позволяли

отечественные аппараты для электромагнитной ГТ Яхта-3, Яхта-4, Ялик. А в последние годы создан ряд высокоэффективных установок для ГТ, в частности аппарат для радиочастотной ГТ SYNCHROTHERM – установка для глубокой ГТ, позволяющая сочетанием регулировок частоты и мощности достичь максимальной глубины прогрева, которая может регулироваться от 0 см до 19 см.

Локальная СВЧ-гипертермия нашла наиболее широкое применение в комбинированном лечении местнораспространенного РПК, а также при низко расположенных опухолях, на долю которых приходится 44,7% всех случаев [65, 68], тем более что размеры антенн-излучателей не превышали 10 см. В последние годы стала использоваться также наружная чрескожная гипертермия.

В многочисленных сообщениях этого периода указывается на более значительную частоту наступления частичных регрессий опухоли при использовании пролонгированной термолучевой терапии в программе лечения местнораспространенного РПК по сравнению с пролонгированной ЛТ [25, 43], а также большей частоте полных регрессий при лечении запущенного резектабельного РПК [335].

По данным Ю.А. Барсукова (1991) [7], при использовании короткого курса интенсивной предоперационной ЛТ СОД 25 Гр частота локорегионарных рецидивов составила 6,1%, что было в 1,7 раза меньше по сравнению с 16,8% после одного хирургического лечения, а добавление термолучевого компонента в схему лечения позволяет снизить данный показатель до 5,2%, что было в 3,3 раза меньше, чем в хирургической группе.

Изучалась также возможность добавления в схему терморадикотерапии цитостатиков – терморадикохимиотерапия (ТРХТ) [4, 10, 193, 199]. При этом показана хорошая переносимость и безопасность метода, а также возможность достижения значительной степени регрессии опухоли.

Таким образом, локальная ГТ является мощным радиомодифицирующим агентом лучевой терапии, и сочетание её с лучевой и химиотерапией является одним из путей улучшения отдалённых результатов комбинированного лечения РПК.

Дальнейшее повышение эффективности комбинированного лечения лежит в плоскости использования нескольких радиомодифицирующих агентов с различным механизмом действия и точками приложения. При этом возможны три варианта взаимодействия радиомодифицирующих агентов:

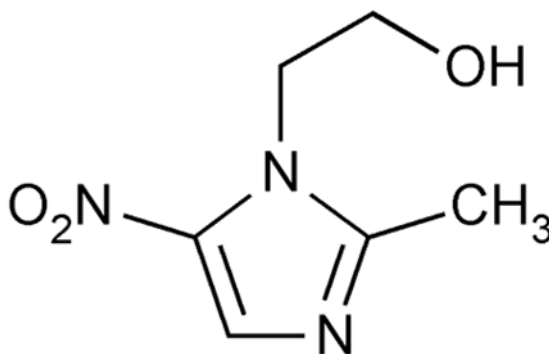
- 1) аддитивность, когда результат совместного действия радиомодифицирующего агента и облучения равен сумме эффектов каждого из них;
- 2) синергизм, когда результат совместного действия радиомодифицирующего агента и облучения превосходит эффект, ожидаемый от аддитивного действия;
- 3) потенцирование, когда действие облучения, как и при синергизме, усиливается радиомодифицирующим агентом, который сам себе (в отличие от синергизма) наблюдаемого эффекта не вызывает.

Наиболее перспективным после ГТ радиомодифицирующим агентом могут быть электронакцепторные соединения (ЭАС), каковыми являются Метронидазол (МЗ) [24] и его производные (Мизонидазол, Этанидазол, Тинадидазол, Орнидазол, Секнидазол, Ниморазол, Тернидазол). Для понимания механизма радиомодифицирующего действия МЗ необходимо вспомнить понятие «кислородного эффекта» – повышение радиочувствительности тканей в присутствии кислорода и появление радиорезистентности в условиях гипоксии [159, 160]. К настоящему времени «кислородный эффект» экспериментально исследован на многих биологических объектах [78, 181, 190]. Концентрация кислорода в нормальных тканях биологических объектов достаточна для высокой радиочувствительности. Гипоксия в нормальных человеческих тканях является достаточно редким явлением, и содержание



кислорода колеблется в диапазоне 3,1–8,7% [77]. В то же время вследствие неравномерного роста сосудистой сети в отдельных участках опухоли может достигаться избыток ткани опухоли вокруг питающих капилляров, что приводит к нарушению адекватного кровоснабжения опухолевой ткани и возникновению тканевой гипоксии вплоть до 0,3% [72, 77]. Гипоксия опухолевых клеток приводит к повышению их радиорезистентности.

Впервые в 1973 г. Adams и Dewey было обнаружено, что соединения, обладающие электронакцепторными свойствами (ЭАС), могут имитировать эффект кислорода, фиксируя обратимые повреждения ДНК клетки, вызванные индуцированными радиацией свободными радикалами [76]. В отличие от кислорода, ЭАС медленно метаболизируются клеткой и поэтому могут диффундировать в гипоксические зоны солидных опухолей [107, 108]. Наиболее выраженные электронакцепторные свойства были обнаружены у нитрофурановых соединений, получивших широкое распространение в клинической практике в качестве антибактериальных препаратов [118], одним из которых является Метронидазол (рис. 3).



**Рисунок 3.** Строение Метронидазола

Считается, что ЭАС имитируют внутриклеточное действие кислорода, принимающее непосредственное участие в процессе радиационного поражения и пострadiационного восстановления клеток опухоли [67]. При этом основным

действующим центром, имитирующим действие кислорода, является нитрогруппа [155].

Существует две основные модели радиосенсибилизирующего механизма действия ЭАС:

1. **Модель прямого действия.** В рамках данной модели ЭАС действует как ловушка электронов, возникающих в результате ионизации молекулы-мишени. Согласно этой модели, акцепция электронов сенсибилизатором конкурирует с нейтрализацией и увеличивает количество радикалов в макромолекулах ДНК.
2. **Фиксация радикалов,** т.е. образование устойчивых комплексов «радиосенсибилизатор – молекула ДНК». Подразумевается, что сенсибилизатор непосредственно связывается с радикалами, возникающими в результате прямого или непрямого действия ионизирующей радиации. При этом процессы фиксации повреждений конкурируют с процессами репарации, приводящими к ликвидации повреждений, вызванных свободными радикалами. Результатом этого является увеличение количества необратимых повреждений, приводящих клетку к гибели. Как полагают, именно этот механизм является основным в реализации «кислородного эффекта».

Еще одним из возможных механизмов действия ЭАС является связывание  $\bar{e}aq$  (гидратированного электрона) сенсибилизатором и препятствие локальной рекомбинации  $OH$  и  $\bar{e}aq$ , что увеличивает концентрацию реакционно способных радикалов  $OH$  [75].

Тем не менее до сих пор окончательно не выяснено, какой из приведенных механизмов действия наиболее вероятен. В эксперименте ЭАС обнаруживают как способность к акцептированию электрона с радикалов ДНК, так и к реакции с этими радикалами с образованием комплекса с макромолекулами ДНК. Очень велика вероятность, что возможно

одновременное существование этих процессов в клетках опухоли и совместное формирование ими эффекта препарата [75].

Важным аспектом является цитотоксическое действие МЗ, которое складывается из токсического воздействия комплекса «сенсбилизатор – макромолекула ДНК» и непосредственно самого ЭАС, акцептировавшего электрон [84]. В условиях *in vitro* при выраженной гипоксии обнаружено избирательное цитотоксическое действие препарата на гипоксические клетки независимо от стадии цикла. Однако эффект не устойчив, и цитотоксическое действие метронидазола прекращается уже при достижении концентрации кислорода 0,1%. Эффект также зависит от температурного режима и исчезает при понижении температуры ниже 37°C [320].

Вторым механизмом в реализации цитотоксического эффекта может быть способность ЭАС уменьшать концентрацию сульфгидрильных групп в составе SH-соединений путем их связывания [83]. Это взаимодействие происходит под действием ионизирующего излучения и может приводить к деполимеризации и нарушению структуры ДНК клеток [1, 17, 18]. При этом ЭАС избирательно действуют на клетки, находящиеся в состоянии острой и хронической гипоксии, проникая в них путем диффузии [26, 50].

Цитостатическими свойствами МЗ также обусловлены подавлением утилизации глюкозы с образованием лактата, необратимым взаимодействием с ДНК и индукцией одностранных разрывов ДНК [216].

Клиническое применение МЗ и его производных в качестве ЭАС требует значительной концентрации препарата в опухоли. Наиболее распространенный путь введения метронидазола – пероральный, однако также описаны парентеральный, внутритуморальный, контактный, внутримочевой и комбинированные методы введения. После однократного перорального приема 7-10 г метронидазола концентрация препарата в крови достигает 150-200 мгк/мл [121, 333]. Максимальных значений концентрация достигает примерно через 2 часа, после чего стремительно снижается. При использовании таких доз

МЗ возникает вопрос его переносимости. За счет липофильности МЗ повышается его способность проникать в любые ткани, в том числе и в головной мозг, что вызывает нейротоксичность. При проведении терапии, направленной на снижение токсичности ЭАС, используется дексаметазон, способствующий снижению количества побочных эффектов, не изменяя кинетики препарата [334].

Для клинического проявления эффекта радиосенсибилизации минимальная концентрация МЗ в ткани опухоли должна составлять 180 мкг/г [186]. В 1980-х годах начато изучение возможности применения МЗ с ЛТ и ГТ. При этом использовались различные дозы и пути подведения МЗ: пероральный [2], а также ректальный и комбинированный [5]. В период с 1980 по 1986 гг. в нашей стране проводилась комплексная межведомственная программа «Модификатор», в рамках которой изучался опыт применения МЗ у 618 больных злокачественными новообразованиями различных локализаций преимущественно III и IV стадий заболевания. По результатам исследования обнаружено увеличение частоты достижения выраженного лечебного патоморфоза [34, 37].

В западных странах примерно в те же годы также проводилось исследование возможности применения МЗ в комбинированном лечении злокачественных опухолей. Радиотерапевтической онкологической группой (RTOG) были проведены мультицентровые исследования эффективности применения мизонидазола с включением 2200 больных опухолями различных локализаций. Лишь в 6 из 28 исследований получены умеренные положительные результаты, а еще в 4 исследованиях – тенденция к улучшению результатов лечения по сравнению с контрольными группами. В 1 исследовании получен негативный результат, а в 17 не обнаружено никаких преимуществ применения мизонидазола. Основной проблемой была выраженная нейротоксичность препарата, что проявлялось тошнотой, рвотой, периферическими сенсорными нарушениями, ототоксичностью, парезами и

параличами. Отмечена зависимость степени нейротоксичности от дозы препарата. У половины больных, получавших мизонидазола в дозе 1,5 г/м<sup>2</sup> и выше, отмечались признаки нейротоксичности. С учетом весьма умеренного положительного эффекта применения этого радиосенсибилизатора при наличии выраженной токсичности этот метод радиомодификации не получил дальнейшего развития [34].

В работе Кожушкова А.И. (1988) [33] исследовалась возможность применения МЗ и локальной ГТ на фоне дистанционной ЛТ местнораспространенного рака прямой кишки. Дистанционную ЛТ проводили крупными фракциями до СОД 32 Гр, МЗ принимался перорально в дозе 6 г/м<sup>2</sup> за 4 часа до сеанса гипертермии, за которым следовала ЛТ. Исследование выявило специфическую токсичность МЗ разной степени выраженности у всех больных. Регрессия опухоли отмечена у 75% больных, что обеспечило возможность выполнения хирургического этапа лечения. Для уменьшения токсичности лечение сопровождалось противорвотной и десенсибилизирующей терапией. Частота возникновения локорегионарных рецидивов составила 13%, 2-летняя выживаемость – 80%. Результаты исследования доказали эффективность совместного использования МЗ в качестве радиосенсибилизатора на фоне локальной ГТ в процессе ЛТ. Однако выраженная нейротоксичность, возникающая при использовании МЗ, значительно ограничивала возможности применения этого метода.

В работу Г.В. Голдобенко и соавт. (1982), посвященное применению МЗ в качестве радиомодификатора в программе комбинированного лечения местнораспространенного неоперабельного рака прямой кишки, было включено 16 больных. Дистанционная ЛТ проведена в СОД 44 Грей. Две первые и две последние фракции ЛТ применялись на фоне перорального введения МЗ в дозе 5 г/м<sup>2</sup> за 3 часа до начала лучевой терапии. По результатам исследования регрессия опухоли отмечена у 62% больных, 1-летняя выживаемость составила 89,3%, 2-летняя – 47,6% соответственно [17].

Таким образом, анализ литературных данных показал на значительный прогресс в лечении резектабельного рака прямой кишки, который достигнут при использовании наряду с основным методом хирургического лечения дополнительной предоперационной лучевой терапии в различных модификациях, послеоперационной лучевой терапии, а также неоадьювантной лучевой терапии в комбинации с применением различных цитостатиков и радиомодификаторов. Достигнуты положительные результаты в достижении приемлемых показателей локального контроля и регрессии первичной опухоли, снижении частоты локорегионарных рецидивов. Однако не получено существенного улучшения общей и безрецидивной выживаемости в отдаленном периоде, что является конечной целью лечения любого онкологического больного. Недостаточно изучена эффективность комбинации хирургического лечения и различных методов дополнительного воздействия – ионизирующего излучения, цитостатиков, радиомодификаторов и их сочетания с учетом основных факторов прогноза – распространенности рака прямой кишки, ее локализации и объема хирургического лечения. В связи с этим нами был проанализирован значительный опыт хирургического, комбинированного, а также комплексного неоадьювантного лечения больных раком прямой кишки с применением высокоэффективных многокомпонентных программ с целью оптимизации стратегии лечебного процесса и улучшения отдаленных результатов.

## Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### 2.1. Предоперационное обследование и ведение пациентов

В настоящей работе проведен анализ результатов хирургического и комбинированного лечения больных резектабельным раком прямой кишки, получавших лечение в отделении онкопроктологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 1984 г. по 2013 г. включительно.

Все пациенты, включенные в исследование, имели первично-операбельные (резектабельные) формы рака прямой кишки гистологического строения аденокарциномы различной степени дифференцировки. Понятие первично-операбельного рака подразумевает наличие безусловной возможности выполнения радикального оперативного вмешательства.

На амбулаторном этапе всем пациентам выполнялся стандартный комплекс диагностических мероприятий, включающих пальцевое исследование прямой кишки, ректороманоскопию, колоноскопию, ирригоскопию, МРТ малого таза, ТРУЗИ прямой кишки, УЗИ печени, забрюшинных, паховых лимфатических узлов и органов малого таза, обзорную рентгенографию, а по показаниям – и КТ грудной клетки. Цель дооперационного обследования – максимально точное определение локализации и степени распространения опухолевого процесса, а следовательно, и диагностика стадии заболевания. При обследовании включенных в исследование пациентов не отмечено признаков наличия отдаленных метастазов, кроме того, отсутствуют данные о наличии врастания в соседние органы и структуры. В последние годы (при появлении возможностей МРТ-диагностики) целенаправленно отбирались пациенты без признаков прорастания мезоректальной фасции. Первично операбельная (резектабельная) опухоль клинически определялась как полностью или ограниченно подвижная опухоль без признаков инвазии в

соседние органы и структуры при отсутствии данных о наличии отдаленных метастазов. Пациенты с опухолями иного гистологического строения (перстневидноклеточный рак, плоскоклеточный рак), имеющие протяженность опухоли более 10 см, признаки инвазии соседних органов или структур (влагалища, мочевого пузыря, предстательной железы и др.) в данное исследование не включались, поскольку клинически расценивались как больные местнораспространенными или диссеминированными формами рака. В исследование также не включены больные с первично-множественными формами рака и при отсутствии гистологической верификации заболевания.

Всем больным, принимавшим участие в данном исследовании, было выполнено радикальное хирургическое вмешательство. Объем операции определялся оперирующим хирургом индивидуально, исходя, главным образом, из локализации и степени местного распространения (размера) опухоли. В последние годы также принимались во внимание данные ТРУЗИ и МРТ малого таза для определения наличия или подозрения на наличие метастатического поражения регионарных (параректальных) лимфатических узлов. Все оперативные вмешательства выполнялись в отделении онкопроктологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина одними и теми же хирургами, имеющими схожий опыт подготовки. Объемы оперативных вмешательств были стандартизованы. В частности, при выполнении БПЭ и БАР всегда применялась техника ТМЭ. Стандартизована и техника формирования анастомозов: при выполнении низких ЧР в основном применялось формирование анастомоза «конец в конец» аппаратом АКА-2, при выполнении высоких ЧР у части пациентов также формировался ручной анастомоз типа «конец в конец» двумя рядами отдельных узловых швов. Таким образом, в зависимости от локализации и степени местного распространения опухолевого процесса оперативные вмешательства выполнялись в трех стандартных объемах – БПЭ, БАР и ЧР. Послеоперационное ведение больных осуществлялось согласно



стандартам и алгоритмам, установленных в клинике онкопроктологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина».

С 1984 по 2004 гг. клинический материал изучался ретроспективно, а с 2004 года в связи с внедрением программ лечения с применением полирадиомодификации – проспективно. До определения плана лечения всем пациентам проводилось полное клиническое и инструментальное обследование, включающее выявление особенностей анамнеза заболевания, анамнеза жизни пациента, характерных жалоб, проводился общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, исследовалась коагулограмма. Большинству пациентов выполнялся анализ крови для определения уровня онкомаркеров РЭА и СА19.9, данные о концентрации которых использовались и впоследствии в процессе динамического наблюдения. Оценка объективного статуса больного выполнялась при помощи спирометрии, ЭКГ, ЭхоКГ с определением сократительной способности миокарда и фракции выброса, а при необходимости – выполнения нагрузочных проб. Пациенты осматривались терапевтом и анестезиологом. Также в стандарт обследования включалось выполнение эзофагогастродуоденоскопии. При наличии эрозивных или язвенных процессов на слизистой оболочке желудка проводилась комплексная противоязвенная терапия с последующим эндоскопическим контролем.

С целью исключения диссеминации опухолевого процесса проводилось рентгенологическое исследование органов грудной клетки в двух проекциях, а также чрескожное ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства. Исследование выполнялось на аппаратах Siemens ACUSON Antares Premium и Hitachi Hi Vision Avius с применением линейных и конвексных чрескожных датчиков с частотой от 3,5 до 7 МГц. В большинстве случаев также выполнялось УЗИ вен нижних конечностей с целью выявления тромбоза, а при наличии показаний назначалась антикоагулянтная терапия.

До 2000 г. предоперационное стадирование осуществлялось на основании данных клинического осмотра, эндоскопических данных и УЗИ малого таза, а с 2000 по 2010 гг., кроме указанных методик, – на основании данных компьютерной томографии (КТ) малого таза и/или ТРУЗИ прямой кишки. С 2010 г. в клиническую практику внедрена магнитно-резонансная томография (МРТ) малого таза, что позволило еще больше расширить точность комплекса дооперационной диагностики степени распространения опухолевого процесса, а также осуществлять контроль эффективности неoadьювантной комплексной терапии.

Пальцевое исследование прямой кишки проводилось в положении больного на левом боку и на спине в положении Ллойд-Дэвиса. При этом оценивался приблизительный уровень локализации опухоли в прямой кишке, ее мобильность, протяженность опухоли, наличие или отсутствие опухолевого стеноза, отношение опухоли к сфинктерному аппарату прямой кишки и функциональное состояние последнего. Следует отметить, что все данные, полученные при ректальном пальцевом исследовании, являются субъективными.

Ректороманоскопия проводилась в коленно-локтевом положении больного. При выполнении данной процедуры определялась дистальная граница опухоли – расстояние от переходно-анальной складки (анального края) до нижнего полюса опухоли, являющегося одним из определяющих факторов в выборе тактики лечения и объема оперативного вмешательства. Инструментальная пальпация опухоли ректоскопом, особенно в случае высокой локализации опухоли и недостижимости последней при пальцевом исследовании, способна дать дополнительную информацию о степени мобильности опухоли. Кроме того, производилась визуальная оценка степени опухолевого стеноза, что также могло повлиять на стратегию лечения. В обязательном порядке выполнялась биопсия опухоли с последующим

цитологическим и морфологическим исследованием для окончательной верификации диагноза злокачественной опухоли.

Ирригоскопия – рентгенологическое исследование толстой кишки с ретроградным введением рентгеноконтрастной бариевой взвеси – является одним из стандартных методов диагностики для уточнения локализации опухоли, ее размеров и степени опухолевого стеноза. При этом по мере заполнения толстой кишки контрастным препаратом выполняется серия обзорных и прицельных снимков. На втором этапе, после опорожнения от бариевой взвеси, толстая кишка заполняется воздухом для проведения исследования с применением метода двойного контрастирования. Это позволяет выявить детали поражения прямой кишки, возможные синхронные опухоли или полипы толстой кишки.

Глубина опухолевой инвазии кишечной стенки и поражение регионарных лимфатических узлов оценивались при КТ, ТРУЗИ и МРТ. При этом диагностическая эффективность ТРУЗИ была наиболее высока на ранних стадиях опухолевого процесса. При раке прямой кишки наибольший интерес ТРУЗИ представляет в дифференциальной диагностике стадий T2 и T3 [166], поскольку позволяет достоверно визуализировать мышечный слой кишечной стенки и его границу с мезоректальной клетчаткой. При наличии опухолевой инвазии нарушается дифференциация слоев стенки кишки, особенно – мышечного слоя. Распространение опухоли за пределы последнего определяется в виде гипоехогенных участков на фоне мезоректальной клетчатки, имеющей повышенную эхогенность [192].

Рентгеновскую компьютерную томографию для определения степени местного распространения опухоли прямой кишки необходимо проводить с внутривенным контрастированием, иначе значимость получаемой информации снижается. Для определения взаимоотношения опухоли с магистральными сосудами сканирование следует проводить в венозную фазу. Однако метод обладает как преимуществами, так и недостатками:

- трудность дифференциации опухолевой и фиброзной ткани по данным рентгеновской КТ [322, 340];
- необходимость введения контрастного препарата;
- лучевая нагрузка.

К положительным качествам данного метода можно отнести возможность оценки соотношения с магистральными сосудами, в первую очередь подвздошными, и с костными структурами малого таза. Точность КТ в диагностике глубины интрамуральной инвазии опухоли достигает 80%, однако в оценке поражения мезоректальной фасции не превышает 40-50%, что значительно ограничивает возможности метода для первичного стадирования больных раком прямой кишки [206, 316].

С внедрением в широкую практику метода МРТ последняя вытеснила КТ как метод исследования больных раком прямой кишки. На сегодняшний день именно МРТ является ведущим методом в оценке степени местного распространения опухолей прямой кишки [98, 115, 119, 137]. МРТ позволяет визуализировать распространение опухоли в проксимальном, дистальном и в латеральном направлении. В прогностическом плане особенно важным является определение глубины инвазии мезоректальной клетчатки, вовлечения в опухолевой процесс мезоректальной фасции и параректальных лимфатических узлов, а также установление степени вовлечения соседних анатомических структур малого таза. Исследование проводилось на аппарате МРТ Siemens Magnetom AVANTO или ESPREE 1.5T с применением стандартных протоколов МР-сканирования.

В последние годы достаточно широко используется метод диффузионно-взвешенной МРТ (ДВ-МРТ), позволяющий более точно проводить первичное стадирование опухолей, а также оценивать эффективность предоперационного лечения [135, 148, 178]. Методика ДВ-МРТ основана на оценке степени подвижности молекул воды в исследуемых тканях. Молекулярная диффузия — хаотичное движение молекул воды в тканях, известное также как броуновское

движение – зависит от температуры. Скорость движения молекул воды ограничена окружающим их пространством и оценивается по коэффициенту диффузии. В организме человека движение молекул свободной воды происходит в основном во внеклеточном пространстве. Сокращение объема внеклеточного пространства будет приводить к снижению скорости движения молекул воды, а следовательно, и коэффициента диффузии. На этом физическом явлении основано применение метода в клинической практике [205, 210, 285].

Опухолевый процесс приводит к увеличению количества клеток и соответствующему уменьшению межклеточных пространств, что отображается на ДВ-изображениях в виде зон гиперинтенсивного сигнала в опухоли и в пораженных метастазами лимфатических узлах [95, 207, 229, 264].

Кроме первичной диагностики, стандартный и диффузионно-взвешенный режимы МРТ используются для диагностики ответа на проводимую терапию и выполнения предоперационного рестадирования опухолей прямой кишки после завершения неoadьювантной терапии, в соответствии с чем происходит планирование объема хирургического вмешательства. Показатели определения степени регресса опухоли оцениваются в виде процентного соотношения опухолевой и фиброзной ткани.

Для оценки морфологического эффекта проведенного лечения наиболее широко используют классификацию по О. Dworak (1997) [125], согласно которой регрессия опухоли терминологически описывается как Tumour regression grading (TRG) по Dworak:

- TRG 0 — отсутствие признаков регрессии опухоли;
- TRG 1 — преобладает опухолевая ткань с признаками фиброзных изменений;
- TRG 2 — преобладает фиброзная ткань, клетки опухоли определяются в небольшом количестве;

- TRG 3 — определяется фиброзная ткань с единичными опухолевыми клетками;
- TRG 4 — определяется только фиброзная ткань.

Рядом авторов аналогичная классификация применена в объективизации ответа на лечение по данным МРТ до и после лучевой или химиолучевой терапии [103, 278]. По результатам оценки данных МР-изображений авторы предлагают разделять больных на категории в соответствии с модифицированной классификацией по Mandard (1994) [235]:

- определяется только фиброзная ткань (TRG1);
- > 75 % фиброзной ткани (TRG2);
- 50 % опухолевой/50 % фиброзной ткани (TRG 3);
- менее 25 % фиброзной ткани (TRG4);

## **2.2. Описание применяемых методик лучевой терапии и радиомодификаторов**

После завершения обследования, определения точной локализации и степени местного распространения опухолевого процесса с учетом этих данных составлялся план лечения. При этом больным с осложненным течением рака (кровотечение, перфорация опухоли, декомпенсированная толстокишечная непроходимость), как правило, выполнялось срочное оперативное вмешательство, и вопрос о необходимости проведения послеоперационной лучевой терапии ставился только при выявлении метастатического поражения лимфатических узлов при патоморфологическом исследовании удаленного макропрепарата.

С 1984 г. в отделении онкопроктологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» стартовал протокол проспективного рандомизированного исследования № 1-03/78 по оценке эффективности хирургического и комбинированного лечения. В рамках данного протокола проводился набор

клинического материала для оценки эффективности предоперационной лучевой и термолучевой терапии в рамках интенсивного курса облучения РОД 5 Гр СОД 25 Гр, а также оценки эффективности послеоперационной лучевой терапии у пациентов с метастазами в регионарных лимфатических узлах как в самостоятельном варианте в режиме мелкого фракционирования РОД 2 Гр до СОД 60 Гр, проведенного в два этапа, так и в сочетании с предоперационной лучевой терапией.

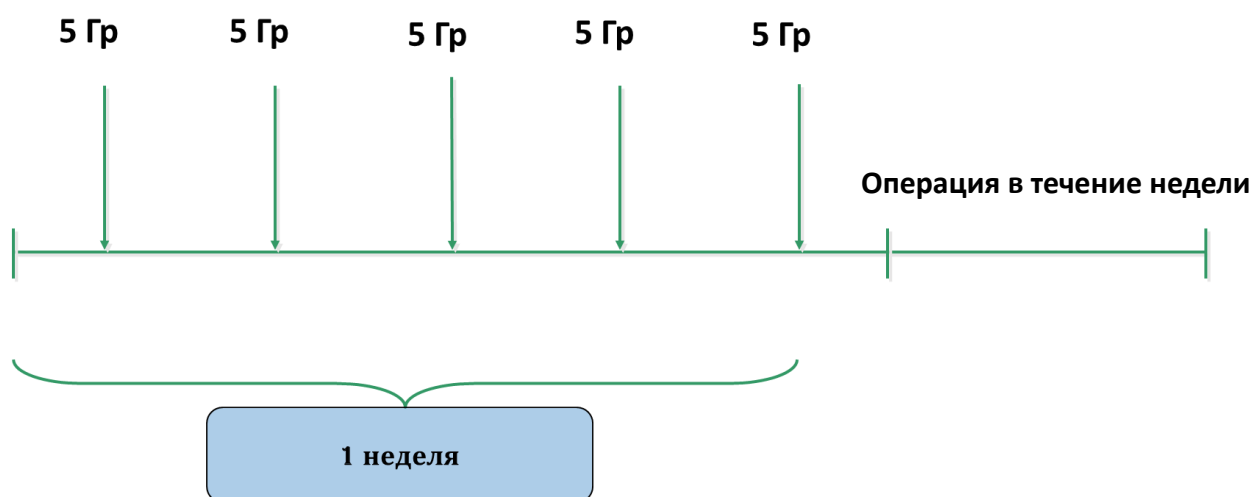
Эффективность комбинированного метода была показана в предшествующих исследованиях [7], однако следует сказать о внедрении дополнительных компонентов лечения, совершенствовании методик лучевого и химиотерапевтического лечения, а также техники оперативных вмешательств. Начиная с 2004 года применяется программа неоадьювантного лечения, в основе которой лежит сочетание крупнофракционной лучевой терапии СОД 25 Гр с различными радиомодифицирующими агентами и последующее выполнение оперативного вмешательства.

При раке прямой кишки считается оптимальным начинать лечение с лучевого воздействия, поскольку ионизирующее излучение подавляет биологическую активность опухоли, снижает потенциал опухолевого роста, а также способствует уменьшению размеров опухоли и явлений перифокального воспаления [11, 297, 298].

Технологии дистанционной лучевой терапии, применяемые для лечения рака прямой кишки в клинике РОНЦ им. Н.Н. Блохина, претерпели определенную эволюцию, но в целом можно выделить две методики – конвенциональную и конформную лучевую терапия.

Методика конвенциональной лучевой терапии в режиме «короткого» курса – дистанционное крупнофракционное облучение, которое проводилось с применением линейных ускорителей «ЛУЭ-15М» и «Клинок-2001» в статическом или ротационном режиме с энергией фотонов 6-18 МэВ. Топометрическая подготовка проводилась при фиксации в положении на спине,

с применением фиксирующего приспособления, помещаемого под ноги пациента. Лучевому воздействию в режиме 2D подвергалась вся область малого таза с включением первичной опухоли и зон регионарного метастазирования. С 2010 г. была внедрена современная технология в режиме конформной лучевой терапии (3D CRT). Верхняя граница уровня сканирования при этом соответствовала верхней границе L5-S1 позвонков, нижняя – седалищным буграм. Необходимый отступ от нижней границы опухоли составлял 2,5-3,0 см. Планирование объема облучения осуществлялось по данным КТ или МРТ. Разовая очаговая доза в течение сеанса облучения составляла 5 Грей, суммарная очаговая доза – 25 Грей. СОД 25 Гр подводится за 5 фракций и эквивалентна по изозффекту 40 Грей, подведенных в режиме классического мелкого фракционирования (рис. 4).



**Рисунок 4.** Комбинированное лечение рака прямой кишки с применением интенсивного курса предоперационной лучевой терапии

В объем облучаемых тканей включались прямая кишка и параректальная клетчатка с захватом лимфатических коллекторов вдоль внутренних и наружных подвздошных сосудов, а также группа лимфатических узлов в

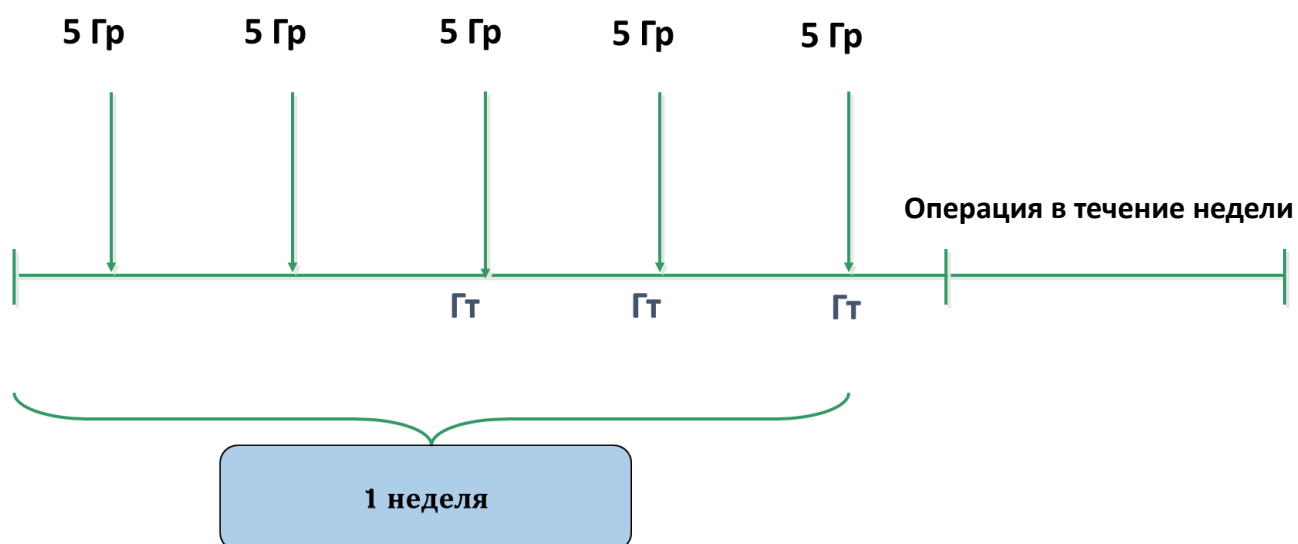


области запирающей ямки. При нижеампулярной локализации рака прямой кишки в объем облучаемых тканей дополнительно включалась зона паховых лимфатических узлов, а также мягкие ткани диафрагмы таза и анальный канал.

Ряду пациентов хирургической группы и группы комбинированного лечения с использованием предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр при выявлении в удаленном препарате метастатического поражения регионарных лимфатических узлов с профилактической целью дополнительно была проведена послеоперационная лучевая терапия. После чисто хирургического этапа проводилась лучевая терапия по радикальной программе РОД 2 Гр до СОД 60 Гр, подводимая в 2 этапа с 2-недельным перерывом между ними. При выборе дозы послеоперационного облучения после ранее проведенного предоперационного курса лучевой терапии исходили из того, что используемая доза 25 Гр, подведенная по 5 Гр в ежедневном режиме, по биологическому изозффекту соответствует дозе 40 Гр, подведенной в режиме мелкого фракционирования. Исходя из этих данных, доза послеоперационного облучения у данной группы пациентов не должна была превышать 30 Гр при подведении в режиме обычного фракционирования.

При «продолженном» курсе лучевой терапии облучение как в режиме 2D, так и в режиме 3D CRT проводили в статическом или ротационном режиме фотонами с энергией облучения 6-18 МэВ. Лучевому воздействию подвергалась область малого таза, включая зону регионарного метастазирования, РОД 4 Гр СОД 32 Гр с облучением 3 раза в неделю, и собственно первичная опухоль РОД 4 Гр до СОД 36-40 Гр (56 изоГр). Необходимость использования РОД 4 Гр в режиме «продолженного» курса обусловлена включением в программу облучения радиомодификаторов – локальной СВЧ-гипертермии и Метронидазола, т.к. воздействие радиомодификаторов наиболее полно реализуется лишь на фоне применения крупных фракций облучения.

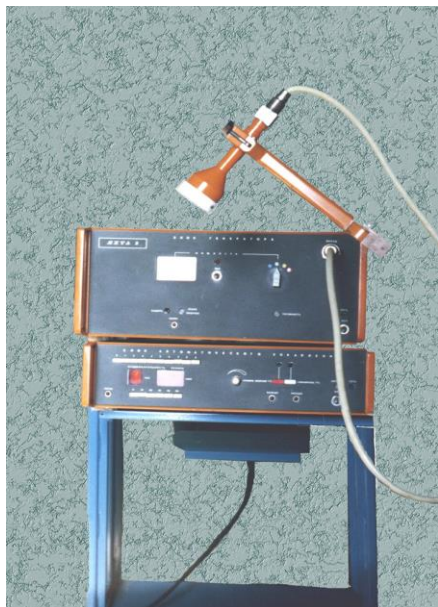
Сеансы локальной гипертермии при «коротком» курсе лучевой терапии проводились, начиная с 3-го сеанса облучения ежедневно в СВЧ режиме радиоволн на отечественных аппаратах «Ялик», «Яхта-3», «Яхта-4» с частотой электромагнитных колебаний 915 и 460 МГц в течение 60 мин (рис. 5).



**Рисунок 5.** Комбинированное лечение рака прямой кишки с применением локальной СВЧ-гипертермии

При этом использовались специальные антенны-излучатели, которые вводились в просвет прямой кишки. Активный верхний полюс антенны устанавливался на расстояние не менее 2-3 см выше проксимальной границы опухоли, в то время как нижний полюс активной части антенны находился на 2-3 см дистальнее нижнего края опухоли. Внутриполостные антенны-излучатели, входящие в комплект аппаратов «Яхта-3» и «Яхта-4» (рис. 6а и 6б), снабженные системой водного охлаждения, а также секторные излучатели позволяют, изменяя мощность генератора, равномерно прогреть ткани от слизистой прямой кишки до 2,5 см вглубь в пределах 42,5-43°С.

а. «Яхта-3»



б.

«Яхта-4»



**Рисунок 6.** Аппараты для проведения электромагнитной СВЧ-гипертермии «Яхта-3» (а) и «Яхта-4» (б)

Учитывая особенности проведения внутриволокнистой гипертермии и ограничение технических возможностей применения при опухолях верхнеампулярной локализации и/или наличии опухолевого стеноза, лечение с применением данной методики проводили главным образом у больных с локализацией опухоли в нижне- и среднеампулярном отделах при ширине опухолевого канала не менее 10 мм. При выраженном опухолевом стенозе, больших размерах опухоли (>10 см) с локализацией опухоли в средне- и верхнеампулярном отделе прямой кишки применялось наружное прогревание через крестец на аппаратах «Экран-2», «Ягель», «Яхта-5», работающих в УВЧ-режиме радиоволн с частотой электромагнитных колебаний 40 МГц. При этом глубина прогревания тканей составляла до 15 см, а температура в опухоли поддерживалась на уровне 41,5-45,0°C. Продолжительность процедуры составляла 60 минут. При проведении внутриволокнистой СВЧ-гипертермии сеанс начинали без включения охлаждения. Через 3-5 мин температура на слизистой оболочке и в опухоли достигала 42,5-43,0°C, после чего включалось водяное охлаждение для снижения температуры на слизистой оболочке до 40-

41,5°C, в то время как температура в опухоли оставалась на прежнем уровне. Контроль температурного режима в опухоли и на слизистой оболочке прямой кишки осуществлялся при помощи гибких и игольчатых термодатчиков диаметром 1-2 мм. Аппаратура для проведения локальной электромагнитной гипертермии и измерения температуры была создана группой сотрудников НПО «Исток» г. Фрязино под руководством академика Н.Д. Девяткова.

С 2009 по 2013 гг. для проведения наружной гипертермии использовался аппарат для радиочастотной гипертермии SYNCHROTHERM RF итальянской компании Due.R S.r.l., представляющий собой установку для осуществления глубокого прогревания, использующую симметричные емкостные электроды при частоте 13,56 МГц и мощности 600 Вт в постоянном режиме и 1200 Вт в импульсном режиме. Данный аппарат позволял достигнуть максимальной глубины прогревания тканей, которая может регулироваться от 0 см до 19 см. Установка имеет систему автоматической настройки, систему индивидуального охлаждения каждого электрода и устройство для фокусировки энергии нагревания на опухоли. Кроме того, разработан PLC интерфейс со специальным программным обеспечением для учета времени лечения. С целью дополнительного контроля температуры в опухоли использовалась оптоволоконная термометрическая система.

Как правило, наружная гипертермия использовалась при стенозирующих опухолях и невозможности достижения внутрисполостными антеннами-излучателями верхнего полюса опухоли при локализации в среднеампулярном отделе, а также при выраженной кровоточивости опухоли.

Для усиления системного контроля заболевания, с целью усиления цитотоксического эффекта в клинике применялись различные схемы химиолучевой терапии. В качестве цитотоксических агентов применялись препарат фторпиримидинового ряда для перорального приема Капецитабин и препарат Оксалиплатин, вводимый в инфузионном режиме на фоне водной нагрузки. На фоне «короткого» курса крупнофракционной лучевой терапии

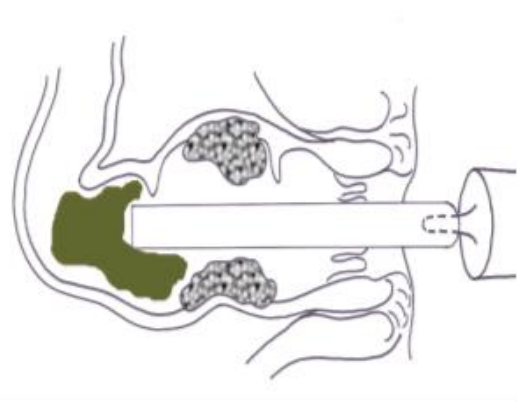
СОД 25 Гр Капецитабин назначался в течение 5 последовательных дней в дозе 750 мг/м<sup>2</sup> два раза в день (в суточной дозе 1500 мг/м<sup>2</sup>) с перерывом между приемами 12 часов. В дальнейшем методика была усовершенствована и Капецитабин применялся в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> два раза в день (суточная доза 2000 мг/м<sup>2</sup>) с перерывом между приемами 12 часов в течение 14 последовательных дней. При использовании Капецитабина в 5-дневном режиме препарат применялся только на фоне лучевой терапии, тогда как в 14-дневном режиме препарат применялся совместно с лучевой терапией с 1 по 5 дни, а затем с 6 по 14 дни в монорежиме.

Оксалиплатин использовался на фоне «продолженного» курса предоперационного лучевого лечения СОД 40 Гр. Препарат разбавляли в 500 мл 5% раствора глюкозы или декстрозы из расчета 50 мг/м<sup>2</sup>. Раствор вводился внутривенно капельно через установленный в кубитальную вену катетер в течение 2-4 часов непосредственно после приготовления. Введение препарата осуществлялось после сеанса лучевой терапии в 3, 10, 17 дни цикла и сопровождалось терапией антиэметиками (зофран, новобан и т.д.).

В качестве третьего радиомодификатора применялся препарат Метронидазол, который вводился эндоректально в виде полимерной композиции – гидрогеля на основе биополимера альгината натрия, разработанной совместно с сотрудниками ООО «НПО Колетекс», г. Москва (рис. 7 и рис. 8).



**Рисунок 7.** Гидрогель на основе альгината натрия с Метронидазолом



**Рисунок 8.** Методика эндоректального введения гидрогеля с Метронидазолом

Гидрогель с метронидазолом изготавливался в ООО «НПО Колетекс» централизованно и поставлялся в отделение проктологии РОНЦ им. Н.Н.Блохина фасованным в стерильные герметичные пакеты из фольгированного полиэтилена, содержащие 180 г смеси (рис. 9).



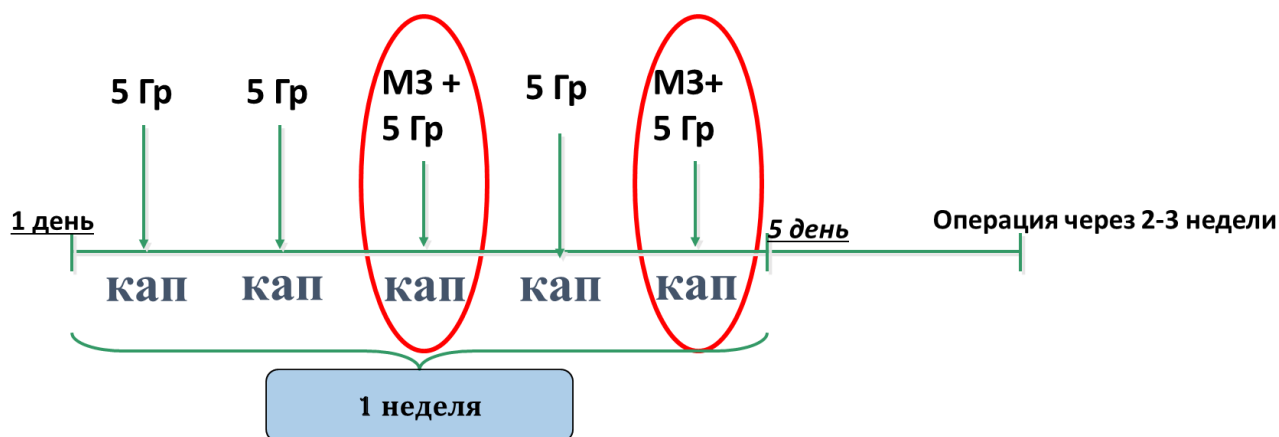
**Рисунок 9.** Внешний вид упаковки гидрогеля, содержащего Метронидазол

Контейнеры хранились при температуре от  $+3^{\circ}\text{C}$  до  $-5^{\circ}\text{C}$  и непосредственно перед применением нагревались до температуры  $36-37^{\circ}\text{C}$  помещением в нагретую воду. В день использования препарата за 5 часов до сеанса лучевой терапии лечения больному делали очистительную клизму. После этого в прямую кишку вводился зонд с полукруглым атравматичным концом таким образом, чтобы конец зонда, через который в кишку подавался препарат, находился проксимальнее опухоли, что было необходимо для обеспечения полноценного контакта опухоли непосредственно с гидрогелем. После введения гидрогеля пациент в течение всего времени до сеанса лучевой терапии пребывал в горизонтальном положении. Для уменьшения токсических

реакций в течение всего времени до лучевой терапии больному проводилась детоксикационная инфузионная терапия, а также противорвотная и десенсибилизационная терапия. После 5-часовой экспозиции гидрогеля с метронидазолом перед началом сеанса лучевой терапии выполнялась очистительная клизма, и остатки гидрогеля удалялись из прямой кишки. Независимо от того, какой курс намеревались провести – «короткий» СОД 25 Гр или «пролонгированный» СОД 40 Гр, каждому пациенту было запланировано два введения Метронидазола за весь курс лучевой терапии. При наличии выраженных токсических явлений на фоне первого введения Метронидазола второе введение препарата не проводилось.

При использовании нескольких радиомодификаторов в режиме «короткого» курса предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр в зависимости от длительности приема Капецитабина и наличия или отсутствия в процессе лечения локальной СВЧ-гипертермии больных по количеству и составу компонентов полирадиомодификации подразделялись на 4 подгруппы:

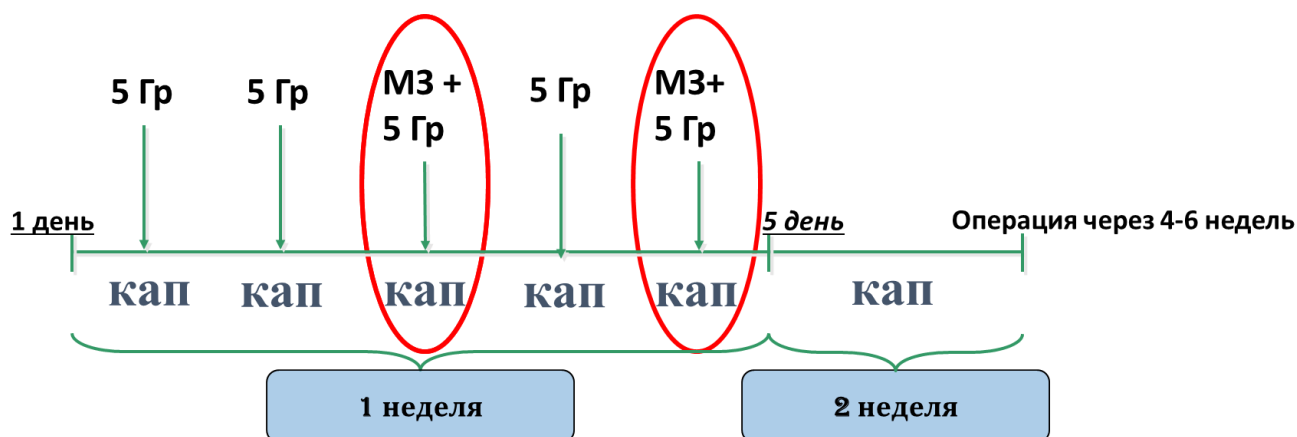
- 1) 5-дневный курс Капецитабина + Метронидазол (Кап5+МЗ) – рис. 10.



- 1) Предоперационная ЛТ РОД 5Гр до СОД 25Гр; интервал до операции 2-3 недели.
- 2) Капецитабин (1,5 г/м<sup>2</sup> 1-5 день);
- 3) ЭАС-Метронидазол (10 г/м<sup>2</sup>);

**Рисунок 10.** Комбинированное лечение рака прямой кишки с применением Метронидазола и 5-дневного приема Капецитабина в радиосенсибилизирующей дозе (патент РФ № 2311909)

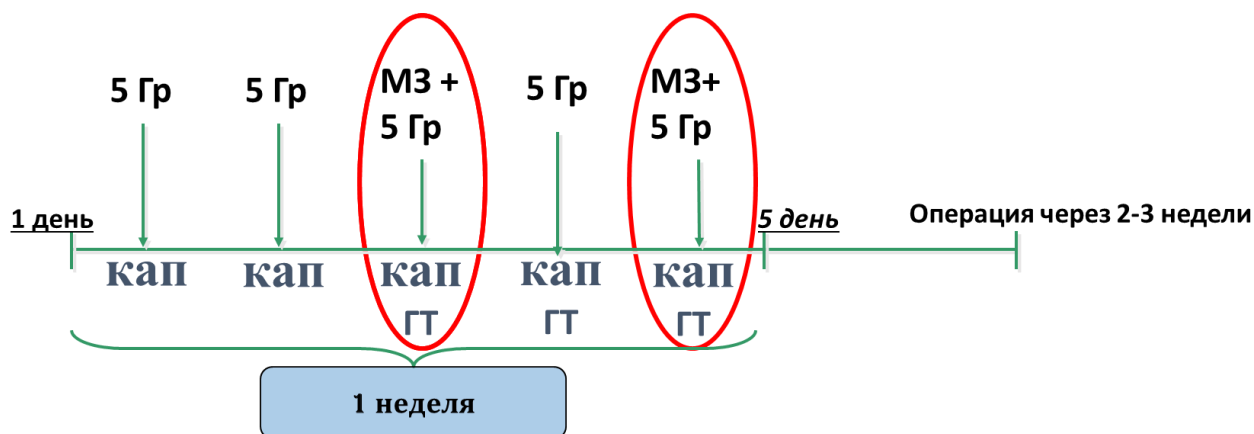
2) 14-дневный курс Капецитабина + Метронидазол (Кап14+МЗ) – рис. 11.



- 1) Предоперационная ЛТ РОД 5Гр до СОД 25Гр; интервал до операции 4-6 недель.
- 2) Капецитабин (2,0 г/м<sup>2</sup> 1-14 день);
- 3) ЭАС-Метронидазол (10 г/м<sup>2</sup>);

**Рисунок 11.** Комбинированное лечение рака прямой кишки с применением Метронидазола и 14-дневного приема Капецитабина (патент РФ №2477641)

3) локальная СВЧ-гипертермия + 5-дневный курс капецитабина + метронидазол (Кап5+МЗ+ГТ) – рис. 12.

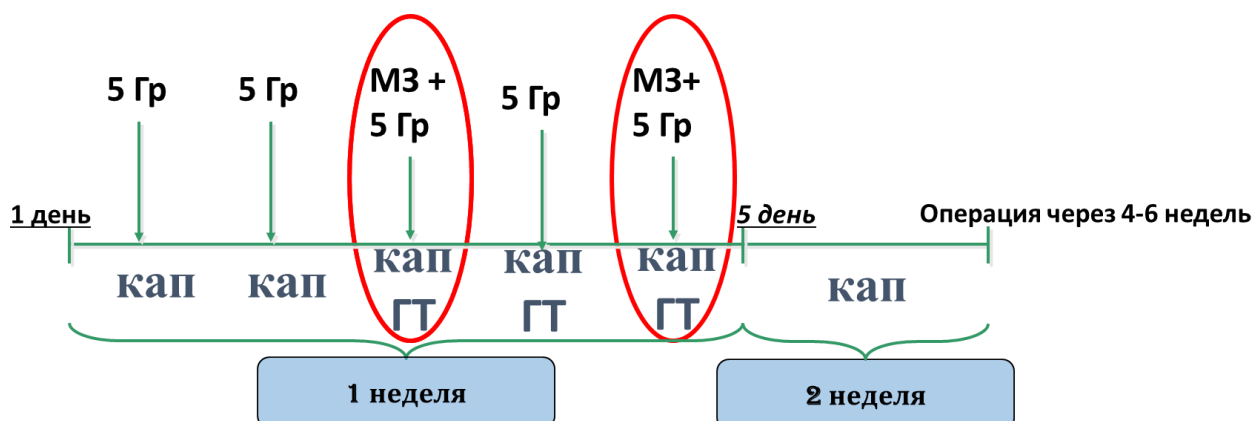


- 1) Предоперационная ЛТ РОД 5Гр до СОД 25Гр; интервал до операции 2-3 недели.
- 2) Капецитабин (1,5 г/м<sup>2</sup> 1-5 день);
- 3) ЭАС-Метронидазол (10 г/м<sup>2</sup>);
- 4) СВЧ-гипертермия 3,4 и 5 день ЛТ

**Рисунок 12.** Комбинированное лечение рака прямой кишки с применением локальной СВЧ-гипертермии, Метронидазола и 5-дневного приема Капецитабина в радиосенсибилизирующей дозе (патент РФ №2367489)



4) локальная СВЧ-гипертермия + 14-дневный курс капецитабина + метронидазол (Кап14+МЗ+ГТ) – рис. 13.



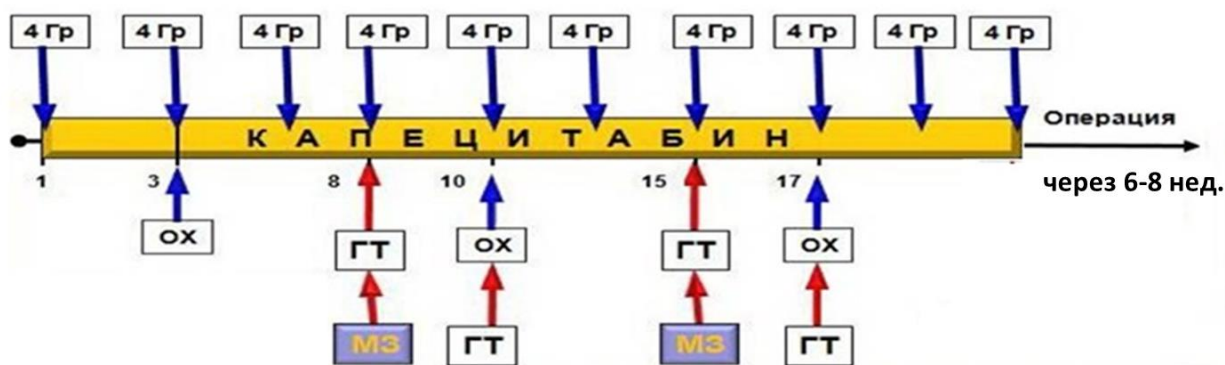
- 1) Предоперационная ЛТ РОД 5Гр до СОД 25Гр; интервал до операции 4-6 недель.
- 2) Капецитабин (2,0 г/м<sup>2</sup> 1-14 день);
- 3) ЭАС-Метронидазол (10 г/м<sup>2</sup>);
- 4) СВЧ-гипертермия 3,4 и 5 день ЛТ

**Рисунок 13.** Комбинированное лечение рака прямой кишки с применением локальной СВЧ-гипертермии, Метронидазола и 14-дневного приема Капецитабина (патент РФ №2477641)

Первые две группы относились к двухкомпонентной полирадиомодификации, которая применялась главным образом при в/а локализации рака и в случае значительного опухолевого стеноза, когда проведение локальной СВЧ-гипертермии затруднительно или технически невозможно. Вторые две группы представляли собой варианты трехкомпонентной полирадиомодификации, в основном применявшейся при раках дистальной (с/а и н/а) локализации. Т.к. по показателям безрецидивной выживаемости эти группы не имели достоверных отличий, они были объединены в общую группу полирадиомодификации на фоне короткого интенсивного курса предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр с последующим анализом количества компонентов полирадиомодификации и длительности применения Капецитабина как отдельных прогностических факторов. Оперативное вмешательство в этих группах осуществлялось через 2-

3 недели после завершения курса лучевой терапии (или через 1 неделю после завершения приема Капецитабина).

Учитывая высокую агрессивность рака нижеампулярной локализации и его резистентность к лечению, мы предприняли попытку усиления воздействия на данный вид опухолей путем использования «продолженного» курса, проводимого в течение 19-24 дней на фоне применения 4-компонентной полирадиомодификации. Облучение при этом проводили в статическом или ротационном режиме с энергией облучения фотонов 6-18 МэВ. Лучевому воздействию подвергалась область малого таза, включая зону регионарного метастазирования (РОД 4 Гр, СОД 32 Гр, облучение 3 раза в неделю) и собственно первичная опухоль (РОД 4 Гр до СОД 36-40 Гр, т.е. 56 изоГр). На фоне продолженного курса предоперационного лучевого лечения СОД 40 Гр использовались Капецитабин и Оксалиплатин или его аналоги. Пероральный прием Капецитабина осуществлялся в дозе  $850 \text{ мг/м}^2$  2 раза в сутки ( $1700 \text{ мг/м}^2$  в сутки) ежедневно в течение всего курса лучевой терапии. Оксалиплатин разводили в 500 мл 5% раствора декстрозы или глюкозы из расчета  $50 \text{ мг/м}^2$  и вводили внутривенно капельно в течение 2-4 часов после сеанса лучевой терапии в 3, 10, 17 дни цикла на фоне водной нагрузки и терапии антиэметиками. Локальную СВЧ-гипертермию проводили согласно описанным выше методикам на 8-й, 10-й, 15-й и 17-й дни курса лечения, а комpositную смесь с Метронидазолом на протяжении курса лечения вводили эндоректально дважды – на 8-й и 15-й дни курса с экспозицией в течение 5 часов на фоне сопроводительной терапии. С учетом того обстоятельства, что использование «продолженного» курса способствовало в ряде случаев редукции опухоли, оперативное вмешательство осуществлялось не ранее чем через 6 недель после завершения курса лучевой терапии (рис. 14).



- РОД 4 Гр, СОД 40 Гр
- Капецитабин 850 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день каждый день
- Оксалиплатин 50 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю, 2 введения
- 4 сеанса локальной СВЧ-гипертермии
- 2 введения композитной смеси, содержащей 10 мг/м<sup>2</sup> метронидазола per rectum
- Оценка эффекта и решение вопроса о выполнении операции через 6-8 недель

**Рисунок 14.** Пролонгированная программа лучевой терапии СОД 40 Гр с 4-компонентной ПРМ (патент РФ № 2414936)

### 2.3. Характеристика оперативных вмешательств

Объемы и характер выполняемых хирургических оперативных вмешательств при неосложненном течении рака прямой кишки в зависимости от локализации и степени местной распространенности опухолевого процесса был стандартизирован и определялся локализацией и степенью местного распространения (размерами) опухоли. Хирургическое вмешательство, выполненное с применением стандартной техники, разработанной и подробно описанной в различных источниках [46, 49, 57], являлось основой лечения всех групп пациентов. При выполнении оперативных вмешательств основным моментом являлось соблюдение онкологической адекватности выполняемых операций в сочетании с их высокой функциональностью, особенно при дистальной локализации опухолевого процесса.

Предоперационная подготовка кишечника проводилась накануне операции с применением очистительной клизмы либо препаратов для очистки кишечника на основе растворов макроголя. Операции выполнялись главным образом под комбинированной анестезией: сочетание эндотрахеального наркоза с перидуральной анестезией. В группах ретроспективного анализа (до 2004 г.) применялся только эндотрахеальный наркоз: всем пациентам на операционном столе выполнялась установка центрального венозного катетера в подключичную вену для проведения инфузионной терапии в процессе оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде.

На операционном столе пациенту выполняли укладку в положение «на спине» со смещением к ножному концу стола. Нижние конечности пациента крепились к столу специальными держателями в полусогнутом в коленях и разведенном в стороны положении (положение Ллойд-Дэвиса). При этом для осуществления свободного доступа к прямой кишке со стороны промежности обеспечивалось некоторое нависание в зоне ягодиц над краем операционного стола.

Оперирующий хирург должен находиться слева от больного, первый ассистент – справа, второй ассистент – между ног пациента. Во всех случаях оперативный доступ осуществляется путем выполнения средне- и нижнесрединной лапаротомии. При необходимости для обеспечения возможности мобилизации селезеночного изгиба ободочной кишки разрез продлевался кверху. После лапаротомии выполнялась полная ревизия органов брюшной полости и малого таза, после чего больной переводился в положение Тренделенбурга, производилась изоляция петель тонкой кишки и выполнялась подготовка операционного поля к началу мобилизации в зоне сигмовидной и прямой кишки.

В процессе стандартизации хирургических вмешательств при раке прямой кишки сформировался единый принцип мобилизации сигмовидной и прямой кишки. При этом начальный этап мобилизации в случае выполнения

различных стандартных объемов оперативных вмешательств практически не отличался. Сначала острым путем рассекалась брюшина левого латерального канала от дистальной границы нисходящей кишки до прямокишечно-пузырной складки у мужчин и прямокишечно-маточной у женщин, после чего вскрывалась брюшина с противоположной стороны на уровне бифуркации аорты и ее разрез продлевался вниз до соединения с первым по передней полуокружности кишки по ходу прямокишечно-пузырной (у мужчин) или прямокишечно-маточной (у женщин) складки брюшины. Одновременно острым путем производилось отслаивание задней части мезоректума со стороны крестца в пределах фасциального футляра прямой кишки. При этом хирург старался визуализировать элементы гипогастрального нервного сплетения, а также правую и левую ветви гипогастральных нервов, проходящих вдоль фасции прямой кишки. В процессе мобилизации сигмовидной кишки по межфасциальному слою между фасцией Тольда и фасцией Герота производилась визуализация левого мочеточника и левых гонадных сосудов, а также правого мочеточника. Левый мочеточник и левые гонадные сосуды отводились латерально или брались на турникет для предупреждения интраоперационной травмы.

Следующий этап – выделение и перевязка нижней брыжеечной артерии и вены. Перевязка магистральной артерии должна была осуществляться как можно ближе к месту ее отхождения от аорты. Нижняя брыжеечная вена пересекалась на одном уровне с артерией. В этой же зоне также выполнялась лимфодиссекция по ходу магистральных сосудов с оттеснением удаляемой жировой клетчатки с лимфатическими узлами в сторону удаляемого препарата.

Характер мобилизации брыжейки сигмовидной кишки зависит от объема выполняемой операции и осуществляется с учетом того обстоятельства, что проксимальная граница резекции сигмовидной кишки должна находиться на расстоянии не менее 10-15 см от видимых проксимальных границ опухоли. При этом в случае выполнения сфинктеросохраняющей операции длина

остающейся части сигмовидной кишки должна быть достаточной для формирования анастомоза, а ее кровоснабжение в пределах анастомозируемого участка оставаться адекватным. С этой целью при планировании выполнения брюшно-анальной резекции прямой кишки с низведением в анальный канал стараются сохранить краевой сосуд брыжейки сигмовидной кишки на как можно большем протяжении.

Ангиоархитектоника сосудов брыжейки сигмовидной кишки является весьма индивидуальным параметром. Применительно к данному отделу кишки в большинстве случаев выделяют три типа кровоснабжения: крупно-, средне- и мелкопетлистый типы ветвления сосудов.

При хорошей выраженности краевого сосуда за счет левой ободочной артерии (крупнопетлистый тип) перевязку нижней брыжеечной артерии следует производить дистальнее отхождения этой артерии. В этом случае пересекают верхнюю прямокишечную и сигмовидные артерии, а брыжейка сигмовидной кишки расправляется довольно просто пересечением по бессосудистым участкам, удлиняя кишку до нужного размера.

При среднепетлистом типе кровоснабжения краевой сосуд выражен за счет первой сигмовидной артерии и дополнительно – за счет левой ободочной артерии. В таком случае перевязку магистрального сосуда для удлинения низводимого сегмента кишки необходимо производить ниже отхождения первой сигмовидной артерии, далее – с рассечением брыжейки и пересечением остальных сигмовидных артерий, отходящих ниже первой.

При мелкопетлистом (рассыпном) типе кровоснабжения каждая сигмовидная артерия отходит от нижней брыжеечной артерии самостоятельно. При этом краевой сосуд бывает плохо выражен. В этой ситуации нередко приходится прибегать к расширению объема операции: перевязывать нижние брыжеечные сосуды и выполнять мобилизацию левого фланга ободочной кишки с селезеночным изгибом до средней трети поперечной ободочной кишки.

Для проверки адекватности кровоснабжения в зоне анастомозируемого участка выполняется следующий технический прием: краевой сосуд проксимального отрезка анастомозируемой кишки в зоне предполагаемого анастомоза пересекается в последнюю очередь между дистально наложенным зажимом и пальцами хирурга. После рассечения сосуда и перевязки под зажимом дистального его участка хирург отпускает пальцы с проксимального участка. При хорошем кровоснабжении появляется струя артериальной крови. После этого на кровоточащий сосуд накладывается зажим, под которым производится его перевязка. Данный способ позволяет определить надежность кровоснабжения сегмента, подготовленного для низведения.

Существуют и другие критерии визуального определения жизнеспособности кишки: сохранение обычного цвета и пульсации сосудов, оценка характера кровотечения из сосудов жировых подвесков, инструментальные методы. За время нахождения кишки в брюшной полости от момента перевязки магистральных сосудов и до выполнения резекционного этапа адекватность кровоснабжения, как правило, проявляется визуально. В случае признаков ишемии возможно проведение дополнительных манипуляций для устранения последней.

Следующий этап оперативного вмешательства – собственно мобилизация прямой кишки. Манипуляции при этом осуществляются в пределах фасциального футляра прямой кишки с соблюдением принципа ТМЭ. Вход в малый таз осуществляется на уровне мыса крестца, и производится практически бескровное отслоение прямой кишки манипуляциями в бессосудистом межфасциальном слое, содержащем соединительную ткань, между фасцией прямой кишки и собственной фасцией крестца. Это позволяет практически бескровно острым путем мобилизовать прямую кишку дистально вплоть до мышц тазового дна. В ряде случаев приходилось выполнять экстрафасциальную мобилизацию прямой кишки, но также исключительно острым путем, что позволяло соблюдать негативные латеральные границы

резекции, однако было чревато возможностью повреждения мезоректальной фасции, тазовых нервных сплетений или крестцовых вен, что создавало опасность кровотечения. В последнем случае могла возникнуть необходимость тампонады полости малого таза с пересмотром объема выполняемого оперативного вмешательства в пользу выполнения брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки.

Дистальный уровень резекции прямой кишки зависит от уровня локализации дистальной границы опухоли. При верхнеампулярной локализации рака допустимо выполнение чрезбрюшной резекции прямой кишки с частичным (парциальным) удалением мезоректума [200, 224]. При этом дистальная линия резекции стенки кишки должна быть не ближе 2 см от видимых границ опухоли, а дистальная граница резекции мезоректальной клетчатки – не ближе 5 см. При ниже- и среднеампулярной локализациях рака обязательно следовало выполнять тотальную мезоректумэктомию, независимо от объема выполняемой операции – низкая чрезбрюшная резекция, брюшно-анальная резекция или брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки.

Операции в объеме низкой чрезбрюшной резекции и брюшно-анальной резекции прямой кишки выполнялись пациентам с дистальной локализацией опухолевого процесса при отсутствии опухолевой инвазии сфинктерного аппарата и мышц тазового дна, а также интраоперационных осложнений, приводящих к необходимости выполнения брюшно-промежностной экстирпации. При низкой чрезбрюшной резекции выполнялось формирование аппаратного анастомоза, а при брюшно-анальной – ручного колоанального анастомоза. До появления технической возможности пересекать кишку ниже опухоли линейно-режущими степлерами при низких опухолях чрезбрюшная резекция нередко трансформировалась в брюшно-анальную резекцию.

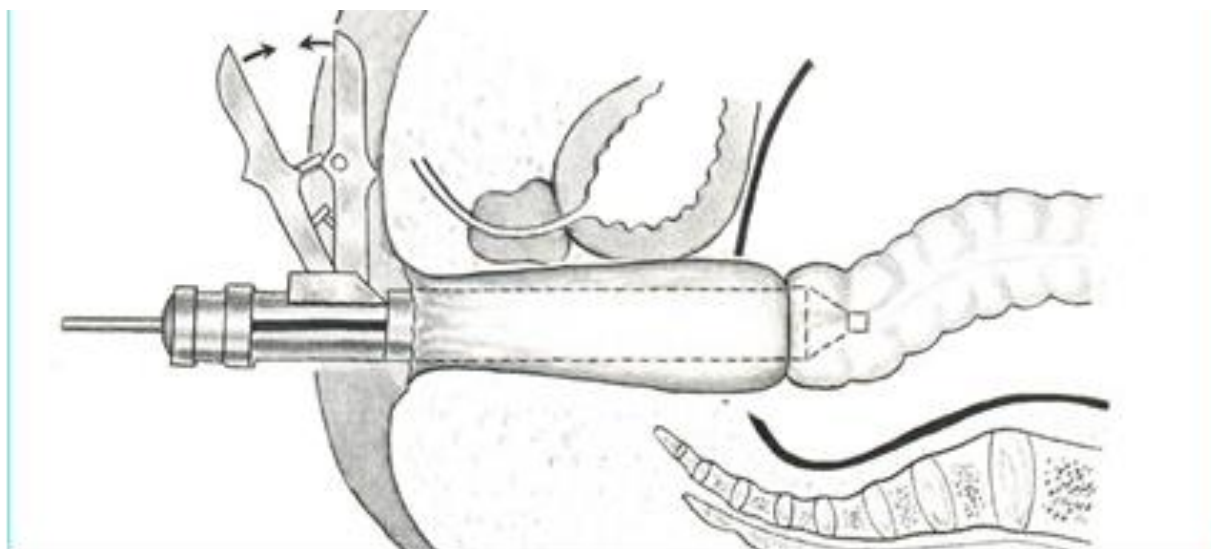
В период с 1984 по 2009 гг. все анастомозы при выполнении низких чрезбрюшных резекций прямой кишки в отделении онкопроктологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина формировались при помощи многоразового сшивающего



аппарата АКА-2. Анастомоз формировался путем соединения сшиваемых отрезков кишки соединительным кольцом. На головную часть аппарата устанавливалось пластиковое кольцо, имеющее несколько мелких отверстий и пружинно-гарпунный механизм. На один из концов выдвижного штока аппарата плотно навинчивалась пластиковая шайба диаметром, соответствующим диаметру проксимального отрезка анастомозируемой кишки. После этого шток вводился через головку с надетым на нее гарпунным кольцом в канал аппарата и плотно фиксировался с противоположной стороны аппарата фиксирующей гайкой, после чего при помощи специального механизма шток плавно погружался в аппарат до сближения элементов компрессионного кольца (гарпунного кольца и пластиковой шайбы). При этом между ними сохранялся небольшой зазор – около 2 мм.

После формирования обвивных кисетных швов на концах приводящего и отводящего сегментов анастомозируемой кишки аппарат АКА-2 в собранном виде с установленными на его головной части элементами пластикового компрессионного кольца вводился через естественный анус до появления его головки в просвете отводящего отрезка кишки в полости малого таза. В таком положении аппарат фиксировался ассистентом со стороны промежности, по команде оперирующего хирурга производилось выдвижение штока с зафиксированной на его конце пластиковой шайбой на расстояние до 4 см от головки аппарата. После этого производилось стягивание кисетного шва, наложенного на отводящем сегменте анастомозируемой кишки поверх головки аппарата и плотная фиксация его на штоке аппарата. Следующим этапом производилось надевание на пластиковую шайбу, закрепленную на конце выдвинутого из аппарата штока, приводящего сегмента анастомозируемой кишки с последующим стягиванием второго кисетного шва и фиксацией его на штоке. Концы нитей кисетных швов срезались таким образом, чтобы остаточная их длина была достаточной для полного погружения в компрессионный анастомоз. После этого под тщательным визуальным и

тактильным контролем производилось погружение штока в аппарат и сближение элементов сшивающего компрессионного кольца со сближением анастомозируемых концов кишки до создания компрессии между ними. При сжатии ручек аппарата происходило прорезание тканей анастомозируемых участков ножом изнутри аппарата, а затем толкателем мелкие гарпунные детали соединялись с пластиковой шайбой, установленной на приводящем сегменте кишки. (рис. 15).



**Рисунок 15.** Формирование компрессионного анастомоза

Таким образом создавалась компрессия тканей между кольцами. Через 9-10 дней кольцо отторгалось в просвет кишки, что являлось своеобразным индикатором времени заживления анастомоза.

К моменту отхождения пластикового кольца приводящий и отводящий сегменты кишки срастались, сопоставляясь по линии компрессии без остаточных инородных тел (скрепок), как это имело место при формировании степлерных анастомозов.

Учитывая технические характеристики аппарата АКА-2, длину головной части (5 см), а также необходимость формирования кисетного шва в глубине малого таза, рекомендуемый уровень формирования анастомоза ограничивался

среднеампулярной локализацией (при опухолях не ниже 8 см от анокутанной линии) [62].

Прогресс в развитии степлерных технологий привел к тому, что в настоящее время аппаратное соединение со стороны брюшной полости возможно даже при дистальной границе резекции на уровне зубчатой линии. С 2009 по 2013 гг. в отделении онкопроктологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина ректальные анастомозы формировались степлерными циркулярами. При этом мобилизация прямой кишки также продолжалась до уровня аноректального перехода, затем производилось пересечение кишки между угловыми зажимами либо при помощи аппарата Countur. В первом случае возникала необходимость формирования кисетных швов по аналогии с компрессионным анастомозом. Во втором случае пересечение и прошивание производилось автоматически. Хирургический этап завершался дренированием малого таза после выполнения стандартной водно-воздушной пробы на герметичность анастомоза.

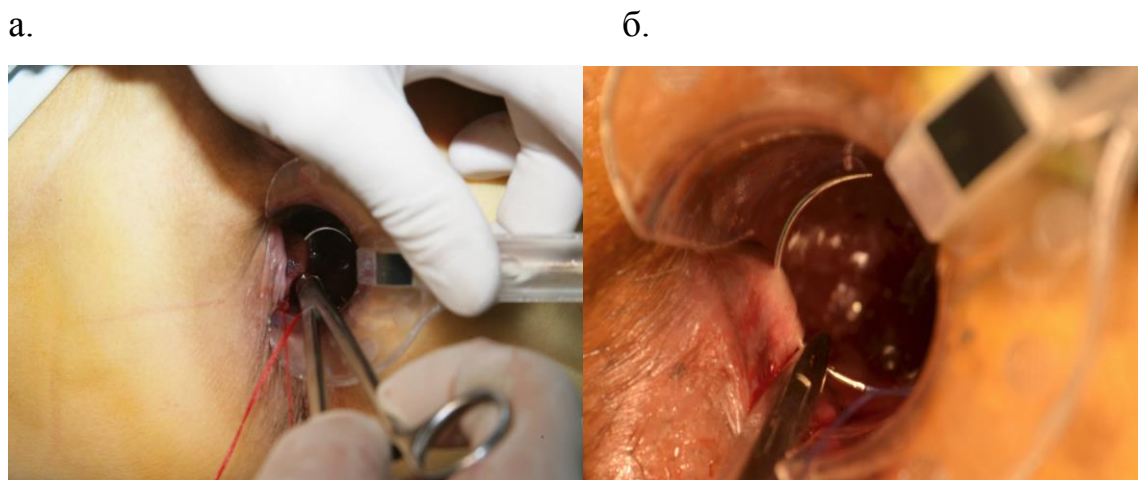
Методика выполнения брюшно-анальной резекции прямой кишки с момента ее внедрения претерпела существенные изменения. С 1988 г. в отделении онкопроктологии РОНЦ выполняется брюшно-анальная резекция в модификации проф. Г.В. Бондаря. При этом выполняется демукозация анального канала. Однако в последние годы это вмешательство также несколько модернизировано, в том числе и за счет использования технических приспособлений.

При опухолях нижеампулярной локализации практически всегда проводилось комбинированное лечение. Предоперационная лучевая и химиолучевая терапия способствовала уменьшению размеров опухоли, что облегчало возможность осуществления сфинктеросохраняющего лечения у таких пациентов. Для реализации возможности выполнения сфинктеросохраняющих операций использовался ряд технических приемов, позволяющих выполнять мобилизацию кишки и резекцию под визуальным

контролем с минимизацией вероятности получения позитивного латерального и дистального краев резекции.

Выполнение промежуточного этапа данной операции начинается после полного завершения абдоминального этапа мобилизации кишки и является крайне непростой технической манипуляцией, что обусловлено высокими требованиями к сохранению иннервации анального сфинктера, а также его структур, ответственных за функцию удержания стула и газов. Кроме того, сложность промежуточного этапа обусловлена необходимостью тщательного соблюдения всех правил асептики, поскольку данный этап выполняется через просвет анального канала, а завершается в полости малого таза и в брюшной полости. Осложняющим моментом также служит большая раневая поверхность полости малого таза, где впоследствии скапливаются кровь и лимфа. В связи с этим следует придавать важное значение санации и дренированию малого таза.

При выполнении промежуточного этапа сначала производится обработка антисептическим раствором кожи промежностной области, затем – просвета прямой кишки, а у женщин – влагалища. После антисептической обработки хирург промежностной бригады с помощью зеркал или специального приспособления визуализирует аноректальную зону и на слизистой анального канала при помощи атравматической нити Vicril 2.0 накладывает кисетный шов на расстоянии 1,0-1,5см дистальнее края опухоли (рис. 16а и 16б).



**Рисунок 16.** Формирование кисетного шва в анальном канале

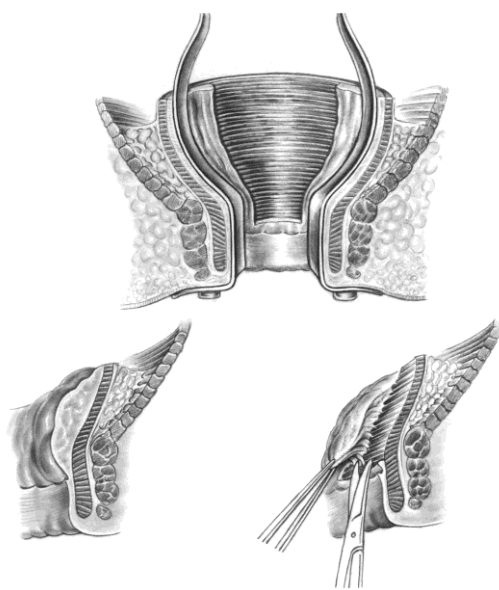
Уровнем формирования кисетного шва определялся дальнейший объем резекции внутреннего сфинктера. Так, в случае наложения кисетного шва проксимальнее зубчатой линии на уровне верхушек морганиевых колонн (0,5 см выше зубчатой линии) выполнялась парциальная резекция внутреннего сфинктера. Если кисетный шов был наложен на уровне зубчатой линии, больному выполнялась субтотальная резекция внутреннего сфинктера, а в случае его наложения между зубчатой и анокутанной линиями – тотальная интерсфинктерная резекция прямой кишки.

После наложения кисетного шва в просвет кишки устанавливается силиконовая трубка-ретрактор диаметром 12 мм, на которой кисетный шов плотно затягивается и фиксируется, а затем выполняется этап демукозаци анального канала. Для этого со стороны промежности непосредственно вблизи дренажной трубки производится циркулярный разрез слизистой оболочки анального канала, после чего слизистая острым путем отделяется от мышечной стенки анального канала и препарируется в краниальном направлении.

В процессе дальнейшей мобилизации сначала визуализируется подкожная порция наружного сфинктера, затем – внутренний сфинктер прямой кишки (рис. 17а). Границы демукозаци показаны на рис. 17б.



а.



б.

**Рисунок 17.** Методика демукозаци анального канала

При выполнении демукозации анального канала важно обеспечить максимальную атравматичность манипуляций и сохранность слизистой анального канала.

Следующим этапом острым путем производилось циркулярное рассечение мышечного слоя стенки нижеампулярного отдела с проникновением в полость малого таза, после чего полностью мобилизованная прямая кишка извлекалась в брюшную полость, где после аппаратного прошивания приводящего сегмента сигмовидной кишки выполнялась резекция мобилизованного участка. После удаления мобилизованной кишки с опухолью оставалась свободная полость таза. Последняя подвергалась тщательной визуальной ревизии и производился тщательный гемостаз. По завершении гемостаза под визуальным контролем выполнялось дренирование полости малого таза установкой двух дренажей со стороны промежности. С этой целью на расстоянии 4-5 см слева и справа от анального отверстия производились разрезы кожи и подкожной клетчатки, через которые проводили дренажные трубки, а их концы устанавливали в полости малого таза. Затем полость таза промывалась большим количеством (до 3-4 л) антисептической жидкости. При этом проводилось промывание дренажей и демукозированного анального канала. После санации полости малого таза и завершения гемостаза подготовленная сигмовидная кишка низводилась со стороны брюшной полости в малый таз и укладывалась так, чтобы брыжейка прилежала к передней поверхности крестца, а дренажные трубки помещались соответственно спереди и несколько сзади от низведенной кишки, причем концы их устанавливались на разных уровнях в полости малого таза. Все это позволяло полноценно дренировать полости, образованные в результате перемещения низведенной кишки. Важным моментом является отсутствие натяжения кишки и ее брыжейки. Положение низведенной кишки играет важную роль в восстановлении функции после операции, а также в обеспечении трофики анастомоза.

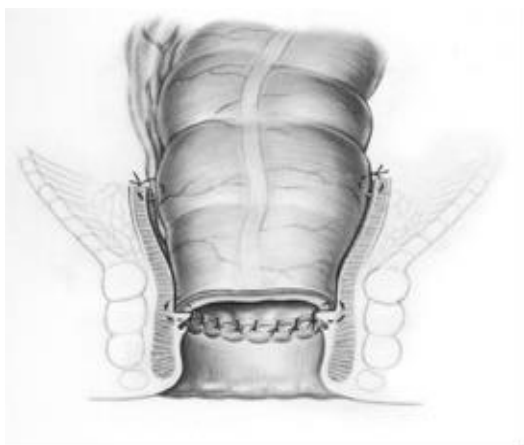
Низведенная кишка проводилась через анальный канал и извлекалась из него со стороны промежности (рис. 18).



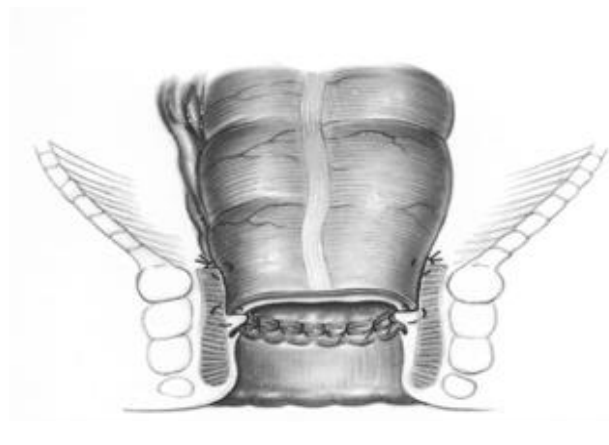
**Рисунок 18.** Проведение низведенной кишки через анальный канал

После низведения кишки и проведения ее через анальный канал хирург приступал к формированию колоанального анастомоза. Для сохранения полноценной функции запирающего аппарата после операции немаловажное значение имел способ фиксации, а точнее - метод формирования колоанального анастомоза. Как правило, формировался двухрядный анастомоз по типу «конец в конец». (рис. 19а и 19б).

а.

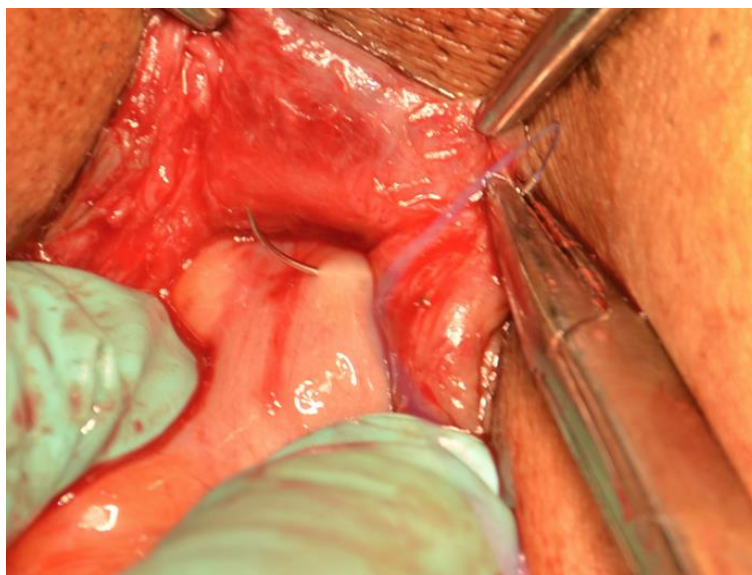


б.



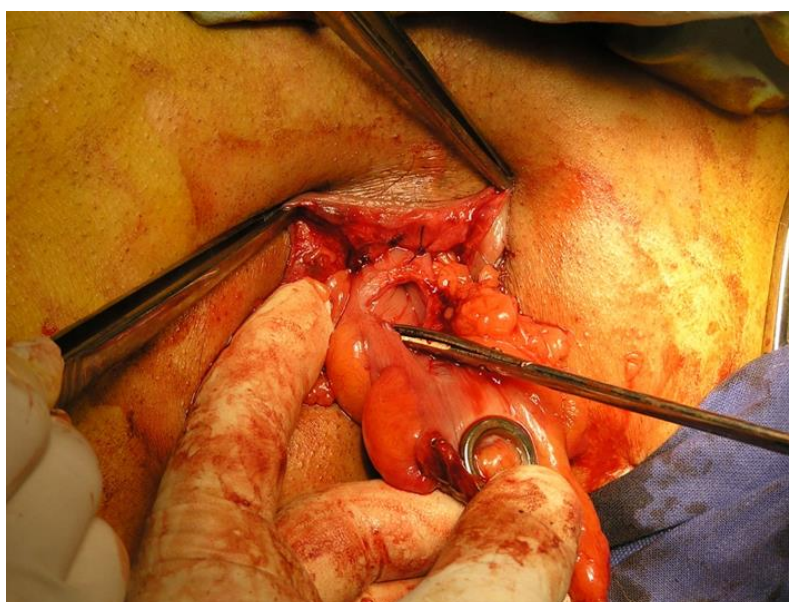
**Рисунок 19.** Двухрядный колоанальный анастомоз после выполнения БАР без резекции (а) и с резекцией (б) внутреннего сфинктера

Первым рядом швов кишка фиксировалась у верхней границы внутреннего сфинктера (рис. 20).



**Рисунок 20.** Формирование первого ряда швов колоанального анастомоза

Если образовывался избыток кишки, последний отсекался, и затем формировался второй ряд швов колоанального анастомоза между слизистой сигмовидной кишки и слизистой анального канала (рис. 21).



**Рисунок 21.** Отсечение избытка низведенной сигмовидной кишки



Окончательный вид сформированного анастомоза представлен на рис. 22.



**Рисунок 22.** Окончательный вид колоанального анастомоза

После завершения формирования колоанального анастомоза производили его вправление в анальный канал (рис. 23).



**Рисунок 23.** Окончательный вид операционного поля

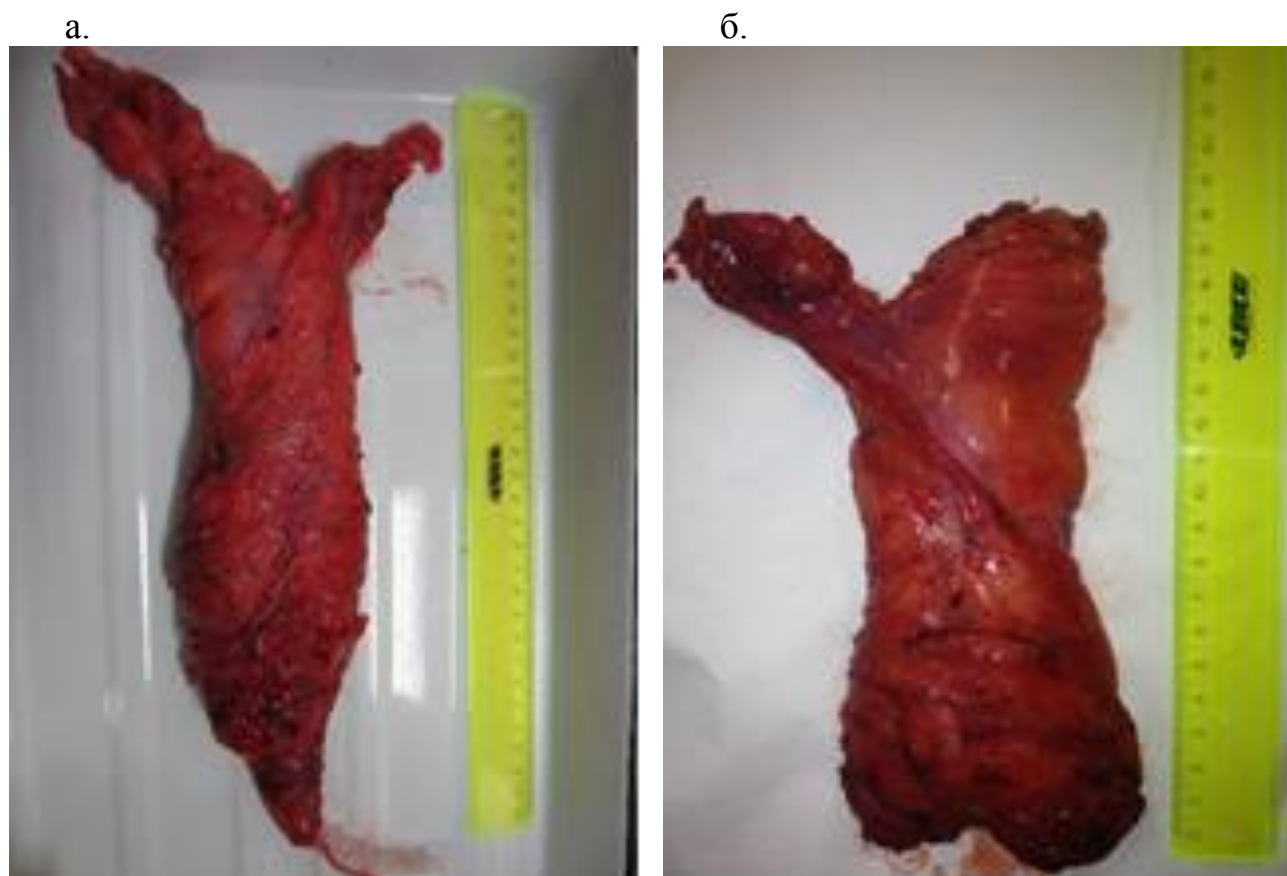
На анальный канал устанавливается салфетка с мазью Левомиколь. Сформированный анастомоз имел достаточную надежность и герметичность, а залогом успеха его заживления являлось сохранение адекватного кровоснабжения сопоставляемых тканей, для достижения чего следовало избегать формирования избыточного количества узловых швов.

При выполнении брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки все этапы мобилизации со стороны брюшной полости были аналогичны ранее описанным этапам. Проксимальный конец сигмовидной кишки после пересечения выводился через отдельный разрез на кожу левой боковой области живота, где формировалась одноствольная плоская колостома. С целью профилактики образования параколостомической грыжи предпочтение отдавалось внебрюшинному выведению колостомы. По завершении мобилизации кишки со стороны брюшной полости второй бригадой хирургов выполнялся промежностный этап. При этом заднепроходное отверстие ушивалось кيسетным швом, а затем окаймляющим разрезом на расстоянии 5 см от ануса рассекалась кожа и подкожная жировая клетчатка седалищно-прямокишечной области. Пересекались волокна мышц леваторов, а также сухожильное кольцо вокруг кишки. При этом остающаяся часть леваторов легировалась. Прямая кишка в большинстве случаев удалялась через промежность. Рана промежности чаще всего ушивалась наглухо с оставлением в полости таза контрольных силиконовых дренажей. При невозможности осуществления достаточного гемостаза операция завершалась тампонированием промежностной раны марлевыми салфетками с мазью. Последние удалялись по мере гранулирования раны и наступления полного гемостаза в результате тромбирования капилляров на 6-7 сутки. Заживление раны промежности в этом случае осуществлялось вторичным натяжением.

При выполнении любого объема оперативного вмешательства по поводу рака прямой кишки со стороны брюшной полости выполняли тщательное восстановление тазовой брюшины для обеспечения полной герметичности

брюшной полости, что являлось эффективной мерой профилактики перитонита в случае несостоятельности анастомоза или вторичного инфицирования промежностной раны после удаления тампонов.

Важным моментом в хирургии рака прямой кишки являлось соблюдение принципа ТМЭ, а также соблюдение негативных дистального и латерального краев резекции. Удаленные макропрепараты при выполнении как низкой чрезбрюшной резекции, так и брюшно-анальной резекции по объему удаляемых тканей были аналогичны и операции отличались только способом формирования анастомоза (рис. 24а и 24б).



**Рисунок 24.** Макропрепарат после выполнения БАР (а) и низкой ЧР (б)

## 2.4. Общая характеристика клинических групп пациентов

В исследование включены 1227 больных резектабельным раком прямой кишки стадий T2N0M0, T3N0M0 и T2-3N1-2M0. У всех больных опухоль представлена аденокарциномой различной степени дифференцировки, с локализацией нижнего полюса на расстоянии от 3 до 15 см включительно от анокутанной линии. Из исследования исключались больные с опухолями, имеющими гистологическое строение плоскоклеточного и перстневидноклеточного рака, пациенты с глубиной инвазии T4 или наличием клинически определяемых отдаленных метастазов (M1), а также больные с локализацией рака в анальном канале (ниже 3 см от анокутанной линии). Возраст пациентов, включенных в исследование, находился в диапазоне от 28 до 80 лет включительно.

Были сформированы следующие группы пациентов:

1. Группа хирургического лечения (ХЛ) – 393 пациента;
2. Группа комбинированного лечения с использованием лучевой терапии в монорежиме:
  - а) пациенты, получившие предоперационную лучевую терапию СОД 25 Грей в монорежиме (ЛТ) – 271 пациент;
  - б) пациенты с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов (стадия T2-3N1-2M0), которым после выполнения радикальной операции проведена послеоперационная лучевая терапия РОД 2 Гр до СОД 60 Гр. (ПОО) – 34 больных;
  - в) пациенты, получившие предоперационную лучевую терапию СОД 25 Гр, с метастазами в регионарных лимфатических узлах (стадия T2-3N1-2M0), которым дополнительно проведена послеоперационная лучевая терапия СОД 30 Гр (ЛТ+ПОО) – 44 больных;

3. Группа комбинированного лечения с применением предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр на фоне внутриволостной СВЧ-гипертермии (СВЧ) – 215 пациентов;

4. Группа комбинированного лечения с применением предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр на фоне полирадиомодификации, включающей локальную СВЧ-гипертермию, Метронидазол и Капецитабин (ПРМ) – 241 пациент;

5. Группа больных резектабельным раком прямой кишки нижнеампулярной локализации, получивших пролонгированный курс предоперационной лучевой терапии СОД 40 Гр на фоне 4-компонентной полирадиомодификации и полихимиотерапии (СВЧ-гипертермия, Метронидазол, курс ПХТ по схеме XELOX-RT) (4-комп. ПРМ) – 29 пациентов.

В настоящей работе проведен анализ частоты возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов рака, а также представлены показатели безрецидивной выживаемости в зависимости от стадии, локализации опухолевого процесса, примененной методики лечения и объема выполняемого оперативного вмешательства, дана оценка непосредственных результатов комбинированных методов лечения с использованием полирадиомодификации в части реализации лечебного патоморфоза, а также редукции первичной опухоли и регионарных метастазов, приводящих к снижению стадии заболевания в процессе лечения (downstaging), что благоприятно сказывалось на отдаленных результатах лечения.

Из указанного количества больных 667 пациентов составили мужчины (54,4%) и 560 (45,6%) - женщины. В нашем исследовании соотношение мужчин и женщин составило 1:1,2.

Распределение больных согласно возрастным интервалам в табл. 4.

Таблица 4

Распределение пациентов в зависимости от возраста

Возраст	Абс. число (%)
28-30	16 (1,3%)
31-40	114 (9,3%)
41-50	189 (15,4%)
51-60	425 (34,65%)
61-70	414 (33,75%)
71-80	69 (5,6%)
Всего	1227 (100%)

Как видно из представленных данных, в наблюдаемых группах отмечено значительное преобладание больных в возрастном интервале от 51 до 70 лет (68,4%). Пациенты в возрастном интервале от 31 до 50 лет составили 24,7%. Только 5,6% больных находились в возрасте старше 70 лет и лишь 1,3% – в молодом возрасте (28-30 лет). Средний возраст больных - 54,4 года.

Во всех изучаемых группах не выявлено существенных различий в распределении больных по полу и возрасту. Лишь в возрастной группе 51-70 лет отмечено более заметное преобладание мужчин (диагр. 1).

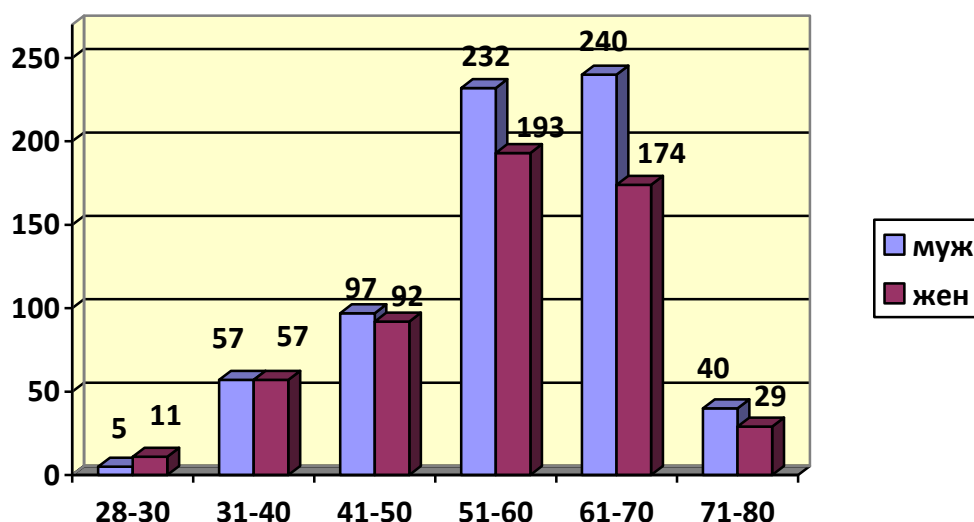


Диаграмма 1. Распределение больных по полу в различных возрастных группах

Одной из важнейших характеристик опухолевого процесса, влияющей наряду со степенью местного распространения опухоли на выбор объема и характера оперативного вмешательства, является локализация опухоли в прямой кишке. Локализация определяется точным расстоянием от анокутанной линии до нижнего полюса опухоли, которое измеряется при первичном обследовании до начала лечения ригидным ректоскопом. В результате проведения неoadъювантной терапии в программе комбинированного лечения уровень локализации нижнего полюса опухоли может изменяться вследствие редукции опухоли, однако при постановке диагноза всегда указывается исходная локализация и степень местного распространения. Как известно, в прямой кишке выделяют верхнеампулярный (в/а), среднеампулярный (с/а) и нижнеампулярный (н/а) отделы. В клиниках разных стран подразделение на отделы ампулы прямой кишки различается. Также имеет различие и исходная точка отсчета расстояния до нижнего полюса опухоли: в некоторых клиниках за исходную точку отсчета принимают переходно-анальную складку (анокутанную линию), в других – предпочитают измерять расстояние от зубчатой линии, мотивируя это вариабельностью длины анального канала. В отделении онкопроктологии РОНЦ за исходную точку отсчета принимается анокутанная линия и используется следующая классификация отделов прямой кишки:

от 0 до 3 см – анальный канал

от 3,1 до 6 см – нижнеампулярный отдел

от 6,1 до 10,0 см – среднеампулярный отдел

от 10,1 до 15 см включительно – верхнеампулярный отдел

В наше исследование вошли больные с локализацией опухоли в ампуле прямой кишки, начиная от уровня верхней границы анального канала до уровня 15 см включительно.

Распределение пациентов всех групп в зависимости от локализации представлено в табл. 5.

**Таблица 5**

Распределение всех больных в зависимости от локализации опухоли

Локализация	Абс. число	%
в/а отдел	281	22,9
с/а отдел	317	25,8
н/а отдел	629	51,3
Всего	1227	100%

Таким образом, более чем у половины пациентов опухоль локализовалась в нижеампулярном отделе – 629 (51,3%). В то же время количество больных с локализацией опухоли в с/а и в/а отделах распределялось примерно одинаково: соответственно 317 (25,8%) и 281 (22,9%) пациентов.

Развитие современных диагностических технологий позволило в последние годы осуществлять с достаточной степенью точности предоперационное стадирование заболевания еще до начала лечения и с учетом полученных данных более дифференцировано подходить к формированию плана лечебных мероприятий и программы лечения. Тем не менее окончательно стадия заболевания выставляется при морфологическом исследовании удаленного препарата. Поскольку все пациенты в исследуемой группе оперированы, то стадирование проводилось по заключениям морфолога. При изучении отдаленных результатов для стадирования опухолей прямой кишки в представленном исследовании применялась классификация TNM 6-го издания, предложенная в 2002 г. международным противораковым союзом (UICC) [161]. Классификация рака прямой кишки по системе TNM предусматривает установление глубины инвазии опухоли в стенку кишки (критерий T), состояния региональных лимфатических узлов (критерий N) и наличия отдаленных метастазов опухоли (критерий M). На дооперационном этапе стадия устанавливалась на основании клинических данных и



отображалась в предварительном диагнозе с индексом клинической стадии – cTNM. В группах исторического контроля (хирургического лечения и комбинированного лечения с применением лучевой терапии в монорежиме) клиническая стадия не отличалась от патоморфологической ввиду отсутствия или слабой степени выраженности лечебного патоморфоза.

Распределение изучаемых пациентов по стадиям согласно классификации TNM представлено в табл. 6.

**Таблица 6**

Распределение всех пациентов в зависимости от клинической стадии TNM

cTNM	Кол-во	%
cT2N0M0 (I стадия)	237	19,3%
cT3N0M0 (II стадия)	512	41,7%
cT2-3N1-2M0 (III стадия)	478	40,0%
Всего:	1227	100%

Как видно из представленных данных, на этапе планирования лечения у подавляющего большинства пациентов клинически выставлены распространенные опухоли с запущенными стадиями: стадия T3N0M0 – 41,7%, стадия T2-3N1-2M0 – 40,0%, и только у 19,3% пациентов выявлены опухоли начальной стадии (T2N0M0). В результате проведенного неoadьювантного лечения клиническая стадия может отличаться от морфологической, в первую очередь – за счет уменьшения размеров первичной опухоли, в связи с чем введен термин *downstaging*, означающий снижение стадии заболевания, что особенно актуально для лечения в условиях полирадиомодификации.

У всех пациентов опухоли морфологически представлены аденокарциномой различной степени дифференцировки. Степени дифференцировки аденокарциномы определены критериями Международной

гистологической и цитологической классификации опухолей кишечника (ВОЗ, 2002 г.).

Распределение удаленных опухолей по морфологическому строению представлено в табл. 7.

**Таблица 7**

**Морфологические характеристики опухолей**

<b>Морфология опухоли</b>	<b>Абс. число</b>	<b>%</b>
Высокодифференцированная аденокарцинома	147	13,0
Умеренно дифференцированная аденокарцинома	957	78,0
Низкодифференцированная аденокарцинома	28	2,3
Слизеобразующая аденокарцинома	95	7,7
Перстневидноклеточный рак	-	-
Всего	1227	100

Как видно из представленных данных, среди всех пациентов отмечено преобладание опухолей, имеющих строение умеренно дифференцированной аденокарциномы – у 957 больных (78,0%). Высокодифференцированные аденокарциномы выявлены у 147 больных (13,0%), низкодифференцированные – у 28 (2,3%), слизеобразующие – у 95 (7,7%). Последние являлись наиболее агрессивными и неблагоприятными по прогнозу опухолями, что связано с наличием препятствия в виде внутри- и внеклеточной слизи для доставки к ядру опухоли противоопухолевых препаратов и экранированием ядра опухолевой клетки от лучевого воздействия.

Как было отмечено, у 51,3% пациентов опухоль локализовалась в нижеампулярном отделе прямой кишки. Тем не менее брюшно-промежностная экстирпация выполнена лишь у одной трети пациентов (32,8%), а в остальных случаях удалось выполнить сфинктеросохраняющие хирургические вмешательства. В табл. 8 представлено распределение пациентов по характеру выполненной операции.

**Таблица 8**

## Распределение всех пациентов по видам оперативных вмешательств

Вид операции	Абс. число	%
БПЭ	403	32,8
БАР	447	36,4
ЧР	375	30,6
без операции	2	0,2
Всего	1227	100%

Как видно из представленных данных, лишь у 32,8% больных за весь период исследования с 1984 по 2013 гг. были выполнены калечащие брюшно-промежностные экстирпации прямой кишки. В то же время у 2 пациентов с н/а локализацией рака после проведения пролонгированной лучевой терапии на фоне 4-компонентной полирадиомодификации и полихимиотерапии наступила полная резорбция опухоли, в связи с чем оперативные вмешательства решено было не выполнять и больные оставлены под динамическое наблюдение.

В клинике онкопроктологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина в основе изучения эффективности лечения при раке прямой кишки лежат отдаленные онкологические результаты лечения. Пациентам в различные временные периоды применялись разные программы комбинированного лечения, которые претерпели определённую эволюцию. Ведущим фактором улучшения отдаленных результатов являлось снижение показателя частоты возникновения локорегионарных рецидивов. В поиске путей улучшения отдаленных результатов лечения использовались лучевая терапия как в монорежиме, так и в сочетании с радиомодифицирующими агентами. Начиная с 2007 года большое значение придавалось также усилению системного воздействия с использованием химиотерапии. В связи с этим были созданы различные протоколы лечения, разработаны программы комплексной терапии с использованием двух, трех и даже четырех радиомодификаторов. В последнем случае – на фоне применения пролонгированного курса лучевой терапии СОД 40 Гр и при одновременном проведении курса полихимиотерапии. В период с

2004 по 2013 гг. разработаны и запатентованы несколько вариантов программы полирадиомодификации (ПРМ), представляющей собой мощное неоадьювантное воздействие на первичную опухоль, реализуемой при использовании модифицирующих агентов с различным механизмом действия и с последующим выполнением радикального оперативного вмешательства. Помимо улучшения отдаленных онкологических результатов лечения, в ряде случаев важным моментом является повышение возможности выполнения сфинктеросохраняющих операций после проведенной комплексной терапии. При этом основой лечебного процесса практически во всех случаях, кроме двух случаев полной резорбции опухоли после проведения пролонгированного курса ЛТ на фоне 4-компонентной ПРМ, являлось выполнение радикального оперативного вмешательства.

В табл. 9 представлено распределение пациентов в зависимости от вида (методики) лечения.

**Таблица 9**

Распределение больных раком прямой кишки в зависимости от вида (методики) лечения

<b>Вид лечения</b>	<b>Абс. ч.</b>	<b>%</b>
Хирургическое лечение	393	32,0%
Комбинированное лечение с использованием ЛТ в монорежиме:		
• ЛТ СОД 25 Гр (монорежим) + операция	271	22,1%
• Операция + ПОО до 60 Гр	34	2,8%
• ЛТ 5x5 Гр + операция + ПОО 30 Гр	44	3,6%
ЛТ 25 Гр + СВЧ (терморрадиотерапия) + операция	215	17,5%
ЛТ 25 Гр + ПРМ, <i>в том числе:</i>	241	19,6%
• <i>Kan5 + M3</i>	86	7,0%
• <i>Kan14+M3</i>	30	2,4%
• <i>Kan5+M3+ГТ</i>	73	6,0%
• <i>Kan14+M3+ГТ</i>	52	4,2%
ЛТ 40 Гр+M3+ГТ+КапОкс	29	2,4%
<b>Всего:</b>	<b>1227</b>	<b>100%</b>

Как видно из представленной таблицы, методы комбинированного лечения основаны главным образом на использовании неoadъювантной лучевой терапии, использовании модификаторов и фторпиримидиновых противоопухолевых химиопрепаратов (Капецитабина) в радиосенсибилизирующей дозе (Кап5), в лечебной дозе для усиления противоопухолевого эффекта ЛТ и профилактики отдаленного метастазирования (Ка14), а также в составе ПХТ, наряду с Оксалиплатином, в программе 4-компонентной полирадиомодификации при использовании пролонгированного курса ЛТ 40 Гр, примененного для усиления противоопухолевого эффекта при лечении рака н/а локализации. Кроме этого, у части пациентов в случае выявления в удаленном препарате метастазов в регионарных лимфатических узлах ЛТ была использована после выполнения радикального хирургического вмешательства в адъювантном режиме (СОД до 60 Гр) и в сочетании с ранее проведенной предоперационной лучевой терапией СОД 25 Гр в монорежиме (СОД 30 Гр).

Статистическая обработка информации проводилась при помощи программы Statistica Software (Statsoft, Tulsa, OK), версии 8.0. Для оценки эффективности каждой методики лечения было использовано сравнение показателей частоты возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов, а также значений показателей и динамики безрецидивной выживаемости. Для выявления статистической достоверности сравниваемых частотных показателей использовался критерий  $\chi^2$ -тест, а для малых групп сравнения (менее 30) – критерий  $\chi^2$ -тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2x2 или точный критерий Фишера при малых выборках. Во всех случаях применялся 95% доверительный интервал и двусторонний Р. Разница показателей считалась статистически достоверной при  $p < 0,05$ .

Общая выживаемость оценивалась лишь при изучении отдаленных результатов в целом в основных клинических группах больных с учетом

примененного метода лечения и считалась со дня первой госпитализации до даты последнего наблюдения или смерти. Безрецидивная выживаемость оценивалась в группах в целом, а также в зависимости от различных факторов прогноза и считалась со дня первой госпитализации до даты последнего наблюдения, даты прогрессирования или смерти. Выбывшие из-под наблюдения пациенты оценивались по дате их последнего визита. Время до прогрессирования определялось от даты начала лечения до даты прогрессирования или смерти больного либо даты последнего контакта с больным. Для оценки показателей выживаемости был использован моментный метод построения таблиц дожития [Kaplan E.L., Meier P., 1958], характеризующийся высокой точностью, особенно при малом числе наблюдений. Разница показателей безрецидивной выживаемости (БРВ) оценивалась по критерию Log-rank test. Достоверными считались различия с вероятностью не менее 95% ( $p < 0,05$ ).

## **Глава 3.**

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО И КОМБИНИРОВАННОГО МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ**

Для понимания всех факторов, в той или иной мере способствующих прогрессированию рака прямой кишки после, казалось бы, радикального лечения следует рассмотреть, в том числе, и исторический аспект и проанализировать влияние основных факторов прогноза на характер и степень прогрессирования рака при использовании разных методов лечения. Все группы пациентов, входящих в группы исторического контроля, были сформированы в процессе рандомизированного исследования по изучению эффективности применения комбинированного лечения рака прямой кишки с использованием лучевой терапии в монорежиме, а также предоперационной крупнофракционной терморрадиотерапии, что обеспечило их высокую сопоставимость по основным факторам прогноза. С учетом преобладания среди пациентов, получавших послеоперационное облучение, больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах, а среди пациентов, получавших предоперационную терморрадиотерапию, больных с дистальной локализацией рака, для сравнительного анализа были отобраны группы с соответствующим представлением этих прогностических факторов.

#### **3.1. Результаты хирургического лечения больных операбельным раком прямой кишки с учетом основных факторов прогноза**

##### **3.1.1. Общая характеристика клинического материала**

В табл. 10 представлена общая характеристика хирургической группы больных по основным прогностическим факторам: полу, возрасту, морфологическому строению опухоли, уровню локализации опухоли в прямой кишке, размеру опухоли (протяженности поражения) и стадии опухолевого

процесса, отражающей как степень опухолевой инвазии кишечной стенки, так и состояние регионарных лимфатических узлов.

**Таблица 10**

Общая характеристика больных хирургической группы по основным прогностическим показателям

<b>Характеристика</b>	<b>Хирургическое лечение</b>	
	Число	%
Кол-во пациентов	393	100%
<b>Пол</b>		
Муж	214	54,4%
Жен	179	45,6%
Медиана возраста, лет	57 (от 20 до 79)	
<b>Морфологическое строение</b>		
Высокодифференцированная а/к	59	15,0%
Умереннодифференцированная а/к	295	75,1%
Низкодифференцированная а/к	8	2,0%
Недифференцированная а/к	-	-
Слизеобразующая а/к	31	7,9%
Перстневидноклеточный рак	-	-
<b>Расстояние от переходной складки</b>		
10,1–15 см	118	30,0%
6,1–10 см	95	24,2%
3–6 см	180	45,8%
<b>Размер опухоли</b>		
Медиана размера опухоли, см	4,8 (от 2,5 до 11,0 см)	
<b>Стадия опухолевого процесса</b>		
T2N0M0	92	23,4%
T3N0M0	185	47,1%
T2-3N1-2M0	116	29,5%
<b>Оперативные вмешательства:</b>		
БПЭ	143	36,4%
ССО, в том числе:	250	63,6%
БАР	97	24,7%
ЧР	153	38,9%
Медиана наблюдения	54,5 мес.	



Как видно из представленной таблицы, среди пациентов хирургической группы мужчины встречались в 1,2 раза чаще, чем женщины ( $p=0,0125$ ). Медиана возраста в возрастном интервале от 20 до 79 лет составила 57 лет.

Большинство опухолей (75,1%) имели строение умереннодифференцированной аденокарциномы. На втором месте по частоте встречаемости (15,0%) находилась высокодифференцированная аденокарцинома. Слизеобразующая аденокарцинома встречалась у 7,9% пациентов, а низкодифференцированная аденокарцинома – у 2%.

Опухоли нижеампулярной локализации в хирургической группе встречались у 45,8%, т.е. почти у половины пациентов. Несколько реже встречались опухоли вышеампулярной локализации – 30,0%, т.е. почти у трети всех пациентов. Опухоли со среднеампулярной локализации рака отмечены у 24,2%, т.е. почти у четверти больных.

Медиана размера опухоли среди пациентов, получавших хирургическое лечение, составила 4,8 см.

Пациенты с I стадией опухолевого процесса (T2N0M0) составили 23,4%, т.е. почти четверть всех больных, со II стадией (T3N0M0) – 47,1%, т.е. почти половину, а с III стадией (T2-3N1-2M0) – 29,5%, т.е. почти треть всех больных. Таким образом, пациенты без регионарных метастазов составили 70,5%, а с поражением регионарных лимфатических узлов – 29,5%.

Медиана наблюдения составила 54,5 мес.

### **3.1.2. Непосредственные результаты**

Послеоперационная летальность при хирургическом лечении составила 1,3% (5 из 393 пациентов). Различные виды осложнений в послеоперационном периоде диагностированы у 39,2% (табл. 11).

**Таблица 11**

Частота послеоперационных осложнений у больных хирургической группы

Вид лечения	Частота послеоперационных осложнений					
	На всю группу		Сфинктеросохраняющие операции		Брюшно-промежностная экстирпация	
ХЛ (n=393)	154	39,2%	250 – 99	39,6%	143 – 55	38,5%

При этом частота послеоперационных осложнений после выполнения сфинктеросохраняющих операций составляла 39,6% и не имела достоверного отличия от аналогичного показателя после выполнения брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки (38,5%; p=0,824).

Наиболее серьезными послеоперационными осложнениями после выполнения сфинктеросохраняющих операций являлись несостоятельность швов анастомоза после выполнения чрезбрюшной резекции прямой кишки и некроз низведенной кишки после выполнения брюшно-анальной резекции. В табл. 12 представлены данные о частоте возникновения данных осложнений после выполнения данных объемов оперативных вмешательств в условиях хирургического метода лечения.

**Таблица 12**

Частота осложнений со стороны анастомозов у пациентов хирургической группы

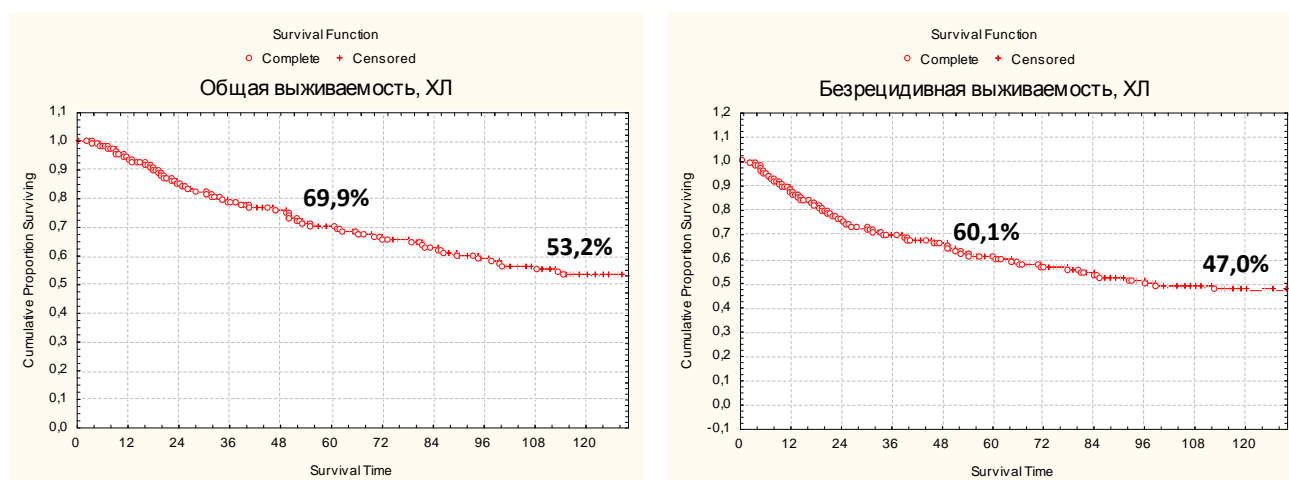
Вид лечения	Частота послеоперационных осложнений					
	Кол-во ЧР	Несостоятельность швов анастомозов при ЧР		Кол-во БАР	Некрозы «низведенной» кишки после БАР	
		а.ч.	%		а.ч.	%
ХЛ (n=393)	153	13	8,5%	97	6	6,2%

Как видно из представленных данных, частота несостоятельности швов

анастомоза после ЧР составила 8,5%, а частота возникновения некроза низведенной кишки после выполнения БАР – 6,2%.

### 3.1.3. Отдаленные результаты

Данные об общей и безрецидивной выживаемости у пациентов хирургической группы представлены на диагр. 2.



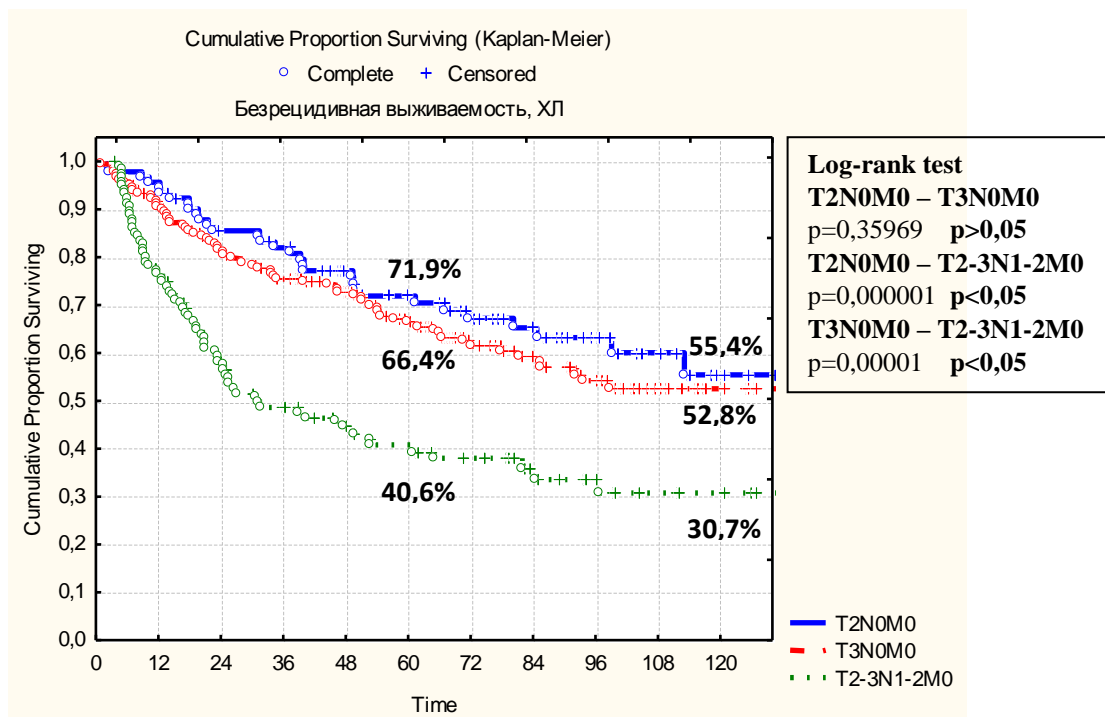
**Диаграмма 2.** Показатели общей и безрецидивной выживаемости в условиях хирургического лечения

Как видно из представленных данных, общая 5-летняя выживаемость в группе хирургического лечения составила 69,9%, а безрецидивная 5-летняя выживаемость – 60,1%. При этом возникновение локорегионарных рецидивов отмечено у 54 (13,7%), а отдаленных метастазов – у 57 (14,5%) из 393 пациентов.

Эффективность лечения больных раком прямой кишки определяется прежде всего такими прогностическими факторами, как стадия и локализация опухоли.

### 3.1.3.1. Эффективность леченибольных раком прямой кишки в зависимости от стадии опухолевого процесса

На диагр. 3 представлены данные о показателях безрецидивной выживаемости у больных раком прямой кишки в зависимости от стадии опухолевого процесса.



**Диаграмма 3.** Показатели безрецидивной выживаемости больных раком прямой кишки в условиях хирургического лечения в зависимости от стадии опухолевого процесса

Из представленных данных видно, что показатели 5-летней безрецидивной выживаемости при стадиях T2N0M0 и T3N0M0 составили соответственно 71,9% и 66,4% и не имели достоверных отличий ( $p>0,05$ ), в то время как при стадии заболевания T2-3N1-2M0 показатель 5-летней БРВ составил 40,6% и достоверно отличался от двух предыдущих показателей ( $p<0,05$ ).

Эти показатели, в свою очередь, определялись такими показателями опухолевой прогрессии, как возникновение локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов (табл. 13).

**Таблица 13**

Частота рецидивов и метастазов в условиях хирургического лечения больных раком прямой кишки в зависимости от стадии опухолевого процесса

Стадия	Рецидивы		Метастазы	
	а.ч.	%	а.ч.	%
T2N0M0 (n=92)	10	10,9%	6	6,5%
T3N0M0 (n=185)	17	9,2%	21	11,4%
T2-3N1-2M0 (n=116)	27	<b>23,3%*</b>	30	<b>25,9%*</b>
Всего (n=393)	54	13,7%	57	14,5%

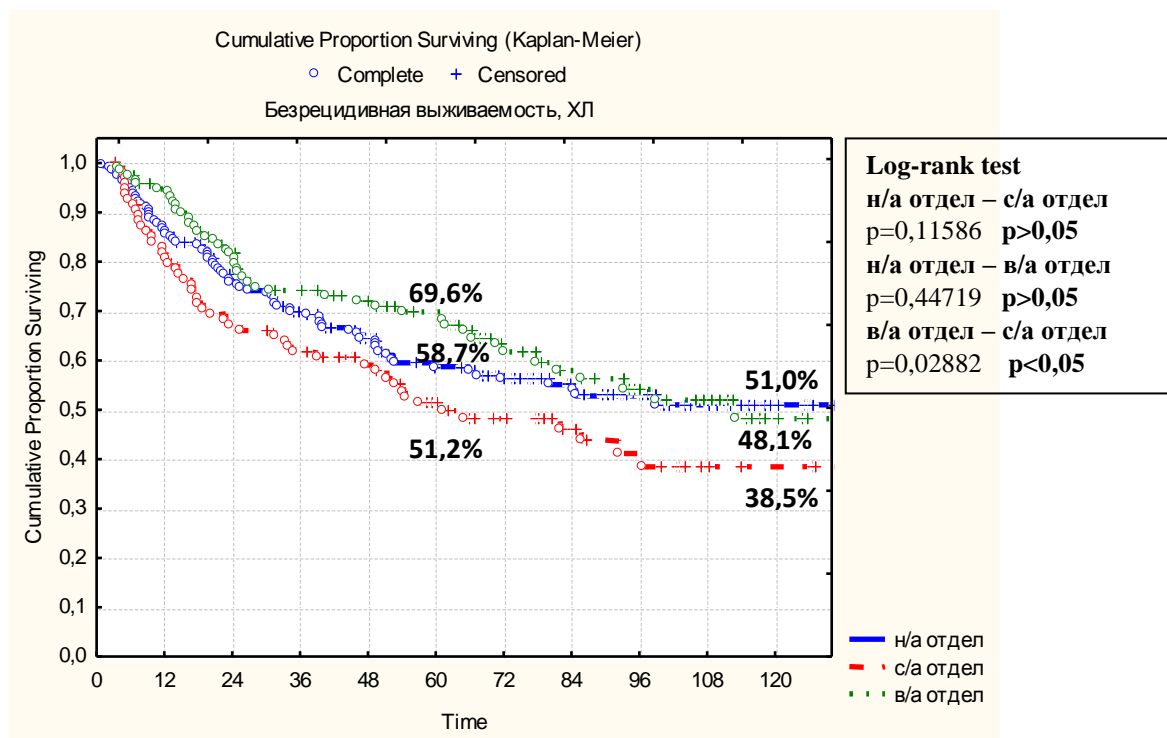
\*- $p < 0,05$  различие достоверно по отношению к стадиям T2N0M0 и T3N0M0

Из представленных данных видно, что рецидивы у больных раком прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 возникали в 23,3% случаев, что было достоверно чаще, чем при стадии T2N0M0 ( $p=0,0201$ ) и T3N0M0 ( $p=0,0004$ ), при которых частота возникновения рецидивов составила соответственно 10,9% и 9,2%. Показатели частоты возникновения рецидивов при стадии T2N0M0 и T3N0M0 практически не отличались ( $p=0,5601$ ). В то же время частота возникновения у больных отдаленных метастазов при стадии T2-3N1-2M0 составила 25,9%, что было достоверно чаще, чем при стадии T2N0M0 ( $p=0,003$ ) и T3N0M0 ( $p=0,0011$ ). Статистически значимых различий частоты возникновения метастазов при стадии T2N0M0 и T3N0M0 не выявлено ( $p=0,2018$ ).

### **3.1.3.2. Эффективность лечения больных раком прямой кишки в зависимости от локализации опухоли**

Отдаленные результаты лечения во многом определяются локализацией опухолевого процесса.

На диагр. 4 представлены данные о показателях безрецидивной выживаемости в условиях хирургического лечения рака прямой кишки в зависимости от локализации опухоли в прямой кишке.



**Диаграмма 4.** Динамика показателей безрецидивной выживаемости при раке прямой кишки в условиях хирургического лечения в зависимости от локализации опухоли

Наиболее высокие показатели 5-летней безрецидивной выживаемости были получены при в/а локализации рака, наиболее низкие – при с/а локализации. Обращает на себя внимание наличие достоверной разницы в показателях безрецидивной выживаемости при в/а и с/а локализации. В то же время показатели безрецидивной выживаемости при н/а локализации носили промежуточный характер и не имели достоверных отличий от показателей в/а и с/а локализации. Аналогичная закономерность прослеживается и при изучении частоты возникновения рецидивов и метастазов в зависимости от локализации рака (табл. 14).

Таблица 14

Частота рецидивов и метастазов в условиях хирургического лечения больных раком прямой кишки в зависимости от локализации опухоли

Локализация	Рецидивы		Метастазы	
	а.ч.	%	а.ч.	%
в/а отдел (n=118)	10	8,5%	19	16,1%
с/а отдел (n=95)	17	<b>17,9%*</b>	16	16,8%
н/а отдел (n=180)	27	15,0%	22	12,2%
Всего (n=393)	54	13,7%	57	14,5%

\*- $p < 0,05$  различие достоверно по отношению к в/а отделу

Частота возникновения рецидивов при с/а локализации рака составила 17,9% и была достоверно выше ( $p=0,04$ ), чем при в/а локализации рака, где она составила 8,5%. Частота возникновения рецидивов при н/а локализации рака составила 15,0% и не имела достоверных отличий от такого же показателя при в/а локализации ( $p=0,0948$ ). Обращает на себя внимание и наиболее низкий уровень частоты возникновения отдаленных метастазов при н/а локализации, составляющий 12,2%, однако не имеющий достоверных отличий от 16,1% при в/а локализации ( $p=0,3417$ ) и 16,8% при с/а локализации ( $p=0,2911$ ).

Для объяснения причин худших результатов лечения при с/а локализации и промежуточного характера показателей прогрессирования при, казалось бы, наиболее агрессивных опухолях нижеампулярной локализации было изучено распределение пациентов хирургической группы в зависимости от стадии и локализации опухолевого процесса (табл. 15).

Таблица 15

Распределение больных раком прямой кишки хирургической группы в зависимости от стадии и локализации опухолевого процесса

Локализация	Стадия					
	T2N0M0		T3N0M0		T2-3N1-2M0	
	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%
в/а отдел (n=118)	14	11,9%	74	62,7%	30	25,4%
с/а отдел (n=95)	11	11,6%	47	49,5%	37	38,9%
н/а отдел (n=180)	67	37,2%	64	35,6%	49	27,2%
Всего (n=393)	92	23,4%	185	47,1%	116	29,5%

Из представленной таблицы видно, что в хирургической группе отмечалось неравномерное распределение пациентов по основным прогностическим факторам – стадии и локализации опухолевого процесса. Так, опухоли стадии T2N0M0 встречались у 37,2% пациентов с н/а локализацией опухоли, что было достоверно чаще, чем 11,9% при в/а локализации ( $p=0,00001$ ) и 11,6% при с/а локализации ( $p=0,00001$ ). В то же время при с/а локализации стадия T2-3N1-2M0 встречалась у 38,9% пациентов, что было достоверно чаще, чем при в/а локализации рака (25,4%;  $p=0,0346$ ) и при н/а локализации (27,2%;  $p=0,0461$ ).

В связи с этим при изучении отдаленных результатов хирургического лечения не следует опираться на их зависимость от каждого прогностического фактора в отдельности, а необходимо исследовать зависимость от сочетания различных факторов прогноза.

### **3.1.3.3. Эффективность лечения больных раком прямой кишки в зависимости от стадии и локализации опухоли**

Как видно из приведенных выше данных, показатели опухолевой прогрессии (частота возникновения рецидивов и метастазов, показатели 5-летней безрецидивной выживаемости) при стадиях T2N0M0 и T3N0M0 не имели достоверных отличий друг от друга, однако достоверно отличались при этом от аналогичных показателей у пациентов с регионарными метастазами (стадии T2-3N1-2M0). Таким образом, глубина опухолевой инвазии (критерий T) является менее значимым прогностическим фактором по сравнению с наличием метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (критерий N). В связи с этим при дальнейшем анализе больных раком прямой кишки стадии T2N0M0 и T3N0M0 можно также объединять в общую группу для сравнения с больными, имеющими регионарные метастазы (T2-3N1-2M0).



В табл. 16 представлены сводные данные о показателях прогрессирования при хирургическом методе лечения в зависимости от стадии и локализации опухолевого процесса.

**Таблица 16**

Частота возникновения рецидивов, метастазов и показатели 5-летней безрецидивной выживаемости в зависимости от стадии и локализации рака прямой кишки

Локализация опухоли	Количество операций и показатели опухолевой прогрессии	Стадия							
		T2N0M0		T3N0M0		T2-3N1-2M0		Всего	
		а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%
В/а отдел	Кол-во опер.	14		74		30		128	
	Рецидивы	0	0%	5	6,8%	5	16,7%	10	7,8%
	Метастазы	0	0%	12	16,2%	7	23,3%	19	14,8%
	5-летн. БРВ		100%		72,6%		51,4%		69,6%
С/а отдел	Кол-во опер.	11		47		37		95	
	Рецидивы	0	0%	6	12,8%	11	29,7%	17	17,9%
	Метастазы	1	9,1%	4	8,5%	11	29,7%	16	16,8%
	5-летн. БРВ		79,5%		59,8%		31,5%		51,2%
Н/а отдел	Кол-во опер.	67		64		49		180	
	Рецидивы	10	14,9%	6	9,4%	11	22,5%	27	15,0%
	Метастазы	5	7,5%	5	7,8%	12	24,5%	22	12,2%
	5-летн. БРВ		66,5%		63,6%		41,5%		58,7%
Всего	Кол-во опер.	92		185		116		393	
	Рецидивы	10	10,9%	17	9,2%	27	23,3%	54	13,7%
	Метастазы	6	6,5%	21	11,4%	30	25,9%	57	14,5%
	5-летн. БРВ		71,9%		66,4%		40,6%		60,1%

Как видно из представленных данных, при хирургическом лечении полного отсутствия прогрессирования удалось достигнуть только при раке в/а локализации стадии T2N0M0. Однако при той же стадии заболевания у 9,1% пациентов со с/а локализацией рака при отсутствии локорегионарных

рецидивов отмечается возникновение отдаленных метастазов, а при н/а локализации – 14,9% локорегионарных рецидивов и 7,5% отдаленных метастазов. Показатель 5-летней БРВ при в/а локализации у больных со стадией рака T2-3N1-2M0 достоверно ниже чем при стадии T2N0M0 ( $p=0,00853$ ), в то время как различия в показателях БРВ при стадиях T2N0M0 и T3N0M0 ( $p=0,06443$ ), а также T3N0M0 и T2-3N1-2M0 ( $0,07777$ ) имели лишь тенденцию к достоверности.

При с/а локализации опухоли у 11 больных со стадией T2N0M0 рецидивов выявлено не было, и лишь у 1 (9,1%) из них были выявлены отдаленные метастазы. Примерно такая же частота возникновения отдаленных метастазов (8,5%) отмечалась и при стадии T3N0M0, однако частота возникновения рецидивов составила 12,8% ( $p=0,4829$ ) без достоверных различий со стадией T2N0M0. Частота возникновения рецидивов у больных с регионарными метастазами (стадия T2-3N1-2M0) составила 29,7% и достоверно превышала частоту рецидивов при T2N0M0 ( $p=0,0378$ ) и при T3N0M0 ( $p=0,05$ ). При этом показатель 5-летней БРВ при стадии T2-3N1-2M0 был наихудшим (31,5%) и достоверно отличался как от показателя БРВ 59,8% при стадии T3N0M0 ( $p=0,001$ ), так и от показателя 79,5% при стадии T2N0M0 ( $0,00301$ ). Показатели БРВ при стадиях T2N0M0 и T3N0M0 достоверных различий не имели ( $p=0,31233$ ).

При н/а локализации наибольшая частота рецидивов (22,5%) отмечена при стадии T2-3N1-2M0, наименьшая (9,4%) – при стадии T3N0M0, различие достоверно ( $p=0,05$ ). Частота рецидивов при стадии T2N0M0 составляла 14,9% и не имела достоверного различия от частоты рецидивов при стадиях T3N0M0 ( $p=0,3322$ ) и T2-3N1-2M0 ( $p=0,2986$ ). Показатели частоты возникновения отдаленных метастазов при стадиях T2N0M0 и T3N0M0 практически не отличались и составили соответственно 7,5% и 7,8%. Частота отдаленных метастазов у больных с регионарными метастазами составила 24,5% и достоверно превышала аналогичные показатели при стадии T2N0M0 ( $p=0,0104$ )

и T3N0M0 ( $p=0,014$ ). При этом показатель 5-летней БРВ у пациентов со стадией рака T2-3N1-2M0 также был наихудшим (41,5%) и достоверно отличался как от показателя БРВ 63,6% при стадии T3N0M0 ( $p=0,01244$ ), так и от показателя 66,5% при стадии T2N0M0 (0,01355). Показатели БРВ при стадиях T2N0M0 и T3N0M0 достоверных различий не имели ( $p=0,88502$ ).

Таким образом, хирургический метод лечения привёл к достижению полной клинической ремиссии лишь у 14 пациентов, имеющих рак в/а локализации стадии T2N0M0. Во всех остальных случаях результаты хирургического лечения вряд ли можно считать удовлетворительными, поскольку при стадии T3N0M0 как рецидивы, так и метастазы возникают практически у каждого десятого пациента, а у больных с регионарными метастазами (при стадии T2-3N1-2M0) – практически у каждого четвертого.

#### **3.1.4. Общая характеристика частоты выполнения различных оперативных вмешательств в условиях хирургического лечения**

В табл. 17 представлена общая характеристика хирургической группы больных в зависимости от вида выполненного оперативного вмешательства по основным прогностическим факторам: уровню локализации опухоли в прямой кишке, размеру опухоли (протяженности поражения) и стадии опухолевого процесса, отражающей как степень опухолевой инвазии кишечной стенки, так и состояние регионарных лимфатических узлов.

Таблица 17

Общая характеристика оперативных вмешательств у больных раком прямой кишки в хирургической группе по основным прогностическим показателям (локализация, стадия, размер опухоли)

Хирургическое лечение n=393 (100%)	БПЭ n=143		БАР n=97		ЧР n=153	
	Число	%	Число	%	Число	%
Характеристика						
Кол-во пациентов	143	36,4%	97	24,7%	153	38,9%
Расстояние от переходной складки						
10,1–15 см (в/а отдел)	5	3,5%	2	2,1%	111	72,6%
6,1–10 см (с/а отдел)	34	23,8%	19	19,6%	42	27,4%
3–6 см (н/а отдел)	104	72,7%	76	78,3%	-	-
Размер опухоли						
Медиана размера опухоли, см	5,8 (от 2,0 до 11,0 см)		5,5 (от 2,0 до 11,0 см)		4,8 (от 1,5 до 9,0 см)	
Стадия опухолевого процесса						
T2N0M0	29	20,3%	40	41,3%	23	15,0%
T3N0M0	71	49,6%	30	30,9%	84	54,9%
T2-3N1-2M0	43	30,1%	27	27,8%	46	30,1%
Медиана наблюдения	68,8 мес.		52,9 мес.		51,5 мес.	

Как видно из представленной таблицы, среди пациентов хирургической группы операция в объеме БПЭ выполнена у 36,4% пациентов. У остальных 63,6% выполнены сфинктеросохраняющие операции (СОО) в объеме БАР (24,7%) и ЧР (38,9%). При этом 72,7% БПЭ выполнялись при н/а локализации рака, что было достоверно чаще, чем 23,8% при с/а локализации ( $p=0,00001$ ) и 3,5% при в/а локализации ( $p=0,00001$ ). Среди пациентов, перенесших БАР, эта операция при н/а локализации выполнена у 78,3% больных, при с/а локализации – у 19,6%, при в/а локализации – у 2,1%. При этом достоверных

различий в частоте выполнения БАР и БПЭ при различных локализациях не выявлено: показатели статистической достоверности составили при н/а локализации 0,3235, при с/а локализации – 0,4427, при в/а локализации – 0,5169. Это свидетельствует о том, что в выборе между БАР и БПЭ определяющим фактором являлся не уровень локализации опухоли в прямой кишке. Операция в объеме ЧР наиболее часто выполнялась у пациентов с в/а локализацией рака (72,6%) и ни разу не была выполнена при н/а локализации. Среди пациентов, перенесших ЧР, больные раком с/а локализации составили 27,4%, что было больше, чем 23,8% при выполнении БПЭ ( $p=0,4696$ ) и 19,6% при выполнении БАР ( $p=0,1584$ ), без достоверных различий. В то же время медиана размера опухоли у пациентов, перенесших БПЭ, имела наибольшее значение (5,8 см), в то время как у перенесших ЧР – наименьшее (4,8 см). У пациентов, которым была выполнена БАР, данный показатель имел промежуточное значение – 5,5 см. Эти данные указывают на то, что в выборе объема операции между ЧР и БАР/БПЭ первостепенное значение имела локализация опухоли, а в выборе между БАР и БПЭ, а также БАР и ЧР при одной и той же локализации – размер опухоли.

Пациенты со стадией заболевания T2N0M0 наиболее часто встречались среди больных, перенесших БАР (41,3%), что было достоверно чаще, чем при БПЭ (20,3%;  $p=0,0004$ ) и ЧР (15,0%;  $p=0,00001$ ). Различие между количеством пациентов с данной стадией заболевания среди больных перенесших БПЭ (20,3%) и ЧР (15,0%) недостоверно ( $p=0,2359$ ). В то же время среди пациентов, перенесших БАР, отмечалось наименьшее количество больных со стадией T3N0M0 (30,9%), по сравнению с БПЭ (49,6%;  $p=0,0039$ ) и ЧР (54,9%;  $p=0,0002$ ). Количество пациентов со стадией T2-3N1-2M0 среди больных, перенесших БПЭ, БАР и ЧР, соответственно составило 30,1%, 27,8% и 30,1% и не имело достоверных отличий при разных операциях ( $p>0,05$ ).

Данные о соотношении ССО и БПЭ в условиях хирургического лечения в зависимости от локализации рака представлены в табл. 18.

**Таблица 18**

Зависимость частоты выполнения БПЭ и ССО от локализации рака прямой кишки в условиях хирургического лечения

Локализация	БПЭ		ССО		p
	а.ч.	%	а.ч.	%	
в/а отдел	5	3,5%	113	45,2%	p=0,00001
с/а отдел	34	23,8%	61	24,4%	p=0,2501
н/а отдел	104	72,7%	76	30,4%	p=0,00001
Всего (n=393)	143	100%	250	100%	

Из представленных данных видно, что в условиях хирургического лечения среди пациентов, которым выполнялись ССО, больных с в/а локализацией рака было достоверно больше, чем среди больных, которым была выполнена БПЭ. В то же время при БПЭ отмечалось достоверное преобладание пациентов с н/а локализацией опухоли. Количество пациентов с опухолями с/а локализации среди больных, перенесших БПЭ и ССО, составляло соответственно 23,8% и 24,4% и не имело достоверных отличий. Учитывая то, что операции в объеме БПЭ и БАР выполнялись преимущественно при дистальных локализациях рака и сопровождалась выполнением ТМЭ, т.е. были практически равноценны по степени радикальности, представляет интерес оценка частоты выполнения этих операций в зависимости от локализации опухолевого процесса (табл. 19).

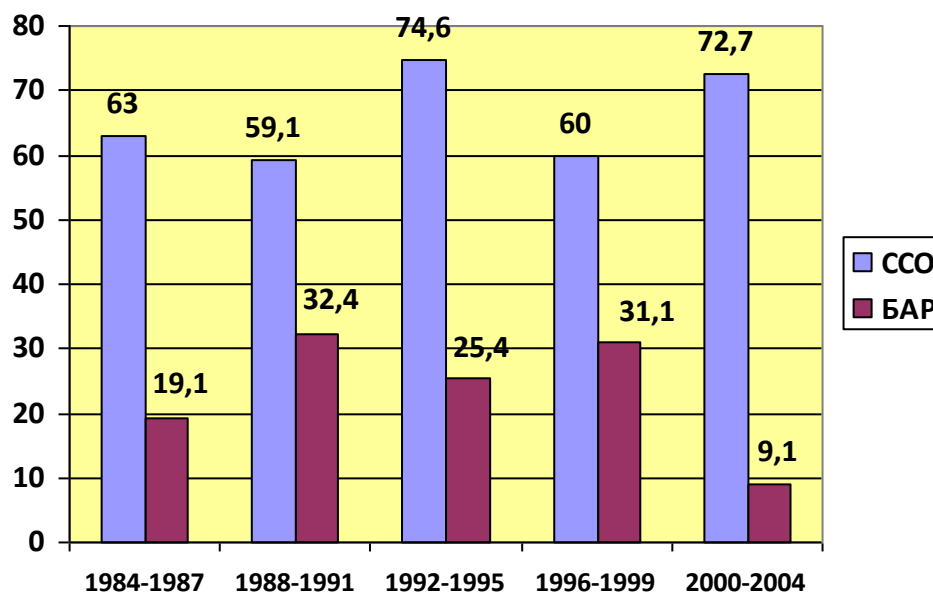
**Таблица 19**

Зависимость частоты выполнения БПЭ и БАР от локализации рака прямой кишки в условиях хирургического лечения

Локализация	БПЭ		БАР		p
	а.ч.	%	а.ч.	%	
в/а отдел	5	3,5%	2	2,1%	p=0,5169
с/а отдел	34	23,8%	19	19,6%	p=0,4427
н/а отдел	104	72,7%	76	78,3%	p=0,3235
Всего (n=240)	143	100%	97	100%	

Таким образом, частота выполнения БАР при каждой локализации практически не отличалась от частоты выполнения БПЭ.

На диагр. 5 представлена динамика выполнения ССО и БАР за 20-летний период с 1984 по 2004 гг.



**Диаграмма 5.** Динамика частоты выполнения ССО и БАР с 1984 по 2004 гг.

Из представленных данных видно, что, хотя в течение 20 лет техника выполнения ССО и БАР претерпела значительные изменения и была значительно усовершенствована, это не позволило в условиях только хирургического лечения значительно увеличить их выполнение, т.к. при этом были сомнения в их достаточной радикальности и онкологической адекватности, что могло негативно отразиться на результатах лечения.

Показания к выполнению разных объемов оперативных вмешательств определялись локализацией и размером опухоли. При в/а локализации приоритет отдавался чрезбрюшной резекции прямой кишки, при н/а локализации – БАР или БПЭ в зависимости от наличия опухолевой инвазии в наружный анальный сфинктер и мышцы тазового дна. При с/а локализации выполнялись все объемы оперативных вмешательств и выбор осуществлялся

хирургом самостоятельно и зачастую субъективно. Этим и можно объяснить то, что наихудшие отдаленные результаты получены именно у пациентов с данной локализацией опухолевого процесса.

### 3.1.5. Сравнительная эффективность выполнения БАР и БПЭ в условиях хирургического лечения

Учитывая то обстоятельство, что БАР и БПЭ выполнялись при одних и тех же локализациях, целесообразно провести сравнительное изучение эффективности этих оперативных вмешательств.

На диагр. 6 представлены данные о динамике показателей безрецидивной выживаемости у пациентов хирургической группы после выполнения БАР и БПЭ.

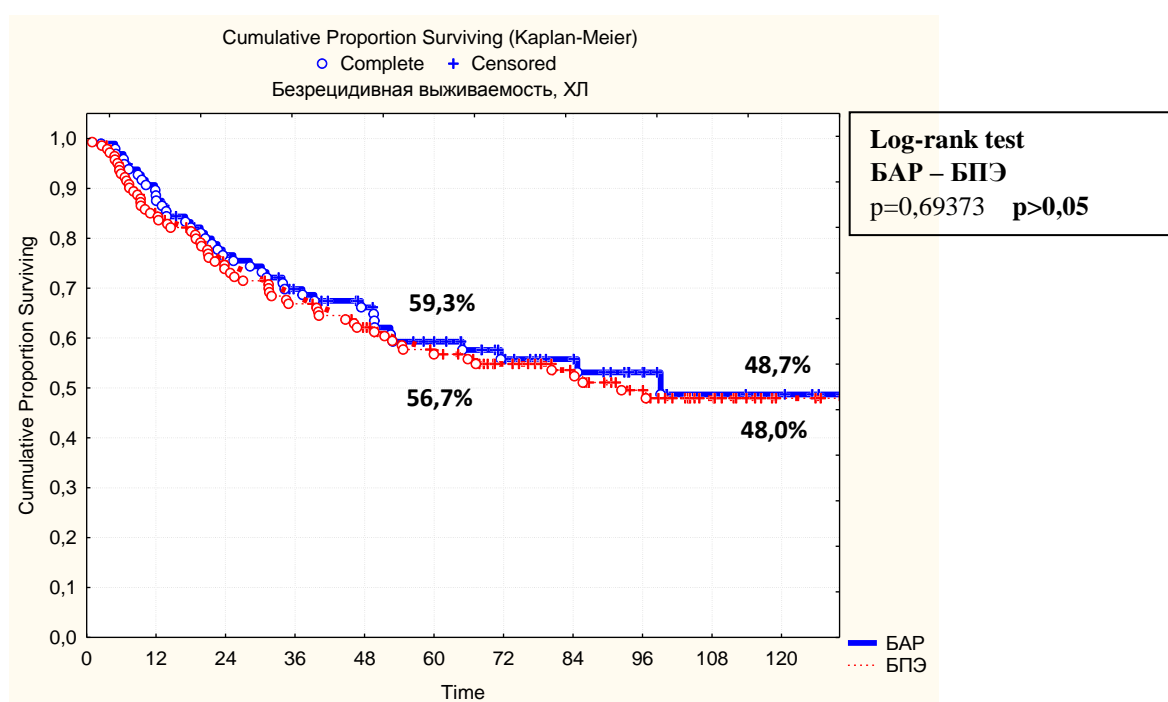


Диаграмма 6. Показатели БРВ при хирургическом лечении рака прямой кишки после выполнения БАР и БПЭ



Из представленных данных видно, что в условиях хирургического лечения после выполнения БАР и БПЭ не отмечено различия в показателях БРВ.

Показатели БРВ определяются частотой возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов, сравнительные данные о которых при двух видах операций представлены в табл. 20.

**Таблица 20**

Частота рецидивов и метастазов после выполнения БАР и БПЭ в условиях хирургического лечения больных раком прямой кишки

Вид лечения	Рецидивы		Метастазы	
	а.ч.	%	а.ч.	%
БАР (n=97)	16	16,5%	13	13,4%
БПЭ (n=143)	21	14,7%	17	11,9 %
p	0,7032		0,7278	

Как видно из представленных данных, достоверных различий по показателям частоты возникновения рецидивов и метастазов при выполнении БАР и БПЭ не отмечено. Эффективность лечения больных раком прямой кишки определяется прежде всего такими прогностическими факторами, как стадия и локализация опухоли.

Данные о частоте рецидивов и метастазов после выполнения БАР и БПЭ в условиях хирургического лечения рака прямой кишки стадии T2N0M0 представлены в табл. 21.

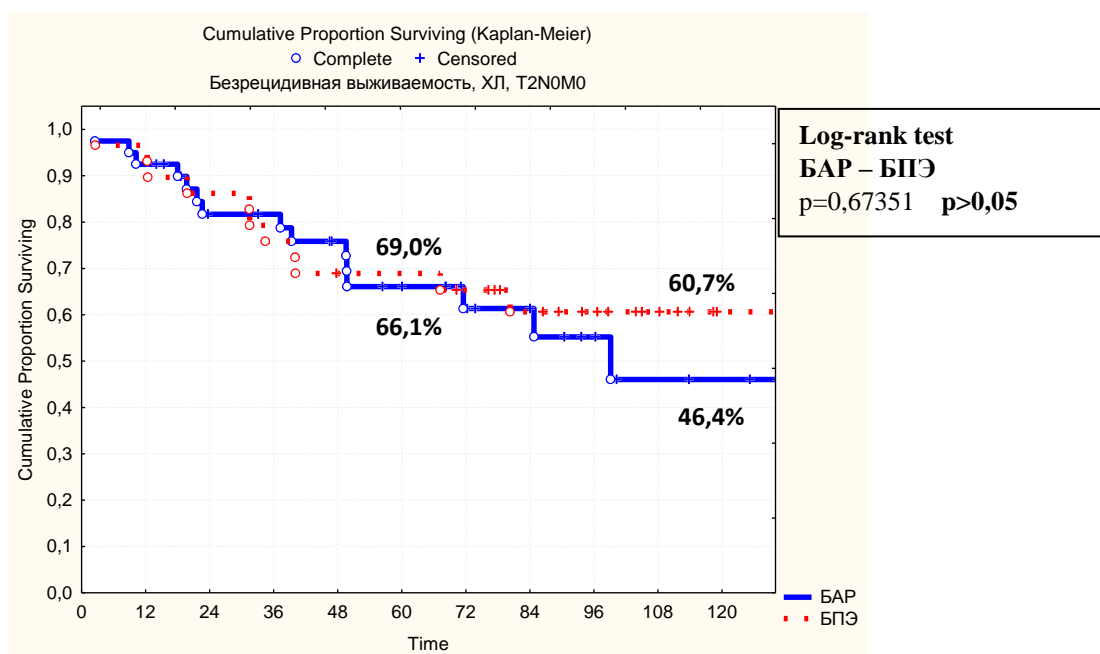
**Таблица 21**

Частота рецидивов и метастазов после выполнения БАР и БПЭ в условиях хирургического лечения рака прямой кишки стадии T2N0M0

Вид лечения	Рецидивы		Метастазы	
	а.ч.	%	а.ч.	%
БАР (n=40)	7	17,5%	3	7,5%
БПЭ (n=29)	3	10,3%	2	6,9%
p	0,318		0,6513	

Как видно из представленных данных, при стадии T2N0M0 после выполнения БАР частота рецидивов составила 17,5%, в то время как после БПЭ – 10,3%, без достоверных различий ( $p=0,318$ ). Частота возникновения метастазов после выполнения БАР составила 7,5%, после БПЭ – 6,9%, без достоверных различий ( $p=0,6513$ ).

На диагр. 7 представлены данные о показателях безрецидивной выживаемости у больных раком прямой кишки стадии T2N0M0 после выполнения БАР и БПЭ.



**Диаграмма 7.** Показатели БРВ у больных раком прямой кишки стадии T2N0M0 после выполнения БАР и БПЭ

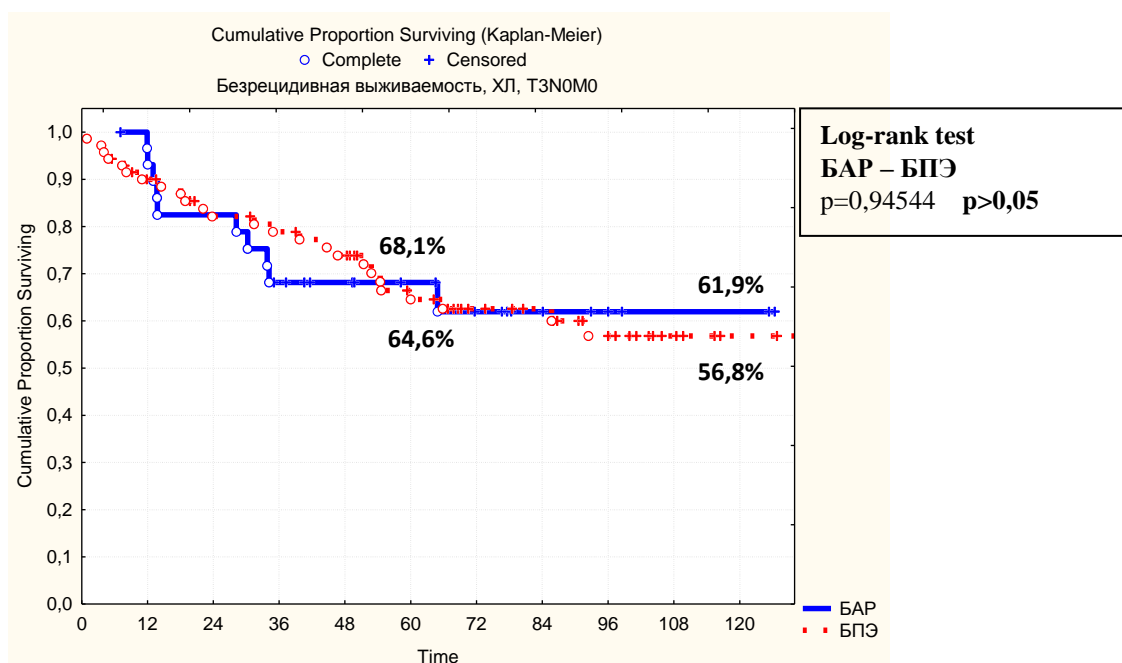
Из представленных данных видно, что в группе хирургического лечения у больных раком прямой кишки стадии T2N0M0 показатели БРВ после выполнения БАР и БПЭ не имели достоверных отличий ( $p=0,67351$ ).

Данные о частоте рецидивов и метастазов после выполнения БАР и БПЭ при хирургическом лечении рака прямой кишки стадии T3N0M0 представлены в табл. 22.

Частота рецидивов и метастазов после выполнения БАР и БПЭ при хирургическом лечении больных раком прямой кишки стадии Т3N0M0

Вид лечения		Рецидивы		Метастазы	
		а.ч.	%	а.ч.	%
БАР	(n=30)	3	10,0%	4	13,3%
БПЭ	(n=71)	6	8,5%	4	5,6%
	p	0,8028		0,1905	

Как видно из представленных данных, при раке прямой кишки стадии Т3N0M0 в условиях хирургического лечения после выполнения операций в объеме БАР и БПЭ достоверных различий по частоте возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов не отмечается. Показатели безрецидивной выживаемости у больных раком прямой кишки стадии Т3N0M0 при выполнении БАР и БПЭ прямой кишки представлены на диагр. 8.



**Диаграмма 8.** Показатели БРВ у больных раком прямой кишки стадии Т3N0M0 после выполнения БАР и БПЭ в условиях хирургического лечения

Из представленных данных видно, что при стадии T3N0M0 в условиях хирургического лечения достоверных различий по показателям БРВ после выполнения БАР и БПЭ не отмечалось ( $p=0,94544$ ).

В табл. 23 представлены данные о частоте возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов в условиях хирургического метода лечения рака прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 после выполнения операций в объеме БАР и БПЭ.

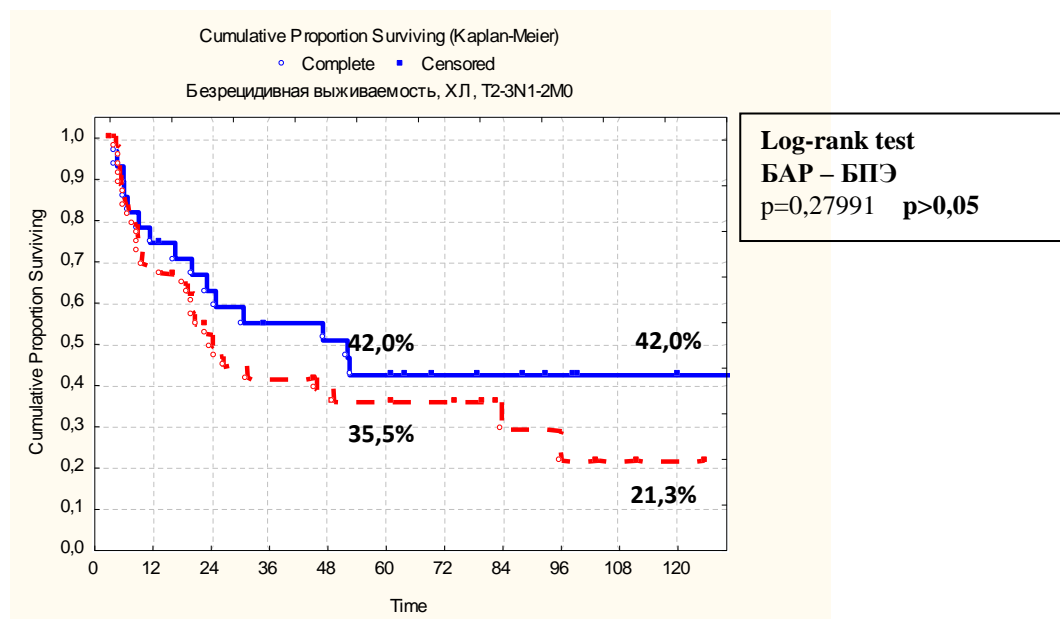
**Таблица 23**

Частота возникновения рецидивов и отдаленных метастазов при выполнении БАР и БПЭ по поводу рака прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 в условиях хирургического метода лечения

Вид лечения	Рецидивы		Метастазы	
	а.ч.	%	а.ч.	%
БАР (n=27)	6	22,2%	6	22,2%
БПЭ (n=43)	12	27,9%	11	25,6%
p	0,5963		0,7497	

Из представленных данных видно, что при хирургическом лечении рака прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 после выполнения БАР и БПЭ не отмечено достоверных различий как в показателях частоты возникновения локорегионарных рецидивов ( $p=0,5963$ ), так и в показателях частоты возникновения отдаленных метастазов ( $p=0,7497$ ), а в абсолютном выражении эти показатели после выполнения БАР были не выше, чем после выполнения БПЭ.

Показатели безрецидивной выживаемости у больных раком прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 после выполнения БАР и БПЭ в условиях хирургического лечения представлены на диагр. 9.



**Диаграмма 9.** Показатели БРВ у больных резектабельным раком прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 после выполнения БАР и БПЭ в условиях хирургического лечения

Как видно из представленных данных, в условиях хирургического лечения рака прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 достоверных различий показателей БРВ после выполнения БАР и БПЭ не выявлено ( $p=0,27991$ ).

Таким образом, в условиях хирургического лечения рака прямой кишки отдаленные результаты после выполнения БАР и БПЭ не имели достоверных различий. Это дает основания к выполнению БАР даже при н/а локализации рака при условии возможности выполнения R0-резекции.

Подводя итог изучения результатов хирургического лечения рака прямой кишки, следует констатировать, что удовлетворительных, приводящих к полному излечению результатов при использовании хирургического метода лечения удалось добиться лишь при раке прямой кишки в/а локализации стадии T2N0M0, когда после выполнения операции не было отмечено возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов. При всех других локализациях рака и стадиях опухолевого процесса результаты хирургического лечения нельзя признать удовлетворительными, т.к. частота рецидивов составила в целом 13,7%, отдаленных метастазов – 14,5%. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составлял 60,1%. При наличии регионарных

метастазов (T2-3N1-2M0), которое отмечалось у трети пациентов, показатель частоты возникновения локорегионарных рецидивов составляла 23,7%, отдаленных метастазов – 25,9%, а 5-летней безрецидивной выживаемости – 40,6%. При этом результаты выполнения БПЭ при опухолях дистальных локализаций были не лучше результатов выполнения БАР. Всё это послужило поводом к поиску путей улучшения отдаленных результатов хирургического лечения разработкой методик комбинированного лечения, сочетающего хирургический метод с лучевой терапией, а также поводом к расширению на фоне повышения онкологической эффективности лечения показаний к выполнению сфинктеросохраняющих операций вместо калечащих брюшно-промежностных экстирпаций прямой кишки.

### **3.2. Оценка онкологической эффективности лучевой терапии в комбинированном лечении больных раком прямой кишки**

Наряду с хирургическим лечением, с 80-х годов прошлого века стали получать свое развитие методики комбинированного лечения рака прямой кишки, включающие как предоперационную крупнофракционную лучевую терапию СОД 25 Гр [32, 140, 201, 321, 341], так и послеоперационную лучевую терапию по радикальной программе (СОД до 60-70 Гр) [11, 154, 189], а также сочетание предоперационной и послеоперационной лучевой терапии, особенно при метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов [8, 86, 189, 257]. При выборе дозы послеоперационного облучения после ранее проведенного предоперационного интенсивного курса лучевой терапии исходили из того, что используемая доза 25 Гр, подведенная по 5 Гр в ежедневном режиме, по биологической изоэффективности соответствует дозе 40 Гр, подведенной в режиме мелкого фракционирования, исходя из чего доза послеоперационного облучения не должна была превышать 30 Гр при подведении в режиме обычного фракционирования. При этом курс послеоперационного облучения должен быть начат не позднее 30-40 суток от

момента оперативного вмешательства, т.к. в противном случае формирование послеоперационных рубцовых процессов в ложе удаленной опухоли может нивелировать эффективность послеоперационной лучевой терапии вследствие формирования условий тканевой гипоксии для резидуальных комплексов опухолевых клеток, а в итоге снижение их радиочувствительности. В отделении онкопроктологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 1984 г. было проведено рандомизированное исследование по изучению эффективности использования в программе комбинированного лечения дистанционной лучевой терапии, проводимой как в предоперационном периоде, так и в послеоперационном при наличии такого неблагоприятного фактора прогноза как метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. В качестве контрольной группы была использована группа больных, которым проведено только хирургическое лечение в объеме выполнения радикального оперативного вмешательства, характер которого определялся локализацией и размером опухоли.

### **3.2.1. Эффективность предоперационной крупнофракционной лучевой терапии РОД 5 Гр СОД 25 Гр**

Наибольшее распространение среди неоадьювантных методик облучения методик получила предоперационная дистанционная крупнофракционная лучевая терапия СОД 25 Гр. Это связано, прежде всего, с эффективностью данной методики, не уступающей лучевой терапии в режиме мелкого фракционирования, однако позволяющей сократить сроки проведения лечения с 4 недель до 5 дней, не приводя при этом к существенному росту частоты послеоперационных осложнений и летальности. В связи с этим данная методика приобрела наибольшую популярность.

#### **3.2.1.1. Общая характеристика клинического материала**

В табл. 24 представлена общая сравнительная характеристика больных, получивших дистанционную крупнофракционную лучевую терапию и

пациентов хирургической группы по основным прогностическим факторам: полу, возрасту, морфологическому строению опухоли, уровню локализации опухоли в прямой кишке, размеру опухоли (протяженности поражения) и стадии опухолевого процесса, отражающей степень опухолевой инвазии кишечной стенки и состояние регионарных лимфатических узлов.

Как видно из представленных данных, среди пациентов группы комбинированного лечения с применением предоперационной крупнофракционной лучевой терапии СОД 25 Гр мужчины, как и в контрольной хирургической группе, встречались в 1,2 раза чаще, чем женщины ( $p=0,0317$ ).

Медиана возраста в возрастном интервале от 30 до 79 лет составила 58 лет. Большинство опухолей (72,3%) имело строение умеренно дифференцированной аденокарциномы. На втором месте по частоте встречаемости (13,3%) находилась слизееобразующая аденокарцинома. Высоко дифференцированная аденокарцинома встречалась у 11,8% пациентов, а низко дифференцированная аденокарцинома – у 2,6%. Статистически значимых различий в структуре степени дифференцировки рака в группе комбинированного лечения по сравнению с контрольной хирургической группой нет.

Опухоли нижеампулярной локализации в группе комбинированного лечения встречались у 44,6% пациентов, в то время как в хирургической группе – у 45,8%, различие недостоверно ( $p=0,7695$ ). Несколько реже в группе комбинированного лечения встречались опухоли вышеампулярной локализации – 28,8%, в контрольной хирургической группе – 30,0% ( $p=0,73$ ). Опухоли со среднеампулярной локализации рака отмечены у 26,6% пациентов в группе комбинированного лечения и у 24,2% пациентов хирургической группы ( $p=0,4845$ ).



Таблица 24

Сравнительная характеристика больных раком прямой кишки в хирургической группе и группе комбинированного лечения по основным прогностическим показателям

Характеристика	ХЛ		Предоперационная ЛТ СОД 25 Гр	
	Число	%	Число	%
Кол-во пациентов	393	100%	271	100%
Пол				
Муж	214	54,4%	148	54,6%
Жен	179	45,6%	123	45,4%
Медиана возраста, лет	57 (от 20 до 79)		58 (от 30 до 79 лет)	
Морфологическое строение				
Высокодифференциро- ванная а/к	59	15,0%	32	11,8%
Умереннодифференци- рованная а/к	295	75,1%	196	72,3%
Низкодифференциро- ванная а/к	8	2,0%	7	2,6%
Недифференцированная а/к	-	-	-	-
Слизеобразующая а/к	31	7,9%	36	13,3%
Расстояние от переходной складки				
10,1–15 см	118	30,0%	78	28,8%
6,1–10 см	95	24,2%	72	26,6%
3–6 см	180	45,8%	121	44,6%
Размер опухоли				
Медиана размера опухоли, см	4,8 (от 2,5 до 11,0 см)		5,1 (от 2,2 до 11,5 см)	
Стадия опухолевого процесса				
T2N0M0	92	23,4%	59	21,8%
T3N0M0	185	47,1%	121	44,6%
T2-3N1-2M0	116	29,5%	91	33,6%
Оперативные вмешательства:				
БПЭ	143	36,4%	93	34,3%
ССО, в том числе:	250	63,6%	178	65,7%
БАР	97	24,7%	69	25,5%
ЧР	153	38,9%	109	40,2%
Медиана наблюдения	54,5 мес.		55,4 мес	

Медиана размера опухоли среди пациентов, получавших комбинированное лечение, составила 5,1 см, в то время как при хирургическом лечении – 4,8 см.

Пациенты с I стадией опухолевого процесса (T2N0M0) при комбинированном лечении 21,8%, при хирургическом – 23,4% ( $p=0,6206$ ), со II стадией (T3N0M0) – 44,6%, при хирургическом – 47,1% ( $p=0,5379$ ), с III стадией заболевания (T2-3N1-2M0) – 33,6%, при хирургическом – 29,5% ( $p=0,2667$ ). Таким образом, пациенты без регионарных метастазов составили 70,5%, а с поражением регионарных лимфатических узлов – 29,5%. Также не было отмечено достоверных различий между группой комбинированного лечения и контрольной хирургической группой и в структуре выполненных оперативных вмешательств. Медиана наблюдения в группе комбинированного лечения составила 55,4 мес., в контрольной хирургической группе – 54,5 мес.

Таким образом, изучаемые группы были сопоставимы по основным прогностическим факторам: полу, возрасту, локализации и стадии опухолевого процесса, степени дифференцировки опухоли, структуре выполняемых оперативных вмешательств. Всё это позволяет проводить сравнительный анализ всей группы комбинированного лечения и контрольной хирургической группы в зависимости от основных факторов прогноза: стадии, локализации и вида выполняемого оперативного вмешательства.

### **3.2.1.2. Непосредственные результаты**

Послеоперационная летальность при комбинированном лечении составила 1,1% (3 из 271 больных), при хирургическом лечении – 1,3% (5 из 393 пациентов). Различные виды осложнений в послеоперационном периоде в группе комбинированного лечения диагностированы у 43,2% больных, в группе хирургического лечения – у 39,2% (табл. 25), различия не достоверны ( $p=0,3042$ ).

Таблица 25

Частота послеоперационных осложнений у больных хирургической группы и группы комбинированного лечения

Вид лечения	Частота послеоперационных осложнений					
	На всю группу		Сфинктеросохраняющие операции		Брюшно-промежностная экстирпация	
ХЛ (n=393)	154	39,2%	250 – 99	39,6%	143 – 55	38,5%
ЛТ+опер. (n=271)	117	43,2%	178 – 70	39,3%	93 – 47	50,5%
<b>p</b>	<b>0,3042</b>		<b>0,9544</b>		<b>0,0673</b>	

При этом частота послеоперационных осложнений после выполнения сфинктеросохраняющих операций в группе комбинированного лечения составила 39,3%, а в хирургической группе – 39,6% ( $p=0,9544$ ). После выполнения БПЭ в группе комбинированного лечения отмечена тенденция ( $p=0,0673$ ) к повышению частоты послеоперационных осложнений (50,5%) по сравнению с хирургической группой (38,5%), в основном – за счет увеличения количества вяло заживающих промежностных ран после проведенной лучевой терапии.

Наиболее серьезными послеоперационными осложнениями после выполнения сфинктеросохраняющих операций являлись несостоятельность швов анастомоза после выполнения чрезбрюшной резекции прямой кишки и некроз низведенной кишки после выполнения брюшно-анальной резекции. В табл. 26 представлены данные о частоте возникновения данных осложнений после выполнения данных объемов оперативных вмешательств в условиях комбинированного и хирургического методов лечения.

Частота осложнений со стороны анастомозов у больных хирургической группы и группы комбинированного лечения

Вид лечения	Частота послеоперационных осложнений					
	Кол-во ЧР	Несостоятельность швов анастомозов при ЧР		Кол-во БАР	Некрозы «низведенной» кишки после БАР	
		а.ч.	%		а.ч.	%
ХЛ (n=393)	153	13	8,5%	97	6	6,2%
ЛТ+опер. (n=271)	109	9	8,3%	69	6	8,7%
<b>p</b>		<b>0,9450</b>			<b>0,5383</b>	

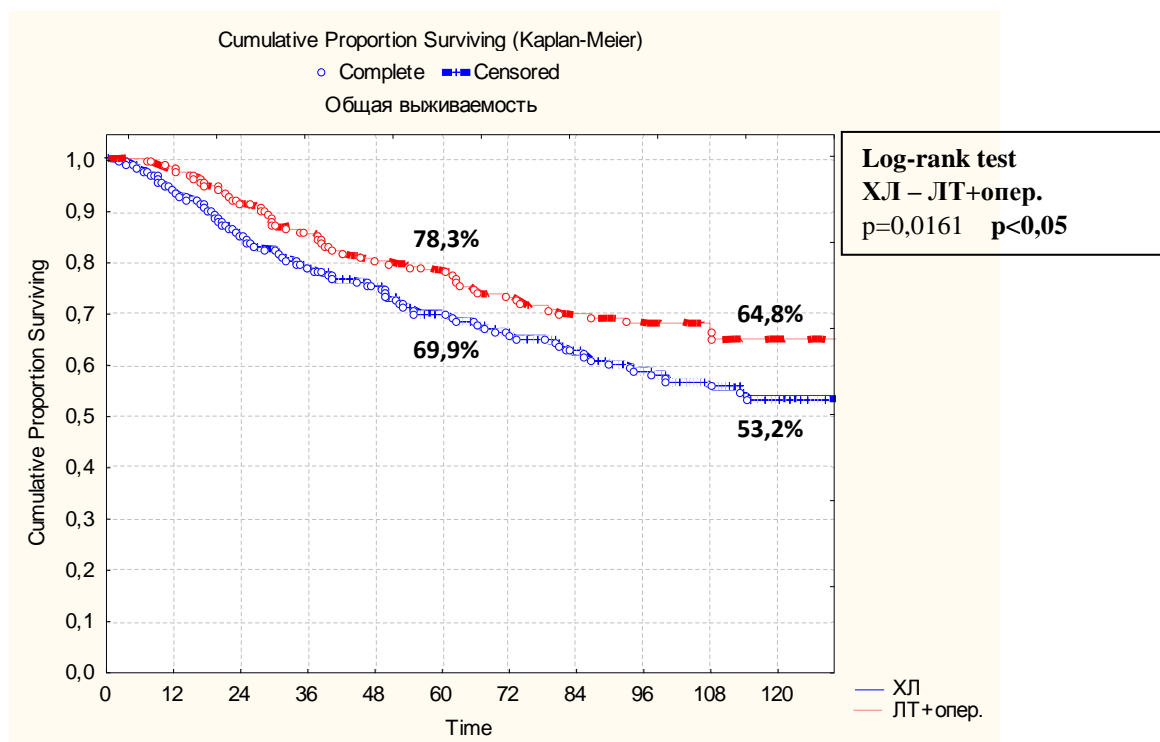
Как видно из представленных данных, частота несостоятельности швов анастомоза после ЧР в условиях комбинированного лечения составила 8,3%, в условиях хирургического – 8,5% ( $p=0,9450$ ). Частота возникновения некроза низведенной кишки после выполнения БАР в условиях комбинированного лечения составила 8,7%, в условиях хирургического – 6,2%, однако различие недостоверно ( $p=0,5383$ ).

Таким образом, проведение предоперационной лучевой терапии не оказывало существенного влияния как на уровень послеоперационной летальности, так и на общую частоту послеоперационных осложнений, в том числе на частоту осложнений со стороны межкишечных анастомозов и на частоту некрозов низведенной кишки после выполнения БАР. Отмечено лишь достоверное увеличение частоты осложнений после выполнения БПЭ, главным образом – за счет увеличения количества вяло заживающих промежностных ран после проведения предоперационного облучения.

### 3.2.1.3. Отдаленные результаты

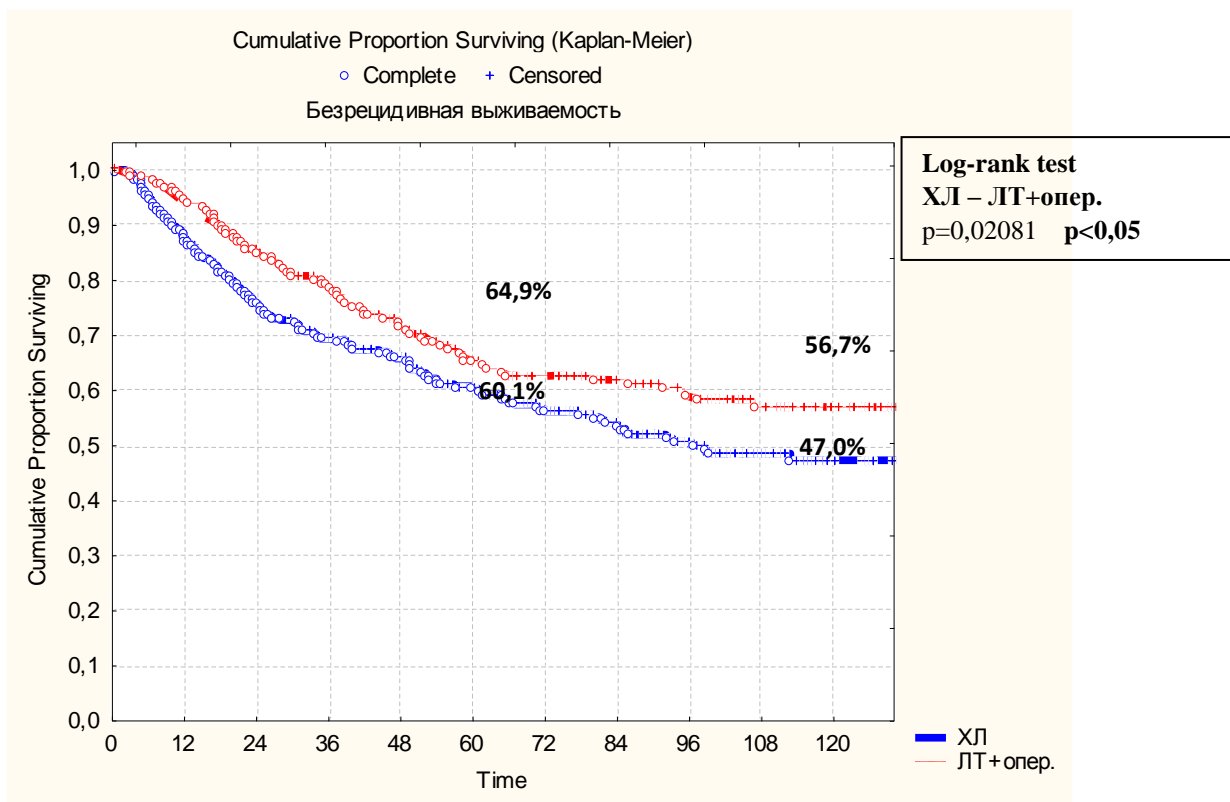
Данные об общей выживаемости у пациентов группы комбинированного лечения с применением предоперационной дистанционной крупнофракционной

лучевой терапии СОД 25 Гр по отношению к показателям общей выживаемости в группе хирургического лечения представлены на диагр. 10.



**Диаграмма 10.** Показатели общей выживаемости больных раком прямой кишки при комбинированном лечении с применением предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр и хирургическом лечении

Как видно из представленных данных, применение предоперационной крупнофракционной лучевой терапии СОД 25 Гр приводит к достоверному повышению показателей общей 5-летней выживаемости с 69,9% при хирургическом лечении до 78,3% при комбинированном. Однако в онкологических исследованиях чаще принято использовать данные о показателях безрецидивной выживаемости, которые точнее отражают эффективность проведенного лечения. На диагр. 11 представлены данные о динамике показателей безрецидивной выживаемости у пациентов группы комбинированного лечения с применением предоперационной дистанционной крупнофракционной лучевой терапии СОД 25 Гр по отношению к показателям БРВ в группе хирургического лечения.



**Диаграмма 11.** Показатели БРВ больных раком прямой кишки при комбинированном лечении с применением предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр и хирургическом лечении

Из представленных данных видно, что применение предоперационной крупнофракционной лучевой терапии СОД 25 Гр приводит к достоверному повышению показателей 5-летней БРВ с 60,1% при хирургическом лечении до 64,9% при комбинированном.

Показатели БРВ при использовании любого из методов лечения определяются, прежде всего, такими показателями опухолевой прогрессии, как частота возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов, сравнительные данные о которых при двух методах лечения представлены в табл. 27.

Частота рецидивов и метастазов у больных раком прямой кишки при использовании комбинированного лечения с применением дистанционной крупнофракционной предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр и хирургическом лечении

Вид лечения	Рецидивы		Метастазы	
	а.ч.	%	а.ч.	%
ХЛ (n=393)	54	13,7%	57	14,5%
ЛТ+опер. (n=271)	23	<b>8,5%*</b>	50	18,5%
p	0,0377		0,174	

\*-p<0,05 различие достоверно по отношению к ХЛ

Как видно из представленных данных, использование предоперационной крупнофракционной лучевой терапии приводило к достоверному снижению частоты возникновения локорегионарных рецидивов с 13,7% в хирургической группе до 8,5% в группе комбинированного лечения (p=0,0377). При этом отмечалось статистически недостоверное повышение частоты возникновения отдаленных метастазов (p=0,174) с 14,5% при хирургическом лечении до 18,5% при комбинированном.

Эффективность лечения больных раком прямой кишки определяется такими прогностическими факторами, как стадия и локализация опухоли.

### 3.2.1.3.1. Эффективность лечения больных раком прямой кишки в зависимости от стадии опухолевого процесса

Данные о частоте рецидивов и метастазов при использовании комбинированного лечения с применением дистанционной крупнофракционной предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр и хирургическом лечении рака прямой кишки стадии T2N0M0 представлены в табл. 28.

Частота рецидивов и метастазов у больных раком прямой кишки при использовании комбинированного лечения с применением дистанционной крупнофракционной предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр и хирургическом лечении рака прямой кишки стадии T2N0M0

Вид лечения		Рецидивы		Метастазы	
		а.ч.	%	а.ч.	%
ХЛ	(n=92)	10	10,9%	6	6,5%
ЛТ+опер.	(n=59)	2	3,4%	5	8,5%
p		0,0973		0,6523	

Как видно из представленных данных, при стадии T2N0M0 в условиях комбинированного лечения частота рецидивов составила 3,4%, в то время как при хирургическом лечении – 10,9%, различие с тенденцией к достоверности ( $p=0,0973$ ). Частота возникновения метастазов при комбинированном лечении составляла 8,5%, при хирургическом – 6,5%, без достоверных различий ( $p=0,6523$ ).

На диагр. 12 представлены данные о показателях безрецидивной выживаемости у больных раком прямой кишки стадии T2N0M0 в зависимости от вида лечения.

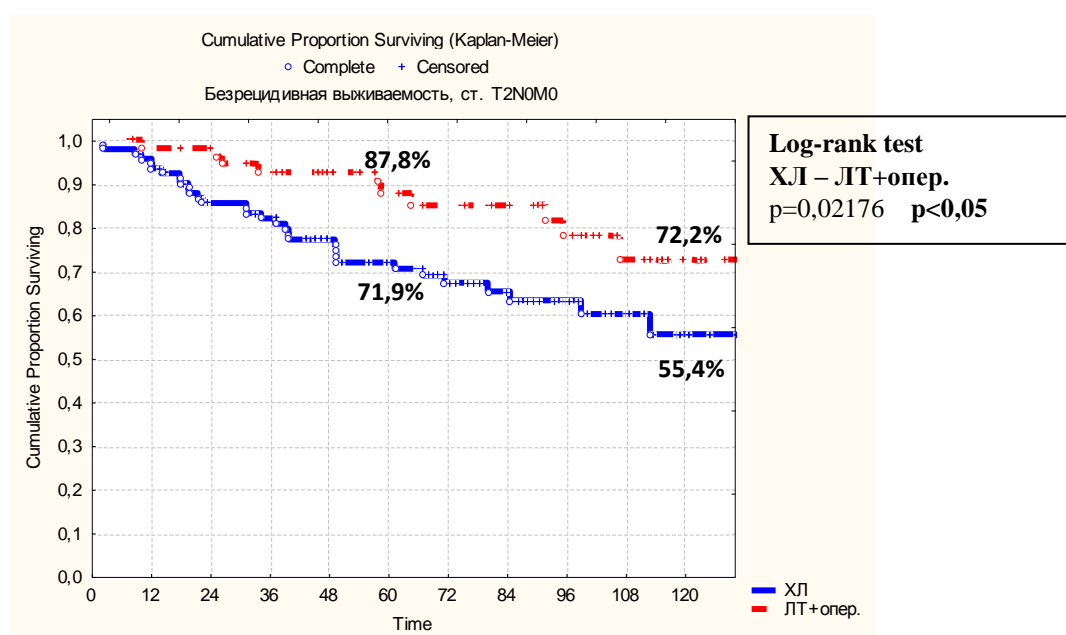


Диаграмма 12. Показатели БРВ у больных раком прямой кишки стадии T2N0M0 в условиях хирургического и комбинированного лечения



Из представленных данных видно, что в группе комбинированного лечения у больных раком прямой кишки стадии T2N0M0 отмечены достоверно ( $p=0,02176$ ) более высокие показатели 5-летней БРВ (87,8%) по сравнению с 71,9% при хирургическом лечении. Однако это не имеет непосредственной связи с такими показателями прогрессирования заболевания, как частота возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов.

Данные о частоте рецидивов и метастазов при использовании комбинированного лечения с применением дистанционной крупнофракционной предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр и хирургическом лечении рака прямой кишки стадии T3N0M0 представлены в табл. 29.

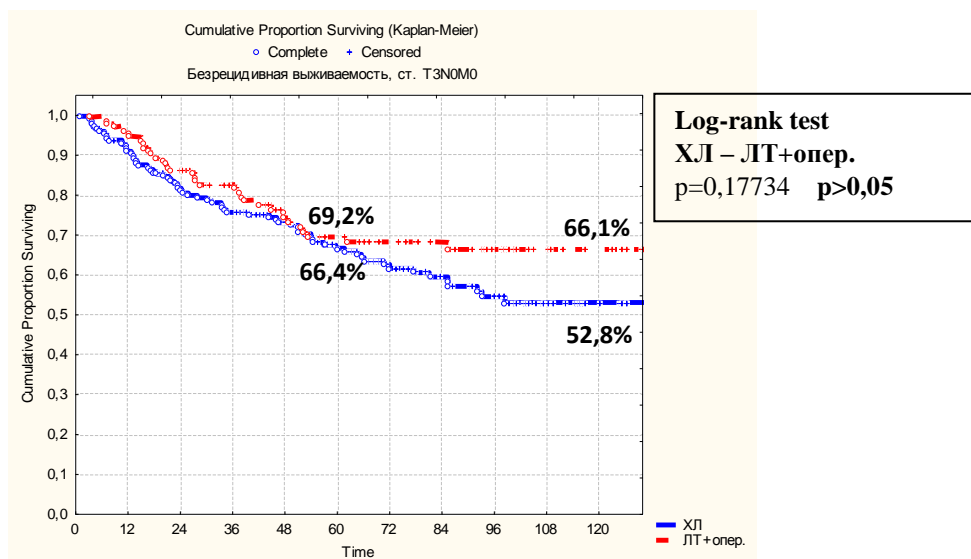
**Таблица 29**

Частота рецидивов и метастазов у больных раком прямой кишки при использовании комбинированного лечения с применением дистанционной крупнофракционной предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр и хирургическом лечении рака прямой кишки стадии T3N0M0

Вид лечения	Рецидивы		Метастазы	
	а.ч.	%	а.ч.	%
ХЛ (n=185)	17	9,2%	21	11,4%
ЛТ+опер. (n=121)	11	9,1%	18	14,9%
p	0,9767		0,366	

Как видно из представленных данных, при раке прямой кишки стадии T3N0M0 при использовании предоперационной лучевой терапии достоверные различия по частоте рецидивов и метастазов по сравнению с контрольной хирургической группой отсутствовали. Частота возникновения рецидивов при комбинированном и хирургическом лечении составила соответственно 9,1% и 9,2%, частота метастазов – 14,9% и 11,4%.

На диагр. 13 представлены данные о показателях безрецидивной выживаемости у больных раком прямой кишки стадии T3N0M0 в зависимости от вида лечения.



**Диаграмма 13.** Показатели БРВ у больных раком прямой кишки стадии Т3N0M0 в условиях хирургического и комбинированного лечения

Из представленных данных видно, что при стадии Т3N0M0 применение предоперационной лучевой терапии не привело к достоверному увеличению показателей 5-летней БРВ по сравнению с хирургической группой ( $p=0,17734$ ), а показатели 5-летней БРВ составили соответственно 69,2% и 66,4%.

В табл. 30 представлены данные о частоте рецидивов и метастазов при использовании комбинированного лечения с применением дистанционной крупнофракционной предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр и хирургическом лечении рака прямой кишки стадии Т2-3N1-2M0.

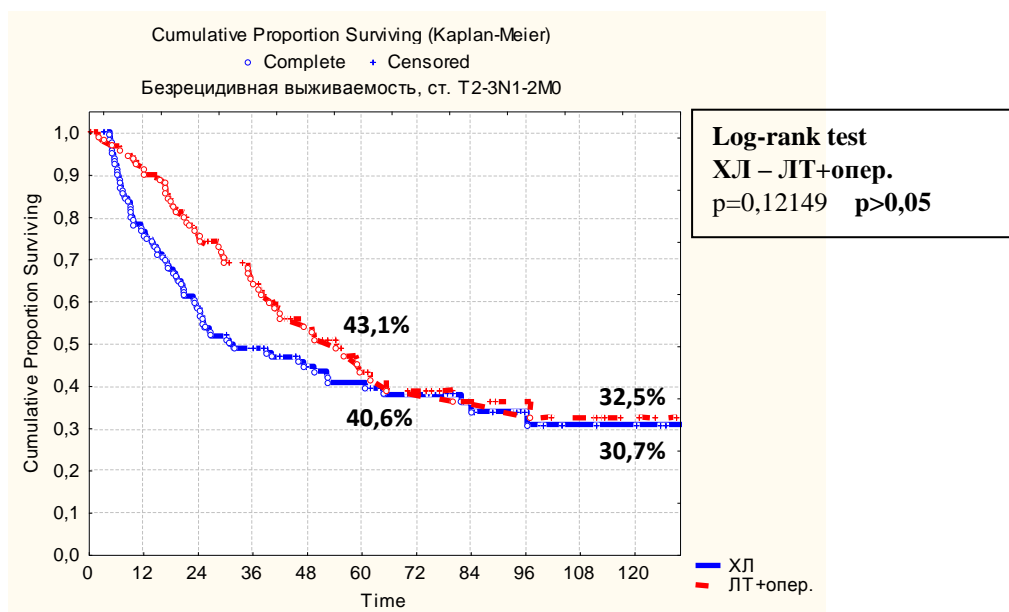
**Таблица 30**

Частота рецидивов и метастазов у больных раком прямой кишки при комбинированном лечении с применением дистанционной крупнофракционной предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр и хирургическом лечении рака прямой кишки стадии Т2-3N1-2M0

Вид лечения	Рецидивы	Метастазы	
		а.ч.	%
ХЛ (n=116)	27 23,3%	30	25,9%
ЛТ+опер. (n=91)	10 11,0%	27	29,7%
p	0,022	0,5427	

Из представленных данных видно, что проведение предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр при стадии T2-3N1-2M0 позволило достоверно ( $p=0,022$ ) снизить частоту возникновения рецидивов до 11,0% по сравнению с 23,3% при хирургическом лечении. При этом частота возникновения отдаленных метастазов существенно не изменялась.

Показатели безрецидивной выживаемости у больных раком прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 в зависимости от вида лечения представлены на диагр. 14.



**Диаграмма 14.** Показатели БРВ у больных резектабельным раком прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 в условиях хирургического и комбинированного лечения

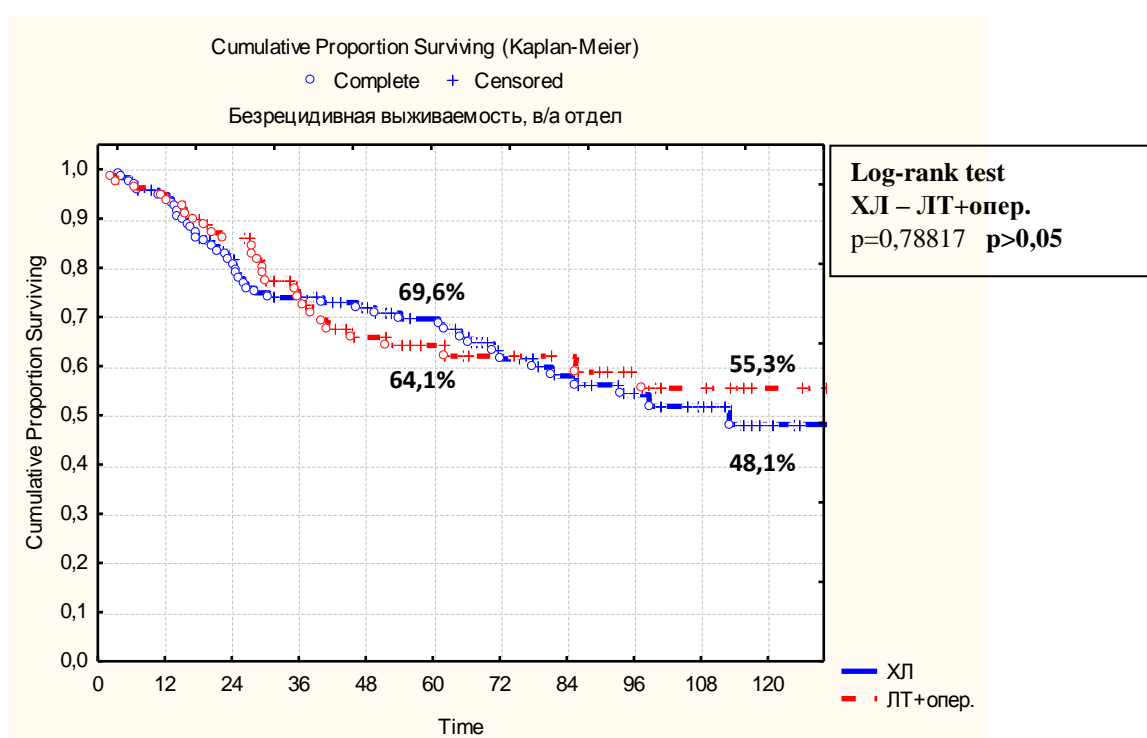
Как видно из представленных данных, при стадии T2-3N1-2M0 применение предоперационной лучевой терапии так же, как и при стадии T3N0M0, не привело к достоверному увеличению показателей 5-летней БРВ по сравнению с хирургической группой ( $p=0,12149$ ), а показатели 5-летней БРВ составили соответственно 43,1% и 40,6%.

Таким образом, в условиях комбинированного лечения с применением предоперационной крупнофракционной лучевой терапии СОД 25 Гр только при стадии N2-3N1-2M0 достигается статистически достоверное уменьшение

частоты рецидивов по сравнению с хирургическим лечением, однако это не влияет на показатели безрецидивной выживаемости.

### 3.2.1.3.2. Эффективность лечения больных раком прямой кишки в зависимости от локализации опухоли

На диагр. 15 представлены данные о показателях БРВ при раке прямой кишки в/а локализации в условиях комбинированного лечения с использованием предоперационной лучевой терапии и хирургического лечения.



**Диаграмма 15.** Динамика показателей БРВ у больных раком прямой кишки в/а локализации в условиях применения предоперационной лучевой терапии и только хирургического лечения

Как видно из представленных данных, при в/а локализации рака достоверных различий в показателях БРВ при хирургическом и комбинированном лечении не выявлено.

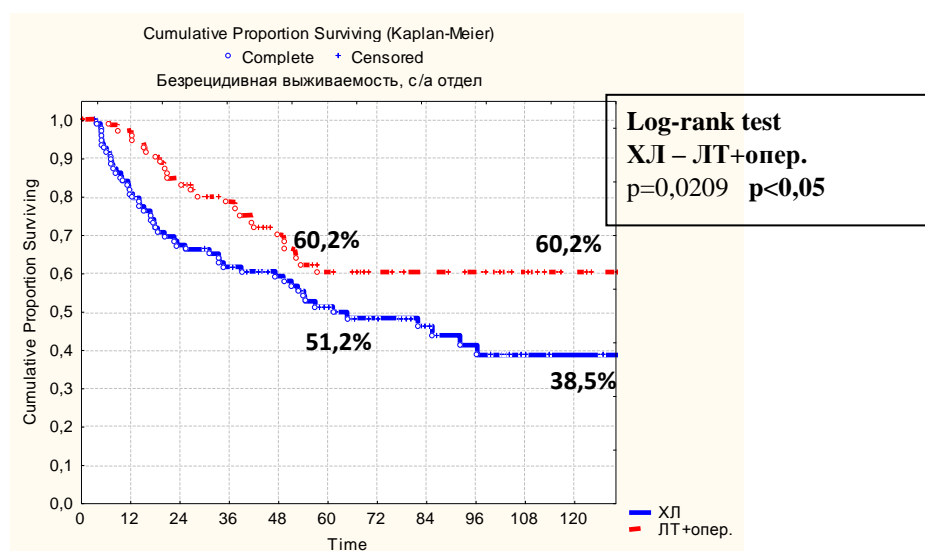
В табл. 31 представлены сравнительные данные о показателях опухолевой прогрессии при в/а локализации.

Частота рецидивов и метастазов при комбинированном лечении рака прямой кишки в/а локализации с применением дистанционной крупнофракционной предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр и одном хирургическом лечении

Вид лечения		Рецидивы		Метастазы	
		а.ч.	%	а.ч.	%
ХЛ	(n=118)	10	8,5%	19	16,1%
ЛТ+опер.	(n=78)	6	7,7%	17	21,8%
p		0,8448		0,3137	

Из представленных данных видно, что при в/а локализации рака проведение предоперационной лучевой терапии практически не влияло на показатель частоты возникновения локорегионарных рецидивов по сравнению с хирургической группой, однако при этом отмечалось увеличение частоты возникновения отдаленных метастазов в 1,4 раза, без достоверных различий ( $p=0,3137$ ).

Данные о показателях БРВ при раке прямой кишки с/а локализации в условиях комбинированного лечения с использованием предоперационной лучевой терапии и хирургического лечения представлены на диагр. 16.



**Диаграмма 16.** Динамика показателей БРВ у больных раком прямой кишки с/а локализации в условиях применения предоперационной лучевой терапии и только хирургического лечения

Как видно из представленных данных, проведение предоперационной крупнофракционной лучевой терапии при с/а локализации рака приводило к достоверному ( $p=0,0209$ ) повышению показателей 5-летней БРВ до 60,2% по сравнению с 51,2% при хирургическом лечении.

Данные о показателях опухолевой прогрессии при раке с/а отдела прямой кишки в условиях комбинированного и хирургического лечения представлены в табл. 32.

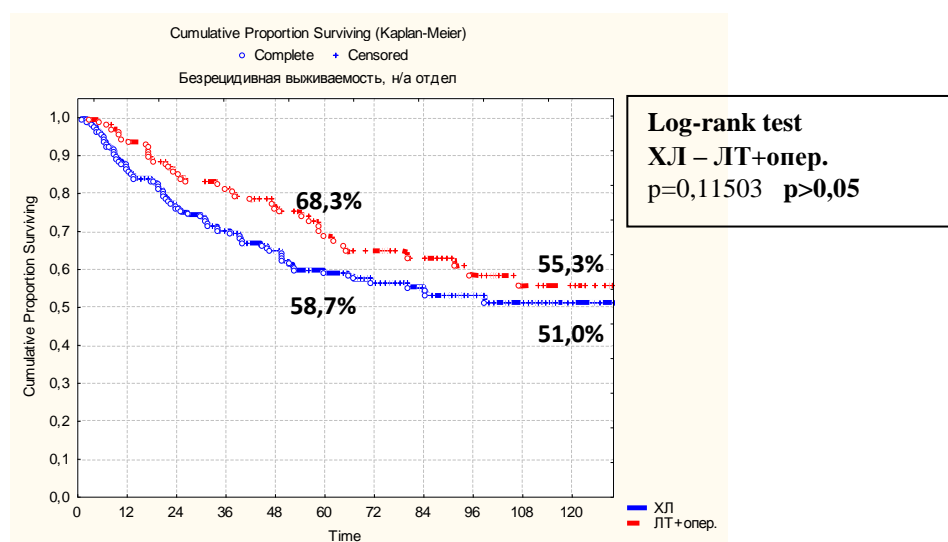
**Таблица 32**

Частота рецидивов и метастазов при комбинированном лечении рака прямой кишки с/а локализации с применением дистанционной крупнофракционной предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр и одним хирургическом лечении

Вид лечения	Рецидивы		Метастазы	
	а.ч.	%	а.ч.	%
ХЛ (n=95)	17	17,9%	16	16,8%
ЛТ+опер. (n=72)	7	9,7%	14	19,4%
p	0,136		0,6644	

Как видно из представленных данных, проведение предоперационной лучевой терапии при с/а позволило снизить частоту рецидивов с 17,9% при хирургическом лечении до 9,7% при комбинированном (в 1,8 раза), однако без достоверных различий ( $p=0,136$ ), при почти одинаковой частоте возникновения отдаленных метастазов (16,8% при хирургическом и 19,4% при комбинированном лечении).

На диагр. 17 представлены данные о показателях БРВ при раке прямой кишки н/а локализации в условиях комбинированного лечения с использованием предоперационной лучевой терапии и хирургического лечения.



**Диаграмма 17.** Динамика показателей БРВ у больных раком прямой кишки н/а локализации в условиях применения предоперационной лучевой терапии и только хирургического лечения

Из представленных данных видно, что при н/а локализации проведение предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр не привело к достоверному повышению показателей БРВ по сравнению с показателями в хирургической группе ( $p=0,11503$ ).

В табл. 33 приведены данные о показателях опухолевой прогрессии в условиях хирургического и комбинированного лечения рака прямой кишки н/а локализации.

**Таблица 33**

Частота рецидивов и метастазов при комбинированном лечении рака прямой кишки н/а локализации с применением дистанционной крупнофракционной предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр и одном хирургическом лечении

Вид лечения		Рецидивы		Метастазы	
		а.ч.	%	а.ч.	%
ХЛ	(n=180)	27	15,0%	22	12,2%
ЛТ+опер.	(n=121)	10	8,3%	19	15,7%
	p	0,081		0,3881	

Как видно из представленных данных, при н/а локализации рака частота возникновения рецидивов в условиях комбинированного лечения составила

8,3% и была в 1,8 раза ниже по сравнению с 15,0% при хирургическом лечении, с тенденцией к достоверности ( $p=0,081$ ). Однако частота возникновения отдаленных метастазов в условиях комбинированного лечения составила 15,7%, что было недостоверно ( $p=0,3881$ ) выше, чем 12,2% в хирургической группе.

Таким образом, проведение предоперационной крупнофракционной лучевой терапии СОД 25 Гр позволило достичь достоверного увеличения показателей безрецидивной выживаемости по сравнению с хирургической группой только при с/а локализации рака. При в/а локализации различий в показателях частоты рецидивов не выявлено, однако отмечено статистически недостоверное по сравнению с хирургической группой повышение частоты возникновения отдаленных метастазов в 1,4 раза. Более высокие показатели БРВ при раке в/а локализации у пациентов, получавших комбинированное лечение по сравнению с пациентами хирургической группы, не имеют непосредственной связи с показателями частоты возникновения рецидивов и метастазов. В то же время при с/а и н/а локализациях в условиях комбинированного лечения отмечается уменьшение частоты возникновения рецидивов в 1,8 раз при отсутствии статистически достоверных различий и некоторое увеличение частоты возникновения отдаленных метастазов в 1,2 – 1,3 раза.

### **3.2.2. Применение послеоперационной мелкофракционной лучевой терапии у больных с регионарными метастазами**

Несмотря на то что хирургический метод является основным и единственно радикальным методом лечения рака прямой кишки, одно лишь совершенствование хирургической техники не смогло обеспечить улучшения отдаленных результатов лечения данной нозологической формы. Дальнейший прогресс в улучшении отдаленных результатов лечения рака прямой кишки лежит в плоскости создания программ комбинированного лечения с



использованием лучевой терапии для дополнительной девитализации опухолевых клеток, что могло бы препятствовать процессам лимфогематогенной диссеминации. Большинство исследователей отдают предпочтение методике интенсивного предоперационного крупнофракционного облучения [7, 32, 48, 140, 201, 321, 341]. Однако при осложненном течении рака на первый план выходит вопрос первоочередного выполнения хирургического вмешательства, иногда даже по срочным или экстренным показаниям. В этих случаях для обеспечения улучшения отдаленных результатов лечения остается прибегать лишь к послеоперационной лучевой терапии, особенно у больных, имеющих метастазы рака в регионарных лимфатических узлах. Отсутствие достаточно однозначного мнения по вопросу эффективности послеоперационной лучевой терапии как в самостоятельном варианте, так и при его сочетании с предоперационным облучением в программе комбинированного лечения рака прямой кишки у пациентов с регионарными метастазами послужило поводом к проведению собственного исследования, направленного на определение оптимальных подходов в проведении программы лечения.

Для определения роли и места послеоперационной лучевой терапии в программе комбинированного лечения операбельных форм рака прямой кишки при наличии регионарного метастатического поражения нами проведено сравнительное исследование, включившее в себя результаты лечения 241 радикально оперированных больных, находившихся в клинике отделения проктологии ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН с 1978 по 2004 гг.

При этом были сформированы следующие группы пациентов:

1. Группа хирургического лечения – 116 больных, которым по поводу рака прямой кишки с регионарным метастатическим поражением (стадия T2-3N1-2M0) было выполнено радикальное оперативное вмешательство в стандартном объеме. Объем и характер вмешательства определялся локализацией и степенью местного

распространения опухоли, а также наличием или отсутствием осложненного течения опухолевого процесса.

2. Группа комбинированного лечения – 91 пациент с метастазами в регионарные лимфатические узлы (стадия T2-3N1-2M0), которым перед выполнением стандартного хирургического вмешательства по поводу рака с целью достижения лучевой абластики был проведен курс предоперационной крупнофракционной лучевой терапии РОД 5 Гр до СОД 25 Гр с ежедневным облучением и последующим выполнением операции.

3. Группа комбинированного лечения – 34 больных с регионарными метастазами (стадия T2-3N1-2M0), которым после выполнения радикальной операции был проведен послеоперационный курс лучевой терапии. Здесь важно отметить, что провести данный курс в радикальном объеме СОД 50-60 Гр удалось лишь у 21 (61,8%) пациента, в то время как у остальных 13 пациентов (38,2%) курс послеоперационного облучения был вынуждено прерван вследствие наступления осложнений лучевой терапии (местные и общие лучевые реакции), причем у 10 (76,9%) из 13 больных подведенная доза облучения не превышала 30 Гр и только у 3 (23,1%) достигала 40 Гр.

Общая характеристика групп больных с учетом основных факторов прогноза представлена в табл. 34. Из представленных данных видно, что группы пациентов сопоставимы по основным прогностическим факторам.

Вид и объем выполняемых оперативных вмешательств зависел как от локализации опухоли, так и от ее размеров.

Оценка эффективности различных видов комбинированного лечения и сравнение ее с контрольной хирургической группой у больных с регионарными метастазами выполнена по критериям частоты возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов в процессе наблюдения за пациентами после завершения лечения (табл. 35).

Таблица 34

Общая сравнительная характеристика пациентов хирургической группы, группы комбинированного лечения с предоперационным облучением и группы послеоперационного облучения с учетом основных прогностических факторов

Характеристика	ХЛ		ЛТ+опер.		Опер.+ПОО	
	Число	%	Число	%	Число	%
Кол-во пациентов	116		91		34	
Пол						
Муж	63	54,3%	47	51,7%	22	64,7%
Жен	53	45,7%	44	48,3%	12	35,3%
Медиана возраста, лет	57 (от 20 до 79)		58 (от 20 до 79)		55 (от 20 до 79)	
Морфологическое строение						
Высокодифференцированная а/к	18	15,0%	10	11,8%	6	17,7%
Умереннодифференцированная а/к	85	75,1%	66	72,3%	20	58,8%
Низкодифференцированная а/к	3	2,0%	3	2,6%	2	5,9%
Слизеобразующая а/к	10	7,9%	12	13,3%	6	17,6%
Перстневидноклеточный рак	-	-	-	-	-	-
Расстояние от переходной складки						
3–6 см	49	42,2%	42	46,1%	17	50,0%
6.1–10 см	37	31,9%	22	24,2%	9	26,5%
10.1–15 см	30	25,9%	27	29,7%	8	23,5%
Размер опухоли						
Медиана размера опухоли, см	4,8 (от 2,5 до 11,0 см)		5,1 (от 2,2 до 11,5 см)		5,0 (от 3,0 до 10,0 см)	
Медиана наблюдения	54,8 мес.		55,4 мес.		55,1 мес.	

Таблица 35

Частота возникновения рецидивов и метастазов у больных раком прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 в зависимости от вида лечения

Вид лечения	Рецидивы		Метастазы	
	а.ч.	%	а.ч.	%
<b>ХЛ</b> (n=116)	27	23,3%	30	25,9%
<b>ЛТ+опер.</b> (n=91)	10	<b>11,0%*</b>	27	29,7%
<b>Опер.+ ПОО</b> (n=34) в том числе:	9	26,5%	10	29,4%
<i>ПОО 50-60 Гр (n=21)</i>	3	<u>14,3%</u>	7	33,3%
<i>ПОО 20-40 Гр (n=13)</i>	6	46,2%	3	23,1%

\*-p<0,05 различие достоверно по отношению к ХЛ

Из представленных данных видно, что как в условиях комбинированного лечения с использованием предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр, так и при использовании только послеоперационного облучения СОД не менее 50-60 Гр отмечено снижение частоты возникновения локорегионарных рецидивов по сравнению с хирургической группой (23,3%) соответственно до 11,0% и 14,3%. Причем в группе комбинированного лечения с предоперационным облучением СОД 25 Гр различие было статистически достоверным (p=0,022). Отсутствие статистически достоверных отличий в группе послеоперационного облучения СОД 50-60 Гр (p=0,273) связано, вероятнее всего, с небольшим количеством пациентов данной группы (n=21). Следует отметить, что из 33 пациентов с регионарными метастазами, которым было проведено послеоперационное облучение, дозу 50-60 Гр, достаточную для выявления эффективности такого лечения, удалось подвести лишь 21 пациенту (61,8%). У остальных 13 больных (38,2%) лечение было прервано на дозах 20-40 Гр в связи с возникновением тех или иных лучевых осложнений, и у всех этих больных отмечена достаточно высокая частота возникновения локорегионарных рецидивов (46,2%) и отсутствие улучшения результатов лечения по сравнению с хирургическим лечением. Частота возникновения

отдаленных метастазов в группах достоверно не отличалось, хотя в группе с послеоперационным облучением достигала 33,3% по сравнению с 25,9% при хирургическом лечении ( $p=0,3211$ ).

Немаловажным представляется и то обстоятельство, что начинать проведение послеоперационного облучения возможно в сроки не более 30-40 суток от момента операции. Это связано с тем, что в более поздние сроки фиброзные послеоперационные изменения в тканях приводили к местной тканевой гипоксии и, как следствие, вызывали радиорезистентность остаточных комплексов опухолевых клеток. Поэтому в случае возникновения каких-либо осложнений послеоперационного периода сроки возможного начала лучевой терапии могли затянуться настолько, что в дальнейшем само проведение послеоперационной лучевой терапии становилось нецелесообразным.

Исходя из вышесказанного, предпочтение в программе комбинированного лечения следует по возможности отдавать предоперационной лучевой терапии, т.к. данная программа лечения легко переносима, а ее применение не занимает более 5 суток и не препятствует выполнению любых оперативных вмешательств на прямой кишке в стандартных объемах, приводя к значительному и достоверному снижению частоты возникновения локорегионарных рецидивов. Применение же послеоперационного облучения по радикальной программе следует ограничить лишь осложненными формами рака прямой кишки, когда срочность выполнения оперативного вмешательства выходит на первый план. Однако даже при этом следует исходить из того, что затягивание сроков послеоперационного периода у таких осложненных больных может сделать проведение послеоперационной лучевой терапии невозможным.

### **3.2.3. Результаты применения сочетания предоперационной и послеоперационной лучевой терапии у больных с метастазами регионарных лимфатических узлов**

Вместе с тем возникает вопрос о возможности усиления эффективности ранее проведенной предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр дополнительным проведением послеоперационного облучения. Начало проведения послеоперационной лучевой терапии в этом случае также возможно в сроки не позднее 30-40 суток от момента выполнения операции при ежедневном облучении методом мелкого фракционирования. При проведении послеоперационной лучевой терапии в этом случае СОД составляла 30 Гр, исходя из необходимости подведения за два этапа необходимой дозы по радикальной программе 70 Гр с учетом того, что СОД 25 Гр методом крупного фракционирования эквивалентно дозе 40 Гр при подведении мелких фракций.

Для определения роли послеоперационной лучевой терапии в сочетании с предоперационным крупнофракционным облучением при наличии регионарного метастатического поражения нами проведено сравнительное исследование, включившее в себя результаты лечения 251 радикально оперированных больных, находившихся в клинике отделения проктологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 1978 по 2004 гг.

При этом были сформированы следующие группы пациентов:

1. Группа хирургического лечения – 116 больных, которым по поводу рака прямой кишки с наличием регионарного метастатического поражения (стадия T2-3N1-2M0) было выполнено радикальное оперативное вмешательство в стандартном объеме. Объем и характер вмешательства определялся локализацией и степенью местного распространения опухоли, а также наличием или отсутствием осложненного течения опухолевого процесса.

2. Группа комбинированного лечения – 91 пациент с метастазами в регионарные лимфатические узлы (стадия T2-3N1-2M0), которым перед выполнением стандартного хирургического вмешательства по поводу рака с целью достижения лучевой абластики был проведен курс предоперационной крупнофракционной лучевой терапии РОД 5 Гр до СОД 25 Гр с ежедневным облучением и последующим выполнением операции.

3. Группа комбинированного лечения – 44 больных, имевших метастазы в регионарных лимфатических узлах (стадия T2-3N1-2M0), которым после проведения предоперационного облучения СОД 25 Гр и выполнения радикальной операции было проведено послеоперационное облучение мелкими фракциями РОД 2 Гр СОД 30 Гр до достижения общей курсовой СОД-55 Гр.

Общая характеристика групп больных с учетом основных факторов прогноза представлена в табл. 36.

Из представленных данных видно, что группа пациентов по основным прогностическим факторам были сопоставимы.

Вид и объем выполняемых оперативных вмешательств зависел как от локализации опухоли, так и от ее размеров.

Оценка эффективности комбинированного лечения с использованием сочетания предоперационной и послеоперационной лучевой терапии у больных с регионарными метастазами выполнена по критериям частоты возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов.

Таблица 36

Общая характеристика больных раком прямой кишки хирургической группы, группы комбинированного лечения с предоперационной лучевой терапией и группы пациентов, получивших предоперационное и послеоперационное облучение, с учетом основных прогностических факторов

Характеристика	ХЛ		ЛТ+опер.		ЛТ+опер.+ПОО	
	Число	%	Число	%	Число	%
Кол-во пациентов	116		91		44	
Пол						
Муж	63	54,3%	47	51,7%	19	43,2%
Жен	53	45,7%	44	48,3%	25	56,8%
Медиана возраста, лет	57 (от 20 до 79)		58 (от 20 до 79)		57 (от 20 до 79)	
Морфологическое строение						
Высокодифференцированная а/к	18	15,0%	10	11,8%	4	9,1%
Умереннодифференцированная а/к	85	75,1%	66	72,3%	33	75,0%
Низкодифференцированная а/к	3	2,0%	3	2,6%	4	9,1%
Слизеобразующая а/к	10	7,9%	12	13,3%	3	6,8%
Перстневидноклеточный рак	-	-	-	-	-	-
Расстояние от переходной складки						
10.1–15 см	30	25,9%	27	29,7%	19	43,2%
6.1–10 см	37	31,9%	22	24,2%	13	29,5%
3–6 см	49	42,2%	42	46,1%	12	27,3%
Размер опухоли						
Медиана размера опухоли, см	4,8 (от 2,5 до 11,0 см)		5,1 (от 2,2 до 11,5 см)		4,9 (от 2,5 до 10 см)	
Медиана наблюдения	54,8 мес.		55,4 мес.		53,7 мес.	

В табл. 37 представлены данные, характеризующие частоту возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов после радикального хирургического и различных методов комбинированного лечения операбельного рака прямой кишки.



Таблица 37

Частота возникновения рецидивов и метастазов у больных раком прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 в зависимости от вида лечения

Вид лечения		Рецидивы		Метастазы	
		а.ч.	%	а.ч.	%
ХЛ	(n=116)	27	23,3%	30	25,9%
ЛТ+оп.	(n=91)	10	<b>11,0%*</b>	27	29,7%
ЛТ+опер+ПОО	(n=44)	7	15,9%	13	29,6%

\*-p<0,05 различие достоверно по сравнению с ХЛ

Как следует из представленных данных, при использовании сочетания предоперационного и послеоперационного облучения у больных с регионарными метастазами локорегионарные рецидивы возникли у 7 (15,9%) из 44 пациентов, а регионарные метастазы – у 13 (29,6%). Частота рецидивов в данной группе была несколько ниже, чем в хирургической группе, и различие не носило статистически достоверного характера (p=0,3091). При этом результаты применения сочетания предоперационного и послеоперационного облучения были не лучше, чем результаты использования только предоперационного облучения (соответственно 15,9% и 11,0%).

Отсутствие значимого эффекта от использования послеоперационного облучения после применения предоперационной лучевой терапии и выполнения операции находит свое объяснение в том, что у этих больных к моменту начала проведения послеоперационного облучения в тканях, подлежащих облучению, формируется значительно выраженный фиброз, обусловленный как предшествующим облучением, так и послеоперационными фиброзно-рубцовыми процессами, что приводит к тканевой гипоксии и тем самым увеличивает радиорезистентность остаточных комплексов раковых клеток.

### **3.3. Комбинированное лечение больных резектабельным раком прямой кишки с применением предоперационной крупнофракционной лучевой терапии РОД 5 Гр СОД 25 Гр в сочетании с локальной СВЧ-гипертермией**

Исходя из стремления усилить эффективность неoadьювантного компонента комбинированного лечения, в ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 1984 г. проведено рандомизированное исследование по оценке эффективности сочетанного применения лучевой терапии и локальной СВЧ-гипертермии в программе комбинированного лечения рака прямой кишки. ЛТ проводилась в режиме интенсивного крупнофракционного облучения разовой дозой 5 Гр в течение 5 дней до СОД 25 Гр. Локальная СВЧ-ГТ осуществлялась начиная со 2-го сеанса облучения в течение 3–4 дней при температуре 42–43 °С. При этом у части больных ГТ проводилась через 3 часа после лучевого воздействия, а у остальных — до облучения. Оперативное вмешательство в радикальном объеме выполнялось в течение недели (чаще спустя 1–3 дня) после завершения терапии.

#### **3.3.1. Общая характеристика клинического материала**

В исследование было включено 215 пациентов с локализацией опухоли в с/а и н/а отделах прямой кишки, которым в схему предоперационного облучения включена внутриволостная СВЧ-гипертермия. При этом особенностью внутриволостной гипертермии являлось то, что ее проведение возможно при локализации опухоли в ниже- и среднеампулярном отделах прямой кишки, это связано с ограничением длины антенны и ширине опухолевого канала не менее 10 мм. Медиана наблюдения составила 45,2 мес. Две контрольные группы составили пациенты со н/а и с/а локализацией рака прямой кишки, которым проводилось только хирургическое лечение и комбинированное лечение с применением одной предоперационной лучевой

терапии. Таким образом, одна контрольная группа состояла из 275 пациентов с локализацией опухоли в н/а и с/а отделах прямой кишки, у которых выполнено только хирургическое вмешательство, а другая – из 193 пациентов с такой же локализацией опухоли, но получившие в предоперационном периоде лучевую терапию РОД 5 Гр СОД 25 Гр.

В табл. 38 представлена общая характеристика групп пациентов с учетом основных факторов прогноза.

Из представленной таблицы видно, что по основным характеристикам опухолевого процесса статистически значимых различий между группами не выявлено. Однако в группе пациентов, получивших локальную СВЧ-гипертермию, по сравнению с группами хирургического и комбинированного лечения в 1,4 раза преобладали опухоли нижнеампулярной локализации, что не улучшало прогноз заболевания у этих больных. Статистически значимые различия в распределении пациентов по стадиям в группах больных не отмечалось. Однако в группе комбинированного лечения с применением локальной СВЧ-гипертермии отмечено наиболее низкое количество пациентов с прогностически более благоприятной стадией T2N0M0 по сравнению с контрольными группами и наиболее высокое количество пациентов с запущенными стадиями заболевания (T3N0M0 и T2-3N1-2M0), что также не способствовало улучшению прогноза у этих больных. Поскольку группы пациентов отличаются между собой только методами лечения и в целом сопоставимы по основным характеристикам опухолевого процесса, является допустимым проведение сравнительного анализа эффективности лечения между ними в целом с учетом основных факторов прогноза.

Таблица 38

Общая характеристика больных раком прямой кишки хирургической группы, группы комбинированного лечения с применением предоперационной лучевой терапии и группы предоперационной терморрадиотерапии по основным прогностическим факторам

Характеристика	ХЛ		Предоперац. ЛТ СОД 25 Гр		СВЧ+ЛТ+оп.	
	Число	%	Число	%	Число	%
Кол-во пациентов	275		193		215	
Пол						
Муж	155	56,4%	104	53,9%	119	55,3%
Жен	120	45,6%	89	46,1%	96	44,7%
Медиана возраста, лет	56 (от 20 до 70)		58 (от 20 до 70)		57 (от 20 до 70)	
Морфологическое строение						
Высокодифференцированная а/к	18	6,5%	22	11,4%	28	13,0%
Умереннодифференцированная а/к	225	81,8%	145	75,1%	171	79,5%
Низкодифференцированная а/к	6	2,2%	3	1,6%	3	1,4%
Слизеобразующая а/к	26	9,5%	23	11,9%	13	6,1%
Перстневидноклеточный рак	-	-	-	-	-	-
Расстояние от переходной складки						
6,1–10 см	95	34,5%	72	37,3%	24	11,2%
3–6 см	180	65,5%	121	62,7%	191	88,8%
Размер опухоли						
Медиана размера опухоли, см	4,8 (от 2,5 до 11,0)		5,1 (от 2,2 до 11,5)		5 (от 2,0 до 12,0)	
Стадия опухолевого процесса						
T2N0M0	78	28,4%	55	28,5%	49	22,8%
T3N0M0	111	40,4%	74	38,3%	91	42,3%
T2-3N1-2M0	86	31,2%	64	33,2%	75	34,9%
Медиана наблюдения	44,5 мес.		49,3 мес.		45,2 мес.	

### 3.3.2. Непосредственные результаты

Различные виды осложнений в послеоперационном периоде в группе предоперационной терморрадиотерапии диагностированы 36,7% больных, в группе комбинированного лечения – у 40,4% больных, в группе хирургического лечения – у 39,3% (табл. 58), различия не достоверны ( $p>0,5$ ).

Данные о показателях частоты послеоперационных осложнений в зависимости от характера оперативных вмешательств также представлены в табл. 39.

**Таблица 39**

Частота послеоперационных осложнений у больных раком прямой кишки в зависимости от вида лечения и характера оперативных вмешательств

Вид лечения	Частота послеоперационных осложнений					
	На всю группу		Сфинктеросохраняющие операции		Брюшно-промежностные экстирпации	
ХЛ (n=275)	108	39,3%	137 – 55	40,1%	138 – 53	38,4%
ЛТ+опер. (n=193)	78	40,4%	103 – 33	32,0%	90 – 45	50,0%
СВЧ+ЛТ+оп. (n=215)	79	36,7%	121 – 40	33,1%	94 – 39	41,5%

Как видно из представленных данных, достоверных различий между группами не выявлено как при выполнении ССО, так и при выполнении БПЭ ( $p>0,2$ ).

В табл. 40 представлены данные о частоте возникновения осложнений со стороны низведенной кишки или межкишечного анастомоза после выполнения ССО в условиях хирургического лечения, комбинированного лечения с применением крупнофракционной лучевой терапии и комбинированного лечения с применением предоперационной терморрадиотерапии.

**Таблица 40**

Частота осложнений у больных раком прямой кишки после выполнения сфинктерсохраняющих операций со стороны низведенной кишки и анастомозов в зависимости от вида лечения

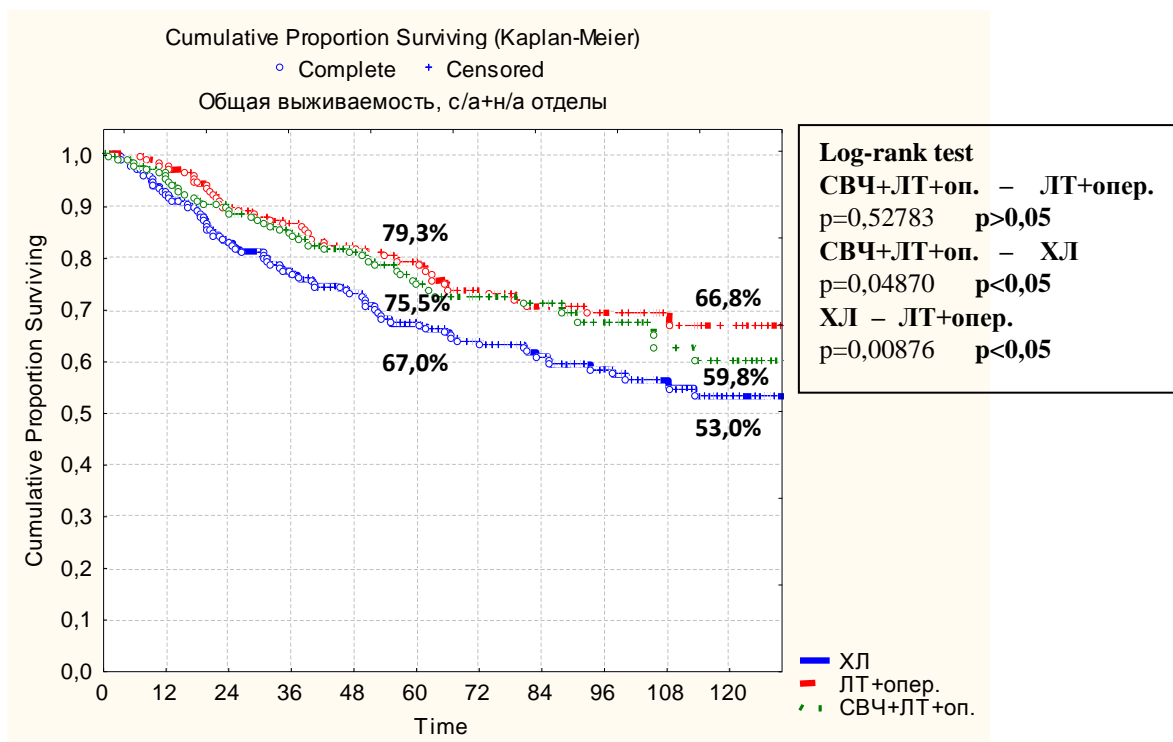
Вид лечения	Частота послеоперационных осложнений					
	Кол-во ЧР	Несостоятельность швов анастомозов при ЧР		Кол-во БАР	Некрозы низведенной кишки после БАР	
		а.ч.	%		а.ч.	%
ХЛ (n=275)	42	4	9,5%	95	6	6,3%
ЛТ+опер. (n=193)	39	3	7,7%	64	5	7,8%
СВЧ+ЛТ+оп . (n=215)	16	1	6,3%	105	7	6,7%

Как видно из представленных данных, достоверных различий по частоте осложнений со стороны анастомозов после различных видов ССО в трех группах больных не выявлено.

Таким образом, проведение предоперационной термолучевой терапии не оказывало существенного влияния как на общую частоту послеоперационных осложнений, так и на частоту осложнений со стороны межкишечных анастомозов и частоту некрозов низведенной кишки после выполнения БАР.

### 3.3.3. Отдаленные результаты

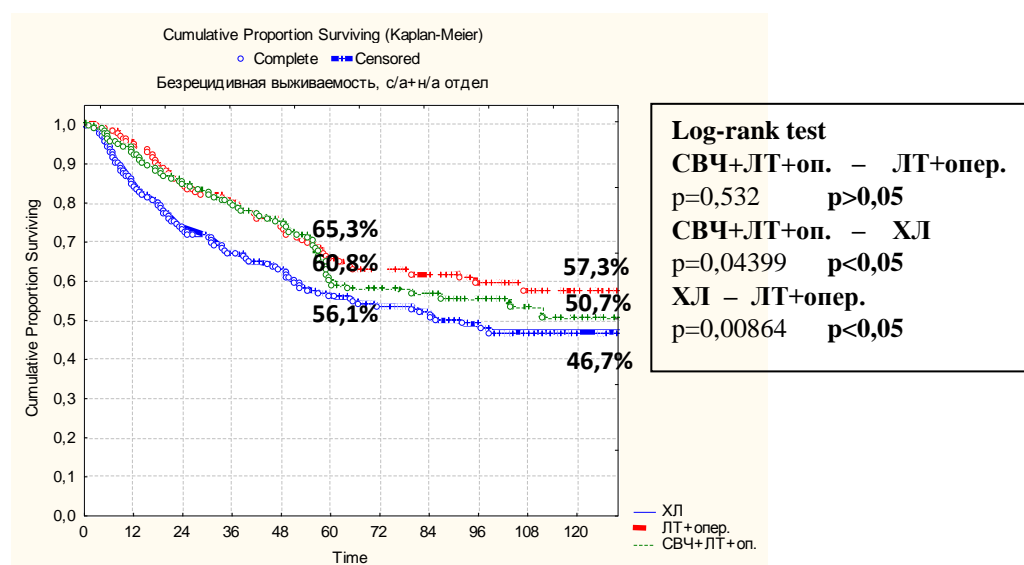
Данные об общей выживаемости у пациентов группы комбинированного лечения с применением предоперационной термолучевой терапии по сравнению с показателями общей выживаемости в двух контрольных группах представлены на диагр. 18.



**Диаграмма 18.** Показатели общей выживаемости больных раком прямой кишки при комбинированном лечении с применением предоперационной термолучевой терапии СОД 25 Гр и в контрольных группах

Как видно из представленных данных, применение предоперационной терморрадиотерапии СОД 25 Гр приводит к достоверному повышению показателей общей 5-летней выживаемости до 75,5% по сравнению с 67,0% при хирургическом лечении. Однако достоверных различий по данному показателю с группой пациентов, которым была проведена только предоперационная крупнофракционная лучевая терапия СОД 25 Гр, не выявлено.

Данные о динамике показателей безрецидивной выживаемости у пациентов группы комбинированного лечения с применением предоперационной терморрадиотерапии и предоперационной дистанционной крупнофракционной лучевой терапии СОД 25 Гр по отношению к показателям БРВ в группе хирургического лечения представлены на диагр. 19.



**Диаграмма 19.** Показатели БРВ больных раком прямой кишки в группе комбинированного лечения с применением предоперационной термолучевой терапии СОД 25 Гр и в контрольных группах

Из представленных данных видно, что применение предоперационной термолучевой терапии СОД 25 Гр приводит к достоверному повышению показателей 5-летней БРВ до 60,8% по сравнению с 56,1% при хирургическом лечении. Достоверных различий показателей БРВ после применения предоперационной терморадитерапии и предоперационной лучевой терапии не выявлено.

Показатели БРВ определяются такими показателями опухолевой прогрессии, как частота возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов, сравнительные данные о которых при двух методах лечения представлены в табл. 41.

**Таблица 41**

Частота рецидивов и метастазов у больных раком прямой кишки при использовании терморадитерапии и в контрольных группах

Вид лечения		Рецидивы		Метастазы	
		а.ч.	%	а.ч.	%
ХЛ	(n=275)	44	16,0%	38	13,8%
ЛТ+опер.	(n=193)	17	<b>8,8%*</b>	33	17,1%
СВЧ+ЛТ+оп.	(n=215)	11	<b>5,1%*</b>	33	15,4%

\*-p<0,05 различие достоверно по отношению к хирургической группе



Как видно из представленных данных, использование предоперационной термолучевой терапии приводило к достоверному снижению частоты возникновения локорегионарных рецидивов до 5,1% по сравнению с 16,0% в хирургической группе ( $p=0,0002$ ). В то же время при использовании предоперационной лучевой терапии частота рецидивов снижалась лишь до 8,8%, достоверно по сравнению с хирургической группой ( $p=0,0229$ ), а достоверные различия данного показателя между группой предоперационной лучевой терапии и терморрадиотерапии не определялись ( $p=0,1408$ ). Достоверные различия между группами по частоте возникновения отдаленных метастазов отсутствовали.

### 3.3.3.1. Эффективность лечения больных раком прямой кишки в зависимости от стадии опухолевого процесса

Данные о частоте рецидивов и метастазов при использовании комбинированного лечения с применением дистанционной крупнофракционной предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр и хирургическом лечении рака прямой кишки стадии T2N0M0 представлены в табл. 42.

**Таблица 42**

Частота рецидивов и метастазов у больных раком прямой кишки стадии T2N0M0 при использовании предоперационной терморрадиотерапии по сравнению с контрольными группами

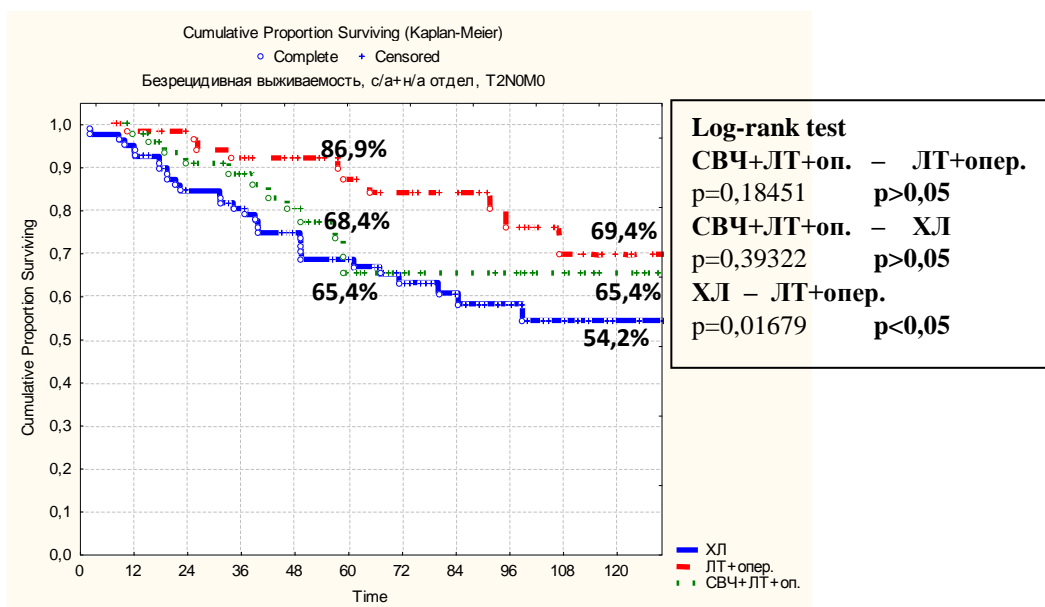
Вид лечения	Рецидивы		Метастазы	
	а.ч.	%	а.ч.	%
ХЛ (n=78)	10	12,8%	6	7,7%
ЛТ+опер. (n=55)	2	3,6%	5	9,1%
СВЧ+ЛТ+оп. (n=49)	1	<b>2,0%*</b>	6	12,2%

\*- $p<0,05$  различие достоверно по отношению к хирургической группе

Как видно из представленных данных, при стадии T2N0M0 в условиях использования предоперационной терморрадиотерапии частота рецидивов была минимальной, составляя 2,0%, и достоверно ( $p=0,0355$ ) отличалась от частоты

рецидивов в хирургической группе (12,8%). Показатель частоты возникновения рецидивов при использовании предоперационной лучевой терапии составлял 3,6% и не имел достоверного отличия от показателя в хирургической группе ( $p=0,0687$ ) и в группе предоперационной терморрадиотерапии ( $p=0,6275$ ). При этом показатель частоты возникновения отдаленных метастазов при использовании терморрадиотерапии имел наибольшее значение (12,2%), однако без достоверных отличий ( $p=0,3932$ ) от наименьшего показателя частоты возникновения отдаленных метастазов, отмечаемого в группе хирургического лечения (7,7%).

В то же время по показателям БРВ группа больных с использованием предоперационной терморрадиотерапии не имела достоверных отличий по сравнению с хирургической группой. При этом отмечаются достоверные различия в показателях БРВ в группе предоперационной лучевой терапии и хирургической группе. Показатели безрецидивной выживаемости у больных раком прямой кишки стадии T2N0M0 при использовании предоперационной терморрадиотерапии и в контрольных группах представлены на диагр. 20.



**Диаграмма 20.** Показатели БРВ больных раком прямой кишки стадии T2N0M0 при использовании предоперационной терморрадиотерапии и в контрольных группах

Как видно из представленных данных, показатель 5-летней БРВ в группе предоперационной терморрадиотерапии составил 65,4% и был даже ниже аналогичного показателя в хирургической группе (68,4%), хотя, как следует из табл. 61, суммарный показатель частоты прогрессирования (рецидивы +метастазы), составлявший 14,2% в группе терморрадиотерапии (2,0%+12,2%) был ниже суммарного показателя прогрессирования 20,5% в хирургической группе (12,8%+7,7%). Такое возможно, если в группе пациентов со стадией T2N0M0, которым была проведена предоперационная терморрадиотерапии, по сравнению с хирургической группой преобладает количество смертей от причин, не связанных с основным онкологическим заболеванием.

Данные о частоте рецидивов и метастазов при использовании предоперационной терморрадиотерапии у больных раком прямой кишки стадии T3N0M0 по сравнению с контрольными группами представлены в табл. 43.

**Таблица 43**

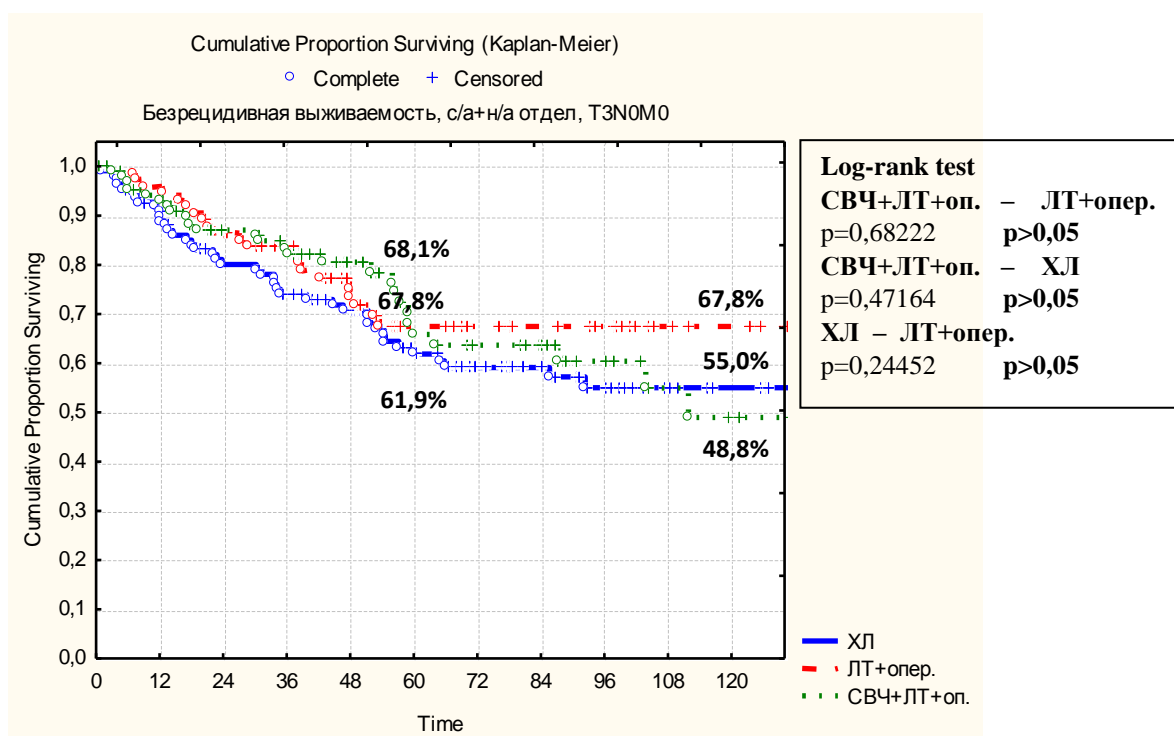
Частота рецидивов и метастазов у больных раком прямой кишки стадии T3N0M0 при использовании предоперационной терморрадиотерапии и в контрольных группах

Вид лечения	Рецидивы		Метастазы	
	а.ч.	%	а.ч.	%
ХЛ (n=111)	12	10,8%	9	8,1%
ЛТ+опер. (n=74)	7	9,5%	11	14,9%
СВЧ+ЛТ+оп. (n=91)	6	6,6%	10	11,0%

Из представленных данных видно, что при использовании предоперационной терморрадиотерапии у больных раком прямой кишки стадии T3N0M0 показатель частоты возникновения рецидивов была наименьшим (6,6%), однако не имел достоверного отличия от 10,8% в хирургической группе ( $p=0,2952$ ). При этом частота рецидивов при использовании предоперационной лучевой терапии составила 9,5% и практически не отличалась от частоты рецидивов в группе хирургического лечения. Частота возникновения

отдаленных метастазов при использовании предоперационной термордиотерапии составила 11,0% и была выше, чем при хирургическом лечении (8,1%), но ниже, чем при использовании предоперационной лучевой терапии, различия не достоверны ( $p>0,4$ ).

На диагр. 21 представлены данные о показателях безрецидивной выживаемости у больных раком прямой кишки стадии T3N0M0 в зависимости от вида лечения.



**Диаграмма 21.** Показатели БРВ больных раком прямой кишки стадии T3N0M0 при использовании предоперационной термордиотерапии и в контрольных группах

Из представленных данных видно, что при стадии T3N0M0 применение предоперационной термолучевой терапии не привело к достоверному увеличению показателей 5-летней БРВ по сравнению с хирургической группой ( $p=0,47164$ ) и группой комбинированного лечения с предоперационной лучевой терапией (0,68222), а показатели 5-летней БРВ составили соответственно 68,1%, 61,9% и 67,8%.

В табл. 44 представлены данные о частоте рецидивов и метастазов при использовании комбинированного лечения с применением дистанционной крупнофракционной предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр и хирургическом лечении рака прямой кишки стадии T2-3N1-2M0.

**Таблица 44**

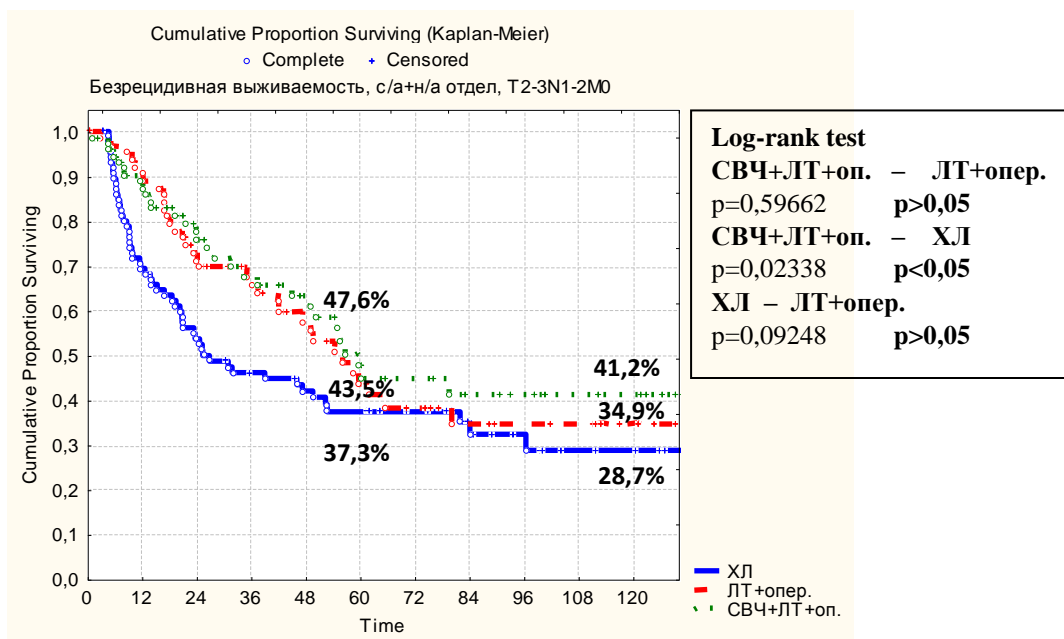
Частота рецидивов и метастазов у больных раком прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 при комбинированном лечении с применением предоперационной терморрадиотерапии и контрольных группах

Вид лечения		Рецидивы		Метастазы	
		а.ч.	%	а.ч.	%
ХЛ	(n=86)	22	25,6%	23	26,7%
ЛТ+опер.	(n=64)	8	<b>12,5%*</b>	17	26,6%
СВЧ+ЛТ+оп.	(n=75)	4	<b>5,3%*</b>	17	22,7%

\*- $p < 0,05$  – различие достоверно по отношению к хирургической группе.

Из представленных данных видно, что проведение предоперационной термолучевой терапии при стадии T2-3N1-2M0 позволило достоверно ( $p=0,0005$ ) снизить частоту возникновения рецидивов до 5,3% по сравнению с 25,6% при хирургическом лечении. В то же время при использовании предоперационной лучевой терапии частота рецидивов составила 12,5%, достоверно отличаясь от частоты рецидивов в хирургической группе ( $p=0,0476$ ) и не имея достоверных различий с группой терморрадиотерапии ( $p=0,1337$ ). Частота возникновения отдаленных метастазов существенно и достоверно не отличалась, однако в группе пациентов, получивших предоперационную терморрадиотерапию, имела наименьшее значение (22,7%), в то время как в хирургической группе и группе предоперационной лучевой терапии эти показатели составили соответственно 26,7% и 26,6%.

На диагр. 22 представлены данные о показателях безрецидивной выживаемости у больных раком прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 при использовании предоперационной терморрадиотерапии и в контрольных группах.



**Диаграмма 22.** Показатели БРВ больных резектабельным раком прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 при использовании предоперационной терморадитерапии и в контрольных группах

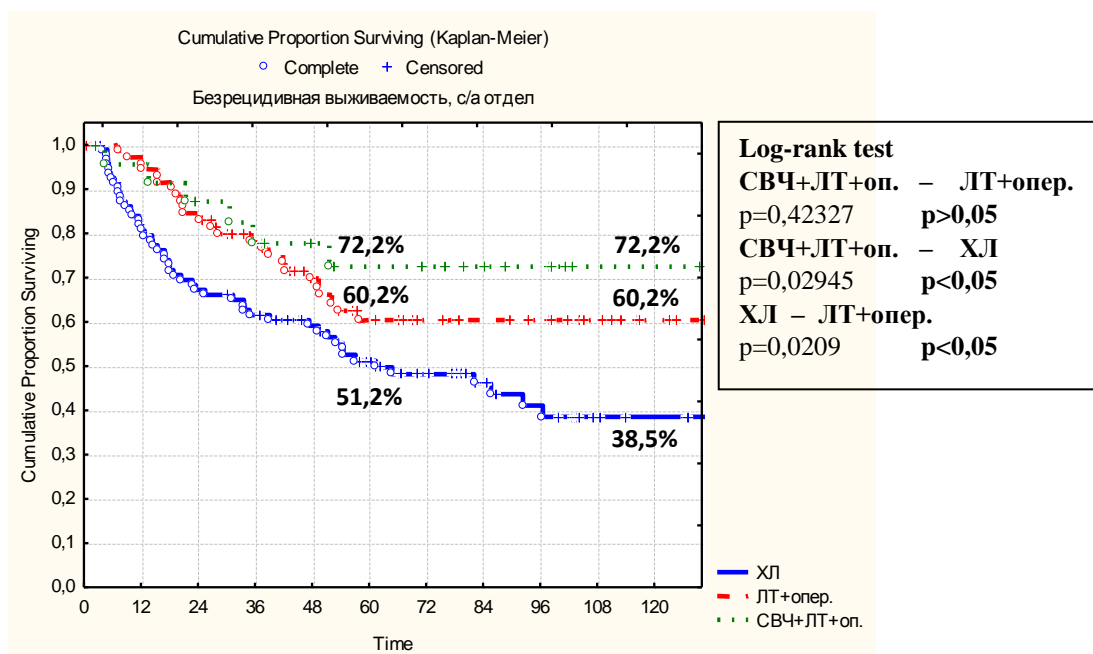
Как видно из представленных данных, при стадии T2-3N1-2M0 применение предоперационной термолучевой терапии приводило к достоверному ( $p=0,02338$ ) повышению показателя 5-летней БРВ до 47,6% по сравнению с 37,3% в хирургической группе. В то же время при использовании предоперационной лучевой терапии данный показатель составлял 43,5% и не имел достоверных отличий от показателя в хирургической группе ( $p=0,09248$ ).

Таким образом, при использовании предоперационной терморадитерапии достигается достоверное ( $p=0,0355$ ) уменьшение частоты рецидивов до 2,0% при стадии T2N0M0 по сравнению с 12,8% в хирургической группе, в то время как частота рецидивов при использовании предоперационной лучевой терапии составила 3,6% и не имела достоверных отличий от частоты рецидивов в хирургической группе. При стадии T3N0M0 показатели частоты возникновения рецидивов при использовании как предоперационной терморадитерапии, так и предоперационной лучевой терапии не имели достоверных отличий от показателей в хирургической группе. При стадии T2-3N1-2M0 использование предоперационной

терморрадиотерапии позволяет достоверно ( $p=0,0005$ ) снизить частоту возникновения рецидивов до 5,3% по сравнению с 25,6% при хирургическом лечении, в то время как предоперационная лучевая терапия позволяла достоверно по сравнению с хирургической группой снизить этот показатель только до 12,5% ( $p=0,0476$ ).

### 3.3.3.2. Эффективность лечения больных раком прямой кишки в зависимости от локализации опухоли

Произведено изучение эффективности предоперационной терморрадиотерапии в зависимости от локализации опухоли. Данные о показателях БРВ при раке прямой кишки с/а локализации при использовании предоперационной терморрадиотерапии и в контрольных группах представлены на диагр. 23.



**Диаграмма 23.** Динамика показателей БРВ больных раком прямой кишки с/а локализации при использовании предоперационной терморрадиотерапии и в контрольных группах

Как видно из представленных данных, при с/а локализации рака в условиях применения предоперационной терморрадиотерапии показатель 5-

летней БРВ составил 72,2% и достоверно ( $p=0,02945$ ) превышал аналогичный показатель в хирургической группе (51,2%). При этом показатель 5-летней БРВ в условиях применения предоперационной лучевой терапии был ниже и составлял 60,2%, однако имел достоверное отличие ( $p=0,0209$ ) от показателя хирургической группы. Достоверных различий между показателями 5-летней БРВ в группах с использованием предоперационной терморрадиотерапии и предоперационной лучевой терапии не получено ( $p=0,42327$ ).

В табл. 45 представлены сравнительные данные о показателях опухолевой прогрессии при с/а локализации в условиях использования предоперационной термолучевой терапии и в контрольных группах.

**Таблица 45**

Частота рецидивов и метастазов у больных раком прямой кишки с/а локализации рака в условиях применения предоперационной терморрадиотерапии и в контрольных группах

Вид лечения		Рецидивы		Метастазы	
		а.ч.	%	а.ч.	%
ХЛ	(n=95)	17	17,9%	16	16,8%
ЛТ+опер.	(n=72)	7	9,7%	14	19,4%
СВЧ+ЛТ+оп.	(n=24)	2	8,3%	1	<b>4,2%*</b>

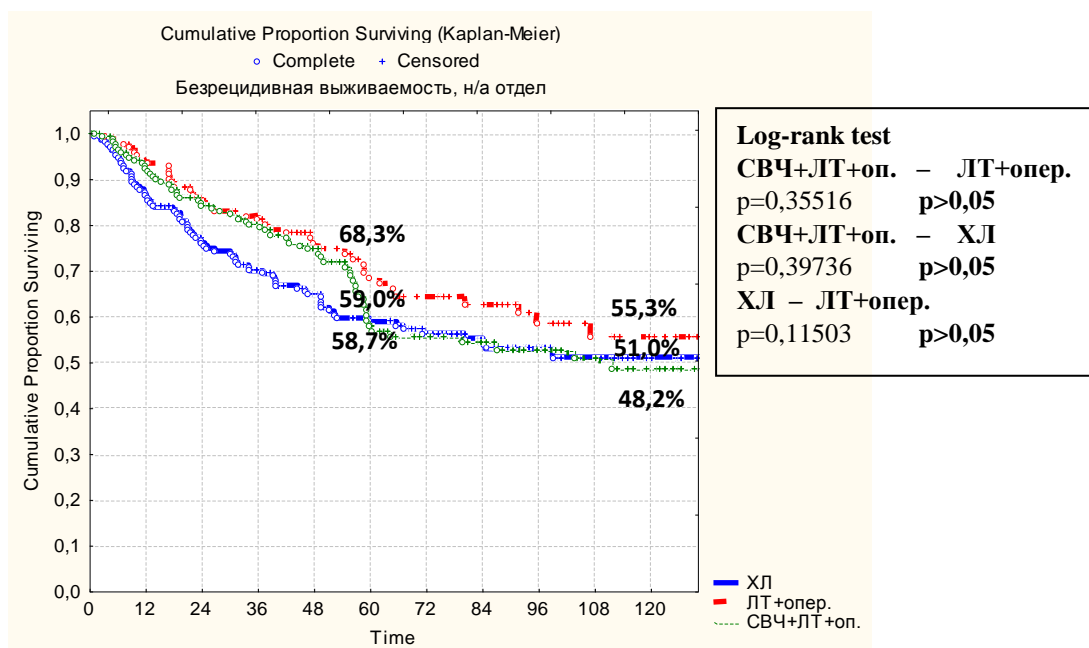
\*- $p<0,05$  – различие достоверно по отношению к группе предоперационной лучевой терапии

Из представленных данных видно, что при с/а локализации рака проведение предоперационной термолучевой терапии приводило к снижению частоты возникновения рецидивов до 8,3% по сравнению с 17,9% в условиях хирургического лечения, однако без достоверных различий ( $p=0,6008$ ). Частота рецидивов при использовании предоперационной лучевой терапии составляла при этом 9,7% и также не имела достоверных отличий от показателя в хирургической группе ( $p=0,2076$ ). Частота возникновения отдаленных метастазов при использовании предоперационной терморрадиотерапии была наименьшей (4,2%), достоверно ( $p=0,0464$ ) отличаясь от показателя частоты возникновения метастазов в группе использования предоперационной лучевой



терапии (19,4%), но не имея достоверных отличий от показателя в хирургической группе (16,8%).

Данные о показателях БРВ при раке прямой кишки н/а локализации в условиях применения предоперационной терморрадиотерапии и в контрольных группах представлены на диагр. 24.



**Диаграмма 24.** Динамика показателей БРВ больных раком прямой кишки н/а локализации в условиях применения предоперационной термолучевой терапии и в контрольных группах

Из представленных данных видно, что при н/а локализации проведение предоперационной термолучевой терапии не привело к достоверному повышению показателей БРВ по сравнению с показателями в хирургической группе ( $p=0,39736$ ). Также не отмечено достоверных различий между показателями БРВ при использовании предоперационной лучевой терапии и в хирургической группе больных ( $p=0,11503$ ).

В табл. 46 приведены данные о показателях опухолевой прогрессии в условиях применения предоперационной терморрадиотерапии и в контрольных группах при лечении рака прямой кишки н/а локализации.

Частота рецидивов и метастазов у больных раком прямой кишки н/а локализации рака в условиях использования предоперационной терморрадиотерапии и в контрольных группах

Вид лечения	Рецидивы		Метастазы	
	а.ч.	%	а.ч.	%
ХЛ (n=180)	27	15,0%	22	12,2%
ЛТ+опер. (n=121)	10	8,3%	19	15,7%
СВЧ+ЛТ+оп. (n=191)	9	<b>4,7%*</b>	32	16,8%

\*- $p < 0,05$  – различие достоверно по отношению к хирургической группе

Как видно из представленных данных, при н/а локализации рака частота возникновения рецидивов в условиях применения предоперационной термолучевой терапии была наименьшей, составляя 4,7%, достоверно ( $p=0,0008$ ) и отличаясь от частоты возникновения рецидивов в хирургической группе (15,0%), в то время как при использовании предоперационной лучевой терапии этот показатель составлял 8,3% и, хотя и был в 1,8 раза ниже показателя в хирургической группе, имел лишь тенденцию к достоверному отличию с последним ( $p=0,081$ ). Частота возникновения отдаленных метастазов при использовании предоперационной терморрадиотерапии составила 16,8% и не имела достоверных отличий от показателей, составляющих 12,2% в хирургической группе ( $p=0,2161$ ) и 15,7% в группе комбинированного лечения с использованием предоперационной лучевой терапии ( $p=0,8067$ ).

### 3.4 Лечебный патоморфоз и его влияние на отдаленные результаты лечения при использовании предоперационной лучевой и термолучевой терапии

Результаты морфологического изучения лечебного патоморфоза характеризуют степень лучевого повреждения опухоли при различных вариантах комбинированного лечения. С целью определения взаимосвязи между степенью выраженности лечебного патоморфоза и результатами

проведенного лечения проведено исследование показателей степени лечебного патоморфоза при использовании предоперационной лучевой и термолучевой терапии в программе комбинированного лечения.

Оценка лечебного патоморфоза выполнялась в соответствии с ранее разработанными критериями степени лучевого патоморфоза злокачественных новообразований (Г.А. Лавникова, 1976; J. Dworak, 1997) [39, 125]. В качестве основного критерия при морфологическом определении степени повреждения опухоли было предложено использовать общую структуру опухоли, а в качестве вспомогательных критериев – состояние клеток. На основе этих критериев было выделено четыре степени лечебного повреждения опухоли:

**I степень** повреждения – общая структура опухоли сохранена. Сохраняется тот же тип гистологического строения опухоли и взаимоотношение между паренхимой и стромой. Отмечается лишь незначительный полиморфизм и дистрофия части паренхиматозных элементов опухоли.

**II степень** повреждения – общая структура опухоли изменена. Примерно 1/3 часть опухоли в гистологических препаратах находится в состоянии некроза и дистрофии. Отмечается очаговое исчезновение паренхимы и разрастание стромы, частично отсутствует эпителиальная выстилка в атипичных железах, появляются т.н. «лечебные формы».

**III степень** повреждения – общая структура опухоли резко нарушена. Около 2/3 ткани опухоли находится в состоянии некроза и дистрофии. Паренхима опухоли – в виде разрозненных групп раковых клеток среди некроза и фиброзной ткани. Отмечается наличие участков выраженного слизееобразования, резкий полиморфизм и дистрофия паренхиматозных элементов с наличием «лечебных форм».

**IV степень** повреждения – полное исчезновение паренхиматозных клеточных элементов опухоли. Выраженный фиброз и склероз тканей на месте ранее определяемой опухоли, иногда с отложениями солей извести,

возможны остатки «озер» слизи без паренхиматозных элементов. Все выше перечисленные изменения соответствуют **полному** лечебному патоморфозу опухоли.

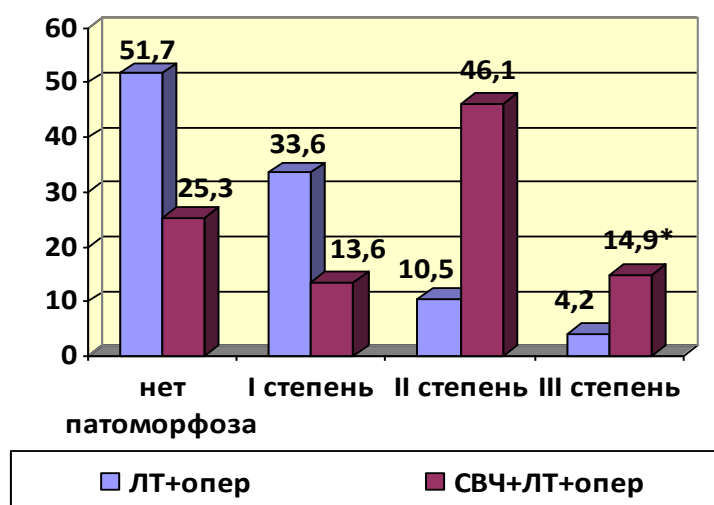
Лечебный патоморфоз был изучен у 297 пациентов: у 143 больных после предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр и у 154 больных после использования предоперационной лучевой терапией СОД 25 Гр в сочетании с локальной СВЧ-гипертермией.

Данные о зависимости частоты достижения лечебного патоморфоза той или иной степени в зависимости от вида лечения представлены в табл. 47 и на диагр. 25.

**Таблица 47**

Лечебный патоморфоз у больных раком прямой кишки при использовании предоперационной лучевой и термолучевой терапии

Вид лечения	Степень лечебного патоморфоза							
	нет патоморфоза		I степень		II степень		III степень	
	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%
ЛТ+опер. (n=143)	74	51,7%	48	33,6%	15	10,5%	6	4,2%
СВЧ+ЛТ+оп. (n=154)	39	25,3%	21	13,6%	71	46,1%	23	14,9%
p	0,00001		0,00001		0,00001		0,0018	

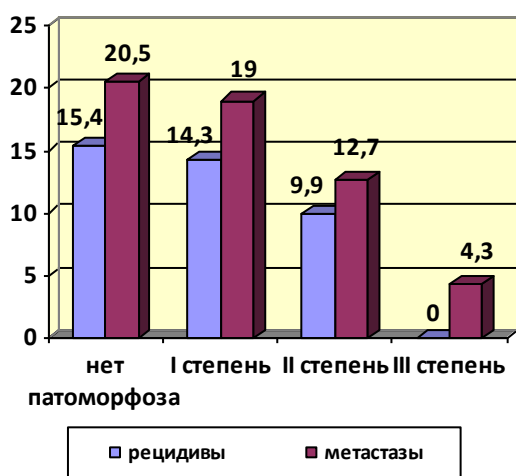


**Диаграмма 25.** Лечебный патоморфоз у больных раком прямой кишки при использовании предоперационной лучевой и термолучевой терапии

Как видно из представленных данных, отсутствие признаков лечебного патоморфоза при использовании одной лучевой терапии встречается почти в 2 раза чаще, чем при использовании локальной СВЧ-гипертермии (соответственно 51,7% и 25,3%). Наиболее значимый показатель лечебного патоморфоза III степени при использовании термолучевого компонента в программе комбинированного лечения выявляется в 3,5 раза чаще, чем при проведении предоперационной лучевой терапии в монорежиме (14,9% и 4,2% наблюдений соответственно), различие статистически достоверно ( $p < 0,0018$ ). Это свидетельствует о выраженном усилении канцерцидного действия лучевой терапии на опухоль при использовании радиомодифицирующего действия локальной СВЧ-гипертермии, что является одной из важнейших причин снижения частоты локорегионарных рецидивов рака. Так, среди пациентов, у которых диагностирован лечебный патоморфоз III степени, не было выявлено ни одного рецидива рака в течение пятилетнего срока наблюдения наряду со снижением до 4,3% частоты отдаленных метастазов (табл. 48).

**Таблица 48**

Частота возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов у больных раком прямой кишки при использовании термолучевой терапии в зависимости от степени лечебного патоморфоза



Степень лечебного патоморфоза	рецидивы		метастазы	
	а.ч.	%	а.ч.	%
нет патоморфоза (n=39)	6	15,4%	8	20,5%
I степень (n=21)	2	14,3%	4	19,0%
II степень (n=71)	7	9,9%	9	12,7%
III степень (n=23)	0	0%	1	4,3%

Полученные данные свидетельствуют о непосредственной взаимосвязи частоты возникновения как локорегионарных рецидивов, так и отдаленных метастазов рака со степенью повреждения опухоли в процессе предоперационной лучевой терапии: чем выше степень лечебного патоморфоза, тем лучше локальный и системный контроль заболевания. Отсюда становится понятной и перспектива дальнейшего улучшения отдаленных результатов комбинированного лечения – достижение максимального повреждения опухоли при сохранении репарации здоровых тканей.

Таким образом, в условиях хирургического лечения рака прямой кишки показатель 5-летней БРВ на всю группу больных составил 60,1%, а частота возникновения рецидивов и метастазов – соответственно 13,7% и 14,5%. При этом у пациентов с регионарными метастазами (T2-3N1-2M0) эти показатели достигали 23,3% и 25,9% соответственно. С онкологической точки зрения хирургический метод можно признать эффективным только у пациентов со стадией T2N0M0, у 14 из которых при в/а локализации рака рецидивов и метастазов не возникло, а из 9 больных с данной стадией и с/а локализацией рака при отсутствии рецидивов у 1 (11,1%) появились отдаленные метастазы. Однако уже при н/а локализации рака у пациентов со стадией T2N0M0 отмечено 14,9% рецидивов и 7,5% отдаленных метастазов.

Перспективы улучшения результатов хирургического лечения рака прямой кишки при выполнении радикальных оперативных вмешательств лежат на путях разработки и использования методик комбинированного лечения с включением лучевой терапии, применяемой как в предоперационном, так и в послеоперационном периоде. Сравнительное изучение отдаленных результатов хирургического и различных методик комбинированного лечения показало, что основные перспективы лежат на пути использования предоперационного крупнофракционного облучения и усиления его действия использованием радиомодифицирующих агентов, к числу которых относится и локальная СВЧ-гипертермия, позволяющих усилить степень лучевых повреждений опухолевых

клеток без повышения дозы облучения. Этим достигается значительная дооперационная девитализация опухолевых клеток, которая позволяет хирургу провести оперативное вмешательство в более абластичных условиях, уменьшить степень лимфогематогенной диссеминации опухолевых клеток в процессе мобилизации опухоли и, как следствие, добиться лучших отдаленных результатов, прежде всего, – в виде снижения частоты возникновения локорегионарных рецидивов.

Данное исследование показало, что проведение предоперационного крупнофракционного облучения способствовало достоверному ( $p=0,0377$ ) снижению частоты возникновения рецидивов до 8,5% по сравнению с 13,7% при хирургическом лечении. Это достигалось за счет уменьшения частоты рецидивов при опухолях со стадией T2N0M0 до 3,4% по сравнению с 10,9% в хирургической группе с тенденцией к достоверности ( $p=0,0973$ ) и увеличения показателя 5-летней БРВ с 71,9% в хирургической группе до 87,8% в группе комбинированного лечения ( $p=0,02176$ ), при наличии регионарных метастазов (стадия T2-3N1-2M0) – 11,0% по сравнению с 23,3% в хирургической группе ( $p=0,022$ ), а также при с/а локализации рака – до 9,7% по сравнению с 17,9% в хирургической группе ( $p=0,136$ ) с достижением достоверного увеличения показателя 5-летней БРВ 60,2% по сравнению с 51,2% в хирургической группе ( $p=0,0209$ ). Хотя при н/а локализации рака проведение предоперационной лучевой терапии и способствовало тенденции к уменьшению частоты возникновения рецидивов до 8,3% по сравнению с 15,0% в хирургической группе ( $p=0,081$ ), достоверного увеличения показателей БРВ по сравнению с хирургической группой достигнуто не было.

Усиление канцерицидного эффекта лучевого воздействия путем использования при дистальных локализациях рака в качестве радиомодулирующего агента локальной СВЧ-гипертермии позволило достоверно ( $p=0,0002$ ) снизить частоту возникновения рецидивов до 5,1% по сравнению с 16,0% в условиях хирургического лечения. Проведение

предоперационной терморрадиотерапии позволило достоверно ( $p=0,02945$ ) повысить показатель 5-летней БРВ до 72,2% по сравнению с 51,2% при хирургическом лечении рака прямой кишки с/а локализации, в то время как проведение предоперационной лучевой терапии достоверно ( $p=0,0209$ ) повышало данный показатель только до 60,2%. Это достигалось не только за счет уменьшения частоты рецидивов до 8,3% против 17,9% ( $p>0,05$ ) в условиях хирургического лечения и 9,7% при использовании предоперационной лучевой терапии, но и за счет достоверного ( $p=0,0464$ ) по сравнению с группой предоперационного облучения уменьшения частоты возникновения метастазов до 4,2% против 19,4% в группе комбинированного лечения и 16,8% в хирургической группе.

При н/а локализации использование предоперационной терморрадиотерапии, в отличие от предоперационной лучевой терапии, привело к достоверному ( $p=0,0008$ ) снижению частоты рецидивов до 4,7% по сравнению с 15,0% в хирургической группе. Однако показатели БРВ при этом не имели достоверных различий. При использовании предоперационной терморрадиотерапии у больных с дистальной локализацией рака при стадии T2N0M0 отмечено достоверное ( $p=0,0355$ ) снижение частоты возникновения рецидивов до 2,0% по сравнению с 12,8% в хирургической группе, что было также ниже 3,6% в группе предоперационной лучевой терапии, но не привело к достоверному увеличению показателей БРВ.

Однако при наличии регионарных метастазов (стадия T2-3N1-2M0) после применения предоперационной терморрадиотерапии отмечено уменьшение частоты возникновения рецидивов до 5,3% по сравнению с 25,6% в хирургической группе ( $p=0,0005$ ) и 12,5% в группе предоперационной лучевой терапии ( $p=0,1337$ ), приводя к достоверному ( $p=0,02338$ ) увеличению показателя 5-летней БРВ до 47,6% по сравнению с 37,3% в хирургической группе, в то время как при использовании предоперационной лучевой терапии



данный показатель составлял 43,5% и не имел достоверных отличий от показателя в хирургической группе ( $p=0,09248$ ).

Проведение дополнительно к предоперационной лучевой терапии курса послеоперационного облучения не привело к достоверному улучшению отдаленных результатов по сравнению с пациентами, которые послеоперационного облучения не получали. Тем не менее послеоперационная лучевая терапия в самостоятельном варианте при условии подведения СОД 55-60 Гр в плане снижения частоты возникновения рецидивов по эффективности приближается к предоперационному крупнофракционному облучению. Однако 38,2% пациентов, которым было начато проведение послеоперационного облучения после хирургического лечения, не смогли получить указанную дозу облучения, прервав лечение вследствие раннего наступления лучевых реакций, в связи с чем результаты их лечения не отличались от результатов обычного хирургического лечения. Кроме того, несмотря на наличие показаний, в ряде случаев послеоперационную лучевую терапию не удавалось начать в оптимальные сроки 4-5 недель после операции в случае наступления хирургических осложнений. Этими обстоятельствами определяется нишевое значение послеоперационного облучения. На наш взгляд, эта методика в самостоятельном варианте может быть применена для улучшения отдаленных результатов лечения при наличии регионарных метастазов только у пациентов с осложненным течением рака, когда на первое место по срокам выступает необходимость выполнения оперативного вмешательства.

Эффективность предоперационной лучевой и термолучевой терапии определяется степенью постлучевых изменений в опухоли (лечебным патоморфозом). Степенью лечебного патоморфоза в последующем определяются такие показатели опухолевой прогрессии, как частота возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов рака.

С учетом данных по анализу результатов предоперационной лучевой терапии и повышению её эффективности при использовании

радиомодификаторов (таких, как локальная СВЧ-гипертермия) представляется, что дальнейший поиск способов улучшения результатов лечения должен лежать в правильной дооперационной оценке степени местного распространения опухоли (дооперационном стадировании) и усилении предоперационного лучевого воздействия путем использования радиомодифицирующих агентов с целью повышения повреждающего действия на опухоль и, как следствие, улучшения отдаленных результатов лечения.

## Глава 4

### **РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПОЛИРАДИОМОДИФИКАЦИИ**

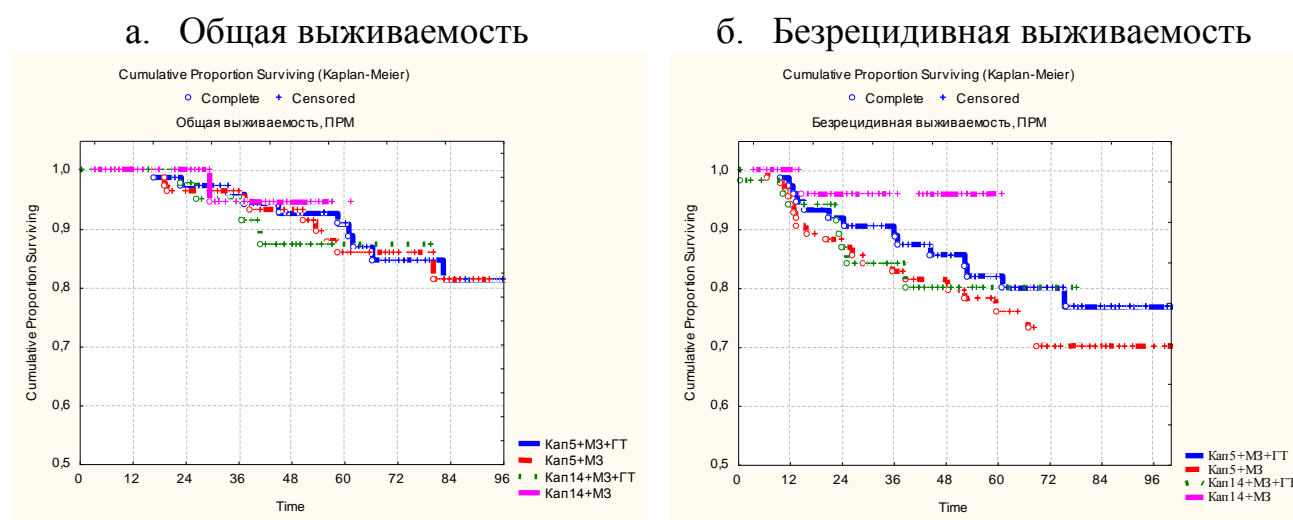
Стремление к повышению эффективности предоперационной лучевой терапии послужило причиной разработки и создания новых схем лечения с применением нескольких радиомодификаторов с различными механизмами действия – полирадиомодификацией (ПРМ). На первоначальном этапе схема ПРМ была применена с целью повышения абластичности выполняемых оперативных вмешательств в сочетании с крупнофракционной интенсивной ЛТ СОД 25 Гр. Однако в дальнейшем этот принцип был использован в лечении местнораспространенных форм рака прямой кишки на фоне пролонгированного курса ЛТ СОД 40 Гр, где показал свою эффективность. В связи с этим было решено использовать схему пролонгированной ЛТ в сочетании с ПРМ для лечения прогностически неблагоприятных форм резектабельного рака прямой кишки.

#### **4.1. Оценка эффективности комбинированного лечения больных раком прямой кишки с применением короткого интенсивного курса предоперационной лучевой терапии РОД 5 Гр СОД 25 Гр в сочетании с полирадиомодификацией**

При анализе результатов использования предоперационного и послеоперационного облучения в программе комбинированного лечения установлено, что наибольшая эффективность комбинированного лечения рака прямой кишки была достигнута при использовании предоперационной лучевой терапии, в особенности усиленной действием радиомодификатора – локальной СВЧ-гипертермии. Стремление к дальнейшему повышению эффективности лечения послужило причиной разработки схем предоперационной лучевой

терапии с использованием нескольких радиомодификаторов, обладающих различными механизмами действия, с целью усиления их суммарного радиомодифицирующего эффекта в результате аддитивности и потенцирования. С этой целью разработан ряд программ, включающих в себя как применение трех (локальная СВЧ-гипертермия, Метронидазол, Капецитабин), так и двух радиомодификаторов в зависимости от локализации опухоли или наличия технических возможностей использования каждого радиомодификатора в процессе лечения, а также с использованием как короткого (5-дневного), так и длинного (14-дневного) курса приема Капецитабина. При этом локальная СВЧ-гипертермия проводилась преимущественно при дистальных (с/а+н/а) локализациях опухолевого процесса, за исключением нескольких случаев, когда она не была проведена в связи с технической неисправностью аппаратуры.

На диагр. 26 представлены данные о динамике общей и безрецидивной выживаемости при использовании предоперационной крупнофракционной лучевой терапии РОД 5 Гр СОД 25 Гр с применением четырех методик полирадиомодификации.



**Диаграмма 26.** Динамика общей и безрецидивной выживаемости больных раком прямой кишки при использовании крупнофракционной предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр на фоне применения различных методик полирадиомодификации

Графики общей и безрецидивной выживаемости в целом имели одинаковую направленность и не имели достоверных отличий друг от друга, что позволяет рассматривать всех этих пациентов в виде единой группы – группы полирадиомодификации (ПРМ). Тем не менее в процессе изучения эффективности применения ПРМ последняя подразделялась на двухкомпонентную (Кап5+МЗ и Кап14+МЗ) и трехкомпонентную (Кап5+МЗ+ГТ и Кап14+МЗ+ГТ), а также на ПРМ с применением 5-дневного курса Капецитабина (Кап5+МЗ и Кап5+МЗ+ГТ) и 14-дневного курса Капецитабина (Кап14+МЗ и Кап14+МЗ+ГТ).

#### **4.1.1. Общая характеристика клинического материала**

В табл. 49 представлена общая характеристика группы больных, у которых применялась ПРМ в процессе предоперационной крупнофракционной лучевой терапии СОД 25 Гр с последующим выполнением радикального оперативного вмешательства, по основным прогностическим факторам: полу, морфологическому строению опухоли, уровню локализации опухоли в прямой кишке, размеру опухоли (протяженности поражения), стадии опухолевого процесса, а также видам оперативных вмешательств. Из представленной таблицы видно, что среди пациентов группы ПРМ мужчины встречались в 1,1 раза чаще, чем женщины ( $p=0,2363$ ).

Большинство опухолей (90,9%) имели строение умереннодифференцированной аденокарциномы. На втором месте по частоте встречаемости (6,2%) находилась высокодифференцированная аденокарцинома. Слизеобразующая аденокарцинома встречалась у 1,7% пациентов, а низкодифференцированная аденокарцинома – у 1,2%.

Таблица 49

Общая характеристика больных по основным прогностическим показателям

Характеристика	Полирадиомодификация	
	Число	%
Кол-во пациентов	241	100%
Пол:		
Муж	127	52,7%
Жен	114	47,3%
Морфологическое строение:		
Высокодифференцированная а/к	15	6,2%
Умереннодифференцированная а/к	219	90,9%
Низкодифференцированная а/к	3	1,2%
Слизеобразующая а/к	4	1,7%
Перстневидноклеточный рак	-	-
Расстояние от переходной складки:		
3–6 см	79	32,8%
6,1–10 см	104	43,1%
10,1–15 см	58	24,1%
Размер опухоли		
Медиана размера опухоли, см	4,8 (от 2,5 до 11,0 см)	
Стадия опухолевого процесса:		
T2N0M0	37	15,4%
T3N0M0	108	44,8%
T2-3N1-2M0	96	39,8%
Оперативные вмешательства:		
БПЭ	30	12,5%
ССО, в том числе:	211	87,5%
БАР	142	58,9%
ЧР	69	28,6%
Медиана наблюдения	48,5 мес.	

Чаще всего, у 43,1% больных, в данной группе встречались опухоли среднеампулярной локализации. Опухоли нижнеампулярной локализации в группе ПРМ встречались у 32,8%, т.е. почти у трети пациентов. Несколько реже встречались опухоли верхнеампулярной локализации – 24,1%, т.е. почти у

четверти всех пациентов. Медиана размера опухоли среди пациентов, получавших хирургическое лечение, составила 4,8 см.

Пациенты с I стадией опухолевого процесса (T2N0M0) составили 15,4% больных, со II стадией (T3N0M0) – 44,8%, а с III стадией (T2-3N1-2M0) – 39,8% больных. Таким образом, пациенты без регионарных метастазов составили 60,2%, а с поражением регионарных лимфатических узлов – 39,8%.

Медиана наблюдения составила 48,5 мес.

#### 4.1.2. Непосредственные результаты

К непосредственным результатам использования неoadьювантной терапии относятся как показатели частоты послеоперационных осложнений и летальности, так и показатели достижения глубины лечебного патоморфоза в опухоли, а также показатели редукции первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов и – как следствие – редукцию стадии заболевания к моменту выполнения оперативного вмешательства (downstaging).

##### 4.1.2.1. Послеоперационные осложнения

Послеоперационная летальность в группе ПРМ составила 0,4%. Различные виды осложнений в группе ПРМ в послеоперационном периоде диагностированы у 14,5% (табл. 50).

**Таблица 50**

Частота послеоперационных осложнений у больных раком прямой кишки, получавших лечение с использованием полирадиомодификации

Вид лечения	Частота послеоперационных осложнений					
	На всю группу		Сфинктеросохраняющие операции		Брюшно-промежностная экстирпация	
ПРМ (n=241)	35	14,5%	211 – 28	13,3%	30 – 7	23,3%

При этом частота послеоперационных осложнений после выполнения сфинктеросохраняющих операций составляла 13,3% и была в 1,75 раз ниже аналогичного показателя после выполнения брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки (23,3%), без достоверных различий ( $p=0,1201$ ).

Наиболее серьезными послеоперационными осложнениями после выполнения сфинктеросохраняющих операций являлись несостоятельность швов анастомоза после выполнения чрезбрюшной резекции прямой кишки и некроз низведенной кишки после выполнения брюшно-анальной резекции. В табл. 51 представлены данные о частоте возникновения данных осложнений после выполнения данных объемов оперативных вмешательств в условиях ПРМ.

**Таблица 51**

Частота осложнений со стороны анастомозов у больных раком прямой кишки после выполнения сфинктеросохраняющих операций в условиях полирадиомодификации

Вид лечения	Частота послеоперационных осложнений					
	Кол-во ЧР	Несостоятельность швов анастомозов при ЧР		Кол-во БАР	Некрозы «низведенной» кишки после БАР	
		а.ч.	%		а.ч.	%
ПРМ (n=241)	69	4	6,0%	142	11	7,8%

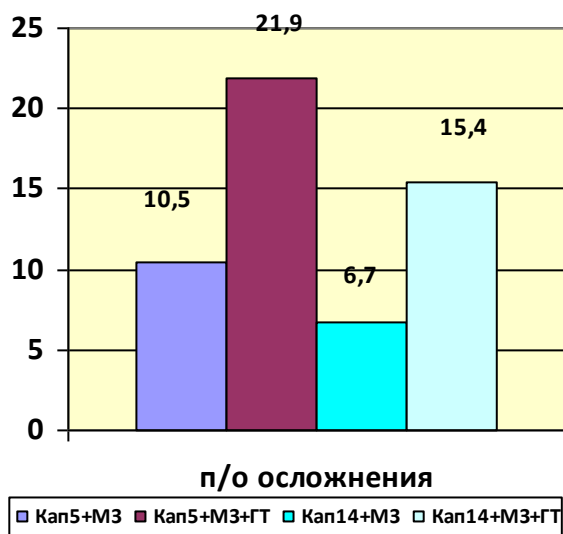
Как видно из представленных данных, частота несостоятельности швов анастомоза после ЧР составила 6,0%, а частота возникновения некроза низведенной кишки после выполнения БАР – 7,8%.

Частота послеоперационных осложнений в зависимости от варианта полирадиомодификации представлена в табл. 52.



**Таблица 52**

Частота послеоперационных осложнений у больных раком прямой кишки в зависимости от варианта полирадиомодификации



Вариант полирадиомодификации	Кол-во операций	Послеоперационные осложнения
Kap5+M3	86	9 10,5%
Kap5+M3+ГТ	73	16 21,9%
Kap14+M3	30	2 6,7%*
Kap14+M3+ГТ	52	8 15,4%

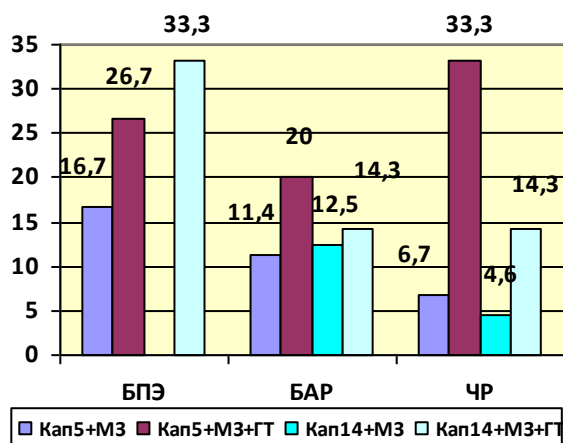
\*-p<0,05 различие достоверно по сравнению с Kap5+M3+ГТ (p=0,05).

Как видно из представленных данных, варианты ПРМ, где присутствует локальная СВЧ-гипертермия, как при 5-дневном, так и при 14-дневном курсе приема Капецитабина, приводят к большей частоте послеоперационных осложнений по сравнению с вариантами ПРМ без гипертермии.

Также произведена оценка зависимости частоты послеоперационных осложнений при различных вариантах полирадиомодификации с учетом характера выполненных операций (табл. 53).

**Таблица 53**

Частота послеоперационных осложнений у больных раком прямой кишки при различных вариантах полирадиомодификации в зависимости от объема операции



Методика ПРМ	Осложнения после операций			Всего
	БПЭ	БАР	ЧР	
Kap5+M3 (n=86)	12-2 16,7%	44-5 11,4%	30-2 6,7%	9
Kap5+M3+ГТ (n=73)	15-4 26,7%	55-11 20,0%	3-1 33,3%	16
Kap14+M3 (n=30)	-	8-1 12,5%	22-1 4,6%	2
Kap14+M3+ГТ (n=52)	3-1 33,3%	35-5 14,3%	14-2 14,3%	8
<b>Всего</b>	<b>30-7 23,3%</b>	<b>142-22 15,5%</b>	<b>69-6 8,7%</b>	<b>241-35 14,5%</b>

Как видно из представленных данных, наибольшее количество послеоперационных осложнений в условиях ПРМ отмечено после выполнения БПЭ, однако различия статистически не достоверны ( $p > 0,05$ ). При выполнении БАР и ЧР наибольшее количество послеоперационных осложнений отмечено в группе Кап5+МЗ+ГТ.

#### 4.1.2.2. Показатели лечебного патоморфоза

Лечебный патоморфоз является одним из наиболее важных показателей в оценке непосредственной эффективности предоперационного химиолучевого лечения злокачественных опухолей. Стремление к достижению максимального патоморфологического ответа и регрессии опухоли обусловлено влиянием этих показателей на результаты лечения. Проведенные исследования свидетельствуют о прямой зависимости выраженности патоморфологического ответа опухоли и степени ее регрессии с отдаленными результатами лечения рака прямой кишки [40, 197, 237].

В нашем исследовании оценка лечебного повреждения опухоли проведена в соответствии с критериями лучевого патоморфоза злокачественных новообразований, предложенными Г.А. Лавниковой (1976) и J. Dworak (1997) [39, 125]:

**I степень** – сохраняется тот же тип гистологического строения опухоли и взаимоотношение между паренхимой и стромой, отмечается незначительный полиморфизм паренхиматозных элементов опухоли;

**II степень** – примерно 1/3 часть клеток опухоли находится в состоянии некроза и дистрофии, отмечается очаговое исчезновение паренхимы и разрастание стромы, частично отсутствует эпителиальная выстилка в атипичных железах;

**III степень** – 2/3 части клеток опухоли находятся в состоянии некроза и дистрофии, паренхима опухоли в виде единичных островков среди некроза и фиброза ткани, резкая анаплазия и полиморфизм раковых клеток;

**IV степень** – характерно замещение некротизированной опухолевой ткани соединительной тканью, импрегнация ее солями извести, кистообразование. В окружающих тканях выявляются атрофические, дистрофические и склеротические изменения.

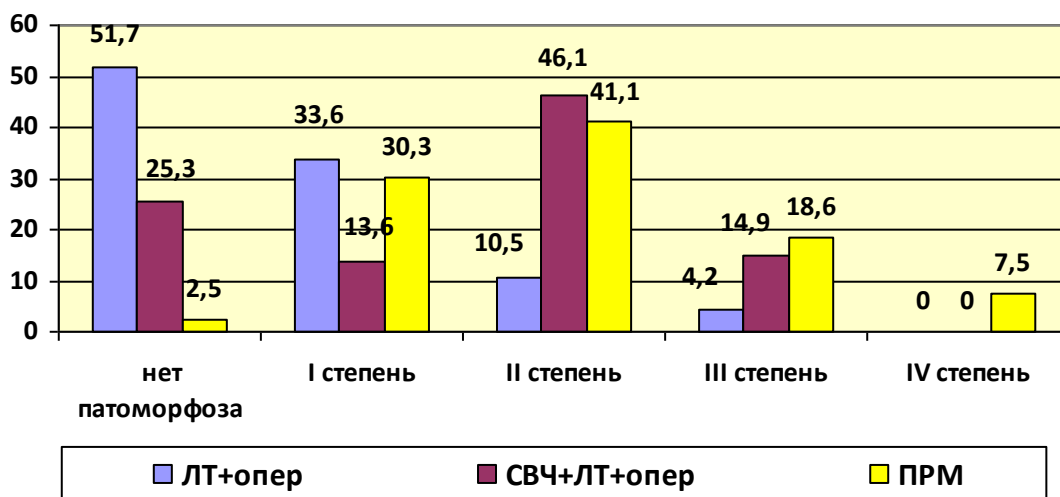
Лечебный патоморфоз изучен у 538 больных, 241 из которых получили комбинированное лечение с применением программы полирадиомодификации с системной цитотоксической терапией, 154 – комбинированное лечение с использованием предоперационной терморрадиотерапии и 143 пациента – с использованием одной неoadьювантной лучевой терапии. В расчет принимались лишь изменения в опухоли, соответствующие III и IV степеням лечебного повреждения.

Анализ показателей глубины лечебного патоморфоза опухоли в зависимости от методов лечения представлены в табл. 54 и на диагр. 27.

**Таблица 54**

Лечебный патоморфоз у больных раком прямой кишки при использовании предоперационной лучевой, термолучевой терапии и ПРМ

Вид лечения	Степень лечебного патоморфоза									
	нет патоморфоза		I степень		II степень		III степень		IV степень	
	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%
ЛТ+опер. (n=143)	74	51,7%	48	33,6%	15	10,5%	6	4,2%	-	-
СВЧ+ЛТ+оп. (n=154)	39	25,3%	21	13,6%	71	46,1%	23	14,9%	-	-
ПРМ (n=241)	6	2,5%	73	30,3%	99	41,1%	45	18,6%	18	7,5%



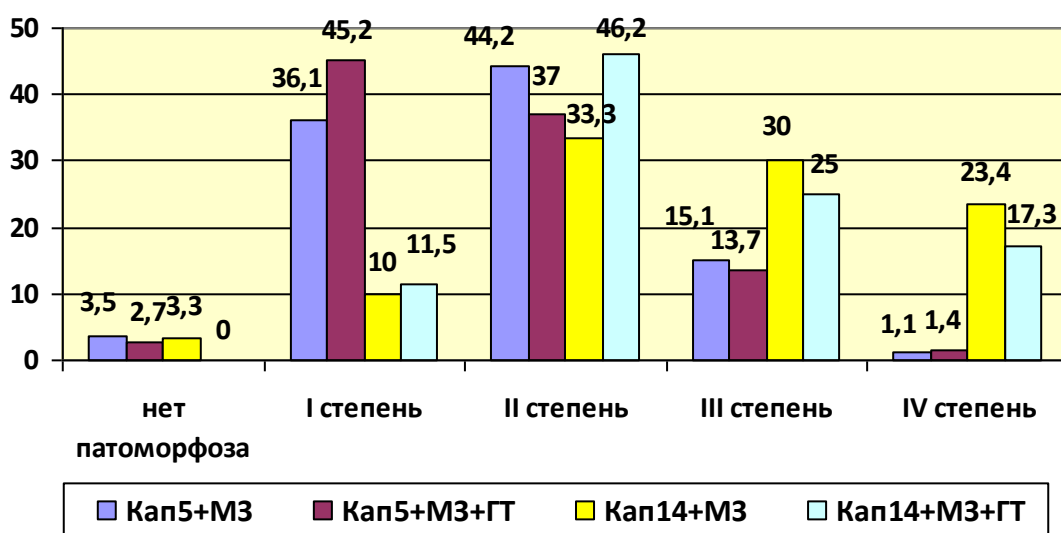
**Диаграмма 27.** Лечебный патоморфоз у больных раком прямой кишки при использовании предоперационной лучевой, термолучевой терапии и ПРМ

Как видно из представленных данных, среди больных, получивших лечение с применением полирадиомодификации, пациенты с III степенью лечебного патоморфоза составили 45 из 241 (18,6%), что было больше, чем при использовании терморрадиотерапии – 23 из 154 (14,9%) и предоперационной лучевой терапии – 6 из 143 (4,2%). Полный патоморфологический ответ опухоли (IV степень лечебного патоморфоза) выявлен только у пациентов, получивших лечение с применением программы ПРМ (полирадиомодификации с системной цитотоксической терапией) – у 18 больных из 241 (7,5%). Таким образом, III-IV степень лечебного патоморфоза при использовании полирадиомодификации достигнута у 26,1% пациентов, т.е. у каждого 4-го пациента, что свидетельствует о высокой эффективности данной программы.

Зависимость глубины лечебного патоморфоза от примененной программы ПРМ на фоне короткого курса ЛТ СОД 25 Гр представлена в табл. 55 и на диагр. 28.

Зависимость глубины лечебного патоморфоза у больных раком прямой кишки от примененной программы ПРМ на фоне короткого курса ЛТ СОД 25 Гр

Вид лечения	Степень лечебного патоморфоза									
	нет патоморфоза		I степень		II степень		III степень		IV степень	
	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%
Кап5+МЗ (n=86)	3	3,5%	31	36,1%	38	44,2%	13	15,1%	1	1,1%
Кап5+МЗ+ГТ (n=73)	2	2,7%	33	45,2%	27	37,0%	10	13,7%	1	1,4%
Кап14+МЗ (n=30)	1	3,3%	3	10,0%	10	33,3%	9	30,0%	7	23,4%
Кап14+МЗ+ГТ (n=52)	0	0%	6	11,5%	24	46,2%	13	25,0%	9	17,3%



**Диаграмма 28.** Зависимость глубины лечебного патоморфоза у больных раком прямой кишки от примененной программы ПРМ на фоне короткого курса ЛТ СОД 25 Гр

Как видно из представленных данных, лечебный патоморфоз III степени был достигнут при использовании схем ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина у 22 (26,8%) из 82 пациентов, что было достоверно ( $p=0,0196$ )

чаще, чем при 5-дневном использовании Капецитабина – у 23 (14,5%) из 159 пациентов. Аналогично лечебный патоморфоз IV степени при использовании схем ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина был достигнут у 16 (19,5%) из 82 пациентов, что было достоверно ( $p=0,00001$ ) чаще, чем при использовании схем с 5-дневным приемом Капецитабина – у 2 (1,3%) из 159.

Таким образом, определяющим в достижении выраженного лечебного патоморфоза (III-IV степени) являлось применение в программе ПРМ 14-дневного приема Капецитабина в лечебных дозах (2000 мг/м<sup>2</sup> в сутки).

#### **4.1.2.3 Изменение индексов T, N и стадии заболевания**

Прогноз отдаленных результатов для больных раком прямой кишки после предоперационной химиолучевой терапии со снижением стадии коррелирует со степенью патоморфологического ответа и уменьшением показателей T и N. Экспериментально показано, что прогноз заболевания у пациентов со снижением стадии до урT1N0M0 такой же, как у пациентов с первичной стадией pT1N0M0 [307]. Таким образом, регрессия опухоли и полная ремиссия являются важными прогностическими показателями, коррелирующими с показателями общей выживаемости [228, 294].

Для оценки возможности различных вариантов предоперационного химиолучевого лечения в достижении выраженного патоморфоза и полной ремиссии предпринято изучение динамики снижения показателя глубины инвазии опухоли (индекс T), снижения показателя метастатического поражения локорегионарных лимфатических узлов (индекс N) и общего снижения стадии заболевания. Принимая во внимание то, что чувствительность и специфичность МРТ (включая методику диффузионно-взвешенного изображения) недостаточна для достоверного установления степени поражения регионарных лимфоузлов и разграничения стадий cN1 и cN2, в нашем исследовании индекс N классифицировался качественным образом и соответствовал наличию

метастазов в лимфатических узлах параректальной жировой клетчатки (N+) или их отсутствию (N0) [106].

Данные о частоте регрессии индекса Т после применения короткого курса неоадьювантной лучевой терапии СОД 25 Гр с использованием ПРМ в зависимости от схемы лечения представлены в табл. 56.

**Таблица 56**

Частота регрессии индекса Т у больных раком прямой кишки после неоадьювантной терапии с использованием ПРМ в зависимости от схемы лечения

Схема ПРМ	Снижение Т
Кап5+МЗ (n=86)	8 9,3%
Кап5+МЗ+ГТ (n=73)	7 9,6%
Кап14+МЗ (n=30)	13 43,3%
Кап14+МЗ+ГТ (n=52)	21 40,4%

Как видно из представленных данных, частота снижения индекса Т при использовании ПРМ с применением 5-дневного приема Капецитабина составила 9,3% и практически не отличалась ( $p=0,9509$ ) от 9,6% при использовании 5-дневного приема Капецитабина в сочетании с локальной СВЧ-гипертермией. Частота снижения индекса Т при использовании ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина составила 43,3% и также практически не отличалась ( $p=0,794$ ) от 40,4% при использовании 14-дневного приема Капецитабина в сочетании с локальной СВЧ-гипертермией. В то же время показатели частоты редукции индекса Т при использовании в программе ПРМ 14-дневного приема Капецитабина более чем в 4 раза достоверно превышали аналогичные показатели при использовании 5-дневного приема Капецитабина при использовании локальной СВЧ-гипертермией ( $p=0,00001$ ), так и без ее применения ( $p=0,00001$ ). Таким образом, наиболее значимым фактором в

повышении частоты редукции стадии заболевания по индексу Т являлись доза и длительность приема Капецитабина в программе полирадиомодификации.

Данные о влиянии достигаемой степени лечебного патоморфоза в опухоли на частоту редукции стадии по индексу Т представлены в табл. 57.

**Таблица 57**

Частота регрессии индекса Т у больных раком прямой кишки после неoadьювантной терапии с использованием ПРМ в зависимости от степени лечебного патоморфоза

Степень лечебного патоморфоза		Снижение Т	
Нет патоморфоза	(n=6)	0	0%
1 степень	(n=73)	7	9,6%
2 степень	(n=99)	17	17,2%
3 степень	(n=45)	7	15,6%
4 степень	(n=18)	18	100%

Как видно из представленных данных, при отсутствии лечебного патоморфоза регрессии индекса Т не отмечалось ни у одного из 6 пациентов, в то время как у всех 18 пациентов с наличием лечебного патоморфоза IV степени отмечалась регрессия индекса Т. Показатели частоты снижения индекса Т при I, II и III степени лечебного патоморфоза составили соответственно 9,6%, 17,2% и 15,6% и не имели достоверных отличий между собой ( $p > 0,15$ ). В то же время частота регрессии индекса Т при достижении лечебного патоморфоза IV степени достоверно отличалась от частоты регрессии индекса Т при достижении лечебного патоморфоза I степени ( $p = 0,00001$ ), II степени ( $p = 0,00001$ ) и III степени ( $p = 0,00001$ ).

Помимо регрессии индекса Т, в результате применения программы ПРМ на фоне короткого курса ЛТ СОД 25 Гр происходила также редукция стадии



заболевания по индексу N. Данные о частоте регрессии индекса N у больных с III стадией опухолевого процесса (T2-3N+M0) после применения короткого курса неoadьювантной лучевой терапии СОД 25 Гр с использованием ПРМ в зависимости от схемы лечения представлены в табл. 58.

**Таблица 58**

Частота регрессии индекса N у больных раком прямой кишки III стадии (T2-3N+M0) после неoadьювантной терапии с использованием ПРМ в зависимости от схемы лечения

Схема ПРМ	Снижение N
Кап5+МЗ (n=28)	0 0%
Кап5+МЗ+ГТ (n=23)	0 0%
Кап14+МЗ (n=17)	11 64,7%
Кап14+МЗ+ГТ (n=28)	12 42,9%

Из представленных данных видно, что при использовании схем ПРМ с 5-дневным приемом Капецитабина (как с локальной СВЧ-гипертермией, так и без нее) ни у одного из 51 больного регрессии индекса N не наступило, в то время как при использовании 14-дневного приема Капецитабина регрессия индекса N наступила у 23 (51,1%) из 45 пациентов, различие достоверно ( $p=0,00001$ ). В то же время различие между частотой регрессии индекса N при использовании 14-дневного приема Капецитабина без применения локальной СВЧ-гипертермии (64,7%) и в сочетании с локальной СВЧ-гипертермией (42,9%) не было статистически достоверным ( $p=0,1326$ ).

Данные о влиянии достигаемой степени лечебного патоморфоза в опухоли на частоту редукции стадии по индексу N представлены в табл. 59.

Таблица 59

Частота регрессии индекса N у больных раком прямой кишки III стадии (T2-3N+M0) после неoadьювантной терапии с использованием ПРМ в зависимости от степени лечебного патоморфоза

Степень лечебного патоморфоза		Снижение N	
Нет патоморфоза	(n=2)	0	0%
1 степень	(n=26)	1	3,9%
2 степень	(n=35)	4	11,4%
3 степень	(n=24)	9	37,5%
4 степень	(n=9)	9	100%

Из представленных данных видно, что частота регрессии индекса N напрямую зависит от степени лечебного патоморфоза. При этом если показатели частота регрессии индекса N при I и II степени лечебного патоморфоза не имели достоверных различий между собой ( $p=0,2834$ ), то при достижении III и IV степеней лечебного патоморфоза данные показатели достоверно отличались от таковых при достижении всех других степеней лечебного патоморфоза ( $p<0,02$ ).

Достижение в результате использования программы ПРМ регрессии индекса T и индекса N по классификации TNM неизбежно сказывалось на регрессии общей стадии заболевания, что неизбежно сказывалось на отдаленных результатах лечения. Данные о частоте и характере снижения стадии опухолевого процесса по классификации TNM в зависимости от применяемой методики полирадиомодификации представлены в табл. 60.

Таблица 60

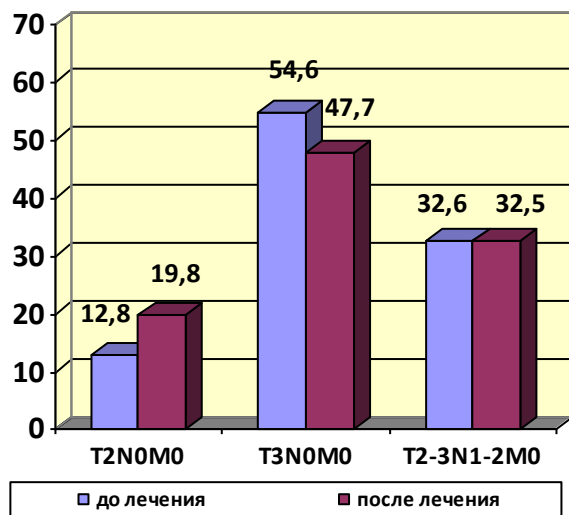
Частота регрессии стадии опухолевого процесса (по TNM) у больных раком прямой кишки после неоадьювантной терапии с использованием ПРМ в зависимости от схемы лечения

Схема ПРМ		Стадия							
		0 стадия (T0N0M0)		I стадия (T2N0M0)		II стадия (T3N0M0)		III стадия (T2-3N1-2M0)	
		до	после	до	после	до	после	до	после
Кап5+МЗ (n=86)	абс. число	-	-	11	17	47	41	28	28
	%	-	-	12,8%	19,8%	54,7%	47,7%	32,6%	32,5%
Кап5+МЗ+ГТ (n=73)	абс. число	-	-	20	26	30	24	23	23
	%	-	-	27,4%	35,6%	41,1%	32,9%	31,5%	31,5%
Кап14+МЗ (n=30)	абс. число	-	5	0	6	13	13	17	6
	%	-	16,7%	0%	20,0%	43,3%	43,3%	56,7%	20,0%
Кап14+МЗ+ГТ (n=52)	абс. число	-	9	6	12	18	15	28	16
	%	-	17,3%	11,5%	23,1%	34,6%	28,8%	53,8%	30,8%
Всего (n=241):	абс. число	-	14	37	61	108	93	96	73
	%	-	5,8%	15,4%	25,3%	44,8%	38,6%	39,8%	30,3%

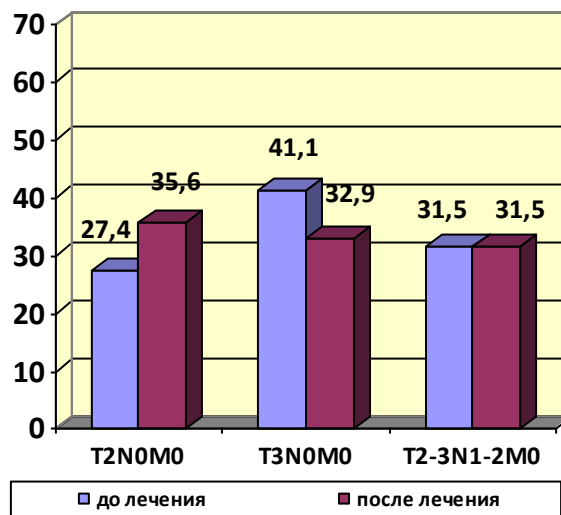
Из представленных данных видно, что в результате проведенного неоадьювантного лечения с применением ПРМ на фоне 5-дневного приема Капецитабина без локальной СВЧ-гипертермии отмечено увеличение количества больных со стадией опухолевого процесса T2N0M0 с 12,8% до 19,8% ( $p=0,2153$ ) и уменьшение количества пациентов со стадией T3N0M0 с 54,7% до 47,7% ( $p=0,3601$ ), в то время как количество пациентов со стадией рака T2-3N1-2M0 до и после лечения оставалось практически неизменным – 32,6% и 32,5%. В то же время при использовании 5-дневного приема Капецитабина на фоне локальной СВЧ-гипертермии отмечено увеличение количества пациентов со стадией T2N0M0 с 27,4% до 35,6% ( $p=0,2851$ ) и уменьшение количества пациентов со стадией T3N0M0 с 41,1% до 32,9% ( $p=0,3037$ ), в то время как количество пациентов со стадией T2-3N1-2M0 после лечения также оставалось неизменным – 31,5%. Таким образом, при использовании схем ПРМ с 5-дневным приемом Капецитабина отмечалась

миграция стадии T3N0M0 в стадию T2N0M0, в то время как количество пациентов со стадией T2-3N1-2M0 не изменялось (диагр. 29).

а. Кап5+МЗ



б. Кап5+МЗ+ГТ

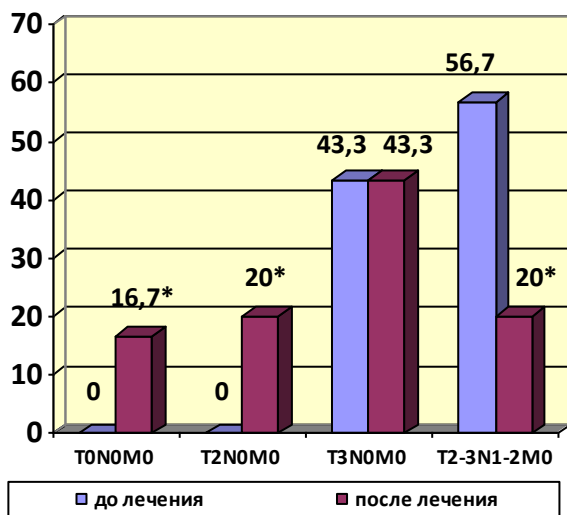


**Диаграмма 29.** Частотные характеристики стадии опухолевого процесса (TNM) у больных раком прямой кишки до и после лечения с применением ПРМ на фоне 5-дневного приема Капецитабина без гипертермии (а) и в сочетании с локальной СВЧ-гипертермией (б)

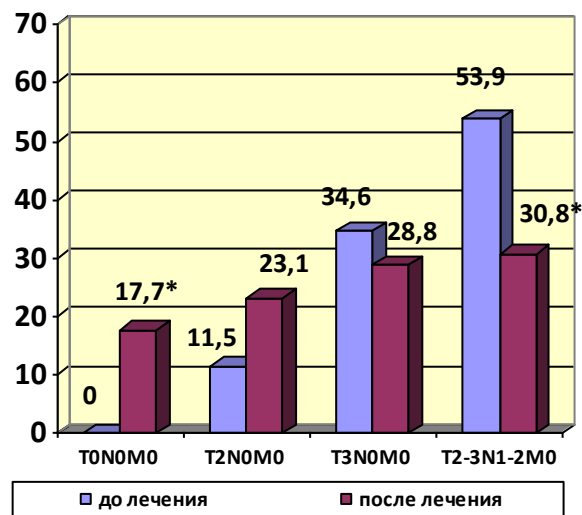
Вместе с тем при использовании схем ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина после проведенного лечения отмечено достоверное уменьшение количества больных со стадией T2-3N1-2M0 с 56,7% до 20,0% ( $p=0,0079$ ) без СВЧ-гипертермии и с 53,8% до 30,8% ( $p=0,029$ ) при сочетании с локальной СВЧ-гипертермией. Количество пациентов со стадией T3N0M0 при использовании ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина при отсутствии в программе лечения локальной СВЧ-гипертермии оставалось неизменным и составляло 43,3%, а при использовании гипертермии уменьшилось с 34,6% до 28,8%, без достоверных различий ( $p=0,5274$ ). Одновременно при использовании ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина отмечено достоверное увеличение пациентов с прогностически благоприятной стадией T2N0M0 с 0% до 20,0% ( $p=0,0314$ ) при лечении без СВЧ-гипертермии и с 11,5% до 23,1% ( $p=0,1199$ )

при лечении с гипертермией. Также отмечено появление полного патоморфологического ответа (стадия T0N0M0) соответственно у 16,7% ( $p=0,0261$ ) и 17,3% ( $p=0,0017$ ) пациентов (диагр. 30).

а. Кап14+МЗ



б. Кап14+МЗ+ГТ



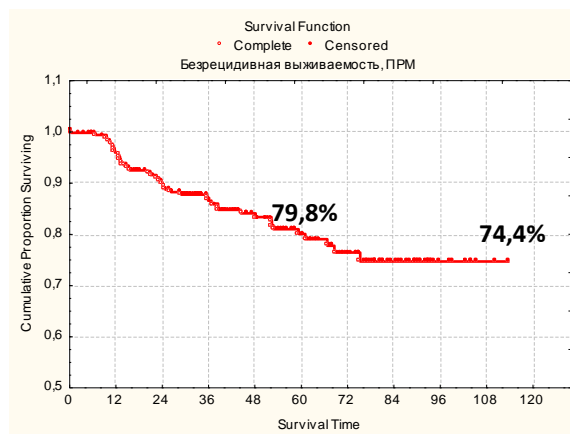
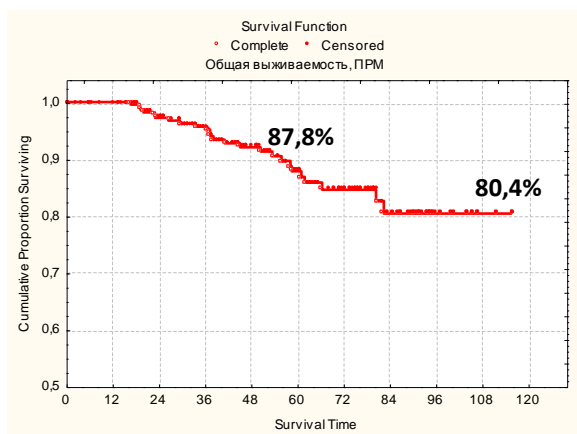
\* -  $p < 0,05$  – различие до и после лечения статистически достоверно

**Диаграмма 30.** Частотные характеристики стадии опухолевого процесса (TNM) у больных раком прямой кишки до и после лечения с применением ПРМ на фоне 14-дневного приема Капецитабина без гипертермии (а) и в сочетании с локальной СВЧ-гипертермией (б)

#### 4.1.3. Отдаленные результаты применения программы полирадиомодификации

При анализе отдаленных результатов лечения представляет интерес изучения показателей общей и безрецидивной выживаемости, а также показателей частоты возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов с изучением их зависимости от стадии, локализации опухолевого процесса, вида оперативного вмешательства, а также от количества компонентов в программе ПРМ и длительности приема Капецитабина.

Данные об общей и безрецидивной выживаемости у пациентов группы ПРМ представлены на диагр. 31.



**Диаграмма 31.** Показатели общей и безрецидивной выживаемости больных раком прямой кишки, получивших лечение в условиях ПРМ

Как видно из представленных данных, общая 5-летняя выживаемость в группе ПРМ составила 87,8%, а безрецидивная 5-летняя выживаемость – 79,8%. При этом возникновение локорегионарных рецидивов отмечено у 1 (0,4%), а отдаленных метастазов – у 39 (16,2%) из 241 пациентов.

#### **4.1.3.1. Эффективность лечения рака прямой кишки в зависимости от количества компонентов полирадиомодификации**

Количество компонентов в схемах ПРМ определялось главным образом уровнем локализации опухоли в прямой кишке, поскольку при в/а локализации возможности проведения локальной внутрисполостной СВЧ-гипертермии весьма ограничены. Ограничения на возможность ее проведения накладывает также значительная протяженность опухоли с явлениями стеноза, а также случаи технической неисправности аппаратуры.

Данные о распределении пациентов, получавших 2-компонентную и 3-компонентную полирадиомодификации, представлены в табл. 61.

**Таблица 61**

Распределение больных раком прямой кишки, получавших 2- и 3-компонентную программу полирадиомодификации в схемах неоадьювантной химиолучевой терапии

Варианты ПРМ	Схема лечения	Кол-во больных	
		А.ч.	%
2-компонентная ПРМ	Кап14+МЗ	30	12,4%
	Кап5+МЗ	86	35,7%
3-компонентная ПРМ	Кап14+МЗ+ГТ	52	21,6%
	Кап5+МЗ+ГТ	73	30,3%
Всего:		241	100%

Как видно из представленной таблицы, 2-компонентная ПРМ проведена у 48,1% пациентов, а 3-компонентная – у 51,9%, без достоверных различий ( $p=0,4123$ ).

Общая характеристика больных, получивших 2- и 3-компонентную программу полирадиомодификации по основным показателям опухолевого процесса, представлена в табл. 62. Из представленной таблицы видно, что в группе пациентов, которым была применена 2-компонентная программа ПРМ, опухоль локализовалась в в/а отделе у 40,5%, что достоверно ( $p=0,00001$ ) превышало количество пациентов с в/а локализацией при использовании 3-компонентной программы (8,8%). В то же время 3-компонентная программа ПРМ достоверно чаще ( $p=0,00001$ ) применялась при раке н/а локализации (52,0%) по сравнению с 2-компонентной программой (12,1%). Среди больных, у которых применялась 2-компонентная ПРМ, количество пациентов со стадией T2N0M0 было достоверно ( $p=0,0149$ ) в 2,2 раза меньше, чем при использовании 3-компонентной программы ПРМ. В распределении по остальным стадиям опухолевого процесса достоверных различий между 2-компонентной и 3-компонентной программами ПРМ не отмечалось.

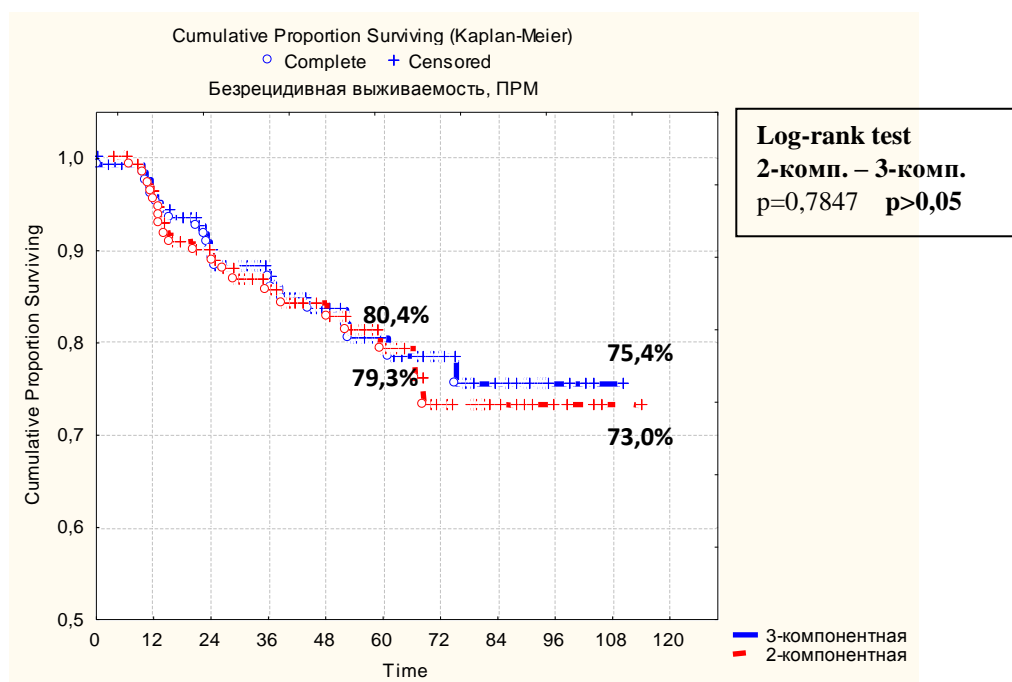
Таблица 62

Характеристика больных раком прямой кишки, получивших двух- и трехкомпонентную программу полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения

Характеристика	2-компонентная ПРМ		3-компонентная ПРМ	
	Число	%	Число	%
Кол-во пациентов	116	48,1%	125	51,9%
Пол				
Муж	60	51,7%	67	53,6%
Жен	56	48,3%	58	46,4%
Морфологическое строение				
Высокодифференцированная а/к	5	4,3%	10	8,0%
Умереннодифференцированная а/к	109	94,0%	110	88,0%
Низкодифференцированная а/к	-	-	3	2,4%
Слизеобразующая а/к	2	1,7%	2	1,6%
Перстневидноклеточный рак	-	-	-	-
Расстояние от переходной складки				
10.1–15 см	47	40,5%	11	8,8%
6.1–10 см	55	47,4%	49	39,2%
3– 6 см	14	12,1%	65	52,0%
Размер опухоли				
Медиана размера опухоли, см	4,8 (от 2,5 до 11,0 см)		5,1 (от 2,2 до 11,5 см)	
Стадия опухолевого Процесса				
T2N0M0	11	9,5%	26	20,8%
T3N0M0	60	51,7%	48	38,4%
T2-3N1-2M0	45	38,8%	51	40,8%
Медиана наблюдения	48,1 мес.		49,0 мес.	



Динамика 5-летней безрецидивной выживаемости в зависимости от количества компонентов ПРМ представлена на дигр. 32.



**Диаграмма 32.** Динамика показателей БРВ больных раком прямой кишки при использовании 2-компонентной и 3-компонентной программ ПРМ

Как видно из представленных данных, показатели 5-летней БРВ при использовании 2-компонентной и 3-компонентной ПРМ составили соответственно 80,4% и 79,3%, без достоверных различий ( $p=0,7847$ ). Однако, исходя из того, что в группе пациентов, которым была применена 3-компонентная ПРМ, преобладали прогностически более неблагоприятные опухоли дистальной локализации, в то время как при использовании 2-компонентной ПРМ – опухоли с проксимальной локализацией, следует полагать, что использование в качестве третьего радиомодификатора локальной СВЧ-гипертермии нивелировало негативное прогностическое значение дистальной локализации.

Данные о частоте возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов при использовании 2-компонентной и 3-компонентной программ полирадиомодификации представлены в табл. 63.

Таблица 63

Частота возникновения рецидивов и метастазов у больных раком прямой кишки при использовании различных вариантов программы ПРМ

Схема лечения		Рецидивы		Метастазы	
2-компонентная ПРМ	Кап14+МЗ (n=30)	0	0%	1	3,3%*
	Кап5+МЗ (n=86)	1	1,2%	19	22,1%
Всего:		1	0,9%	20	17,2%
3-компонентная ПРМ	Кап14+МЗ+ГТ (n=52)	0	0%	7	13,5%
	Кап5+МЗ+ГТ (n=73)	0	0%	12	16,4%
Всего:		0		19	15,2%

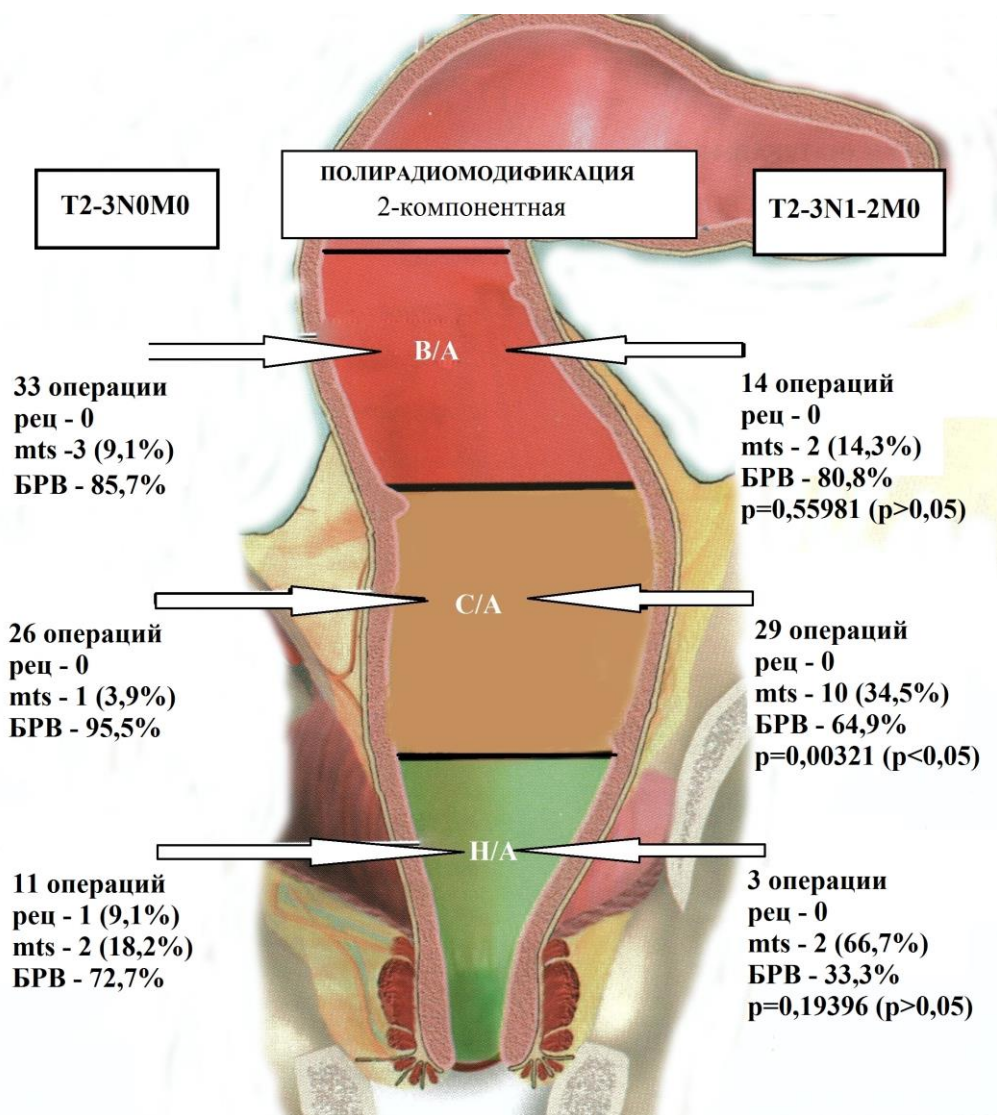
\* $p=0,0227$ ,  $p<0,05$  (при Кап14+МЗ метастазов достоверно в 6,7 раза меньше, чем при Кап5+МЗ).

Как видно из представленных данных, при использовании 2-компонентной программы ПРМ, которая в 87,2% случаев применялась при в/а и с/а раке прямой кишки, у 117 пациентов с такой локализацией опухоли был диагностирован 1 рецидив (0,9%). При использовании же 3-компонентной ПРМ, которая применена у 91,5% при н/а и с/а локализации рака, не было отмечено возникновения локорегионарных рецидивов рака. Таким образом, 3-компонентная программа ПРМ позволила нивелировать негативные последствия, присущие опухолям дистальных отделах прямой кишки.

По частоте возникновения отдаленных метастазов получено колебания от 3,3% до 22,1%. Всего при 2-компонентной ПРМ метастазы диагностированы у 20 из 116 (17,2%) пациентов, а при 3-компонентной – у 19 (15,2%) из 125. Достоверных различий по частоте возникновения отдаленных метастазов между 2-компонентной и 3-компонентной ПРМ не получено ( $p=0,6672$ ). Получено достоверное различие между группами Кап14+МЗ (3,3%) и Кап5+МЗ (22,1%),  $p=0,0227$ ). Различия показателя частоты возникновения метастазов в группе Кап14+МЗ (22,1%) с аналогичными показателями в группах Кап14+МЗ+ГТ

(13,5%) и Кап5+М3+ГТ (16,4%) недостоверны (соответственно  $p=0,2473$  и  $p=0,2473$ ).

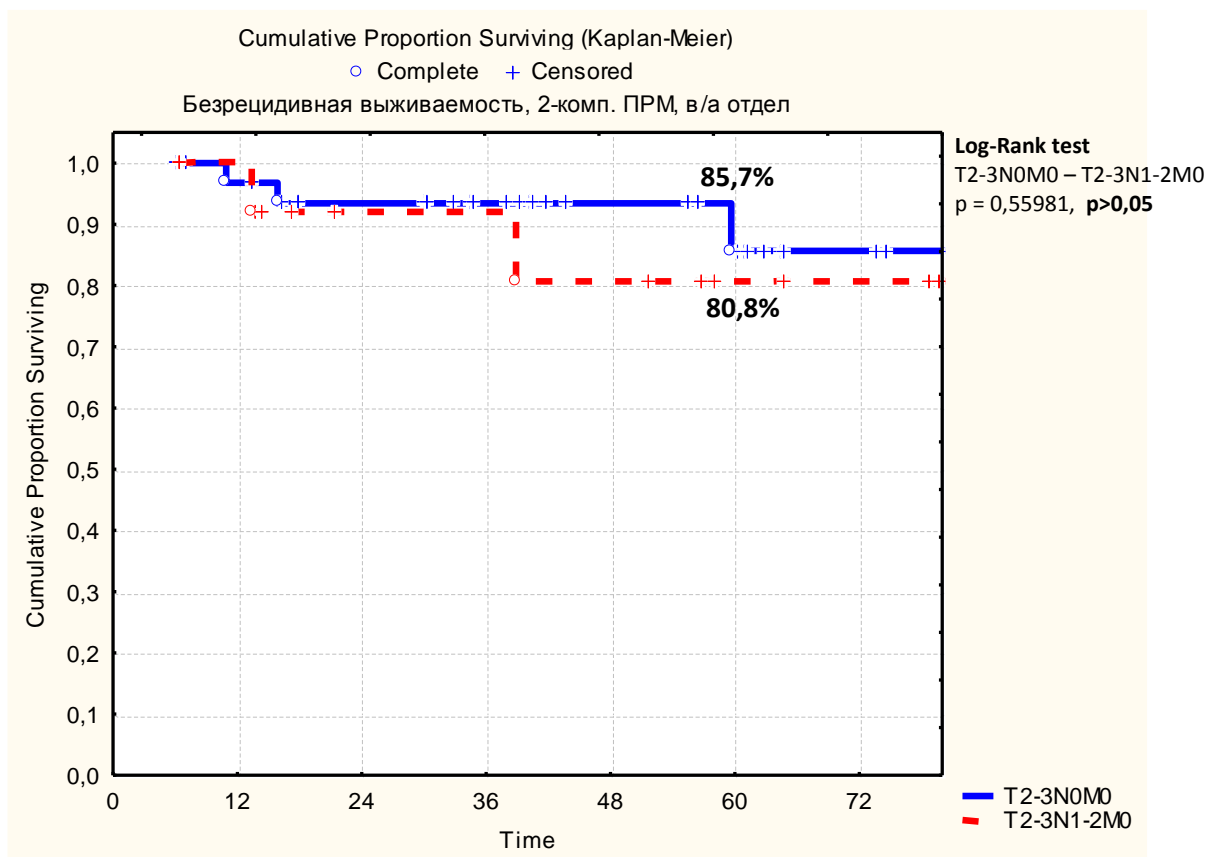
Данные об эффективности 2-компонентной программы ПРМ в зависимости от стадии и локализации опухоли представлены на рис. 25.



**Рисунок 25.** Эффективность применения 2-компонентной ПРМ при лечении больных раком прямой кишки с учетом стадии и локализации опухоли

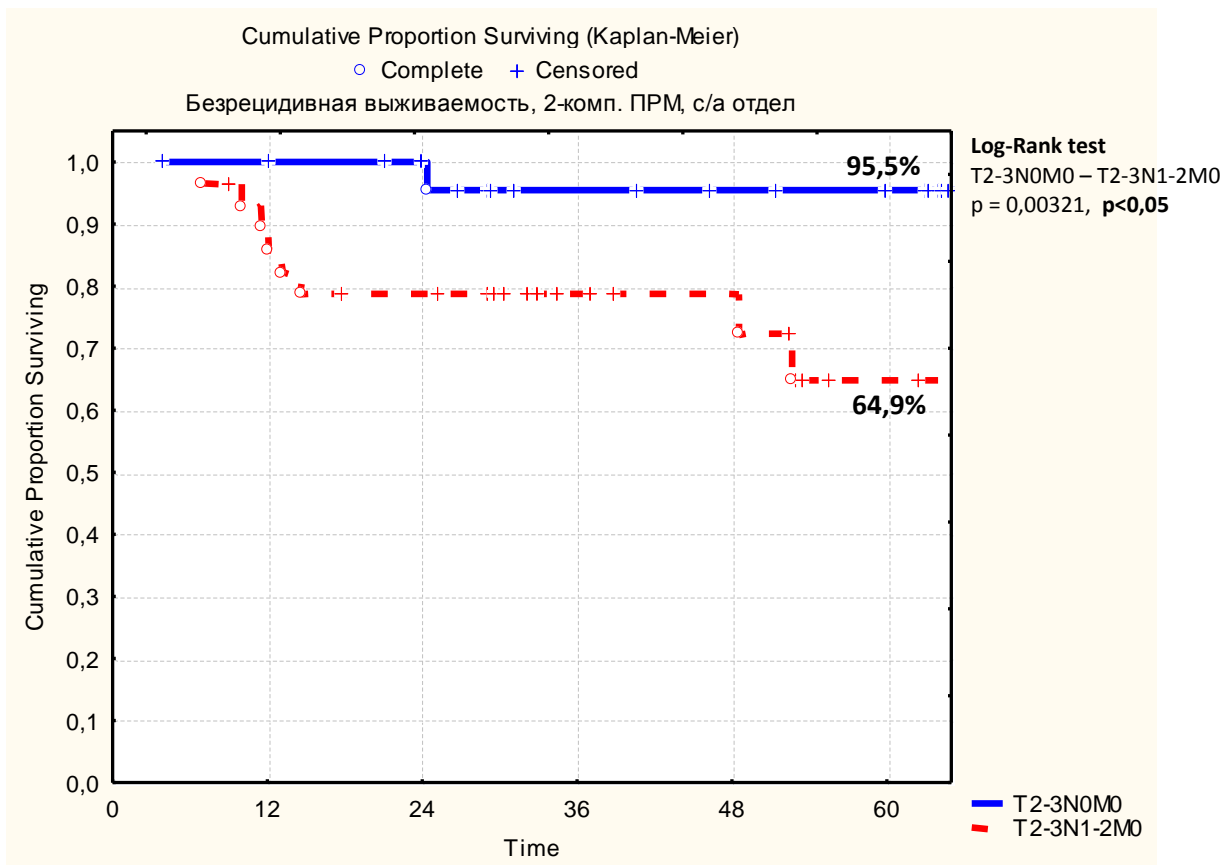
Как видно из представленных данных, при в/а локализации рака использование 2-компонентной программы ПРМ одинаково эффективно как

при наличии, так и при отсутствии метастатического поражения регионарных л/у, поскольку и в том, и в другом случае не выявлено ни одного рецидива рака, при отсутствии достоверных различий в частоте отдаленных метастазов и показателях БРВ (диагр. 33).



**Диаграмма 33.** Динамика БРВ больных раком прямой кишки в/а локализации в зависимости от стадии опухолевого процесса при использовании 2-компонентной ПРМ

При с/а локализации рака и применении 2-компонентной ПРМ также не выявлено ни одного рецидива рака. Однако при стадии T2-3N1-2M0 частота метастазов достоверно в 9,1 раз выше ( $p=0,006$ ), чем при стадии T2-3N0M0, что и способствовало достоверному ( $p=0,00321$ ) снижению показателя 5-летней БРВ на 30,6% (диагр. 34).

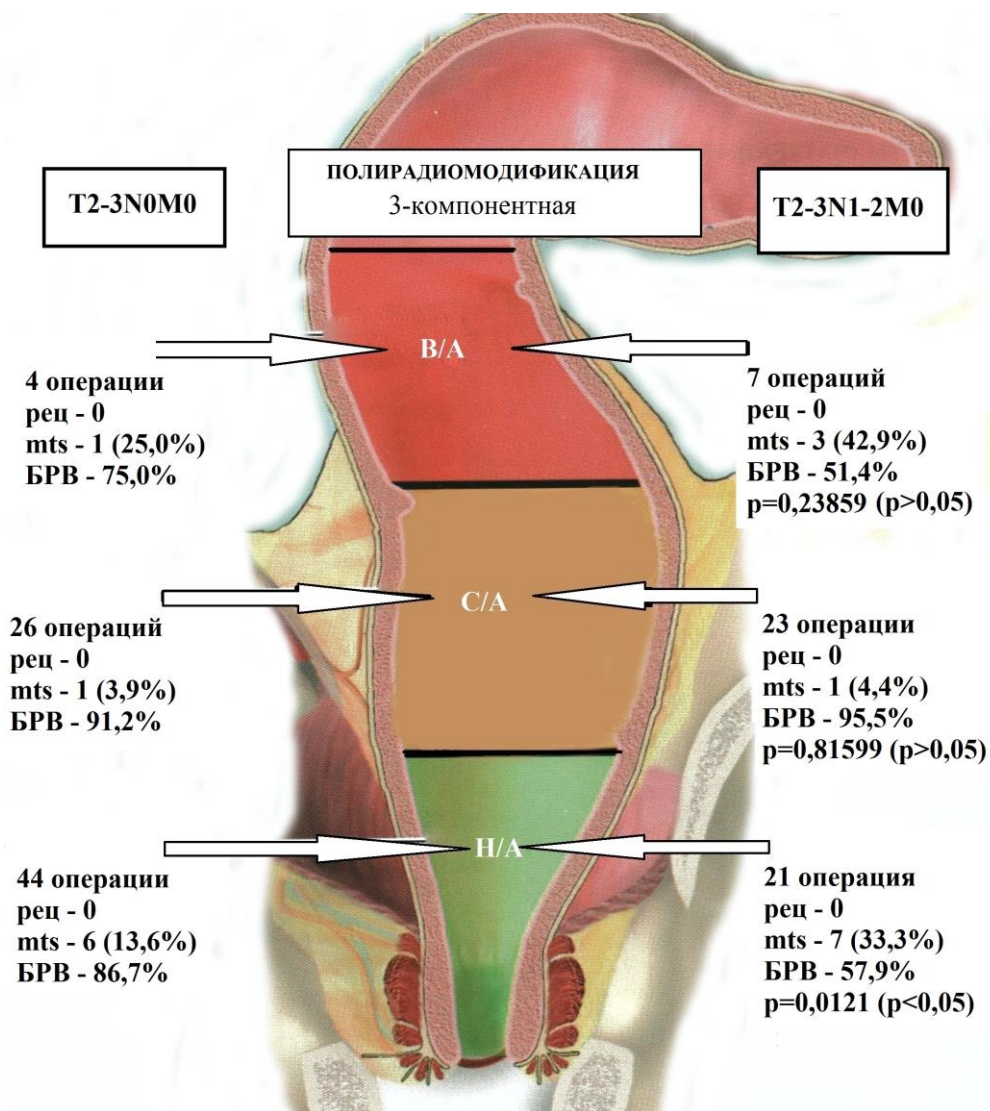


**Диаграмма 34.** Динамика БРВ больных раком прямой кишки с/а локализации в зависимости от стадии опухолевого процесса при использовании 2-компонентной ПРМ

Полученные данные позволяют утверждать, что в случае использования 2-компонентной ПРМ при раке с/а локализации стадии T2-3N1-2M0 требуется усиление канцерцидного воздействия на опухоль применением, например, дополнительной противоопухолевой лекарственной терапии.

При н/а локализации рака прямой кишки 2-компонентная программа ПРМ применена лишь у 11 пациентов со стадией T2-3N0M0 и у 3 пациентов со стадией T2-3N1-2M0, что не позволяет провести статистически эффективный сравнительный анализ.

Данные об эффективности 3-компонентной программы ПРМ в зависимости от стадии и локализации опухоли представлены на рис. 26.

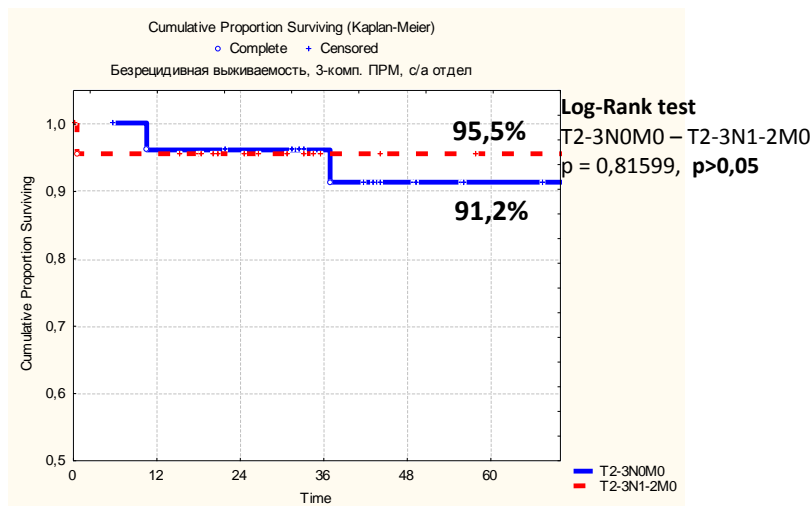


**Рисунок 26.** Эффективность применения 3-компонентной ПРМ при лечении больных раком прямой кишки с учетом стадии и локализации опухолевого процесса

Как видно из представленных данных, провести статистически достоверный сравнительный анализ эффективности 3-компонентной ПРМ при в/а локализации рака с учетом стадии заболевания не представляется возможным из-за небольшого количества клинических наблюдений (4 пациента при стадии заболевания T2-3N0M0 и 7 пациентов при стадии T2-3N1-2M0).

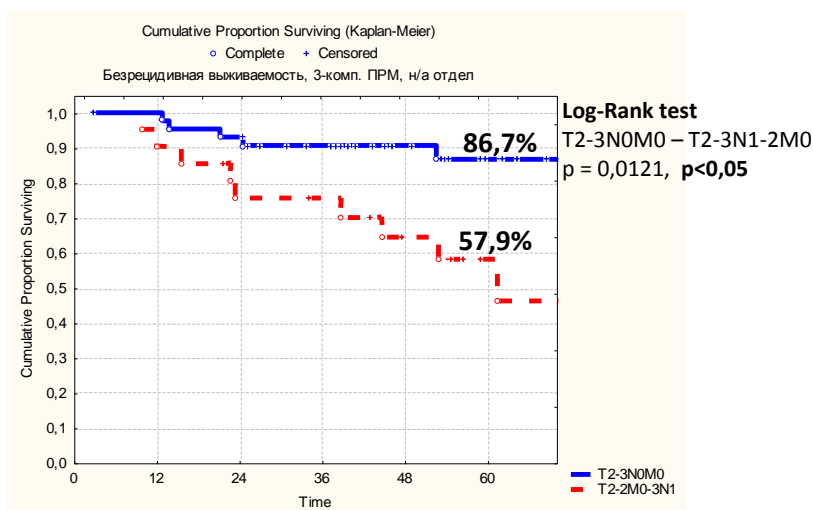
При раке с/а локализации достигается выраженный локальный контроль заболевания, рецидивы отсутствуют при обеих стадиях заболевания, без достоверных различий в частоте отдаленных метастазов (3,9% и 4,4%, p=0,5256), что проявилось высокими показателями БРВ без достоверных различий между

стадиями ( $p=0,81599$ ) (диагр. 35)



**Диаграмма 35.** Динамика БРВ больных раком прямой кишки с/а локализации в зависимости от стадии опухолевого процесса при использовании 3-компонентной ПРМ

При раке н/а локализации также достигается отсутствие рецидивов рака при двух стадиях заболевания, однако при стадии T2-3N1-3M0 в 2,5 раза чаще диагностируются отдаленные метастазы ( $p=0,0963$ ). Столь высокие показатели частоты отдаленного метастазирования приводят к достоверно более низким показателям БРВ при наличии регионарных метастазов ( $p=0,0121$ ) (диагр. 36).



**Диаграмма 36.** Динамика БРВ больных раком прямой кишки н/а локализации в зависимости от стадии опухолевого процесса при использовании 3-компонентной ПРМ

Таким образом, 2-компонентная программа ПРМ может быть применена для лечения при отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах (стадия T2-3N0M0) с локализацией рака в в/а и с/а отделах прямой кишки. При наличии у пациентов поражения метастазами регионарных лимфатических узлов (стадия T2-3N1-3M0) применение 2-компонентной программы ПРМ допустимо лишь при локализации рака в в/а отделе прямой кишки. При локализации рака в с/а отделе у больных с регионарными метастазами (стадия T2-3N1-2M0), несмотря на отсутствие рецидивов, при использовании 2-компонентной программы ПРМ невозможно достичь достоверно более высоких показателей безрецидивной выживаемости. В то же время 3-компонентная программа обеспечила полный локальный контроль заболевания при любой стадии и локализации опухолевого процесса, однако не обеспечила высокие показатели БРВ при н/а локализации у пациентов с регионарными метастазами (при стадии T2-3N1-2M0). Тем не менее при в/а локализации рака независимо от стадии опухолевого процесса, при полном отсутствии локорегионарных рецидивов, в условиях 2-компонентной ПРМ отдаленные метастазы возникли у 5 (10,6%) из 47 пациентов, а в условиях 3-компонентной ПРМ – у 4 (36,4%) из 11, различие достоверно ( $p=0,05$ ). Это можно связать с трудностью обеспечения быстрого и равномерного прогрева всей массы опухоли при в/а локализации, что могло способствовать усилению метастазирования, в то время как при дистальных локализациях опухоли осуществление быстрого и равномерного прогрева опухоли наименее затруднительно.

Нами дополнительно проанализирована эффективность применения 2-компонентной и 3-компонентной программ ПРМ при локализации рака в с/а отделе прямой кишки, поскольку именно в числе данной локализации сосредоточено наибольшее количество пациентов – 104 из 241 (43,2%).

Данные об онкологической эффективности использования 2-компонентной и 3-компонентной ПРМ при с/а локализации рака стадии T2-3N0M0 представлены в табл. 64.

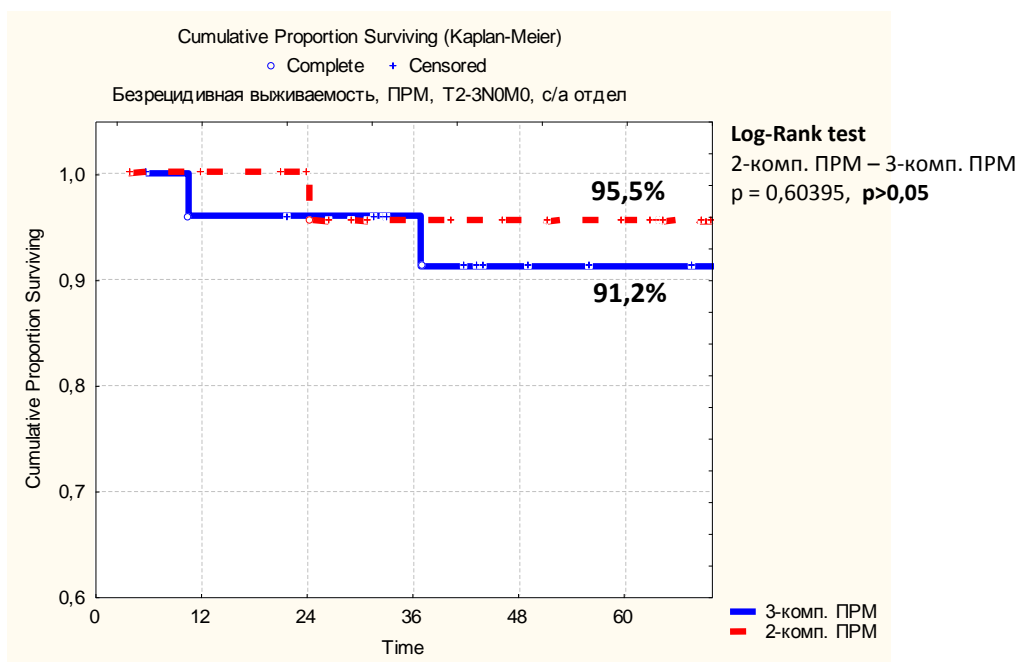


**Таблица 64**

Эффективность применения 2-компонентной и 3-компонентной программ ПРМ в лечении больных раком прямой кишки с/а локализации стадии T2-3N0M0

	2-комп. ПРМ (n=26)	3-комп. ПРМ (n=26)	p
рецидивы	0	0	
метастазы	1 3,8%	1 3,8%	p>0,05
5-летняя БРВ	95,5%	91,2%	0,60395 p>0,05

Как видно из представленных данных, при раке с/а отдела стадии T2-3N0M0 допустимо применение как 2-компонентной, так и 3-компонентной ПРМ. Данные о динамике показателей БРВ при раке с/а отдела и стадии T2-3N0M0 в условиях 2-компонентной и 3-компонентной ПРМ представлены на диагр. 37.



**Диаграмма 37.** Динамика БРВ больных раком с/а отдела прямой кишки стадии T2-3N0M0 в условиях применения 2-компонентной и 3-компонентной ПРМ

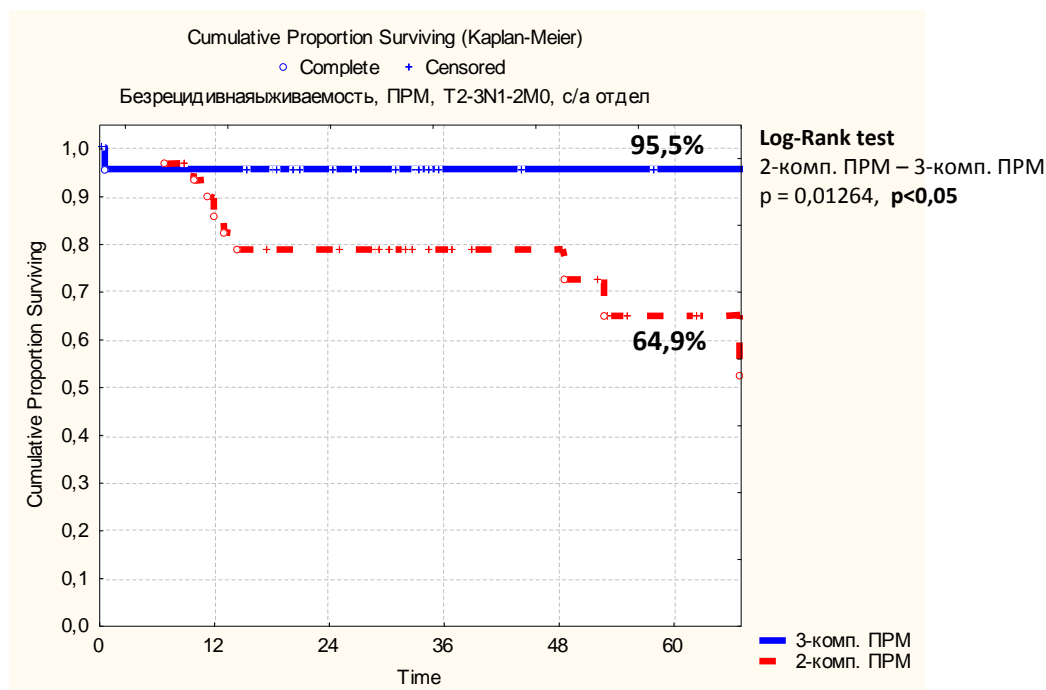
Данные об эффективности 2-компонентной и 3-компонентной ПРМ при поражении регионарных лимфатических узлов представлены в табл. 65.

**Таблица 65**

Эффективность 2-компонентной и 3-компонентной программ ПРМ при лечения больных раком прямой кишки с/а локализации и стадии T2-3N1-2M0

	2-комп. ПРМ (n=29)	3-комп. ПРМ (n=23)	p
рецидивы	0	0	1,0
метастазы	10 34,5%	1 4,3%	0,143
5-летняя БРВ	64,9%	95,5%	0,01264

Из представленных данных видно, что при раке прямой кишки с/а локализации стадии T2-3N1-2M0 применение 3-компонентной ПРМ позволило снизить частоту возникновения отдаленных метастазов до 4,3% по сравнению с 34,5% при использовании 2-компонентной ПРМ (p=0,143). Это позволяет достоверно (p=0,01264) увеличить показатель 5-летней БРВ с 64,5% при использовании 2-компонентной ПРМ до 95,5% при использовании 3-компонентной ПРМ (диагр. 38).



**Диаграмма 38.** Динамика БРВ больных раком с/а отдела прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 в условиях применения 2-компонентной и 3-компонентной ПРМ

Таким образом, при с/а локализации в сочетании с поражением регионарных лимфатических узлов (T2-3N1-2M0) обязательным должно быть использование 3-компонентной программы ПРМ.

Анализ результатов применения 2-компонентной и 3-компонентной программ ПРМ позволил сделать следующие выводы:

1. Использование 2-компонентной ПРМ при локализации рака в в/а отделе обосновано как при стадии T2-3N0M0, так и при T2-3N1-2M0. При этом независимо от стадии опухолевого процесса при полном отсутствии локорегионарных рецидивов частота возникновения отдаленных метастазов у больных с в/а локализацией рака в случае использования 3-компонентной ПРМ была достоверно ( $p=0,05$ ) выше, чем при использовании 2-компонентной ПРМ.
2. При локализации рака в с/а отделе применение 2-компонентной ПРМ оправдано лишь у пациентов без поражения метастазами регионарных л/у (T2-3N0M0). При поражении регионарных л/у (T2-3N1-2M0) 2-компонентная программа ПРМ малоэффективна и должна быть усилена схемами дополнительной лекарственной терапии.
3. Применение 3-компонентной ПРМ у больных раком с/а локализации является обоснованным как при отсутствии, так и при наличии регионарных метастазов, т.е. при обеих стадиях заболевания (T2-3N0M0 и T2-3N1-2M0).
4. При раке н/а локализации 3-компонентная ПРМ эффективна при отсутствии регионарных л/у (стадия T2-3N0M0), а при их поражении (стадия T2-3N1-2M0) необходимо усиление противоопухолевого воздействия.

#### 4.1.3.2. Эффективность лечения больных раком прямой кишки в зависимости от длительности приема Капецитабина в программе полирадиомодификации

Достаточно высокая частота возникновения отдаленных метастазов при использовании в программе ПРМ 5-дневного курса приема Капецитабина в радиосенсибилизирующих дозах послужило поводом к усовершенствованию схемы лечения и началу применения 14-дневного курса приема этого препарата в лечебных дозах.

Данные о распределении пациентов, получавших предоперационную лучевую терапию с применением программы ПРМ на фоне 5-дневного и 14-дневного приема Капецитабина, представлены в табл. 66.

**Таблица 66**

Распределение больных раком прямой кишки, получавших лечение с применением ПРМ на фоне 5-дневного и 14-дневного приема Капецитабина

Варианты ПРМ	Схема лечения	Кол-во больных	
		А.ч.	%
5-дневный курс ПРМ	Кап5+МЗ	86	35,7%
	Кап5+МЗ+ГТ	73	30,3%
14-дневный курс ПРМ	Кап14+МЗ	30	12,4%
	Кап14+МЗ+ГТ	52	21,6%
Всего:		241	100%

Как видно из представленной таблицы, ПРМ с 5-дневным приемом Капецитабина применена у 66,0% пациентов, а с 14-дневным – у 44,0%, различие достоверно ( $p=0,00001$ ).

Общая характеристика больных, получивших ПРМ с 5-дневным и 14-дневным приемом Капецитабина, по основным показателям опухолевого процесса представлена в табл. 67.

Таблица 67

Характеристика больных раком прямой кишки, получивших в схемах комбинированного лечения ПРМ с 5-дневным и 14-дневным приемом Капецитабина

Характеристика	5-дневн. ПРМ		14-дневн. ПРМ	
	Число	%	Число	%
Кол-во пациентов	159	66,0%	82	44,0%
Пол				
Муж	94	59,1%	33	40,2%
Жен	65	40,9%	49	59,8%
Морфологическое строение				
Высокодифференцированная а/к	9	5,6%	6	7,3%
Умереннодифференцированная а/к	147	92,5%	72	87,8%
Низкодифференцированная а/к	1	0,6%	2	2,45%
Слизеобразующая а/к	2	1,3%	2	2,45%
Перстневидноклеточный рак	-	-	-	-
Расстояние от переходной складки				
10.1–15 см	33	20,8%	25	30,5%
6.1–10 см	66	41,5%	38	46,3%
3– 6 см	60	37,7%	19	23,2%
Размер опухоли				
Медиана размера опухоли, см	4,9 (от 2,5 до 11,0 см)		5,0 (от 2,2 до 11,5 см)	
Стадия опухолевого Процесса				
T2N0M0	31	19,5%	6	7,3%
T3N0M0	77	48,4%	31	37,8%
T2-3N1-2M0	51	32,1%	45	54,9%
Медиана наблюдения	48,2 мес.		49,1 мес.	

Как видно из представленной таблицы, в группе пациентов, которым была применена программа ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина, опухоль локализовалась в в/а отделе у 30,5%, что недостоверно ( $p=0,094$ ) превышало количество пациентов с в/а локализацией при использовании ПРМ с 14-дневным

приемом Капецитабина (20,8%). В то же время программа ПРМ с 5-дневным приемом Капецитабина достоверно чаще ( $p=0,0235$ ) применялась при раке н/а локализации (37,7%) по сравнению с программой ПРМ, где использовался 14-дневный прием Капецитабина (23,2%). При использовании ПРМ с 5-дневным приемом Капецитабина количество больных со стадией T2N0M0 было достоверно ( $p=0,013$ ) в 2,7 раз больше, чем при использовании 3-компонентной программы ПРМ. В то же время при ПРМ с 5-дневным приемом Капецитабина количество больных со стадией T2-3N1-2M0 было достоверно ( $p=0,0006$ ) в 1,7 раз меньше, чем при использовании 3-компонентной программы ПРМ. В распределении по стадии T3N0M0 достоверных различий между 5-дневной и 14-дневной программами ПРМ не отмечалось ( $p=0,1165$ ). Таким образом, группа пациентов, у которых использовалась ПРМ с 5-дневным приемом Капецитабина, имела более благоприятный прогноз по таким факторам, как стадия и локализация опухолевого процесса, по сравнению с пациентами, у которых использовалась ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина. Тем не менее наилучшие результаты были получены при использовании 14-дневной методики ПРМ.

Сравнительные данные о частоте возникновения рецидивов и метастазов при применении этих двух режимов приема данного препарата в программе полирадиомодификации представлены в табл. 68.

**Таблица 68**

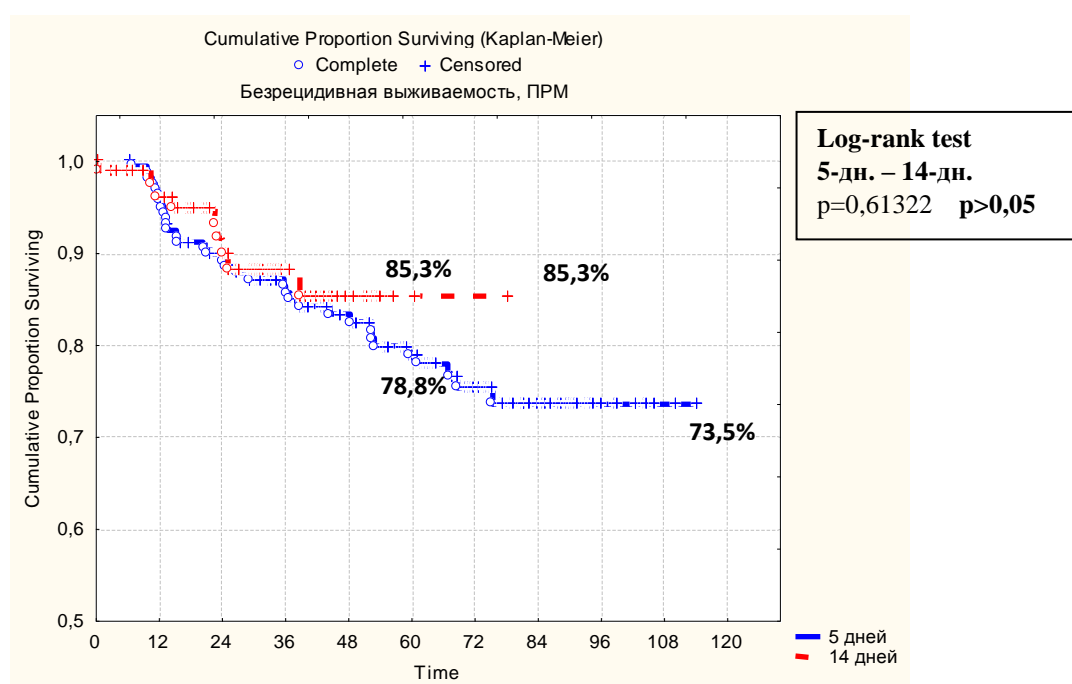
Частота возникновения рецидивов и метастазов у больных раком прямой кишки при использовании в программе ПРМ 5-дневного или 14-дневного приема Капецитабина

Программа ПРМ	Рецидивы		Метастазы	
	а.ч.	%	а.ч.	%
5-дневн. (n=159)	1	0,6%	31	19,5%
14-дневн. (n=82)	0	0%	8	<b>9,8%*</b>
Всего (n=241)	1	0,4%	39	16,2%

\*- $p<0,05$  – различие статистически достоверно

Как видно из данных, представленных в таблице, применение 14-дневного приема Капецитабина в лечебных дозах позволило достоверно ( $p=0,0495$ ) снизить частоту возникновения отдаленных метастазов в 2 раза с 19,5% до 9,8%.

На диагр. 39 представлены данные о динамике показателей БРВ при использовании в программе ПРМ 5-дневного и 14-дневного приема Капецитабина.

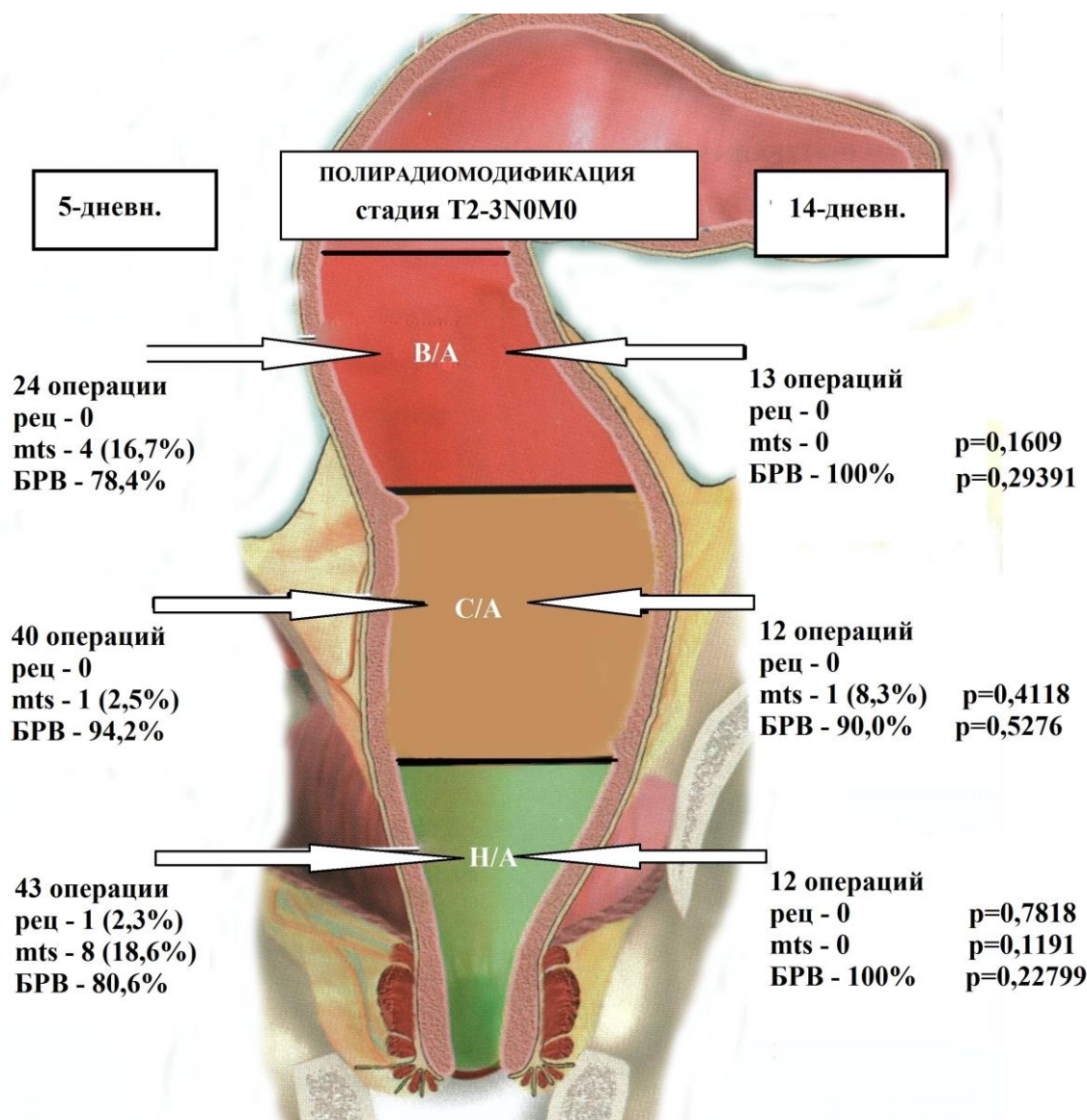


**Диаграмма 39.** Динамика показателей БРВ больных раком прямой кишки при использовании 5-дневного и 14-дневного приема Капецитабина в программе ПРМ

Как видно из представленных данных, несмотря на достоверное уменьшение частоты возникновения метастазов, применение 14-дневного курса приема Капецитабина, однако, не привело к достоверному повышению показателей БРВ по сравнению с 5-дневным курсом.

На рис. 27 представлены сравнительные данные о результатах применения ПРМ с использованием 5-дневного и 14-дневного приема

Капецитабина при лечении рака прямой кишки без регионарных метастазов (стадии T2-3N0M0).



**Рисунок 27.** Эффективность применения ПРМ с использованием 5-дневного и 14-дневного приема Капецитабина при лечении больных раком прямой кишки стадии T2-3N0M0 с учетом локализации опухолевого процесса

Как видно из представленных данных, у больных раком в/а локализации при стадии T2-3N0M0 в условиях применения ПРМ с 5-дневным приемом Капецитабина локорегионарных рецидивов не отмечено, однако отдаленные метастазы были диагностированы у 16,7%, а 5-летняя БРВ составила 78,4%. В то же время в случае использования у больных с той же стадией и локализацией рака ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина возникновения рецидивов и



метастазов не отмечено, а показатель 5-летней БРВ достигал 100%, однако различия статистически недостоверны ( $p > 0,16$ ).

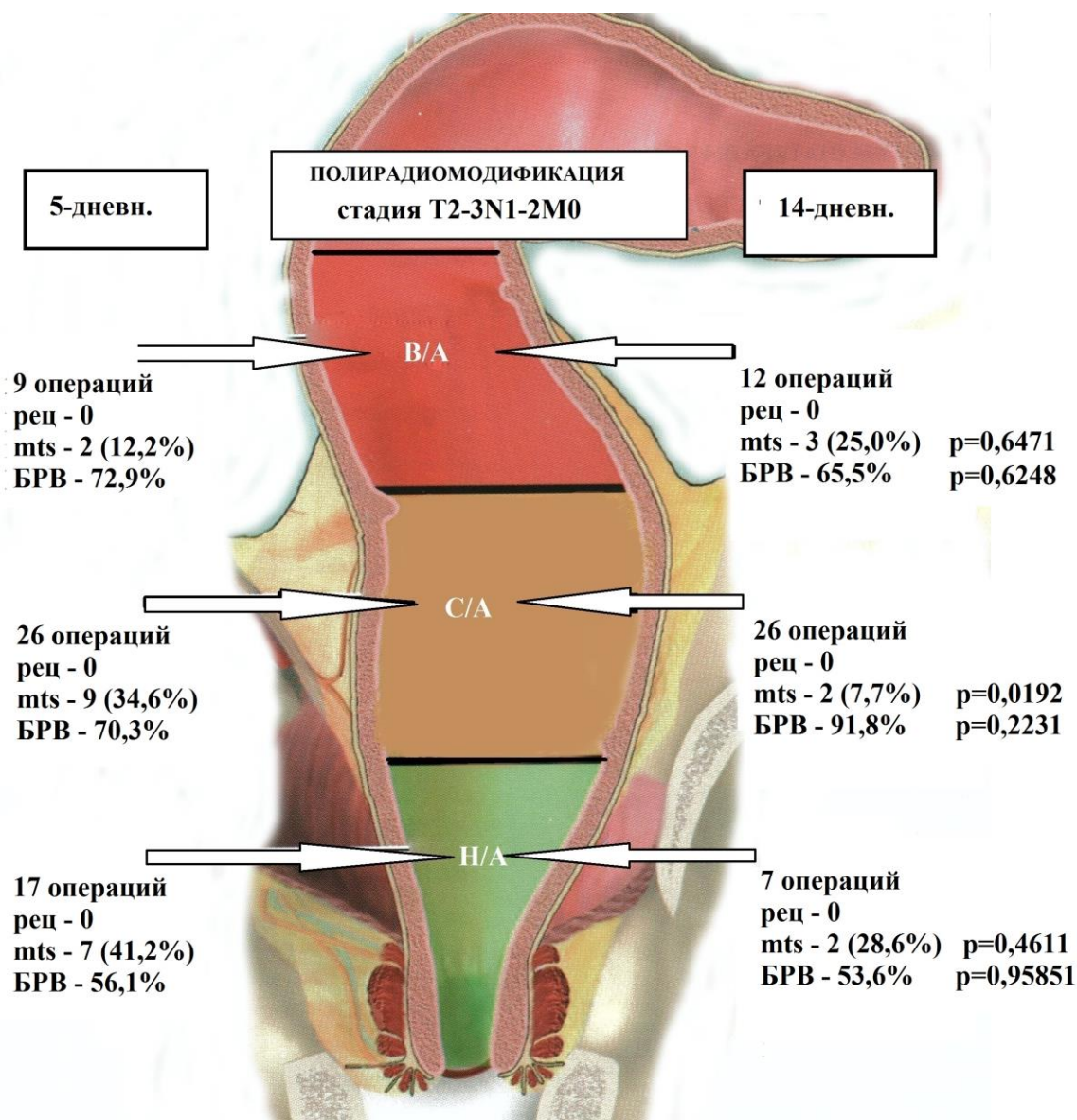
При с/а локализации рака появления локорегионарных рецидивов не наблюдалось, а достоверных различий частоты возникновения отдаленных метастазов и показателей 5-летней БРВ после лечения с использованием 5-дневного и 14-дневного приема Капецитабина не отмечалось. При этом у единственного пациента с данной стадией и локализацией опухоли, получившего 5-дневный курс Капецитабина, метастазы возникли после выполнения ЧР, а у пациента, получившего 14-дневный курс, – после выполнения БАР. Таким образом, при отсутствии регионарных метастазов (стадия T2-3N0M0) и с/а локализации рака допустимо проведение курса ПРМ с любой продолжительностью приема Капецитабина (без учета количества компонентов ПРМ) и выполнение любого объема оперативного вмешательства.

При н/а локализации рака стадии T2-3N0M0 у больных, получавших ПРМ с 5-дневным приемом Капецитабина, отмечено появление как 1 локорегионарного рецидива (2,3%), так и отдаленных метастазов (18,6%), в то время как после использования 14-дневного приема Капецитабина ни рецидивов, ни метастазов не возникло. Однако различия статистически не достоверны ( $p > 0,11$ ).

Таким образом, при лечении рака стадии T2-3N0M0 с/а локализации не выявлено различий при использовании ПРМ с 5-дневным и 14-дневным приемом Капецитабина. В то же время при локализации опухоли в в/а и н/а отделах прямой кишки среди 67 пациентов, получавших ПРМ с 5-дневным приемом Капецитабина, локорегионарный рецидив появился у 1 (1,5%), а отдаленные метастазы – у 12 (17,9%), тогда как при использовании ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина у 25 пациентов не было отмечено ни рецидивов ( $p = 0,5391$ ), ни метастазов ( $p = 0,0233$ ).

На рис. 28 представлены сравнительные данные о результатах применения ПРМ с использованием 5-дневного и 14-дневного приема

Капецитабина при лечении рака прямой кишки с метастазами в регионарных лимфатических узлах (стадии T2-3N1-2M0).



**Рисунок 28.** Эффективность применения ПРМ с использованием 5-дневного и 14-дневного приема Капецитабина при лечении больных раком прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 с учетом локализации опухолевого процесса

Из представленных данных видно, что у больных раком прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 при использовании ПРМ с 5-дневным и 14-дневным приемом Капецитабина при отсутствии локорегионарных рецидивов достоверные различия показателей частоты возникновения отдаленных

метастазов достигались только при с/а локализации ( $p=0,0192$ ), хотя достоверных различий показателей 5-летней БРВ не достигалось ( $p=0,02231$ ).

При локализации рака в в/а и н/а отделах при использовании ПРМ с 5-дневным и 14-дневным приемом Капецитабина (без учета количества компонентов) локорегионарных рецидивов не отмечено, а достоверных различий показателей частоты возникновения отдаленных метастазов и 5-летней БРВ не выявлено.

#### **4.1.3.3. Эффективность лечения больных раком прямой кишки в зависимости от сочетания количества компонентов полирадиомодификации и длительности курса приема Капецитабина**

С учетом наличия выраженного локального контроля при использовании программы ПРМ представляет определенный интерес изучение частоты возникновения отдаленных метастазов в зависимости от сочетания различных факторов прогноза. Данные о частоте возникновения отдаленных метастазов в зависимости от количества используемых компонентов в программе ПРМ и длительности приема Капецитабина представлены в табл. 69.

**Таблица 69**

Частота возникновения отдаленных метастазов у больных раком прямой кишки в зависимости от количества используемых компонентов в программе ПРМ и длительности приема Капецитабина

	Капецитабин 5 дней	Капецитабин 14 дней	Всего:
2-компонентная ПРМ	86-19 22,1%	30-1 3,3%	116-20 17,2%
3-компонентная ПРМ	73-12 16,4%	52-7 13,5%	125-19 15,2%
Всего:	159-31 19,5%	82-8 9,8%	241-39 16,2%

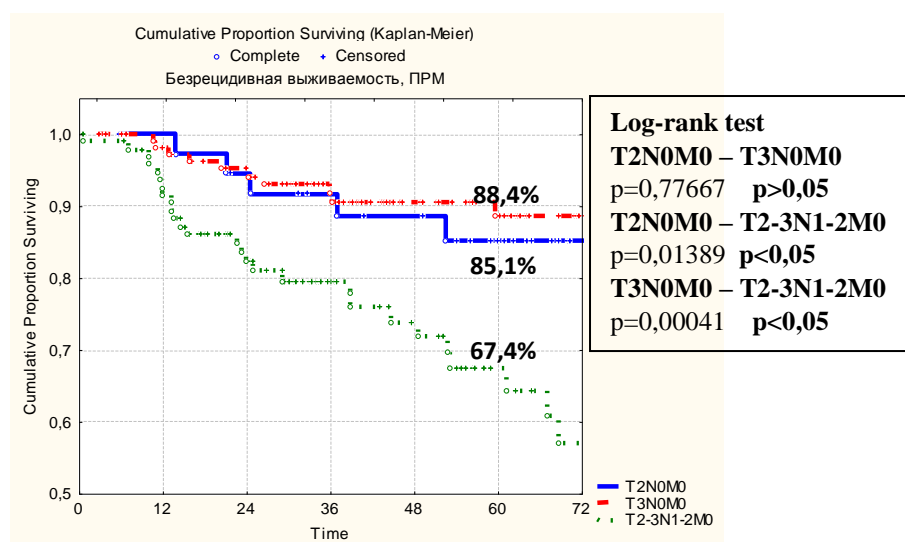
Как видно из представленных данных, наименьшая частота возникновения отдаленных метастазов 3,3% отмечена в группе из 30 пациентов, которым была применена 2-компонентная ПРМ в сочетании с 14-дневным

приемом Капецитабина. Из числа этих пациентов 15 имели в/а локализацию (10 при стадии T3N0M0 и 5 при стадии T2-3N1-2M0) и 15 – с/а локализацию (3 при стадии T3N0M0 и 12 при стадии T2-3N1-2M0). Пациент, у которого появились отдаленные метастазы, имел рак с/а локализации стадии T2-3N1-2M0 и перенес операцию в объеме ЧР.

Эффективность лечения больных раком прямой кишки определяется прежде всего такими прогностическими факторами, как стадия и локализация опухоли.

#### 4.1.3.4. Эффективность лечения больных раком прямой кишки в зависимости от стадии опухолевого процесса

Показатели безрецидивной выживаемости у больных раком прямой кишки в условиях ПРМ в зависимости от стадии опухолевого процесса представлены на диагр. 40.



**Диаграмма 40.** Показатели безрецидивной выживаемости больных раком прямой кишки при лечении в условиях ПРМ в зависимости от стадии опухолевого процесса

Из представленных данных видно, что показатели 5-летней безрецидивной выживаемости при стадиях T2N0M0 и T3N0M0 составили

соответственно 85,1% и 88,4% и не имели достоверных отличий ( $p=0,77667$ ), в то время как при стадии T2-3N1-2M0 показатель 5-летней БРВ составил 67,4% и достоверно отличался от двух предыдущих показателей ( $p<0,05$ ).

Эти показатели, в свою очередь, определялись такими показателями опухолевой прогрессии, как возникновение локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов (табл. 70).

**Таблица 70**

Частота возникновения рецидивов и метастазов у больных раком прямой кишки при лечении в условиях ПРМ в зависимости от стадии опухолевого процесса

Стадия	Рецидивы		Метастазы	
	а.ч.	%	а.ч.	%
T2N0M0 (n=37)	0	0%	4	10,8%
T3N0M0 (n=108)	1	0,9%	10	9,3%
T2-3N1-2M0 (n=96)	0	0%	25	<b>26,0%*</b>
Всего (n=241)	1	0,4%	39	14,5%

\*- $p<0,05$  – различие достоверно по отношению к стадиям T2-3N0M0

Из представленных данных видно, что при использовании программы ПРМ рецидив появился лишь у 1 (0,9%) больного из 108 пациентов при стадии T2-3N1-2M0. В то же время частота возникновения у больных отдаленных метастазов при стадии T2-3N1-2M0 составила 26,0%, что было достоверно чаще, чем при стадии T2N0M0 ( $p=0,05$ ) и T3N0M0 ( $p=0,0015$ ). Статистически значимых различий частоты возникновения метастазов при стадии T2N0M0 и T3N0M0 не выявлено ( $p=0,7827$ ). У 1 пациента, у которого появился локорегионарный рецидив, при н/а локализации была применена 2-компонентная ПРМ (без СВЧ-гипертермии) с 5-дневным приемом Капецитабина.

Определенный интерес представляет изучение влияния количества используемых компонентов в схеме ПРМ и длительности приема Капецитабина на частоту возникновения отдаленных метастазов при различных стадиях

опухолевого процесса. В табл. 71 представлены данные о частоте возникновения отдаленных метастазов в зависимости от указанных факторов при раке прямой кишки стадии T2N0M0.

**Таблица 71**

Частота возникновения отдаленных метастазов у больных раком прямой кишки стадии T2N0M0 в зависимости от количества примененных компонентов ПРМ и длительности приема Капецитабина

Схема лечения	Капецитабин 5 дней		Капецитабин 14 дней		Всего:	
2-компонентная ПРМ	11-0	0%	-		11-0	0%
3-компонентная ПРМ	20-4	20,0%	6-0	0%	26-4	15,4%
Всего:	31-4	12,9%	6-0	0%	37-4	10,8%

Как видно из представленных данных, при стадии T2N0M0 все отдаленные метастазы появились при использовании 5-дневного приема Капецитабина, несмотря на то, что у них была применена 3-компонентная схема ПРМ. Причем во всех случаях они появились при н/а локализации рака. Поэтому при раке прямой кишки стадии T2N0M0 и н/а локализации рака целесообразно применять 3-компонентную ПРМ в сочетании с 14-дневным приемом Капецитабина. А вопрос об объеме операции должен решаться, исходя из размеров опухоли и возможности выполнения R0-резекции. У больных раком прямой кишки стадии T2N0M0 при в/а локализации опухоли целесообразно применение 2-компонентной ПРМ, даже в сочетании с 5-дневным приемом Капецитабина, при с/а локализациях рака – применение как 2-компонентной, так и 3-компонентной ПРМ в сочетании как с 5-дневным, так и с 14-дневным приемом Капецитабина.

Данные о частоте возникновения отдаленных метастазов в зависимости от количества используемых компонентов ПРМ и длительности приема

Капецитабина у больных раком прямой кишки стадии T3N0M0 представлены в табл. 72.

**Таблица 72**

Частота возникновения отдаленных метастазов у больных раком прямой кишки стадии T3N0M0 в зависимости от количества примененных компонентов ПРМ и длительности приема Капецитабина

Схема лечения	Капецитабин 5 дней		Капецитабин 14 дней		Всего:	
2-компонентная ПРМ	47-6	12,8%	13-0	0%	60-6	10,0%
3-компонентная ПРМ	30-3	10,0%	18-1	5,6%	48-4	8,3%
Всего:	77-9	11,7%	31-1	3,2%	108-10	9,3%

Из приведенных данных видно, что больных раком прямой кишки стадии T3N0M0 наименьшая частота возникновения отдаленных метастазов отмечалась при ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина вне зависимости от количества компонентов ПРМ. Причем из них при 2-компонентной ПРМ метастазов не возникло ни у кого, а при 3-компонентной – появились у 1 пациента, которому была выполнена БАР по поводу рака с/а локализации. При этом 2-компонентная ПРМ применялась преимущественно при в/а и с/а локализациях рака, а 3-компонентная ПРМ – при н/а и с/а локализациях. Таким образом, при стадии T3N0M0 допустимо применение только 14-дневного приема Капецитабина, а вопрос о количестве используемых модификаторов следует решать исходя из уровня локализации опухоли: при опухолях н/а локализации предпочтение следует отдавать 3-компонентной программе ПРМ, а при в/а локализации – 2-компонентной ПРМ. Тем не менее следует учитывать, что в отдельных случаях у пациентов с данной стадией заболевания и с/а локализации рака проведения 3-компонентной ПРМ при выполнении БАР, даже на фоне 14-дневного приема Капецитабина, может оказаться недостаточно: существует риск возникновения отдаленных метастазов при полном отсутствии локорегионарных рецидивов. В то же время при с/а

локализации рака стадии T3N0M0 в условиях проведения 2-компонентной ПРМ и выполнения БАР не возникло ни локорегионарных рецидивов, ни отдаленных метастазов, при отсутствии достоверных различий с 3-компонентной программой (табл. 73).

**Таблица 73**

Распределение больных раком прямой кишки стадии T3N0M0 в зависимости от количества компонентов ПРМ, длительности приема Капецитабина, локализации опухоли, вида оперативного вмешательства и с учетом появления отдаленных метастазов

Summary Table for all Multiple Response Items (FULL_RECTUM_BAZA) Totals/percentages based on number of respondents Multiple identical responses were ignored						
N=108	Длит.	Локал.	Опер.	MTS нет	MTS	Row
2-комп. ПРМ	14 дней	в/амп.	ЧР	7	0	7
2-комп. ПРМ	14 дней	в/амп.	БАР	3	0	3
2-комп. ПРМ	14 дней	в/амп.	ВПЭ	0	0	0
	Total			10	0	10
2-комп. ПРМ	14 дней	с/амп.	ЧР	2	0	2
2-комп. ПРМ	14 дней	с/амп.	БАР	1	0	1
2-комп. ПРМ	14 дней	с/амп.	ВПЭ	0	0	0
	Total			3	0	3
2-комп. ПРМ	14 дней	н/амп.	ЧР	0	0	0
2-комп. ПРМ	14 дней	н/амп.	БАР	0	0	0
2-комп. ПРМ	14 дней	н/амп.	ВПЭ	0	0	0
	Total			0	0	0
2-комп. ПРМ	5 дней	в/амп.	ЧР	10	2	12
2-комп. ПРМ	5 дней	в/амп.	БАР	6	0	6
2-комп. ПРМ	5 дней	в/амп.	ВПЭ	0	1	1
	Total			16	3	19
2-комп. ПРМ	5 дней	с/амп.	ЧР	3	1	4
2-комп. ПРМ	5 дней	с/амп.	БАР	12	0	12
2-комп. ПРМ	5 дней	с/амп.	ВПЭ	3	0	3
	Total			18	1	19
2-комп. ПРМ	5 дней	н/амп.	ЧР	0	0	0
2-комп. ПРМ	5 дней	н/амп.	БАР	5	0	5
2-комп. ПРМ	5 дней	н/амп.	ВПЭ	2	2	4
	Total			7	2	9
3-комп. ПРМ	14 дней	в/амп.	ЧР	2	0	2
3-комп. ПРМ	14 дней	в/амп.	БАР	1	0	1
3-комп. ПРМ	14 дней	в/амп.	ВПЭ	0	0	0
	Total			3	0	3
3-комп. ПРМ	14 дней	с/амп.	ЧР	1	0	1
3-комп. ПРМ	14 дней	с/амп.	БАР	3	1	4
3-комп. ПРМ	14 дней	с/амп.	ВПЭ	0	0	0
	Total			4	1	5
3-комп. ПРМ	14 дней	н/амп.	ЧР	0	0	0
3-комп. ПРМ	14 дней	н/амп.	БАР	9	0	9
3-комп. ПРМ	14 дней	н/амп.	ВПЭ	1	0	1
	Total			10	0	10
3-комп. ПРМ	5 дней	в/амп.	ЧР	0	1	1



Summary Table for all Multiple Response Items (FULL_RECTUM_BAZA) Totals/percentages based on number of respondents Multiple identical responses were ignored						
N=108	Длит.	Локал.	Опер.	MTS нет	MTS	Row
3-комп. ПРМ	5 дней	в/амп.	БАР	0	0	0
3-комп. ПРМ	5 дней	в/амп.	ВПЭ	0	0	0
	Total			0	1	1
3-комп. ПРМ	5 дней	с/амп.	ЧР	0	0	0
3-комп. ПРМ	5 дней	с/амп.	БАР	10	0	10
3-комп. ПРМ	5 дней	с/амп.	ВПЭ	0	0	0
	Total			10	0	10
3-комп. ПРМ	5 дней	н/амп.	ЧР	0	0	0
3-комп. ПРМ	5 дней	н/амп.	БАР	13	1	14
3-комп. ПРМ	5 дней	н/амп.	ВПЭ	4	1	5
	Total			17	2	19

Таким образом, при стадии Т3N0M0 в сочетании со с/а локализацией рака можно использовать как 2-компонентную, так и 3-компонентную ПРМ. А учитывая то обстоятельство, что наименьшее количество метастазов возникало при 14-дневном приеме Капецитабина, приоритет следует отдавать именно такому режиму, даже несмотря на то, что именно при 3-компонентной ПРМ на фоне 14-дневного приема Капецитабина у 1 из 4 больных после выполнения БАР возникли отдаленные метастазы.

Данные оценки эффективности оперативных вмешательств, выполненных по поводу рака прямой кишки стадии Т3N0M0 в зависимости от варианта программы ПРМ, представлены в табл. 74.

**Таблица 74**

Частота возникновения отдаленных метастазов при раке прямой кишки с/а локализации стадии Т3N0M0 в зависимости от вида операции и количества компонентов ПРМ и длительности приема Капецитабина

	2-комп. 5-дневн. ПРМ		2-комп. 14-дневн. ПРМ		3-комп. 5-дневн. ПРМ		3-комп. 14-дневн. ПРМ		Всего	
ВПЭ	3-0	0%	-	-	-	-	-	-	3-0	0%
БАР	12-0	0%	1-0	0%	10-0	0%	4-1	25,0%	27-1	3,7%
ЧР	4-1	25,0%	2-0	0%	-	-	1-0	0%	7-1	14,3%
Всего	19-1	5,3%	3-0	0%	10-0	0%	5-1	20,0%	37-2	5,4%

Как видно из представленных данных, при раке стадии Т3N0M0 с/а локализации наилучшие результаты в условиях ПРМ получены при

выполнении операции в объеме БАР. Так, при использовании 5-дневного приема Капецитабина появления отдаленных метастазов после выполнения этой операции не отмечено ни у 12 больных, получавших лечение в условиях 2-компонентной программы, ни у 10 пациентов, получавших лечение в условиях 3-компонентной программы. Об эффективности этих программ в условиях 14-дневного приема Капецитабина окончательно судить затруднительно из-за малого количества пациентов.

Мало понятный на первый взгляд случай возникновения отдаленных метастазов после выполнения БАР в условиях применения 3-компонентной 14-дневной программы ПРМ, который трудно объяснить при статистическом анализе, в силу своей обособленности нуждается в особом детальном рассмотрении.

**Пациентка Б.**, 59 лет, и/б № 2010/8912, поступила в клинику 15.03.2010 г. с диагнозом: Рак прямой кишки стадии T3N0M0. Нижний полюс опухоли на расстоянии 8-9 см от кожной переходной складки анального канала. Протяженность опухолевого поражения по данным ирригоскопии – 4,5 см. Гистологическое строение опухоли: умереннодифференцированная аденокарцинома. При комплексном дооперационном обследовании, включающем УЗИ органов брюшной полости и малого таза, а также рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях, данных о наличии отдаленных метастазов не выявлено. В период с 31.03.2010 г. по 5.04.2010 г. пациентке был проведен интенсивный курс лучевой терапии СОД 25 Гр на фоне проведения 3-х сеансов локальной внутриволостной СВЧ-гипертермии, 2-х эндоректальных введений композитной смеси с Метронидазолом и 14-дневного приема Капецитабина в дозе 2000 мг/м<sup>2</sup> в сутки. После реализации лучевых эффектов 20.05.2010 г. была выполнена операция в объеме БАР. Во время операции при первоначальной ревизии органов брюшной полости при пальпации в области диафрагмальной поверхности VII сегмента печени был выявлен подкапсульно расположенное уплотнение диаметром до 4-5 мм,

которое было невозможно визуализировать и забор диагностического материала из которого также представлял значительные технические трудности. При патоморфологическом исследовании удаленного макропрепарата прямой кишки установлено, что опухоль носила строение аденокарциномы умеренной степени дифференцировки с прорастанием мышечного слоя стенки кишки и инвазией в жировую клетчатку, а также с наличием признаков лечебного патоморфоза 2-й степени. В 4-х исследованных лимфатических узлах параректальной клетчатки элементов опухолевого роста не выявлено. Течение послеоперационного периода гладкое, больная выписана из клиники на 14-е сутки после операции. Тем не менее учитывая отсутствие возможности исключить наличие вторичного опухолевого очага в печени, пациентке было рекомендовано с профилактической целью проведение 6-8 курсов полихимиотерапии по схеме XELOX по месту жительства. После завершения 8 курсов полихимиотерапии в январе 2011 г. пациентка приехала на контрольное обследование, в результате которого 31.01.2011 г. был выявлен сливной метастатический очаг в правой доле печени диаметром до 15 см с распространением на область ворот печени и левую долю, а также множественное метастатическое поражение легких и лимфатических узлов забрюшинной клетчатки.

**Таким образом, в данном случае нельзя исключить изначально неверное установление стадии опухолевого процесса и наличие на момент начала лечения не выявленного существующими методами исследования метастатического очага в печени, что и послужило причиной дальнейшего прогрессирования и диссеминации опухолевого процесса, невзирая на всю проведенную терапию.**

При стадии T3N0M0 и н/а локализации рака локорегионарный рецидив возник у 1 (3,6%) из 28 пациентов, а отдаленные метастазы – у 4 (14,3%). При этом данный рецидив появился у 1 (11,1) из 9 пациентов после проведения 2-компонентной ПРМ на фоне 5-дневного приема Капецитабина. Среди этих же

пациентов у 2 (22,2%) появились отдаленные метастазы. Появление отдаленных метастазов было отмечено также у 2 (10,5%) из 19 пациентов, которые получили 3-компонентную ПРМ на фоне 5-дневного приема Капецитабина. Однако ни у одного из 10 пациентов, получивших 3-компонентную ПРМ на фоне 14-дневного приема Капецитабина, признаков прогрессирования не выявлено.

Данные о частоте возникновения отдаленных метастазов в зависимости от количества используемых компонентов ПРМ и длительности приема Капецитабина у больных раком прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 представлены в табл. 75.

**Таблица 75**

Частота возникновения отдаленных метастазов у больных раком прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 в зависимости от количества примененных компонентов ПРМ и длительности приема Капецитабина

Схема лечения	Капецитабин 5 дней		Капецитабин 14 дней		Всего:	
2-компонентная ПРМ	28-13	46,4%	17-1	5,9%	45-14	31,1%
3-компонентная ПРМ	23-5	21,7%	28-6	21,4%	51-11	21,6%
Всего:	51-18	35,3%	45-7	15,6%	96-25	26,0%

Как видно из представленных данных, при лечении больных раком прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 наибольшая частота возникновения отдаленных метастазов (46,4%) отмечена при использовании 2-компонентной ПРМ с 5-дневным приемом Капецитабина, а наименьшая (5,9%) – при использовании 2-компонентной ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина, различие статистически достоверно ( $p=0,0041$ ). При использовании 3-компонентной ПРМ отдаленные метастазы были диагностированы у 11 (21,6%) из 51 пациентов, и большинство метастазов (7 из 11, т.е. 63,6%) возникало при н/а локализации опухоли. При использовании 2-компонентной программы

отдаленные метастазы выявлены у 14 (31,1%) из 45 пациентов, а большинство метастазов (10 из 14, т.е. 71,4%) выявлены при с/а локализации рака (табл. 76).

**Таблица 76**

Распределение больных раком прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 в зависимости от количества компонентов ПРМ, длительности приема Капецитабина, локализации опухоли, вида оперативного вмешательства и с учетом появления отдаленных метастазов

Summary Table for all Multiple Response Items (FULL_RECTUM_BAZA)						
Totals/percentages based on number of respondents						
Multiple identical responses were ignored						
N=96	Длит.	RECTUM	Опер.	MTS нет	MTS	Row
2-комп. ПРМ	14 дней	средне	ЧР	8	1	9
2-комп. ПРМ	14 дней	средне	БАР	3	0	3
2-комп. ПРМ	14 дней	средне	БПЭ	0	0	0
	Total			11	1	12
2-комп. ПРМ	14 дней	верхне	ЧР	4	0	4
2-комп. ПРМ	14 дней	верхне	БАР	1	0	1
2-комп. ПРМ	14 дней	верхне	БПЭ	0	0	0
	Total			5	0	5
2-комп. ПРМ	14 дней	нижне	ЧР	0	0	0
2-комп. ПРМ	14 дней	нижне	БАР	0	0	0
2-комп. ПРМ	14 дней	нижне	БПЭ	0	0	0
	Total			0	0	0
2-комп. ПРМ	5 дней	средне	ЧР	0	2	2
2-комп. ПРМ	5 дней	средне	БАР	7	6	13
2-комп. ПРМ	5 дней	средне	БПЭ	1	1	2
	Total			8	9	17
2-комп. ПРМ	5 дней	верхне	ЧР	4	2	6
2-комп. ПРМ	5 дней	верхне	БАР	2	0	2
2-комп. ПРМ	5 дней	верхне	БПЭ	0	0	0
	Total			6	2	8
2-комп. ПРМ	5 дней	нижне	ЧР	0	0	0
2-комп. ПРМ	5 дней	нижне	БАР	1	0	1
2-комп. ПРМ	5 дней	нижне	БПЭ	0	2	2
	Total			1	2	3
3-комп. ПРМ	14 дней	средне	ЧР	7	1	8
3-комп. ПРМ	14 дней	средне	БАР	6	0	6
3-комп. ПРМ	14 дней	средне	БПЭ	0	0	0
	Total			13	1	14
3-комп. ПРМ	14 дней	верхне	ЧР	2	0	2
3-комп. ПРМ	14 дней	верхне	БАР	2	3	5
3-комп. ПРМ	14 дней	верхне	БПЭ	0	0	0
	Total			4	3	7
3-комп. ПРМ	14 дней	нижне	ЧР	0	0	0
3-комп. ПРМ	14 дней	нижне	БАР	4	2	6
3-комп. ПРМ	14 дней	нижне	БПЭ	1	0	1
	Total			5	2	7
3-комп. ПРМ	5 дней	средне	ЧР	1	0	1
3-комп. ПРМ	5 дней	средне	БАР	7	0	7
3-комп. ПРМ	5 дней	средне	БПЭ	1	0	1
	Total			9	0	9
3-комп. ПРМ	5 дней	верхне	ЧР	0	0	0
3-комп. ПРМ	5 дней	верхне	БАР	0	0	0
3-комп. ПРМ	5 дней	верхне	БПЭ	0	0	0
	Total			0	0	0

Summary Table for all Multiple Response Items (FULL_RECTUM_BAZA) Totals/percentages based on number of respondents Multiple identical responses were ignored						
N=96	Длит.	RECTUM	Опер.	MTS нет	MTS	Row
3-комп. ПРМ	5 дней	нижне	ЧР	0	0	0
3-комп. ПРМ	5 дней	нижне	БАР	7	3	10
3-комп. ПРМ	5 дней	нижне	БПЭ	2	2	4
	Total			9	5	14

При стадии T2-3N1-2M0 применение 3-компонентной программы ПРМ, т.е. с использованием локальной СВЧ-гипертермии в программе ПРМ, не приводило к существенному уменьшению отдаленных метастазов у больных раком в/а локализации, даже при 14-дневном приеме Капецитабина и выполнении БАР. Наилучшие результаты при в/а локализации больным с данной стадией заболевания достигались при использовании 2-компонентной ПРМ на фоне 14-дневного приема Капецитабина.

Данные о частоте возникновения отдаленных метастазов у больных раком прямой кишки T2-3N1-2M0 с/а локализации с учетом объема оперативного вмешательства и схемы ПРМ представлены в табл. 77.

**Таблица 77**

Частота возникновения отдаленных метастазов у больных раком прямой кишки с/а локализации стадии T2-3N1-2M0 в зависимости от вида операции и количества компонентов ПРМ и длительности приема Капецитабина

	2-комп. 5-дневн. ПРМ		2-комп. 14-дневн. ПРМ		3-комп. 5-дневн. ПРМ		3-комп. 14-дневн. ПРМ		Всего	
	БПЭ	2-1	50,0%	-	-	1-0	-	-	-	3-1
БАР	13-6	46,2%	3-0	0%	7-0	0%	6-0	0%	29-6	20,7%
ЧР	2-2	100%	9-1	11,1%	1-0	0%	8-1	12,5%	20-4	20,0%
Всего	17-9	52,9%	12-1	8,3%	9-0	0%	14-1	7,1%	52-11	21,2%

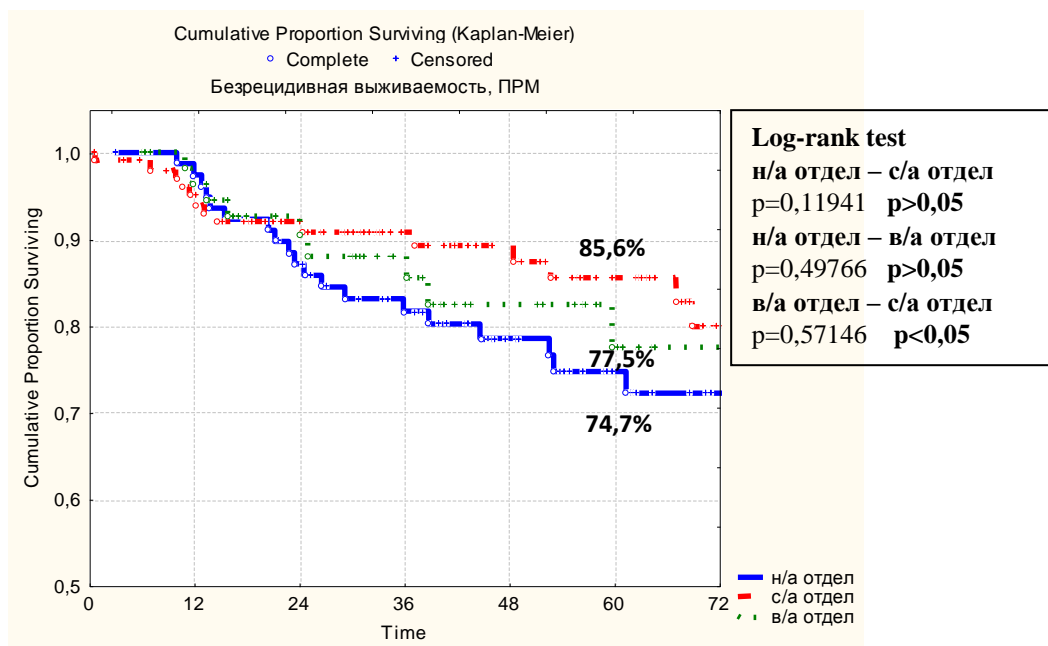
Как видно из представленных данных, при с/а локализации рака в условиях 2-компонентной ПРМ на фоне 14-дневного приема Капецитабина отдаленные метастазы появились только у 1 (8,3%) из 12 больных (причем, после выполнения ЧР), в то время как на фоне 5-дневного приема

Капецитабина – 9 (52,9%) из 17 пациентов (после всех видов операций), различие достоверно ( $p=0,0155$ ). При с/а локализации в условиях 3-компонентной ПРМ на фоне 14-дневного приема Капецитабина появились у 1 (7,1%) из 14 пациентов (также после выполнения ЧР), в то время как на фоне 5-дневного приема Капецитабина – ни у одного из 9 пациентов (из которых ЧР была выполнена лишь у 1), различия не достоверны ( $p=0,6087$ ). Таким образом, наилучшие результаты у пациентов со стадией заболевания T2-3N1-2M0 при с/а локализации получены при отказе от выполнения ЧР (т.е. при выполнении БАР) в условиях ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина или в условиях 3-компонентной ПРМ.

При н/а локализации рака лечение в условиях 2-компонентной ПРМ с 5-дневным приемом Капецитабина было проведено у 3 пациентов, у 2 (66,7%) из которых появились отдаленные метастазы. Использование при раке прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 н/а локализации 3-компонентной ПРМ при отсутствии рецидивов не привело к существенному уменьшению частоты возникновения отдаленных метастазов как при 5-дневном, так и при 14-дневном приеме Капецитабина: в первом случае отдаленные метастазы были диагностированы у 5 (35,7%) из 14 пациентов, во втором – у 2 (28,6%) из 7, различия недостоверны ( $p=0,5719$ ).

#### **4.1.3.5 Эффективность лечения в зависимости от локализации опухоли**

Одним из важных факторов, определяющих как прогноз заболевания, так и характер выполняемого оперативного вмешательства является уровень локализации опухоли в ампуле прямой кишки. На диагр. 41 представлены данные о показателях безрецидивной выживаемости в условиях комбинированного лечения с использованием предоперационной крупнофракционной лучевой терапии и программы полирадиомодификации в зависимости от локализации опухоли в прямой кишке.



**Диаграмма 41.** Динамика показателей безрецидивной выживаемости больных раком прямой кишки при лечении в условиях ПРМ в зависимости от локализации опухоли

Из представленных данных видно, что достоверных различий показателей БРВ при использовании программы ПРМ в зависимости от локализации опухоли не выявлено. Аналогичная закономерность прослеживается и при изучении частоты возникновения рецидивов и метастазов в зависимости от локализации рака (табл. 78).

**Таблица 78**

Частота возникновения рецидивов и метастазов у больных раком прямой кишки при лечении в условиях ПРМ в зависимости от локализации опухоли

Локализация	Рецидивы		Метастазы	
	а.ч.	%	а.ч.	%
в/а отдел (n=58)	0	0%	9	15,5%
с/а отдел (n=104)	0	0%	13	12,5%
н/а отдел (n=79)	1	1,3%	17	21,5%
Всего (n=241)	1	0,4%	39	16,2%

Из представленных данных видно, что единственный рецидив в условиях ПРМ появился у 1 (1,3%) из 79 больных при н/а локализации рака. В то же время именно при н/а локализации отмечалась наибольшая частота возникновения отдаленных метастазов (21,5%), однако этот показатель не имел



достоверных отличий от 12,5% при с/а локализации ( $p=0,1026$ ) и от 15,5% при в/а локализации ( $p=0,3761$ ).

В табл. 79 приведены данные о частоте возникновения отдаленных метастазов у больных раком в/а локализации в зависимости от количества компонентов ПРМ и длительности приема Капецитабина.

**Таблица 79**

Частота возникновения отдаленных метастазов у больных раком прямой кишки в/а локализации в зависимости от количества примененных компонентов ПРМ и длительности приема Капецитабина

Схема лечения	Капецитабин 5 дней		Капецитабин 14 дней		Всего:	
2-компонентная ПРМ	32-5	15,6%	15-0	0%	47-5	10,6%
3-компонентная ПРМ	1-1	100%	10-3	33,3%	11-4	36,4%
Всего:	33-6	18,2%	25-3	12,0%	58-9	15,5%

Как видно из представленных данных, при в/а локализации рака использование 5-дневного приема Капецитабина в программе ПРМ было малоэффективным, а при 14-дневном приеме Капецитабина в условиях 3-компонентной ПРМ у трети пациентов (3 из 10) всё равно возникали отдаленные метастазы. Причем во всех трёх случаях метастазы появились после выполнения БАР в условиях 3-компонентной ПРМ (с локальной СВЧ-гипертермией) у больных раком стадии T2-3N1-2M0. Лишь у 15 пациентов, которые получали при данной локализации 2-компонентную ПРМ (без локальной СВЧ-гипертермии), но при 14-дневном приеме Капецитабина, появления отдаленных метастазов не зафиксировано. Среди этих 15 пациентов у 5 (33,3%) были больные со стадией T2-3N1-2M0, остальные 10 (66,7%) – со стадией T3N0M0. Этим больным были выполнены операции как в объеме БАР, так и в объеме ЧР.

Таким образом, при в/а локализации к наилучшим результатам приводит использование 2-компонентной ПРМ при 14-дневном приеме Капецитабина. Использование в программе ПРМ при в/а локализации локальной СВЧ-

гипертермии у пациентов с наличием регионарных метастазов (стадия T2-3N1-2M0) даже при выполнении БАР приводило к возникновению отдаленных метастазов (табл. 80).

**Таблица 80**

Распределение больных раком прямой кишки в/а локализации в зависимости от количества компонентов ПРМ, длительности приема Капецитабина, стадии опухолевого процесса и с учетом появления отдаленных метастазов

Summary Table for all Multiple Response Items (FULL_RECTUM_BAZA) Totals/percentages based on number of respondents Multiple identical responses were ignored						
N=58	Длит.	Стадия TNM	Опер.	MTS нет	MTS	Row
2-комп. ПРМ	14 дней	T3N0M0	ЧР	7	0	7
2-комп. ПРМ	14 дней	T3N0M0	БАР	3	0	3
2-комп. ПРМ	14 дней	T3N0M0	ВПЭ	0	0	0
	Total			10	0	10
2-комп. ПРМ	14 дней	T2-3N1-2M0	ЧР	4	0	4
2-комп. ПРМ	14 дней	T2-3N1-2M0	БАР	1	0	1
2-комп. ПРМ	14 дней	T2-3N1-2M0	ВПЭ	0	0	0
	Total			5	0	5
2-комп. ПРМ	14 дней	T2N0M0	ЧР	0	0	0
2-комп. ПРМ	14 дней	T2N0M0	БАР	0	0	0
2-комп. ПРМ	14 дней	T2N0M0	ВПЭ	0	0	0
	Total			0	0	0
2-комп. ПРМ	5 дней	T3N0M0	ЧР	10	2	12
2-комп. ПРМ	5 дней	T3N0M0	БАР	6	0	6
2-комп. ПРМ	5 дней	T3N0M0	ВПЭ	0	1	1
	Total			16	3	19
2-комп. ПРМ	5 дней	T2-3N1-2M0	ЧР	4	2	6
2-комп. ПРМ	5 дней	T2-3N1-2M0	БАР	2	0	2
2-комп. ПРМ	5 дней	T2-3N1-2M0	ВПЭ	0	0	0
	Total			6	2	8
2-комп. ПРМ	5 дней	T2N0M0	ЧР	2	0	2
2-комп. ПРМ	5 дней	T2N0M0	БАР	3	0	3
2-комп. ПРМ	5 дней	T2N0M0	ВПЭ	0	0	0
	Total			5	0	5
3-комп. ПРМ	14 дней	T3N0M0	ЧР	2	0	2
3-комп. ПРМ	14 дней	T3N0M0	БАР	1	0	1
3-комп. ПРМ	14 дней	T3N0M0	ВПЭ	0	0	0
	Total			3	0	3
3-комп. ПРМ	14 дней	T2-3N1-2M0	ЧР	2	0	2
3-комп. ПРМ	14 дней	T2-3N1-2M0	БАР	2	3	5
3-комп. ПРМ	14 дней	T2-3N1-2M0	ВПЭ	0	0	0
	Total			4	3	7
3-комп. ПРМ	14 дней	T2N0M0	ЧР	0	0	0
3-комп. ПРМ	14 дней	T2N0M0	БАР	0	0	0
3-комп. ПРМ	14 дней	T2N0M0	ВПЭ	0	0	0
	Total			0	0	0
3-комп. ПРМ	5 дней	T3N0M0	ЧР	0	1	1
3-комп. ПРМ	5 дней	T3N0M0	БАР	0	0	0
3-комп. ПРМ	5 дней	T3N0M0	ВПЭ	0	0	0
	Total			0	1	1

Summary Table for all Multiple Response Items (FULL_RECTUM_BAZA) Totals/percentages based on number of respondents Multiple identical responses were ignored						
N=58	Длит.	Стадия TNM	Опер.	MTS нет	MTS	Row
3-комп. ПРМ	5 дней	T2-3N1-2M0	ЧР	0	0	0
3-комп. ПРМ	5 дней	T2-3N1-2M0	БАР	0	0	0
3-комп. ПРМ	5 дней	T2-3N1-2M0	БПЭ	0	0	0
	Total			0	0	0
3-комп. ПРМ	5 дней	T2N0M0	ЧР	0	0	0
3-комп. ПРМ	5 дней	T2N0M0	БАР	0	0	0
3-комп. ПРМ	5 дней	T2N0M0	БПЭ	0	0	0
	Total			0	0	0

Как было показано выше, у больных с в/а локализацией рака при использовании 3-компонентной ПРМ отдаленные метастазы возникали достоверно ( $p=0,05$ ) в 3,4 раза чаще, чем при использовании 2-компонентной ПРМ: соответственно 36,4% и 10,6%. В связи с этим определенный интерес вызывает вопрос, при какой стадии опухолевого процесса преимущественно возникает такое повышение частоты возникновения отдаленных метастазов при в/а локализации при использовании 3-компонентной ПРМ. Данные о зависимости частоты возникновения отдаленных метастазов в зависимости от стадии опухолевого процесса и количества компонентов ПРМ при лечении рака в/а локализации представлены в табл. 81.

**Таблица 81**

Частота возникновения отдаленных метастазов у больных раком прямой кишки в/а локализации в зависимости от количества примененных компонентов ПРМ и стадии опухолевого процесса

Схема лечения	T2-3N0M0		T2-3N1-2M0		Всего:	
2-компонентная ПРМ	33-3	9,1%	14-2	14,3%	47-5	10,6%
3-компонентная ПРМ	4-1	25,0%	7-3	42,9%	11-4	36,4%
Всего:	37-4	10,8%	21-5	23,8%	58-9	15,5%

Как видно из представленных данных, у пациентов с опухолями в/а локализации стадии T2-3N0M0 частота возникновения отдаленных метастазов после использования 3-компонентной ПРМ составила 25,0% и в 2,7 раза

превышала показатель 9,1% в случае применения 2-компонентной ПРМ, без достоверных различий ( $p=0,3804$ ). У пациентов с опухолями в/а локализации при стадии T2-3N1-2M0 частота возникновения отдаленных метастазов после применения 3-компонентной ПРМ составила 42,9% и в 3 раза превышала показатель частоты выявления метастазов 14,3% после использования 2-компонентной программы ( $p=0,1816$ ). Следует также отметить, что в условиях 3-компонентной ПРМ при отсутствии регионарных метастазов (T2-3N0M0) отдаленные метастазы появились после выполнения ЧР, а при наличии регионарных метастазов (T2-3N1-2M0) – после выполнения БАР.

Данные о частоте возникновения отдаленных метастазов у больных раком с/а локализации в зависимости от количества компонентов ПРМ и длительности приема Капецитабина приведены в табл. 82.

**Таблица 82**

Частота возникновения отдаленных метастазов у больных раком прямой кишки с/а локализации в зависимости от количества примененных компонентов ПРМ и длительности приема Капецитабина

Схема лечения	Капецитабин 5 дней		Капецитабин 14 дней		Всего:	
2-компонентная ПРМ	40-10	25,0%	15-1	6,7%	55-11	20,0%
3-компонентная ПРМ	26-0	0%	23-2	8,7%	49-2	4,1%
Всего:	66-10	15,2%	38-3	7,9%	104-13	12,5%

Из представленных данных видно, что при с/а локализации наименьшие показатели частоты возникновения отдаленных метастазов отмечались при использовании 3-компонентной ПРМ (4,1%) при 14-дневном приеме Капецитабина (7,9%) и в то же время полностью отсутствовали у 26 пациентов, которым было проведено лечение с использованием 3-компонентной ПРМ при 5-дневном приеме Капецитабина. Наибольшая частота возникновения отдаленных метастазов при с/а локализации (25,0%) отмечена у 40 пациентов, получавших 2-компонентную ПРМ на фоне 5-дневного приема Капецитабина, в

то время как из остальных 64 пациентов отдаленные метастазы появились лишь у 3 (4,7%), различие достоверно ( $p=0,0023$ ). Таким образом, при с/а локализации использование 2-компонентной ПРМ в сочетании с 5-дневным приемом Капецитабина является наименее достаточным с онкологической точки зрения.

Из 3 пациентов, у которых при с/а локализации рака отмечено появление отдаленных метастазов при ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина, у 2 была стадия опухолевого процесса T2-3N1-2M0, но при этом были выполнены операции в объеме ЧР, а у 1 пациента при стадии T3N0M0 – операция в объеме БАР. Из 26 пациентов, получавших 3-компонентную ПРМ в сочетании с 5-дневным приемом Капецитабина, отдаленных метастазов не было диагностировано ни у одного, однако лишь у 1 (3,9%) из них была выполнена операция в объеме ЧР, в то время как у остальных 25 (96,1%) – БАР и БПЭ. Таким образом, при с/а локализации рака и стадии T2-3N1-2M0 онкологически адекватным является сочетание 3-х моментов: проведение лечения с использованием 3-компонентной ПРМ, применение 14-дневного приема Капецитабина, отказ от выполнения операции в объеме ЧР, т.е. выполнение БАР или – при подозрении на недостаточную онкологическую адекватность такой операции – БПЭ.

Из 23 пациентов, получивших 3-компонентную ПРМ на фоне 14-дневного приема Капецитабина, у 10 выполнена операция ЧР и у 1 (10,0%) из них после выполнения такой операции при стадии T2-3N1-2M0 в дальнейшем были диагностированы отдаленные метастазы. У остальных 13 пациентов была выполнена БАР, причем отдаленные метастазы были диагностированы после выполнения этой операции лишь у 1 (7,7%) пациента при стадии T3N0M0. Таким образом, при с/а локализации к наихудшим результатам приводит применение 2-компонентной программы на фоне 5-дневного приема Капецитабина. Следовательно, всем пациентам с опухолью с/а локализации показано проведение 3-компонентной программы ПРМ, а при наличии

регионарных метастазов (стадия T2-3N1-2M0), кроме этого, показано обязательное проведение лечения на фоне 14-дневного приема Капецитабина и выполнение тотальной мезоректумэктомии, т.е. выполнение операции в объеме БАР или – при отсутствии технической возможности – БПЭ.

Единственный локорегионарный рецидив, который был диагностирован после выполнения БАР, появился при раке н/а локализации стадии T3N0M0 после применения 2-компонентной ПРМ (без СВЧ-гипертермии) на фоне 5-дневного приема Капецитабина, т.е. в условиях неадекватного предоперационного лечения. У остальных пациентов с н/а локализацией опухоли основным проявлением прогрессирования опухолевого процесса являлось возникновение отдаленных метастазов. Данные о частоте возникновения отдаленных метастазов у больных раком н/а локализации в зависимости от количества компонентов ПРМ и длительности приема Капецитабина приведены в табл. 83.

**Таблица 83**

Частота возникновения отдаленных метастазов у больных раком прямой кишки н/а локализации в зависимости от количества примененных компонентов ПРМ и длительности приема Капецитабина

Схема лечения	Капецитабин 5 дней		Капецитабин 14 дней		Всего:	
2-компонентная ПРМ	14-4	28,6%	-		14-4	28,6%
3-компонентная ПРМ	46-11	23,9%	19-2	10,5%	65-13	20,0%
Всего:	60-15	25,0%	19-2	10,5%	79-17	21,5%

Из представленных данных видно, что при н/а локализации рака частота возникновения отдаленных метастазов при использовании 3-компонентной ПРМ снизилась до 20,0% по сравнению с 28,6% при 2-компонентной ПРМ, без достоверных различий ( $p=0,3492$ ). Однако при использовании 14-дневного приема Капецитабина частота возникновения отдаленных метастазов составила

10,5%, в то время как при 5-дневном приеме этот показатель составлял 23,9% ( $p=0,0001$ ). Таким образом, наилучшие результаты лечения при раке н/а локализации достигаются при использовании 3-компонентной ПРМ на фоне 14-дневного приема Капецитабина.

Всего при н/а локализации отдаленные метастазы возникли у 17 больных: у 8 после БПЭ и у 9 после БАР. У всех 8 пациентов, у которых метастазы появились после выполнения БПЭ, была применена ПРМ с 5-дневным приемом Капецитабина: у 4 при использовании 3-компонентной ПРМ и у 4 – при 2-компонентной. У всех 9 пациентов с возникшими отдаленными метастазами, которым была выполнена БАР, применялась 3-компонентная ПРМ, однако у 7 из них использовался 5-дневный прием Капецитабина, а у тех 2 пациентов, которые получали 14-дневный прием Капецитабина, был рак стадии T2-3N1-2M0. При использовании 14-дневного приема Капецитабина не было выявлено ни одного случая выявления отдаленных метастазов у больных раком прямой кишки стадии T2N0M0 и T3N0M0 при использовании 14-дневного приема Капецитабина при выполнении любого объема операции (БАР или БПЭ). Таким образом, при н/а локализации наиболее адекватным с онкологической точки зрения являлось применение 3-компонентной ПРМ в сочетании с 14-дневным приемом Капецитабина, что позволило полностью избежать возникновения локорегионарных рецидивов, а отдаленные метастазы реализовались лишь у 2 (10,5%) из 19 пациентов (при стадии заболевания T3N1M0 и после выполнении БАР).

Исходя из этого, у больных с н/а локализацией рака при наличии регионарных метастазов следует учитывать повышенный риск возникновения отдаленных метастазов и позаботиться об усилении противоопухолевого воздействия.

#### **4.1.4. Сравнительная эффективность программы полирадиомодификации с программами хирургического и комбинированного лечения**

Для оценки эффективности программы ПРМ необходимо выполнить сравнительный анализ с другими применяемыми программами лечения, включая хирургическое. Для проведения такой оценки на первоначальном этапе необходимо выяснение степени сопоставимости сравниваемых групп пациентов по основным факторам, определяющим прогноз заболевания – полу, возрасту, локализации и степени местного распространения опухоли, гистологическому строению рака и протяженности опухолевого поражения. Необходимо также выполнить сравнительный анализ в зависимости от объема оперативных вмешательств при разных методах лечения.

##### **4.1.4.1. Общая характеристика клинического материала**

В табл. 84 представлена общая сравнительная характеристика больных, получивших предоперационную ЛТ СОД 25 Гр в сочетании с полирадиомодификацией, дистанционную крупнофракционную лучевую терапию СОД 25 Гр без модификаторов и пациентов хирургической группы по основным прогностическим факторам. Как видно из представленной таблицы, в группе пациентов с применением ПРМ отмечено относительное преобладание пациентов локализацией опухоли в с/а отделе прямой кишки, относительно небольшое количество пациентов со стадией T2N0M0 и преобладание пациентов со стадией T2-3N1-2M0 по сравнению с контрольными группами. Кроме этого, в группе ПРМ отмечена более низкая частота выполнения БПЭ и относительно высокая частота выполнения БАР. По степени дифференцировки опухоль во всех группах представлена преимущественно умеренно дифференцированной аденокарциномой. В целом изучаемые группы были сопоставимы по основным прогностическим факторам. Всё это позволяет проводить сравнительный анализ.



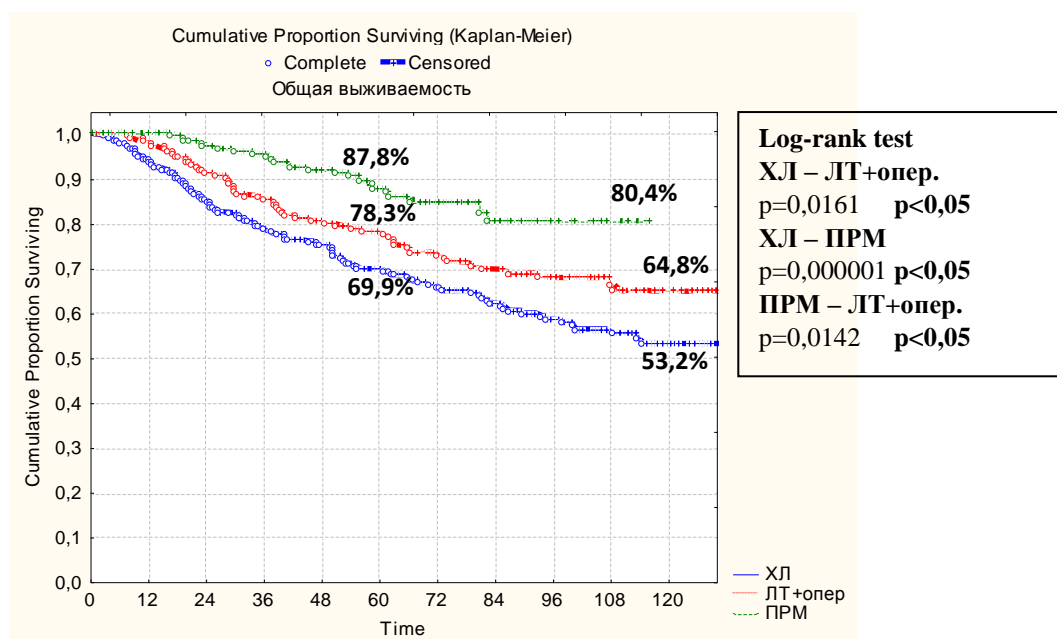
Таблица 84

Общая характеристика больных раком прямой кишки в группе полирадиомодификации и в контрольных группах по основным прогностическим показателям

Характеристика	ХЛ		Предопер. ЛТ СОД 25 Гр		ЛТ 25 Гр + ПРМ	
	Число	%	Число	%	Число	%
Кол-во пациентов	393	100%	271	100%	241	100%
Пол						
Муж	214	54,4%	148	54,6%	127	52,7%
Жен	179	45,6%	123	45,4%	114	47,3%
Морфологическое строение						
Высокодифференциро- ванная а/к	59	15,0%	32	11,8%	15	6,2%
Умереннодифференци- рованная а/к	295	75,1%	196	72,3%	219	90,9%
Низкодифференциро- ванная а/к	8	2,0%	7	2,6%	3	1,2%
Недифференцированная а/к	-	-	-	-	4	1,7%
Слизеобразующая а/к	31	7,9%	36	13,3%	-	-
Расстояние от переходной складки						
3–6 см	180	45,8%	121	44,6%	79	32,8%
6,1–10 см	95	24,2%	72	26,6%	104	43,1%
10,1–15 см	118	30,0%	78	28,8%	58	24,1%
Размер опухоли						
Медиана размера опухоли, см	4,8 (от 2,5 до 11,0 см)		5,1 (от 2,2 до 11,5 см)		4,8 (от 2,5 до 11,0 см)	
Стадия опухолевого процесса						
T2N0M0	92	23,4%	59	21,8%	37	15,4%
T3N0M0	185	47,1%	121	44,6%	108	44,8%
T2-3N1-2M0	116	29,5%	91	33,6%	96	39,8%
Оперативные вмешательства:						
БПЭ	143	36,4%	93	34,3%	30	12,5%
ССО, в том числе:	250	63,6%	178	65,7%	211	87,5%
БАР	97	24,7%	69	25,5%	142	58,9%
ЧР	153	38,9%	109	40,2%	69	28,6%
Медиана наблюдения	54,5 мес.		55,4 мес		48,5 мес.	

#### 4.1.4.2. Отдаленные результаты

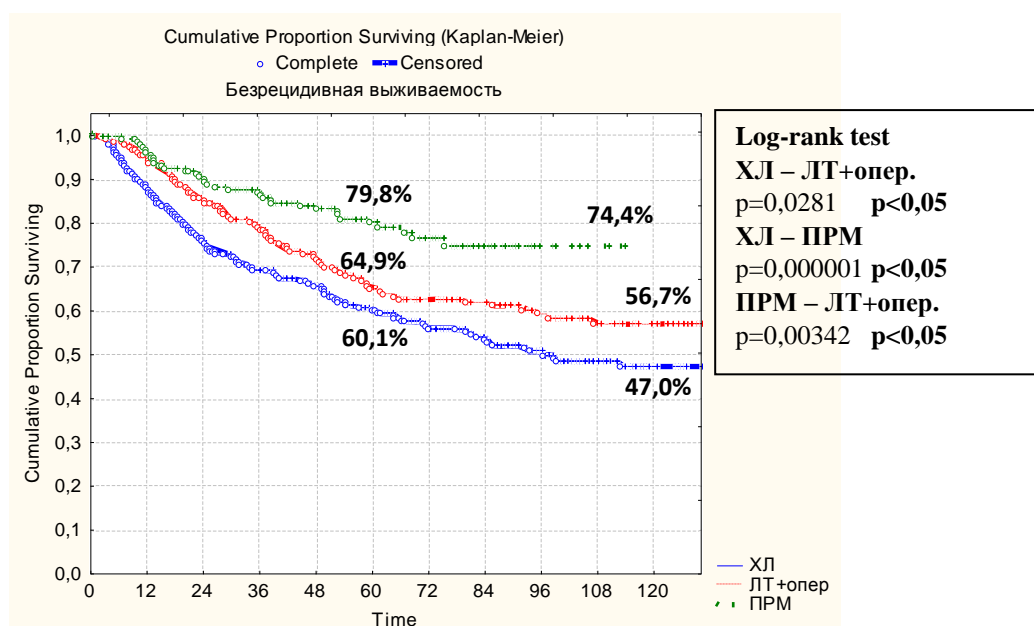
Данные об общей выживаемости у пациентов группы ПРМ по сравнению с показателями общей выживаемости в контрольных группах комбинированного лечения с применением предоперационной дистанционной крупнофракционной лучевой терапии СОД 25 Гр и хирургического лечения представлены на диагр. 42.



**Диаграмма 42.** Динамика показателей общей выживаемости больных раком прямой кишки при использовании предоперационной ЛТ СОД 25 Гр в сочетании с ПРМ и в контрольных группах

Как видно из представленных данных, применение ПРМ приводит к достоверному повышению показателей общей 5-летней выживаемости до 87,8% по сравнению с 69,9% при хирургическом лечении и 78,3% при комбинированном лечении с использованием ЛТ СОД 25 Гр.

На диагр. 43 представлены данные о динамике показателей безрецидивной выживаемости у пациентов группы ПРМ по сравнению с показателями БРВ при комбинированном лечении с применением предоперационной дистанционной крупнофракционной лучевой терапии СОД 25 Гр и показателям БРВ в группе хирургического лечения.



**Диаграмма 43.** Динамика показателей БРВ больных раком прямой кишки при использовании предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр на фоне ПРМ по сравнению с контрольными группами

Из представленных данных видно, что применение ПРМ приводит к достоверному повышению показателей 5-летней БРВ до 79,8% по сравнению с 60,1% при хирургическом лечении до 64,9% при комбинированном.

Данные о частоте возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов при использовании ПРМ и в контрольных группах представлены в табл. 85.

**Таблица 85**

Частота возникновения рецидивов и метастазов у больных раком прямой кишки при использовании предоперационной ЛТ 25 Гр на фоне ПРМ и в контрольных группах

Вид лечения	а.ч.	Рецидивы		а.ч.	Метастазы	
		а.ч.	%		а.ч.	%
ХЛ (n=393)	54	54	13,7%	57	14,5%	
ЛТ+опер. (n=271)	23	23	<b>8,5%*</b>	50	18,5%	
ПРМ (n=241)	1	1	<b>0,4%**</b>	39	16,2%	

\*-p=0,0377 между группами ЛТ+опер и ХЛ.

\*\*-p=0,000001 между группами ПРМ и ХЛ; p=0,000001 между группами ПРМ и ЛТ+опер.

Как видно из представленных данных, использование ПРМ привело к достоверному снижению частоты возникновения локорегионарных рецидивов

до 0,4% по сравнению с 13,7% в хирургической группе и 8,5% в группе комбинированного лечения ( $p=0,000001$ ). При этом частота возникновения отдаленных метастазов составила 16,2% и не имела достоверных отличий по сравнению с 14,5% в хирургической группе ( $p=0,567$ ) и 18,5% в группе комбинированного лечения ( $p=0,4992$ ).

Эффективность лечения больных раком прямой кишки определяется прежде всего такими прогностическими факторами, как стадия и локализация опухоли.

#### 4.1.4.3. Сравнительная эффективность лечения больных раком прямой кишки в зависимости от стадии опухолевого процесса

Данные о частоте рецидивов и метастазов при использовании ПРМ по сравнению с контрольными группами у больных раком прямой кишки стадии T2N0M0 представлены в табл. 86.

**Таблица 86**

Частота рецидивов и метастазов у больных раком прямой кишки стадии T2N0M0 при использовании ПРМ и в контрольных группах

Вид лечения		Рецидивы		Метастазы	
		а.ч.	%	а.ч.	%
ХЛ	(n=92)	10	10,2%	6	6,5%
ЛТ+опер.	(n=59)	2	<b>3,4%*</b>	5	8,5%
ПРМ	(n=37)	0	<b>0%**</b>	4	10,8%

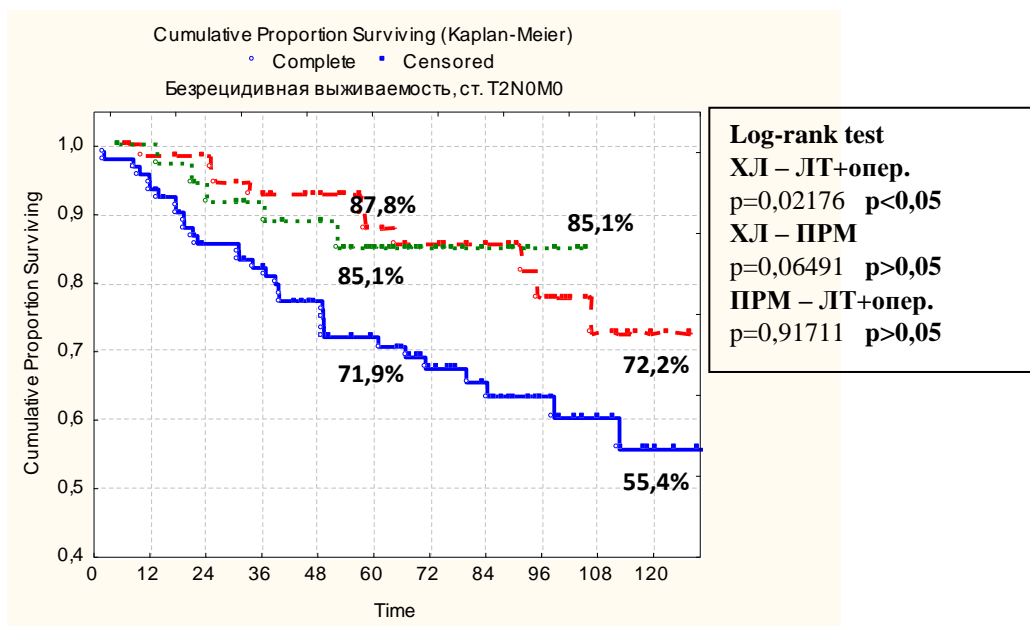
\*- $p=0,0973$  между показателями в группах ЛТ+опер и ХЛ

\*\* - $p=0,0368$  между показателями в группах ПРМ и ХЛ

Как видно из представленных данных, при стадии T2N0M0 в условиях ПРМ ни у одного из 37 больных появления локорегионарных рецидивов не отмечено, что было достоверно ( $p=0,0368$ ) меньше по сравнению с 10,2% в хирургической группе, в то время как в условиях комбинированного лечения частота рецидивов составила 3,4%, что не имело достоверных отличий ( $p=0,2577$ ) от частоты рецидивов в группе ПРМ, а по сравнению с

хирургическим лечением различие имело лишь тенденцию к достоверности ( $p=0,0973$ ). Частота возникновения метастазов при ПРМ составила 10,8% и не имела достоверных отличий от 8,5% при комбинированном лечении ( $p=0,7023$ ) и 6,5% – при хирургическом ( $p=0,41$ ).

На диагр. 44 представлены данные о показателях безрецидивной выживаемости у больных раком прямой кишки стадии T2N0M0 в зависимости от вида лечения.



**Диаграмма 44.** Динамика показателей БРВ больных раком прямой кишки стадии T2N0M0 при лечении в условиях ПРМ и в контрольных группах

Из представленных данных видно, что при использовании ПРМ у больных раком прямой кишки стадии T2N0M0 показатель 5-летней БРВ составил 85,1% и не имел достоверных отличий от 87,8% при комбинированном лечении. При этом отмечена тенденция к достоверности различий по отношению к 71,9% при хирургическом лечении ( $p=0,06491$ ), а различие показателей БРВ в группе комбинированного лечения и в хирургической группе было достоверным ( $p=0,02176$ ). Таким образом, при стадии T2N0M0 по показателям БРВ преимущества ПРМ по сравнению с комбинированным лечением не отмечено, однако обращает на себя внимание

полное отсутствие рецидивов у больных с данной стадией заболевания при использовании ПРМ.

Данные о частоте рецидивов и метастазов при лечении рака прямой кишки стадии T3N0M0 в условиях ПРМ и в контрольных группах представлены в табл. 87.

**Таблица 87**

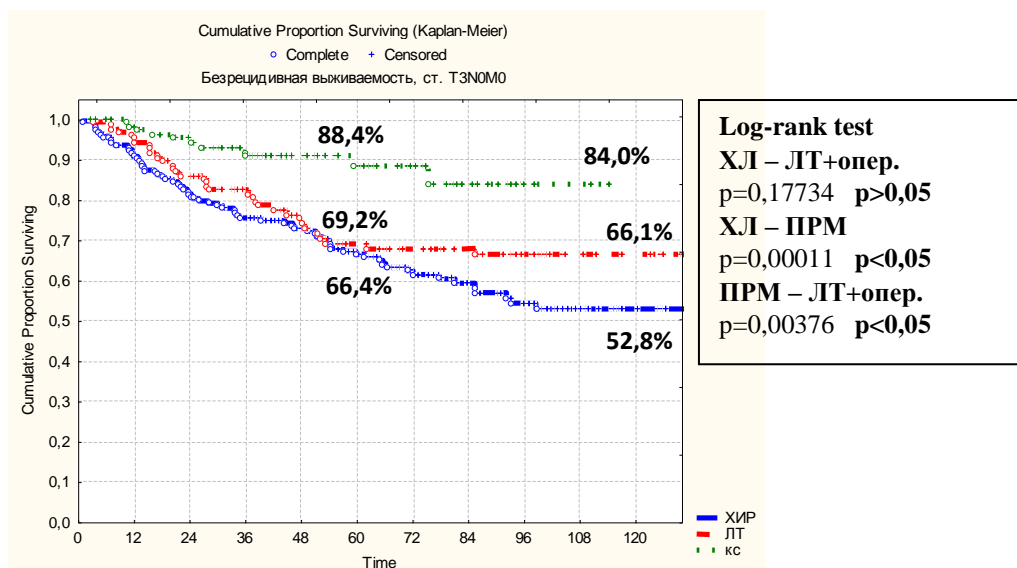
Частота возникновения рецидивов и метастазов у больных раком прямой кишки стадии T3N0M0 при лечении в условиях ПРМ и в контрольных группах

Вид лечения		Рецидивы		Метастазы	
		а.ч.	%	а.ч.	%
ХЛ	(n=185)	17	9,2%	21	11,4%
ЛТ+опер.	(n=121)	11	9,1%	18	14,9%
ПРМ	(n=108)	1	<b>0,9%*</b>	10	9,3%

\*- $p < 0,05$  по сравнению с показателями в группах ХЛ и ЛТ+опер.

Как видно из представленных данных, при раке прямой кишки стадии T3N0M0 в условиях использования ПРМ частота возникновения локорегионарных рецидивов составила 0,9%, что было достоверно ниже по сравнению с 9,1% в группе комбинированного лечения ( $p=0,0056$ ) и 9,2% в хирургической группе ( $p=0,0045$ ). Частота возникновения отдаленных метастазов при использовании ПРМ у больных раком прямой кишки стадии T3N0M0 составила 9,3%, однако этот показатель не имел достоверных отличий по сравнению с 14,9% в группе комбинированного лечения ( $p=0,1953$ ) и 11,4% в хирургической группе ( $p=0,5743$ ).

На диагр. 45 представлены данные о показателях безрецидивной выживаемости у больных раком прямой кишки стадии T3N0M0 в зависимости от вида лечения.



**Диаграмма 45.** Динамика показателей БРВ больных раком прямой кишки стадии Т3N0M0 при лечении в условиях ПРМ и в контрольных группах

Из представленных данных видно, что при стадии Т3N0M0 применение ПРМ привело к достоверному увеличению показателя 5-летней БРВ до 88,4% по сравнению с 69,2% в группе комбинированного лечения ( $p=0,00376$ ) и 66,4% в хирургической группе ( $p=0,00011$ ). В то же время показатели БРВ в хирургической группе и группе комбинированного лечения не имели достоверных различий ( $p=0,17734$ ).

В табл. 88 представлены данные о частоте возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов при лечении рака прямой кишки стадии Т2-3N1-2M0 в условиях ПРМ и в контрольных группах.

**Таблица 88**

Частота возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов у больных раком прямой кишки стадии Т2-3N1-2M0 при лечении в условиях ПРМ и в контрольных группах

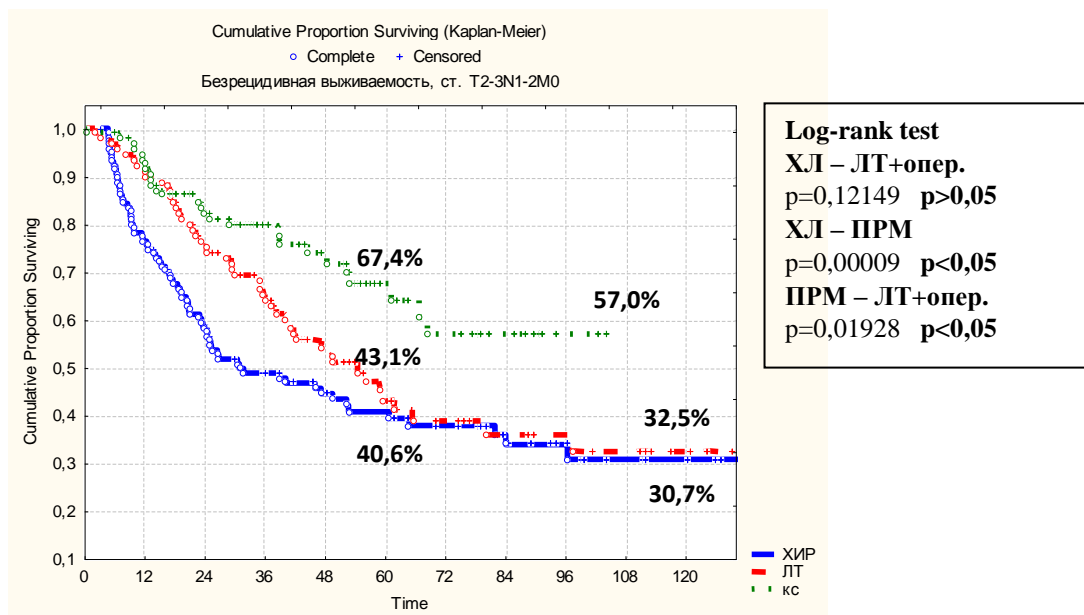
Вид лечения		Рецидивы		Метастазы	
		а.ч.	%	а.ч.	%
ХЛ	(n=116)	27	23,3%	30	25,9%
ЛТ+опер.	(n=91)	10	<b>11,0%*</b>	27	29,7%
ПРМ	(n=96)	0	<b>0%**</b>	25	26,0%

\*- $p=0,022$  между показателями в группах ЛТ+опер. и ХЛ

\*\*- $p=0,0008$  между группами ПРМ и ЛТ+опер.;  $p=0,00001$  между группами ПРМ и ХЛ.

Из представленных данных видно, что при лечении в условиях ПРМ рака прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 рецидивов не диагностировано, что было достоверно меньше по сравнению с 11,0% в группе комбинированного лечения ( $p=0,0008$ ) и 23,3% в хирургической группе ( $p=0,00001$ ). Различие между показателями частоты возникновения рецидивов в группе комбинированного лечения и в хирургической группе также было достоверным ( $p=0,022$ ). При этом частота возникновения отдаленных метастазов при использовании ПРМ составила 26,0% и не имела достоверных отличий по сравнению с 29,7% в группе комбинированного лечения ( $p=0,5799$ ) и 25,9% в хирургической группе ( $p=0,9763$ ).

Показатели безрецидивной выживаемости у больных раком прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 в зависимости от вида лечения представлены на диагр. 46.



**Диаграмма 46.** Динамика показателей БРВ больных раком прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 при лечении в условиях ПРМ и в контрольных группах

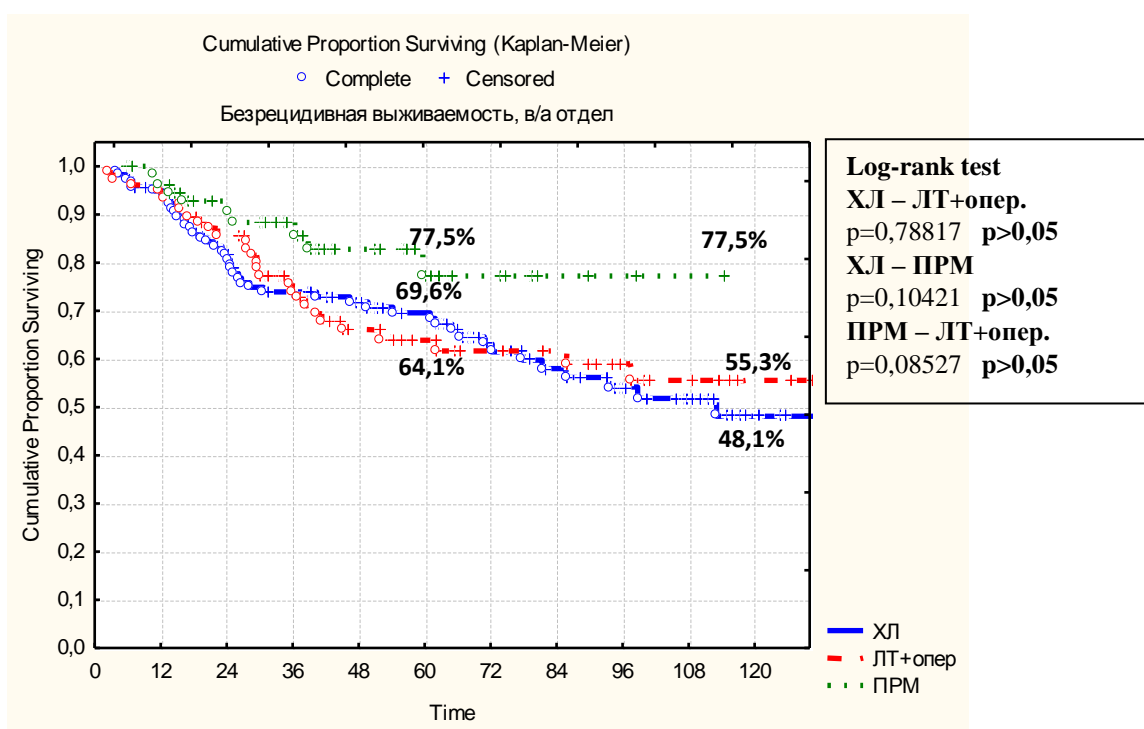
Как видно из представленных данных, при стадии T2-3N1-2M0 в условиях ПРМ показатель 5-летней БРВ достигает 67,4% и достоверно отличается от 43,1% в условиях комбинированного лечения ( $p=0,01928$ ) и



40,6% в хирургической группе ( $p=0,00009$ ), в то время как показатели БРВ в двух контрольных группах не имели достоверных различий ( $p=0,12149$ ).

#### 4.1.4.4. Сравнительная эффективность лечения в зависимости от локализации опухолевого процесса

На диагр. 47 представлены данные о показателях БРВ при раке прямой кишки в/а локализации в условиях ПРМ по сравнению с контрольными группами.



**Диаграмма 47.** Динамика показателей БРВ больных раком прямой кишки в/а локализации при лечении в условиях ПРМ и в контрольных группах

Как видно из представленных данных, при в/а локализации рака достоверных различий в показателях БРВ при лечении в условиях ПРМ по сравнению с показателями в контрольных группах не выявлено.

В табл. 89 представлены сравнительные данные о показателях опухолевой прогрессии при в/а локализации.

Таблица 89

Частота возникновения рецидивов и метастазов у больных раком прямой кишки в/а локализации при лечении в условиях ПРМ и в контрольных группах

Вид лечения		Рецидивы		Метастазы	
		а.ч.	%	а.ч.	%
ХЛ	(n=118)	10	8,5%	19	16,1%
ЛТ+опер.	(n=78)	6	7,7%	17	21,8%
ПРМ	(n=58)	0	<b>0%*</b>	9	15,5%

\*- $p < 0,05$  по сравнению с ХЛ и ЛТ+опер.

Из представленных данных видно, что при в/а локализации рака в условиях ПРМ не выявлено ни одного локорегионарного рецидива рака, что достоверно отличалось от частоты рецидивов 7,7% в группе комбинированного лечения ( $p=0,0307$ ) и 8,5% в хирургической группе ( $p=0,0224$ ). Показатель частоты возникновения отдаленных метастазов при этом составил 15,5% и не имел достоверных отличий от 21,8% в группе комбинированного лечения ( $p=0,3572$ ) и 16,1% в хирургической группе ( $p=0,9206$ ).

На диагр. 48 представлены данные о показателях БРВ при лечении рака прямой кишки с/а локализации в условиях ПРМ и в контрольных группах.

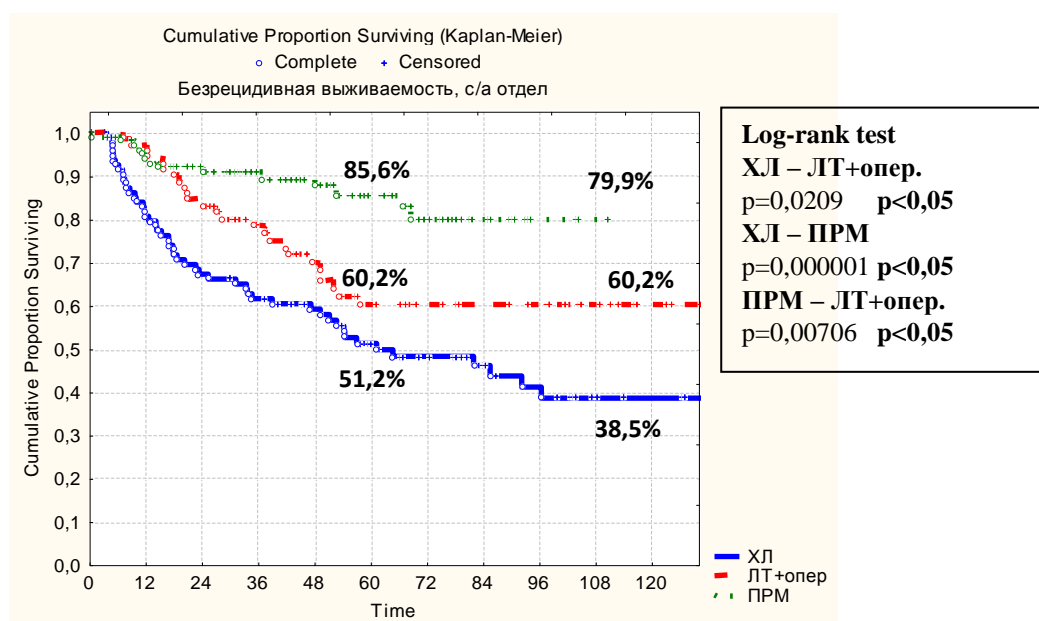


Диаграмма 48. Динамика показателей БРВ больных раком прямой кишки с/а локализации при лечении в условиях ПРМ и в контрольных группах

Как видно из представленных данных, проведение лечения в условиях ПРМ при с/а локализации рака приводило к достоверному повышению показателей 5-летней БРВ до 60,2% по сравнению с 60,2% при комбинированном лечении ( $p=0,00706$ ) и 51,2% при хирургическом лечении ( $p=0,000001$ ).

Данные о показателях опухолевой прогрессии при лечении рака с/а отдела прямой кишки в условиях ПРМ и в контрольных группах представлены в табл. 90.

**Таблица 90**

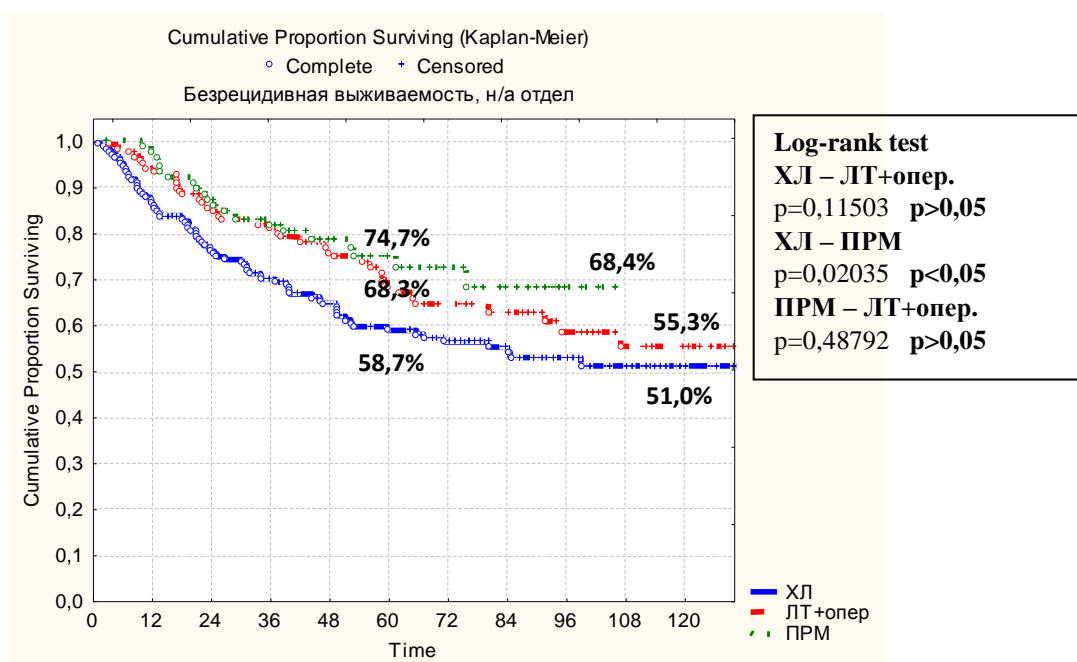
Частота возникновения рецидивов и метастазов у больных раком с/а отдела прямой кишки при лечении в условиях ПРМ и в контрольных группах

Вид лечения		Рецидивы		Метастазы	
		а.ч.	%	а.ч.	%
ХЛ	(n=95)	17	17,9%	16	16,8%
ЛТ+опер.	(n=72)	7	9,7%	14	19,4%
ПРМ	(n=104)	0	<b>0%*</b>	13	12,5%

\*- $p<0,05$  по сравнению с ХЛ и ЛТ+опер.

Как видно из представленных данных, при лечении рака прямой кишки с/а локализации в условиях использования ПРМ рецидивов диагностировано не было, что достоверно отличалось от частоты возникновения рецидивов 9,7% в группе комбинированного лечения ( $p=0,0012$ ) и от 17,9% в хирургической группе ( $p=0,00001$ ), в то время как показатели частоты возникновения рецидивов в двух последних группах достоверно не отличались ( $p=0,136$ ). Частота возникновения отдаленных метастазов при использовании ПРМ составила 12,5% и не имела достоверных отличий от 19,4% в группе комбинированного лечения ( $p=0,2088$ ) и 16,8% в хирургической группе ( $p=0,3859$ ).

На диагр. 49 представлены данные о показателях БРВ при лечении рака прямой кишки н/а локализации в условиях ПРМ и в контрольных группах пациентов.



**Диаграмма 49.** Динамика показателей БРВ больных раком прямой кишки н/а локализации при лечении в условиях ПРМ и в контрольных группах

Из представленных данных видно, что при лечении рака прямой кишки н/а локализации в условиях ПРМ показатель 5-летней БРВ составлял 74,7% и достоверно ( $p=0,02035$ ) отличался от показателя 58,7% в хирургической группе, в то время как показатель 68,3% в группе комбинированного лечения достоверного отличия от показателя в хирургической группе не имел ( $p=0,11503$ ).

В табл. 91 приведены данные о показателях опухолевой прогрессии при лечении рака прямой кишки н/а локализации в условиях ПРМ и в контрольных группах.

**Таблица 91**

Частота возникновения рецидивов и метастазов у больных раком прямой кишки н/а локализации при лечении в условиях ПРМ и в контрольных группах

Вид лечения		Рецидивы		Метастазы	
		а.ч.	%	а.ч.	%
ХЛ	(n=180)	27	15,0%	22	12,2%
ЛТ+опер.	(n=121)	10	8,3%	19	15,7%
ПРМ	(n=79)	1	<b>1,3%*</b>	17	21,5%

\*- $p<0,05$  по сравнению с показателями в группах ХЛ и ЛТ+опер.

Как видно из представленных данных, при н/а локализации рака в условиях ПРМ локорегионарный рецидив появился у 1 (1,3%) из 79 пациентов и показатель частоты возникновения рецидивов достоверно отличался от 8,3% в группе комбинированного лечения ( $p=0,0338$ ) и 15,0% в хирургической группе ( $p=0,001$ ). Этот единственный рецидив появился у пациента, которому была применена 2-компонентная программа ПРМ (без локальной СВЧ-гипертермии) на фоне 5-дневного приема Капецитабина. Частота возникновения метастазов при лечении рака н/а локализации в условиях ПРМ составила 21,5% и не имела достоверных отличий от 15,7% в группе комбинированного лечения ( $p=0,2953$ ), превышая в 1,8 раз частоту возникновения метастазов 12,2% в хирургической группе ( $p=0,0541$ ). При этом следует учитывать, что из 79 пациентов, в лечении которых применялась ПРМ, у 60 (76,0%) был использован 5-дневный прием Капецитабина, а у 19 (24,0%) – 14-дневный. Отдаленные метастазы при 5-дневном приеме Капецитабина были диагностированы у 15 (25,0%) пациентов из 60, а при 14-дневном – у 2 (10,5%) из 19. Таким образом, частота возникновения отдаленных метастазов при ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина составляла 10,5% и не имела достоверных отличий от 15,7% в группе комбинированного лечения ( $p=0,4282$ ) и 12,2% в хирургической группе ( $p=0,5912$ ). В то же время частота возникновения отдаленных метастазов при ПРМ с 5-дневным приемом Капецитабина составила 25,0% и достоверно превышала в 2 раза показатель частоты возникновения отдаленных метастазов 12,2% в хирургической группе ( $p=0,0176$ ), не имея достоверных различий с показателем 15,7% в группе комбинированного лечения ( $p=0,1317$ ). Таким образом, при н/а локализации рака наилучшие результаты достигались при лечении в условиях использования 3-компонентной ПРМ в сочетании с 14-дневным приемом Капецитабина.

Таким образом, применение предоперационной ЛТ СОД 25 Гр в условиях ПРМ позволило снизить частоту возникновения локорегионарных рецидивов

до 0,4%, а отдаленных метастазов – до 16,2%, и достигнуть величины показателя общей 5-летней выживаемости 87,8% и безрецидивной 5-летней выживаемости – 79,8%. При этом применение в программе ПРМ 14-дневного приема Капецитабина в лечебных дозах позволило достоверно ( $p=0,0495$ ) по сравнению с 5-дневным приемом Капецитабина снизить частоту возникновения отдаленных метастазов в 2 раза с 19,5% до 9,8%.

Установлено, что при в/а локализации к наилучшим результатам приводит использование 2-компонентной ПРМ при 14-дневном приеме Капецитабина, а применение в программе ПРМ локальной СВЧ-гипертермии при раке в/а локализации рака приводило к достоверному ( $p=0,05$ ) увеличению частоты возникновения отдаленных метастазов в 3,4 раза.

При с/а локализации использование 2-компонентной ПРМ в сочетании с 5-дневным приемом Капецитабина, особенно в сочетании с выполнением ЧР, является неадекватным с онкологической точки зрения за исключением стадии T2N0M0, при которой эффективна любая схема ПРМ. При стадии T3N0N0 такая схема ПРМ допустима исключительно в сочетании с выполнением БАР, а при стадии T2-3N1-2M0 к наилучшим результатам приводит только выполнение БАР, причем либо в условиях 3-компонентной ПРМ независимо от продолжительности приема Капецитабина, либо в условиях ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина независимо от количества компонентов. Поэтому при выполнении данной операции у больных раком с/а локализации можно использовать либо 3-компонентную ПРМ, либо ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина.

При н/а локализации адекватным с онкологической точки зрения являлось лишь применение 3-компонентной ПРМ в сочетании с 14-дневным приемом Капецитабина, что позволило полностью избежать возникновения локорегионарных рецидивов, а отдаленные метастазы реализовались лишь у 2 пациентов при стадии заболевания T3N1M0 после выполнения БАР. Исходя из этого, у больных с н/а локализацией рака при наличии регионарных метастазов

следует учитывать повышенный риск возникновения отдаленных метастазов и необходимо изучение дополнительного усиления противоопухолевого воздействия.

Также установлено, что при стадии T2N0M0 все отдаленные метастазы появились при использовании 5-дневного приема Капецитабина, несмотря на то, что у них была применена 3-компонентная схема ПРМ. Причем во всех случаях они появились у больных с н/а локализацией рака при выполнении разных объемах оперативных вмешательств. Поэтому при раке прямой кишки стадии T2N0M0 и н/а локализации рака целесообразно применять 3-компонентную ПРМ в сочетании с 14-дневным приемом Капецитабина. У больных раком прямой кишки стадии T2N0M0 при в/а локализации опухоли достаточно применения 2-компонентной ПРМ в сочетании с 5-дневным приемом Капецитабина, при с/а локализациях рака отдаленных метастазов не возникло при использовании как 2-компонентной, так и 3-компонентной ПРМ в сочетании как с 5-дневным, так и с 14-дневным приемом Капецитабина.

При раке стадии T3N0M0 2-компонентная ПРМ применялась преимущественно при в/а и с/а локализациях рака, а 3-компонентная ПРМ – при с/а и н/а локализациях. При этом наименьшая частота возникновения отдаленных метастазов отмечалась при ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина с использованием как 2-компонентной, так и 3-компонентной программы. Причем из больных, получавших 14-дневный прием Капецитабина, при 2-компонентной ПРМ метастазов не возникло ни у кого, а при 3-компонентной – появились у 1 пациента, которому была выполнена БАР по поводу рака с/а локализации. Также при с/а локализации отдаленные метастазы появились у 1 пациента после выполнения ЧР в условиях 2-компонентной ПРМ на фоне 5-дневного приема Капецитабина, т.е. при наличии признаков онкологической неадекватности лечения. В то же время у больных раком стадии T3N0M0 с/а локализации, получивших 2-компонентную ПРМ на фоне 14-дневного приема Капецитабина не возникло ни рецидивов, ни метастазов,

при отсутствии достоверных различий. Таким образом, при стадии T3N0M0 допустимо применение только 14-дневного приема Капецитабина, а вопрос о количестве используемых модификаторов следует решать исходя из уровня локализации опухоли: при опухолях н/а локализации предпочтение следует отдавать 3-компонентной программе ПРМ, а при в/а локализации – 2-компонентной ПРМ. В большинстве случаев при раке стадии T3N0M0 с/а локализации наилучшие результаты в условиях ПРМ получены при выполнении операции в объеме БАР. Так, при использовании 5-дневного приема Капецитабина появления отдаленных метастазов после выполнения этой операции не отмечено ни у 12 больных, получавших лечение в условиях 2-компонентной программы, ни у 10 пациентов, получавших лечение в условиях 3-компонентной программы. Окончательно судить об эффективности этих программ в условиях 14-дневного приема Капецитабина затруднительно из-за малого количества наблюдений. При стадии T3N0M0 и н/а локализации рака локорегионарный рецидив возник у 1 (3,6%) из 28 пациентов, а отдаленные метастазы – у 4 (14,3%). При этом данный рецидив появился у 1 (11,1) из 9 пациентов после проведения 2-компонентной ПРМ на фоне 5-дневного приема Капецитабина. Среди этих же пациентов у 2 (22,2%) появились отдаленные метастазы. Появление отдаленных метастазов было отмечено также у 2 (10,5%) из 19 пациентов, которые получили 3-компонентную ПРМ на фоне 5-дневного приема Капецитабина. Однако ни у одного из 10 пациентов, получивших 3-компонентную ПРМ на фоне 14-дневного приема Капецитабина, признаков прогрессирования не выявлено.

При стадии T2-3N1-2M0 применение 3-компонентной программы ПРМ, т.е. с использованием локальной СВЧ-гипертермии в программе ПРМ, не приводило к существенному уменьшению отдаленных метастазов у больных раком в/а локализации, даже при 14-дневном приеме Капецитабина и выполнении БАР. Наилучшие результаты при в/а локализации больным с данной стадией заболевания достигались при использовании 2-компонентной



ПРМ на фоне 14-дневного приема Капецитабина при любом объеме оперативных вмешательств. При с/а локализации рака в условиях 2-компонентной ПРМ на фоне 14-дневного приема Капецитабина отдаленные метастазы появились только у 1 (8,3%) из 12 больных (у этого пациента была выполнена ЧР), в то время как на фоне 5-дневного приема Капецитабина – 9 (52,9%) из 17 пациентов (после всех видов операций), различие достоверно ( $p=0,0155$ ). При с/а локализации в условиях 3-компонентной ПРМ на фоне 14-дневного приема Капецитабина отдаленные метастазы появились у 1 (7,1%) из 14 пациентов (также после выполнения ЧР), в то время как на фоне 5-дневного приема Капецитабина – ни у одного из 9 пациентов (из которых ЧР была выполнена лишь у 1), различия не достоверны ( $p=0,6087$ ). Таким образом, наилучшие результаты лечения у пациентов со стадией T2-3N1-2M0 при с/а локализации достигаются при отказе от выполнения ЧР (т.е. при выполнении БАР) в условиях ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина или в условиях 3-компонентной ПРМ. При н/а локализации рака лечение в условиях 2-компонентной ПРМ с 5-дневным приемом Капецитабина было проведено у 3 пациентов, у 2 (66,7%) из которых появились отдаленные метастазы. Использование при данной стадии заболевания 3-компонентной ПРМ при отсутствии рецидивов не привело к существенному уменьшению частоты возникновения отдаленных метастазов как при 5-дневном, так и при 14-дневном приеме Капецитабина: в первом случае отдаленные метастазы были диагностированы у 5 (35,7%) из 14 пациентов, во втором – у 2 (28,6%) из 7, различия недостоверны ( $p=0,5719$ ).

Оптимальная тактика лечения рака прямой кишки при использовании программы ПРМ в зависимости от стадии и локализации опухолевого процесса и с учетом рекомендуемого объема оперативного вмешательства и достигаемой частоты возникновения отдаленных метастазов при отсутствии локорегионарных рецидивов представлена в табл. 92.

Оптимальная тактика лечения больных резектабельным раком прямой кишки при использовании ПРМ в зависимости от стадии и локализации опухолевого процесса и с учетом рекомендуемого объема оперативного вмешательства

Локализация	Стадия	Программа лечения
в/а отдел	T2N0M0	2-комп 5-дн. ПРМ
	T3N0M0	2-комп.14-дн. ПРМ
	T2-3N1-2M0	2-комп.14-дн. ПРМ
с/а отдел	T2N0M0	Любая ПРМ
	T3N0M0	2-комп. 5-дн. ПРМ в сочетании с БАР или любая другая схема ПРМ в сочетании как с БАР, так и с ЧР
	T2-3N1-2M0	3-комп. или 14-дн. ПРМ
н/а отдел	T2N0M0	3-комп. 14-дн. ПРМ
	T3N0M0	3-комп. 14-дн.ПРМ
	T2-3N1-2M0	3-комп. 14-дн.ПРМ

Тем не менее, высокая частота реализации отдаленных метастазов у больных раком прямой кишки н/а локализации со стадией T2-3N1-2M0 вызывает необходимость поиска путей усиления неoadьювантного воздействия на опухоль с целью улучшения отдаленных результатов лечения.

#### **4.2. Оценка эффективности применения предоперационной ЛТ 40 Гр с 4-компонентной полирадиомодификацией в лечении больных резектабельным раком нижеампулярного отдела прямой кишки**

Стремление к дальнейшему усилению эффективности комбинированного лечения резектабельного рака прямой кишки при наличии прогностически неблагоприятных факторов послужило поводом к поиску усиленных схем лечения с использованием полирадиомодификации. К числу подобных схем лечения относится разработанная в отделении онкопроктологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина схема «продолженной» предоперационной ЛТ СОД 40 Гр на фоне гипофракционирования РОД 4 Гр 3 раза в неделю в сочетании с 4-компонентной полирадиомодификацией и полихимиотерапией, включающая локальную СВЧ-гипертермию, эндоректальное введение Метронидазола в

составе комбинированной смеси и 21-дневный курс полихимиотерапии с применением противоопухолевых препаратов Оксалиплатина и Капецитабина. К таким неблагоприятным факторам, способствующим прогрессированию основного заболевания, следует относить локализацию опухоли в н/а отделе прямой кишки, поражение метастазами регионарных лимфатических узлов и выраженную инвазию опухоли в окружающие ткани – T3d по классификации, предложенной в дополнение к классификации TNM в 2001 г. S.Merkel с соавт. [249]. Эти факторы оказывают непосредственное влияние на отдаленные результаты лечения. Так, по данным R. Shin с соавт. (2012) [315], 5-летняя выживаемость у больных раком прямой кишки стадии T3 зависит от глубины инвазии мезоректальной клетчатки и составляет: 86,5% при T3a, 74,2% при T3b, 58,3% при T3c и 29,0% при T3d.

На прогностическое значение глубины опухолевой инвазии указывается в работе Masayoshi Miyoshi с соавт. (2008) [241], согласно которой показатель общей 5-летней выживаемости для больных с инвазией мезоректальной клетчатки менее 6 мм составил 84%, а для больных с инвазией мезоректальной клетчатки более 6 мм – 38%.

Определение группы больных с высоким риском прогрессирования заболевания оказывает непосредственное влияние на выбор стратегии лечения. Так, в соответствии с клиническими рекомендациями NICE (National Institute for health and care excellence, UK) для рака прямой кишки выделены опухоли с высоким риском прогрессирования заболевания, при лечении которых требуется проведение «продолжительного» курса химиолучевой терапии, и опухоли с умеренным риском прогрессирования, при лечении которых возможно как проведение «короткого» курса лучевой терапии с последующим хирургическим вмешательством, так и «продолжительного» курса с временным интервалом для уменьшения размеров опухоли [266].

Однако, по нашему мнению, больные с умеренным и высоким риском прогрессирования должны быть отнесены в одну группу повышенного риска

прогрессирования заболевания и подлежат мощной неoadьювантной химиолучевой терапии для сокращения размеров опухоли и обеспечения уменьшения процессов лимфогематогенной диссеминации.

#### **4.2.1. Общая характеристика клинического материала**

В исследование включено 79 пациентов с н/а локализацией рака и запущенными стадиями опухолевого процесса (T3N0M0 и T2-3N1-2M0), из которых у 29 проведен «продолженный» курс лучевой терапии СОД 40 Гр на фоне 4-компонентной ПРМ и у 50 пациентов – «короткий» курс ЛТ СОД 25 Гр в сочетании с 3-компонентной ПРМ: 46 пациентов с 5-дневным приемом Капецитабина и 19 – с 14-дневным. Пациенты обеих групп имели резектабельные формы рака и гистологическое строение аденокарциномы различной степени дифференцировки. С учетом вариабельности глубины инфильтрации мезоректальной клетчатки при глубине инвазии T3 по классификации TNM для более корректного стадирования возможно использование классификации S. Merkel с соавт. (2001) [249]:

T3a – начальная инфильтрация мезоректальной клетчатки;

T3b – глубина инфильтрации мезоректальной клетчатки не более 5 мм;

T3c – опухоль инфильтрирует мезоректальную клетчатку на 5-15 мм;

T3d – опухоль инфильтрирует мезоректальную клетчатку более чем на 15 мм.

Все пациенты со стадией T3N0M0, входящие в наше исследование в группу «продолженного» облучения, имели глубину инвазии T3d, а пациенты со стадией T2-3N1-2M0 в большинстве случаев – множественное поражение параректальных лимфатических узлов. Таким образом, в группу пациентов с использованием «продолженной» ЛТ СОД 40 Гр в сочетании с 4-компонентной ПРМ исходно производился отбор пациентов с заведомо неблагоприятным прогнозом заболевания.

Сравнительная характеристика больных, получивших лечение с использованием «короткого» курса ЛТ СОД 25 Гр на фоне 3-компонентной ПРМ

и с использованием «продолженного» курса ЛТ СОД 40 Гр на фоне 4-компонентной ПРМ, по основным показателям опухолевого процесса представлена в табл. 93.

**Таблица 93**

Сравнительная характеристика больных, получивших лечение по поводу резектабельного рака н/а отдела прямой кишки с использованием «короткого» курса ЛТ СОД 25 Гр на фоне 3-компонентной ПРМ и с использованием «продолженного» курса ЛТ СОД 40 Гр на фоне 4-компонентной ПРМ по основным показателям опухолевого процесса

Характеристика	ЛТ 25 Гр + 3-комп. ПРМ		ЛТ 40 Гр + 4-комп. ПРМ	
	Число	%	Число	%
Кол-во пациентов	50	63,3%	29	36,7%
Пол				
Муж	27	54,0%	18	62,1%
Жен	23	46,0%	11	37,9%
Морфологическое строение				
Высокодифференцированная а/к	6	12,0%	3	10,3%
Умереннодифференцированная а/к	41	82,0%	23	79,3%
Низкодифференцированная а/к	3	6,0%	1	3,5%
Слизеобразующая а/к	0	0%	2	6,9%
Расстояние от переходной складки				
3– 6 см	50	100%	29	100%
6.1–10 см	-	-	-	-
10.1–15 см	-	-	-	-
Размер опухоли				
Медиана размера опухоли, см	4,8 (от 3,5 до 6,0 см)		5,1 (от 3,5 до 7,0 см)	
Стадия опухолевого процесса				
T3N0M0	29	58,0%	7*	24,1%
T2-3N1-2M0	21	42,0%	22	75,9%
Медиана наблюдения	55,2 мес.		29,6 мес.	

\*- опухоли стадии T3d N0M0 с потенциально положительным латеральным краем резекции

Как видно из представленных данных, достоверных различий между группами по полу не выявлено ( $p=0,4851$ ). Среди пациентов в группе «продолгованной» ЛТ СОД 40 Гр в сочетании с 4-компонентной ПРМ по сравнению с группой ЛТ 25 Гр в сочетании с 3-компонентной ПРМ достоверно ( $p=0,036$ ) преобладали пациенты с наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах (стадия T2-3N1-2M0), а у всех 7 пациентов со стадией T3N0M0, получавших лечение по «продолгованной» программе, глубина опухолевой инвазии соответствовала критерию T3d.

#### 4.2.2. Непосредственные результаты лечения

К непосредственным результатам лечения относятся регрессия опухоли, достижение определенной глубины лечебного патоморфоза в результате лечения, а также послеоперационные осложнения.

Глубина опухолевой инвазии в кишечную стенку (индекс T по классификации TNM) является одним из важных прогностических факторов. В этом плане использование «продолгованной» лучевой терапии с 4-компонентной ПРМ по сравнению с применением «короткой» ЛТ с 3-компонентной ПРМ приводит к достоверно более высокой частоте регрессии стадии заболевания (downstaging) по индексу T, что показано в табл. 94.

**Таблица 94**

Изменение интрамуральной инвазии при «коротком» и «продолгованном» курсах ЛТ с ПРМ по индексу T (downstaging)

Варианты неoadьювантной терапии	Изменение глубины интрамуральной инвазии (по индексу T)	
	а.ч.	%
«Короткий» курс ЛТ с 3-комп. ПРМ (n=50)	8	16,0%
«Продолгованный» курс ЛТ с 4-комп. ПРМ (n=29)	16	55,2%
p	0,0004	

Как видно из представленных данных, из 50 больных раком н/а отдела прямой кишки стадии T3N0M0 и T2-3N1-2M0 при «коротком» курсе ЛТ с ПРМ

глубина инвазии уменьшилась у 8 пациентов (16,0%), в то время как при «продолженном» курсе – у 16 (55,2%) из 29, различие достоверно ( $p=0,0004$ ).

Аналогичная картина выявляется при «коротком» и «продолженном» курсах и по частоте пораженных лимфатических узлов (табл. 95).

**Таблица 95**

Изменение степени поражения параректальных лимфатических узлов у больных стадии T2-3N1-2M0 при «коротком» и «продолженном» курсах ЛТ по индексу N (downstaging)

Варианты неoadъювантной терапии	Уменьшение частоты пораженных л/узлов (по индексу N)	
	а.ч.	%
«Короткий» курс ЛТ с 3-комп. ПРМ (n=21)	3	14,3%
«Продолженный» курс ЛТ с 4-комп. ПРМ (n=22)	18	81,8%
p	0,00001	

При этом полная регрессия опухоли была достигнута 3 (6,0%) из 50 пациентов при «коротком» курсе ЛТ и у 5 (17,2%) из 29 пациентов при «продолженном» курсе ЛТ, однако различие недостоверно ( $p=0,1147$ ). Это видно при изучении данных о регрессии стадии по классификации TNM, которые представлены в табл. 96.

**Таблица 96**

Частота регрессии стадии опухолевого процесса (по TNM) после неoadъювантной терапии больных раком прямой кишки с использованием «короткого» курса ЛТ с 3-компонентной ПРМ и «продолженного» курса ЛТ с 4-компонентной ПРМ

Схема ПРМ		Стадия							
		0 стадия (T0N0M0)		I стадия (T2N0M0)		II стадия (T3N0M0)		III стадия (T2-3N1-2M0)	
		до	после	до	после	до	после	до	после
«Короткий» курс ЛТ с 3-комп. ПРМ (n=50)	абс. число	-	3	-	5	29	24	21	18
	%	-	<b>6,0%</b>	-	<b>10,0%</b>	<b>58,0%</b>	<b>48,0%</b>	<b>42,0%</b>	<b>36,0%</b>
«Продолженный» курс ЛТ с 4-комп. ПРМ (n=29)	абс. число	-	5	-	11	7	8	22	5
	%	-	<b>17,2%</b>	-	<b>38,0%</b>	<b>24,1%</b>	<b>27,6%</b>	<b>75,9%</b>	<b>17,2%</b>
p			0,1147		<b>0,004</b>	<b>0,0033</b>	0,0602	<b>0,0033</b>	0,063

Как видно из представленных данных, при использовании «короткого» курса ЛТ в сочетании с 3-компонентной ПРМ в результате лечения отмечается уменьшение больных со стадией T2-3N1-2M0 с 42,0% до 36,0% ( $p=0,5385$ ) и больных со стадией T3N0M0 с 58,0% до 48,0% ( $p=0,3164$ ). В то же время после завершения лечения отмечено появление 5 (10,0%) пациентов с прогностически благоприятной стадией T2N0M0 ( $p=0,0218$ ), а также достижение у 3 (6,0%) пациентов полной регрессии опухоли ( $p=0,0786$ ).

Применение «продолженного» курса ЛТ в сочетании с 4-компонентной ПРМ позволило достигнуть достоверного ( $p=0,00001$ ) снижения количества пациентов с прогностически неблагоприятной стадией T2-3N1-2M0 в 4,4 раза – с 75,9% до 17,2%. При этом количество пациентов со стадией T3N0M0 до и после лечения составило 24,1% и 27,6 % соответственно и не имело достоверных отличий ( $p=0,5$ ). Вместе с тем отмечено появление у 11 (38,0%) пациентов с прогностически благоприятной стадии T2N0M0 ( $p=0,0002$ ), а также достижение полной регрессии опухоли у 5 (17,2%) больных ( $p=0,0259$ ).

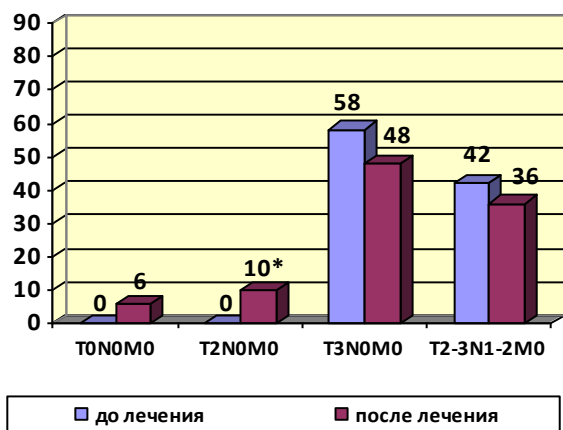
Если до начала проведения лечения в группе «продолженной» ЛТ по сравнению с группой «короткой» ЛТ достоверно ( $p=0,0033$ ) преобладали пациенты с прогностически неблагоприятной стадией T2-3N1-2M0, а пациентов с прогностически более благоприятной стадией T3N0M0 было достоверно ( $p=0,0033$ ) меньше, то после завершения неoadьювантной терапии количество пациентов с этими стадиями в группе «продолженной» ЛТ было меньше, чем в группе «короткой» ЛТ с выраженной тенденцией к достоверности ( $p=0,0602$  при стадии заболевания T3N0M0 и  $p=0,063$  при стадии T2-3N-2M0), а количество больных со стадией T2N0M0 – достоверно больше ( $p=0,004$ ).

Данные о регрессии стадии заболевания по системе TNM при использовании «короткого» курса ЛТ с 3-компонентной ПРМ и

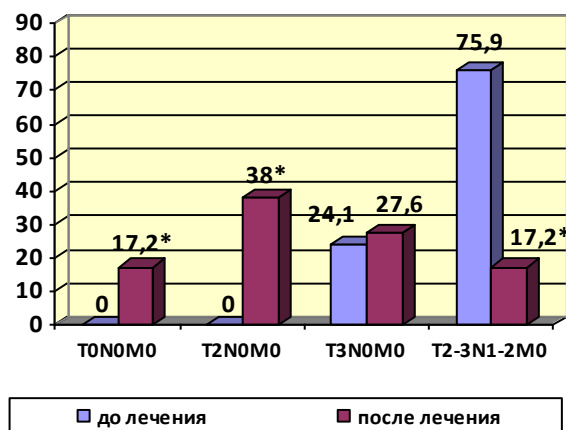


«пролонгированного» курса ЛТ с 4-компонентной ПРМ наглядно представлены на диагр. 50.

а. «короткий» курс ЛТ с 3-комп. ПРМ



б. «пролонгированный» курс ЛТ с 4-комп. ПРМ



\* -  $p < 0,05$  – различие до и после лечения статистически достоверно

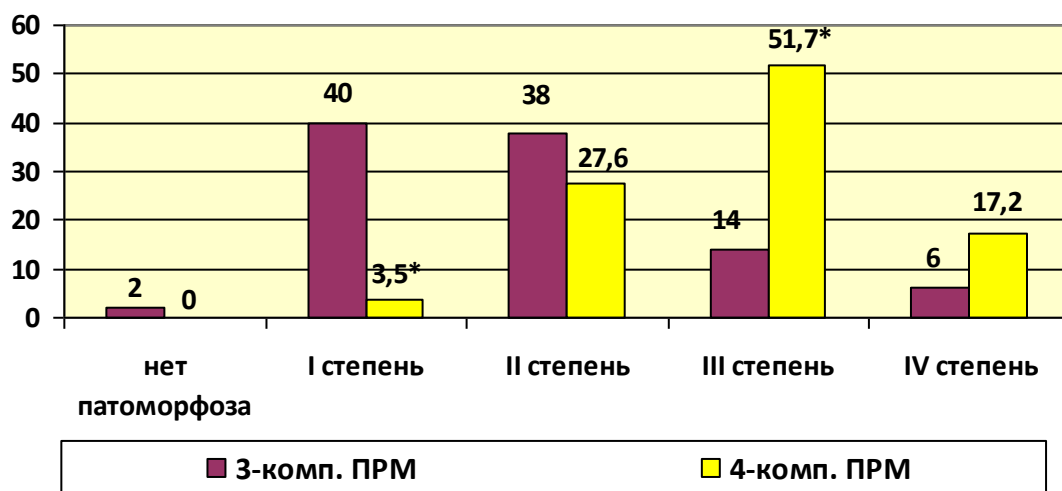
**Диаграмма 50.** Частотные характеристики стадии опухолевого процесса (TNM) до и после лечения больных раком прямой кишки после применения «короткого» курса ЛТ с 3-компонентной ПРМ (а) и «пролонгированного» курса ЛТ с 4-компонентной ПРМ (б)

Также представляет интерес изучение степени лечебного патоморфоза в зависимости от применяемой методики лечения. Зависимость глубины лечебного патоморфоза от применяемой программы ПРМ представлена в табл. 97 и на диагр. 51.

**Таблица 97**

Зависимость глубины лечебного патоморфоза от используемой программы полирадиомодификации

Вид лечения	Степень лечебного патоморфоза									
	нет патоморфоза		I степень		II степень		III степень		IV степень	
	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%
«Короткий» курс ЛТ с 3-комп. ПРМ (n=50)	1	2,0%	20	40,0%	19	38,0%	7	14,0%	3	6,0%
«Пролонгированный» курс ЛТ с 4-комп. ПРМ (n=29)	0	0%	1	3,5%	8	27,6%	15	51,7%	5	17,2%
p	0,6329		<b>0,0002</b>		0,2451		<b>0,0005</b>		0,1147	



\* -  $p < 0,05$  – различие статистически достоверно

**Диаграмма 51.** Зависимость глубины лечебного патоморфоза от используемой программы полирадиомодификации

Из представленных данных видно, что при «продолженном» курсе ЛТ с 4-компонентной ПРМ III-IV степени лечебного патоморфоза были достигнуты 20 (69,0%) из 29 пациентов, в то время как при «коротком» курсе с 3-компонентной ПРМ – только у 10 (20,0%) из 50, различие статистически достоверно ( $p=0,00001$ ).

Несмотря на достоверное ( $p=0,0004$ ) увеличение частоты регрессии по показателю интрамуральной инвазии при «продолженном» курсе до 55,2% по сравнению с 16,0% при «коротком» курсе и достоверную ( $p=0,00001$ ) положительную динамику в частоте регрессии пораженных метастазами лимфатических узлов до 81,8% при «продолженном» курсе по сравнению с 14,3% при «коротком» курсе, проведение «продолженного» курса не позволило расширить показания к выполнению ССО, которые при «коротком» курсе выполнены у 39 (78,0%) из 50 больных, а при «продолженном» курсе – у 18 (66,7%) из 27 пациентов, без достоверных различий ( $p=0,2079$ ), и уменьшить количество БПЭ по сравнению с «коротким» курсом (табл. 98), что

объясняется достоверным преобладанием в группе «продолгованной» ЛТ более запущенных форм рака.

**Таблица 98**

Характеристика выполняемых оперативных вмешательств после лечения больных раком прямой кишки в режиме «короткого» и «продолгованного» курсов ЛТ с ПРМ

Вид лечения	Вид операции							
	БПЭ		БАР		ЧР		Без операции	
	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%
«Короткий» курс ЛТ с 3-комп. ПРМ (n=50)	11	22,0%	39	78,0%	-		-	
«Продолгованный» курс ЛТ с 4-комп. ПРМ (n=29)	9	31,0%	17	58,6%	1	3,5%	2	6,9%
p		0,265		0,1163		0,7814		0,1318

Вместе с тем при использовании «продолгованного» курса ЛТ с 4-компонентной ПРМ у 2 (6,9%) из 29 пациентов при достижении полной регрессии опухоли операции не выполнялись и эти больные были оставлены на динамическое наблюдение. При этом до начала лечения у обоих пациентов была установлена клиническая стадия T2-3N1-2M0. Возникновения локорегионарных рецидивов не было отмечено у обоих пациентов, однако у одного из них через 21 мес. возникли отдаленные метастазы, а общий срок его наблюдения составил 31 мес. Срок наблюдения второго пациента с полной регрессией опухоли составил 28 мес. Таким образом, в группе «продолгованной» ЛТ были оперированы 27 пациентов.

В число послеоперационных осложнений включены все осложнения, возникшие вследствие хирургического лечения в период от момента операции до выписки из стационара.

Частота послеоперационных осложнений в условиях «короткого» и «продолгованного» курсов ЛТ представлена в табл. 99.

Таблица 99

Частота послеоперационных осложнений при лечении больных раком прямой кишки в режиме «короткого» курса ЛТ с 3-компонентной ПРМ и «продолженного» курса ЛТ в сочетании с 4-компонентной ПРМ

Вид лечения	Частота послеоперационных осложнений					
	На всю группу		Сфинктеросохраняющие операции		Брюшно-промежностная экстирпация	
«Короткий» курс ЛТ с 3-комп. ПРМ (n=50)	6	12,0%	39 – 5	12,8%	11 – 1	9,1%
«Продолженный» курс ЛТ с 4-комп. ПРМ (n=27)	3	11,1%	18 – 1	5,6%	9 – 2	22,2%
<b>p</b>	<b>0,7981</b>		<b>0,7140</b>		<b>0,8502</b>	

Как видно из представленных данных, достоверных различий по частоте послеоперационных осложнений после «короткого» и «продолженного» курса ЛТ не отмечалось как в целом между группами пациентов, так и после выполнения сфинктеросохраняющих операций и брюшно-промежностных экстирпаций прямой кишки. При этом осложнения со стороны колоанального анастомоза (некроз низведенной кишки) были отмечены у 1 (5,6%) из 18 пациентов в группе «продолженной» ЛТ и 2 (5,1%) из 39 больных в группе «короткого» курса, без достоверных различий ( $p=0,7140$ ). Вместе с тем из этих же данных видно, что сфинктеросохраняющие операции после «короткого» курса ЛТ удалось выполнить у 39 (78,0%) из 50 пациентов, а после «продолженного» курса – у 18 (66,7%) из 27, без достоверных различий ( $p=0,4180$ ). С учетом же пациентов с полной регрессией опухоли, оставленных на динамическое наблюдение, сфинктеросохраняющее лечение после проведения «продолженного» курса было проведено у 20 (69,0%) из 29 пациентов, без достоверных различий по сравнению с «коротким» курсом ( $p=0,5341$ ).

Таким образом, проведение «продолженного» курса ЛТ с 4-компонентной ПРМ приводило по сравнению с «коротким» курсом ЛТ с 3-компонентной ПРМ к достоверно более высокой частоте регрессии как по глубине инвазии (индекс Т), так и по поражению регионарных лимфатических узлов (индекс N). Кроме того, после проведения «продолженного» курса достоверно по сравнению с исходным уменьшалось количество больных с прогностически неблагоприятной стадией T2-3N1-2M0 и достоверно увеличивалось количество пациентов с прогностически благоприятной стадией T2N0M0, а также достоверно возрастало количество пациентов с полной регрессией опухоли. Однако в связи с достоверным преобладанием в данной группе пациентов с более запущенными формами рака количество сфинктеросохраняющих операций было не выше, чем после проведения «короткого» курса ЛТ.

#### 4.2.3 Отдаленные результаты лечения

К числу наиболее значимых отдаленных результатов лечения относятся показатели частоты возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов, данные о которых представлены в табл. 100.

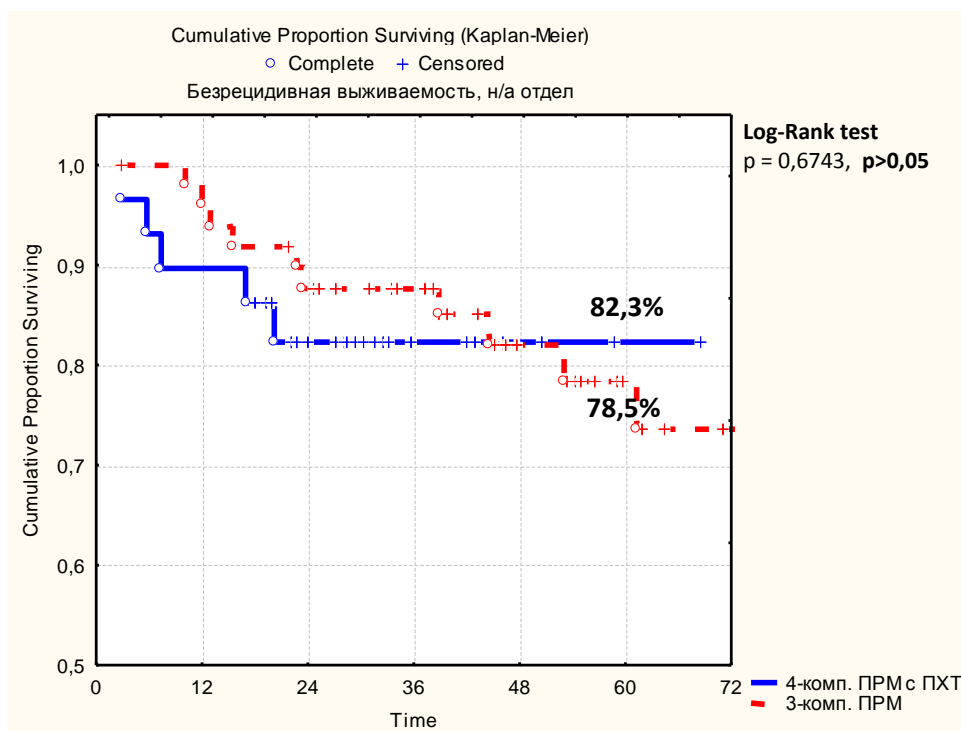
**Таблица 100**

Частота возникновения рецидивов и метастазов у больных раком прямой кишки при использовании 3-компонентной программы ПРМ и 4-компонентной ПРМ с ПХТ и выполнения операции

Программа ПРМ	Рецидивы		Метастазы		5-летняя БРВ
	а.ч.	%	а.ч.	%	
«Короткий» курс ЛТ с 3-комп. ПРМ (n=50)	-		9	18,0%	78,5%
«Продолженный» курс ЛТ с 4-комп. ПРМ (n=27)	-		5	18,5%	82,3%
p				0,5921	0,6743

Из приведенных данных видно, что в обеих группах пациентов появления локорегионарных рецидивов не отмечено, а показатели частоты возникновения отдаленных метастазов и БРВ не имели статистически значимых различий.

Данные о динамике показателей БРВ в двух группах больных приведены на диагр. 52.



**Диаграмма 52.** Динамика безрецидивной выживаемости больных раком прямой кишки при использовании «короткого» курса ЛТ с 3-комп. ПРМ и «продолжительного» курса ЛТ с 4-комп. ПРМ

Однако, учитывая то обстоятельство, что локорегионарные рецидивы в обеих группах отсутствовали, а в группе «продолжительной» ЛТ преобладали прогностически неблагоприятные запущенные формы рака, необходимо изучить частоту возникновения отдаленных метастазов в зависимости от стадии опухолевого процесса и вида неoadьювантной терапии. Данные о частоте возникновения отдаленных метастазов в зависимости от стадии опухолевого процесса и вида лечения представлены в табл. 101.

Таблица 101

Частота возникновения отдаленных метастазов у больных раком прямой кишки н/а локализации при использовании «короткого» курса ЛТ с 3-компонентной ПРМ и «продолженного» курса ЛТ с 4-компонентной ПРМ и выполнения операции в зависимости от стадии опухолевого процесса

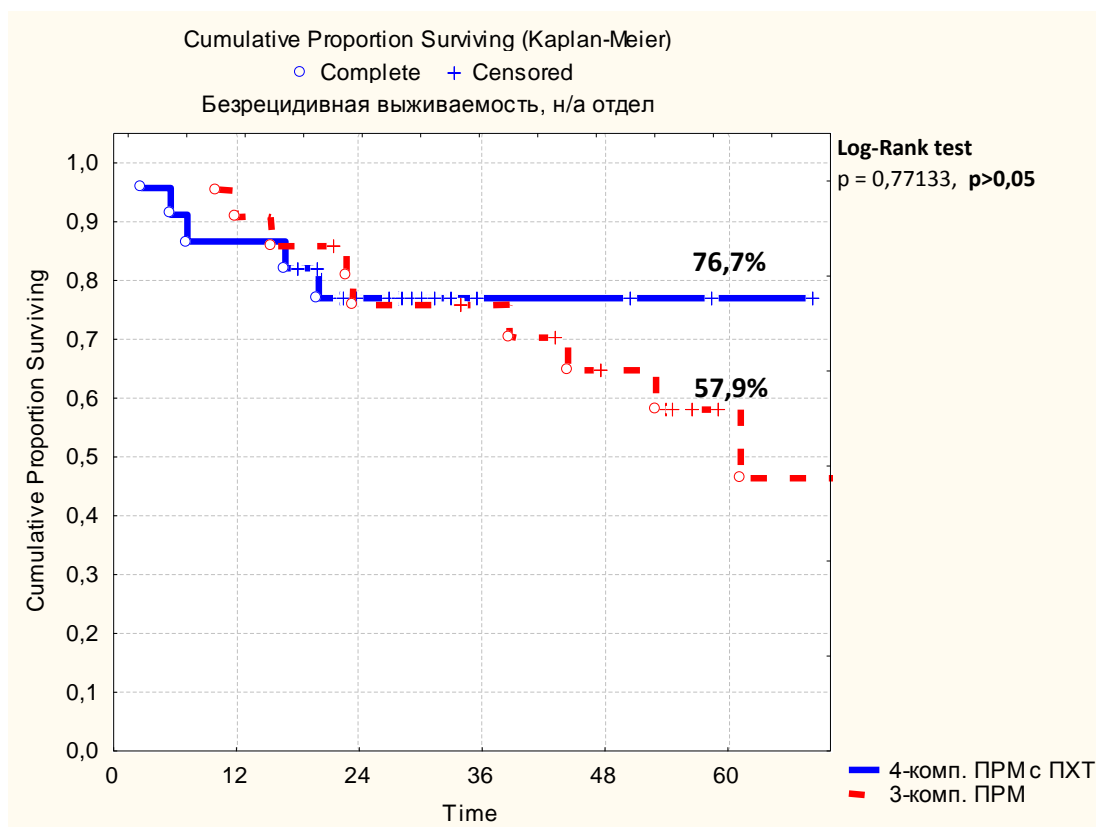
Программа ПРМ	Метастазы				p
	Стадия T3N0M0 а.ч. %		Стадия T2-3N1-2M0 а.ч. %		
«Короткий курс ЛТ с 3-комп. ПРМ (n=50)»	29-2	6,9%	21-7	33,3%	<b>0,0213</b>
«Продолженный» курс ЛТ с 4-комп. ПРМ (n=27)»	7-0	0%	20-4	20,0%	0,2761
p	0,6444		0,2718		

Из представленных данных видно, что как при стадии T3N0M0, так и при стадии T2-3N1-2M0 после проведения «короткого» курса ЛТ показатели частоты возникновения отдаленных метастазов были более высокими, чем после проведения «продолженного» курса, однако различия не носили статистически достоверного характера. Тем не менее следует отметить, что у 7 пациентов при стадии T3N0M0 после проведения «продолженного» курса возникновения отдаленных метастазов не отмечено. Несмотря на это, различия в частоте возникновения отдаленных метастазов после проведения «продолженного» курса при наличии и отсутствии регионарных метастазов не имели достоверного характера ( $p=0,2761$ ), в то время как после проведения «короткого» курса отмечалась достоверная разница ( $p=0,0213$ ). Эти данные свидетельствуют о том, что проведение «продолженного» курса ЛТ с 4-компонентной ПРМ способствует снижению риска отдаленного метастазирования и нивелированию негативного прогностического значения регионарного метастатического поражения.

Показатель 5-летней БРВ при использовании «продолженного» курса ЛТ с 4-компонентной ПРМ у больных со стадией опухолевого процесса T3N0M0 составлял 100% и не имел достоверного отличия от показателя БРВ

96,4% при использовании «короткого» курса ЛТ с 3-компонентной ПРМ (Log Rank test  $p=0,71071$ ).

На диагр. 53 представлены данные о динамике безрецидивной выживаемости при использовании «короткого» и «продолженного» курсов ЛТ с 4-компонентной ПРМ в лечении резектабельного рака прямой кишки стадии T2-3N1-2M0.



**Диаграмма 53.** Динамика безрецидивной выживаемости больных резектабельным раком н/а отдела прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 при использовании «короткого» курса ЛТ с 3-компонентной ПРМ и «продолженного» курса ЛТ с 4-компонентной ПРМ

Как видно из представленных данных, несмотря на повышение показателя 5-летней БРВ с 57,9% после «короткого» курса до 76,7% после «продолженного» курса, различие не имело достоверного характера ( $p=0,77133$ ).



Данные о зависимости частоты возникновения отдаленных метастазов от объема выполняемого оперативного вмешательства при двух вариантах лечения представлены в табл. 102.

**Таблица 102**

Частота возникновения отдаленных метастазов у больных раком прямой кишки н/а локализации при использовании «короткого» курса ЛТ с 3-компонентной ПРМ и «продолженного» курса ЛТ с 4-компонентной ПРМ в зависимости от объема оперативных вмешательств

Программа ПРМ	Метастазы				p
	ССО		БПЭ		
	а.ч.	%	а.ч.	%	
3-комп. ПРМ (n=50)	39-6	15,4%	11-3	27,3%	0,3077
4-комп. ПРМ (n=27)	18-3	16,7%	9-1	11,1%	0,5928
p	0,5918		0,3746		

Как видно из представленных данных, достоверных различий частоты возникновения отдаленных метастазов в зависимости от объема оперативного вмешательства и варианта лечения не отмечалось. Однако нельзя игнорировать тот факт, что показатель частоты отдаленного метастазирования после выполнения БПЭ после проведения «продолженного» курса был в 2,5 раза ниже, чем после «короткого».

Для более детального рассмотрения зависимости частоты возникновения отдаленных метастазов в зависимости от объема выполняемых оперативных вмешательств следует рассмотреть эту зависимость отдельно для разных стадий опухолевого процесса. Данные о частоте возникновения отдаленных метастазов в зависимости от объема оперативного вмешательства и вида лечения при стадии T3N0M0 представлена в табл. 103

**Таблица 103**

Частота возникновения отдаленных метастазов у больных раком н/а отдела прямой кишки стадии T3N0M0 при использовании 3-компонентной ПРМ и 4-компонентной ПРМ в зависимости от вида оперативных вмешательств

Программа ПРМ	Метастазы				p
	ССО		БПЭ		
	а.ч.	%	а.ч.	%	
3-комп. ПРМ (n=29)	23-1	4,1%	6-1	16,7%	0,3768
4-комп. ПРМ с ПХТ (n=7)	5-0	0%	2-0	0%	-
p	0,3927		0,5371		

Из представленных данных видно, что при стадии T3N0M0 после проведения «продолженного» курса ЛТ не отмечено возникновения отдаленных метастазов как после выполнения ССО, так и после выполнения БПЭ при отсутствии достоверных различий в условиях небольшого количества наблюдений.

Данные о частоте возникновения отдаленных метастазов в зависимости от объема оперативного вмешательства и вида лечения при стадии T2-3N1-2M0 представлены в табл. 104.

**Таблица 104**

Частота возникновения отдаленных метастазов у больных раком н/а отдела прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 при использовании 3-компонентной программы ПРМ и 4-компонентной ПРМ в зависимости от вида оперативных вмешательств

Программа ПРМ	Метастазы				p
	ССО		БПЭ		
	а.ч.	%	а.ч.	%	
3-комп. ПРМ (n=21)	16-5	31,3%	5-2	40,0%	0,5573
4-комп. ПРМ с ПХТ (n=20)	13-3	23,1%	7-1	14,3%	0,5608
p	0,4742		0,3636		

Как видно из представленных данных, при наличии регионарных метастазов (стадия T2-3N1-2M0) наименьшая частота возникновения отдаленных метастазов после проведения «продолженного» курса ЛТ отмечена при выполнении БПЭ, причем в этом случае данный показатель был в 2,8 раза ниже аналогичного показателя при выполнении БПЭ после проведения «короткого» курса ЛТ, однако различия статистически недостоверны ( $p=0,3636$ ), что обусловлено малым количеством клинических наблюдений.

Таким образом, учитывая наличие выраженной редукции первичной опухоли и регионарных метастазов после проведения «продолженного» курса ЛТ с 4-компонентной ПРМ, этот метод следует предпочесть, в первую очередь, при раке н/а отдела прямой кишки в случае значительного местного распространения (глубина инвазии T3d), особенно при невозможности первичного выполнения ССО в связи с инвазией наружного сфинктера и мышц тазового дна. При наличии у больных раком н/а отдела прямой кишки регионарного метастатического поражения (N+) эта методика может быть методом выбора в связи со значительным влиянием на степень регрессии регионарных метастазов при достижении III-IV степени лечебного патоморфоза, которая при «продолженном» курсе ЛТ достигаются у 69% пациентов, в то время как при «коротком» – лишь у 20%. Через 6 недель после лечения по данной программе необходимо провести контроль для оценки степени регрессии первичной опухоли и регионарных метастазов (при их наличии) и определения объема предстоящего оперативного вмешательства, окончательный выбор которого должен определяться, прежде всего, возможностью и необходимостью выполнения R0-резекции. Предпочтение выполнению БПЭ следует отдавать лишь при подозрении на сохранение опухолевой инвазии межсфинктерной борозды, наружного сфинктера или мышц тазового дна, а также при подозрении на наличие резидуальных регионарных метастазов в параректальной клетчатке.

## Глава 5.

### ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

При выборе оптимальной стратегии лечения важным моментом является правильная расстановка приоритетов в лечении онкологических больных. Так, первоочередным приоритетом является онкологическая адекватность лечения, т.е. стремление к тому, чтобы проводимое лечение минимизировало вероятность прогрессирования заболевания. С этой точки зрения важнейшим является обеспечение локального контроля, т.е. минимизация вероятности возникновения локорегионарного рецидива. На это направлено как обеспечение онкологической адекватности оперативного вмешательства с точки зрения рационального выбора его объема и радикальности его выполнения, так и обеспечение онкологической адекватности применяемого метода лечения, т.е. реализация выбора оптимальной программы лечения. Следующим по значимости является обеспечение системного онкологического контроля, т.е. минимизация вероятности возникновения отдаленных метастазов, для чего необходимо осуществить выбор программы лечения и объема выполняемой операции с учетом стадии и локализации опухолевого процесса, а также минимальной вероятности возникновения не только локорегионарных рецидивов, но и отдаленных метастазов. При этом окончательный выбор объема оперативного вмешательства должен в порядке приоритетности обеспечивать:

- онкологическую адекватность и радикализм;
- органосбережение;
- функциональную сохранность.

Следует учитывать, что безусловно радикальной, особенно при низкой локализации опухоли, но калечащей и приводящей к инвалидизации пациента, является операция в объеме БПЭ, а обеспечивающей наибольшую

функциональную сохранность – операция в объеме ЧР, которую, однако, далеко не всегда можно считать онкологически адекватной, особенно при низкорасположенных опухолях или наличии регионарных метастазов. Операция в объеме БАР является онкологически адекватной, но лишь при условии безусловно радикального ее выполнения, т.е. при условии выполнения R0-резекции.

Для оптимизации стратегии лечения необходимо оценить показатели прогрессирования опухолевого процесса в зависимости от объема оперативного вмешательства, варианта лечения рака прямой кишки, локализации и стадии опухолевого процесса и выделить стратификационные группы с наиболее благоприятным прогнозом.

### **5.1. Оптимизация лечения больных раком прямой кишки верхнеампулярной локализации**

В табл. 105 представлены данные о частоте возникновения локорегионарных рецидивов, отдаленных метастазов и показателях 5-летней БРВ в зависимости от варианта лечения и объема выполняемой операции при раке в/а отдела прямой кишки стадии T2N0M0.

**Таблица 105**

Частота возникновения локорегионарных рецидивов, отдаленных метастазов и показателей 5-летней БРВ больных раком в/а отдела прямой кишки стадии T2N0M0 в зависимости от варианта лечения и объема выполняемой операции

Вид лечения	Вид операции	
	БАР (n=3)	ЧР (n=20)
ХЛ (n=14)	-	n=14 реци 0 mts 0 БРВ 100%
ЛТ+опер. (n=4)	-	n=4 реци 0 mts 0 БРВ 100%
2-комп. 5-дн. ПРМ (n=5)	n=3 реци 0 mts 0 БРВ 100%	n=2 реци 0 mts 0 БРВ 100%

Как видно из представленных данных, при раке прямой кишки в/а локализации стадии T2N0M0 в рамках нашего исследования выполнялись только операции в объеме БАР и ЧР в условиях хирургического лечения, комбинированного лечения с применением предоперационной крупнофракционной ЛТ СОД 25 Гр, а также при использовании 2-компонентной программы ПРМ (без включения локальной СВЧ-гипертермии) на фоне 5-дневного приема Капецитабина. Всего было выполнено 23 операции, из которых 14 (60,9%) – в объеме ЧР в условиях одного хирургического лечения. Ни у одного из 23 пациентов не было в дальнейшем зарегистрировано прогрессирования опухолевого процесса. Таким образом, при раке прямой кишки стадии T2N0M0 в/а локализации онкологически адекватным является выполнение ЧР даже в условиях одного хирургического лечения.

Данные о частоте возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов в зависимости от варианта лечения и объема выполняемой операции при раке в/а отдела прямой кишки стадии T3N0M0 представлены в табл. 106.

**Таблица 106**

Частота возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов у больных раком в/а отдела прямой кишки стадии T3N0M0 в зависимости от варианта лечения и объема выполняемой операции

Вид лечения	Вид операции			Всего:
	БПЭ	БАР	ЧР	
ХЛ (n=74)	n=5 рец 0 mts 0	n=2 рец 0 mts 1 (50%)	n=67 рец 5 (7,5%) mts 11 (16,4%)	n=74 рец 5 (6,8%) mts 12 (12,2%)
ЛТ+опер. (n=47)	n=3 рец 0 mts 1 (33,3%)	n=1 рец 0 mts 0	n=43 рец 4 (9,3%) mts 6 (14,0%)	n=47 рец 4 (8,5%) mts 7 (14,9%)
ПРМ (n=33)	n=1 рец 0 mts 1	n=10 рец 0 mts 0	n=22 рец 0 mts 3 (13,6%)	n=33 рец 0 mts 4 (12,1%)

Из представленных данных видно, что при раке прямой кишки в/а локализации стадии T3N0M0 наилучшие результаты достигнуты при

выполнении БАР в условиях ПРМ. Так, из 10 пациентов, которым была выполнена данная операция, ни у одного не появилось ни локорегионарных рецидивов, ни отдаленных метастазов, а показатель 5-летней БРВ составил 100%.

В табл. 107 представлены данные о частоте возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов в зависимости от варианта ПРМ и объема выполняемой операции при раке в/а отдела прямой кишки стадии Т3N0M0.

**Таблица 107**

Частота возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов у больных раком в/а отдела прямой кишки стадии Т3N0M0 в зависимости от варианта полирадиомодификации и объема выполняемой операции

Вид лечения	Вид операции			Всего:
	БПЭ (n=1)	БАР (n=10)	ЧР (n=22)	
2-комп. 5-дневн. ПРМ (n=19)	n=1 реци 0 mts 1	n=6 реци 0 mts 0	n=12 реци 0 mts 2 (16,7%)	n=19 реци 0 mts 3 (15,8%)
3-комп. 5-дневн. ПРМ (n=1)	-	-	n=1 реци 0 mts 1 (100%)	n=1 реци 0 mts 1 (100%)
2-комп. 14-дневн. ПРМ (n=10)	-	n=3 реци 0 mts 0	n=7 реци 0 mts 0	n=10 реци 0 mts 0
3-комп. 14-дневн. ПРМ (n=3)	-	n=1 реци 0 mts 0	n=2 реци 0 mts 0	n=3 реци 0 mts 0
<b>Всего:</b>	n=1 реци 0 mts 1 (10%)	n=10 реци 0 mts 0	n=22 реци 0 mts 3 (13,6%)	n=33 реци 0 mts 4 (12,1%)

Из представленных данных видно, что при раке в/а локализации стадии Т3N0M0 наилучшие результаты (полное отсутствие прогрессирования) достигаются либо при использовании любого варианта программы ПРМ в сочетании с выполнением БАР, либо при использовании любого варианта ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина независимо от объема оперативного вмешательства.

Данные о частоте возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов при различных вариантах лечения рака прямой кишки в/а локализации стадии T2-3N1-2M0 в зависимости от объема оперативного вмешательства представлены в табл. 108.

**Таблица 108**

Частота возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов у больных раком в/а отдела прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 в зависимости от варианта лечения и объема выполняемой операции

Вид лечения	Вид операции		Всего:
	БАР (n=12)	ЧР (n=65)	
ХЛ (n=30)	-	n=30 рец 5 (16,7%) mts 7 (23,3%)	n=30 рец 5 (16,7%) mts 7 (23,3%)
ЛТ+опер. (n=27)	n=4 рец 0 mts 1 (25,0%)	n=23 рец 2 (8,7%) mts 9 (29,1%)	n=27 рец 2 (7,4%) mts 10 (37,0%)
ПРМ (n=20)	n=8 рец 0 mts 3 (37,5%)	n=12 рец 0 mts 2 (16,7%)	n=20 рец 0 mts 5 (25,0%)
Всего:	n=12 рец 0 mts 4 (33,3%)	n=65 рец 7 (10,8%) mts 18 (27,7%)	n=77 рец 7 (10,0%) mts 22 (28,6%)

Как видно из представленных данных, при лечении операбельного рака в/а отдела прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 наиболее приемлемые результаты получены только в условиях ПРМ, однако при этом у 25,0% пациентов в дальнейшем возникли отдаленные метастазы при полном отсутствии локорегионарных рецидивов. В связи с тем, что группа больных, получавших лечение в условиях ПРМ, неоднородна, необходимо изучить показатели прогрессирования в зависимости от количества используемых компонентов и длительности приема Капецитабина.

В табл. 109 представлены данные о частоте возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов в зависимости от варианта ПРМ и объема выполняемой операции при раке в/а отдела прямой кишки стадии T2-3N1-2M0.



Таблица 109

Частота возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов у больных раком в/а отдела прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 в зависимости от варианта полирадиомодификации и объема выполняемой операции

Вид лечения	Вид операции		Всего:
	БАР (n=8)	ЧР (n=12)	
2-комп. 5-дневн. ПРМ (n=8)	n=2 рец 0 mts 0	n=6 рец 0 mts 2 (33,3%)	n=8 рец 0 mts 2 (25,0%)
3-комп. 5-дневн. ПРМ (n=0)	-	-	-
2-комп. 14-дневн. ПРМ (n=5)	n=1 рец 0 mts 0	n=4 рец 0 mts 0	n=5 рец 0 mts 0
3-комп. 14-дневн. ПРМ (n=7)	n=5 рец 0 mts 3 (60,0%)	n=2 рец 0 mts 0	n=7 рец 0 mts 3 (42,0%)
<b>Всего:</b>	n=8 рец 0 mts 3 (37,5%)	n=12 рец 0 mts 2 (16,7%)	n=20 рец 0 mts 5 (25,0%)

Как видно из представленных данных, 3-компонентная программа ПРМ в сочетании с 5-дневным приемом Капецитабина у данной категории пациентов не применялась. Вместе с тем приведенные данные позволяют утверждать, что при раке в/а локализации стадии T2-3N1-2M0 наименьшие показатели частоты возникновения отдаленных метастазов полное отсутствие прогрессирования достигаются в условиях ПРМ (независимо от количества компонентов) с 14-дневным приема Капецитабина: метастазы были обнаружены у 3 (25,0%) из 12 пациентов. Отмечено полное отсутствие возникновения отдаленных метастазов после выполнения БАР в условиях 2-компонентной ПРМ и после выполнения ЧР в условиях 14-дневного приема Капецитабина. В то же время отмечено появление метастазов после выполнения ЧР в условиях 2-компонентной ПРМ с 5-дневным приемом Капецитабина и после выполнения БАР в условиях 3-компонентной ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина.

Таким образом, алгоритм выбора оптимального метода лечения рака в/а локализации в зависимости от стадии опухолевого процесса и с учетом адекватного объема оперативного вмешательства для достижения наилучших отдаленных результатов можно отразить данными, представленными в табл. 110.

**Таблица 110**

Алгоритм выбора оптимального метода лечения больных раком в/а отдела прямой кишки в зависимости от стадии и с учетом адекватного объема оперативного вмешательства для достижения наилучших отдаленных результатов

Локализация	Стадия	Лечение	Операция	количество пациентов	рецидивы		метастазы	
					а.ч.	%	а.ч.	%
в/а отдел	T2N0M0	ХЛ	ЧР	14	0	0%	0	0%
	T3N0M0	любая ПРМ 14-дн. ПРМ	БАР	10	0	0%	0	0%
			ЧР	10	0	0%	0	0%
	T2-3N1-2M0	2-комп. ПРМ 14-дн. ПРМ	БАР	3	0	0%	0	0%
ЧР			6	0	0%	0	0%	
<b>Всего:</b>				43	0	0%	0	0%

Таким образом, при лечении больных раком прямой кишки в/а локализации стадии T2N0M0 отсутствия возникновения рецидивов и метастазов рака можно ожидать даже в условиях обычного хирургического лечения с выполнением операции в объеме ЧР. Учитывая то обстоятельство, что при использовании 3-компонентной ПРМ в лечении рака в/а локализации, как было показано в предыдущей главе, отмечается увеличение частоты возникновения отдаленных метастазов, при лечении рака прямой кишки стадии T3N0M0 и T2-3N1-2M0 наиболее оптимальным следовало бы признать применение 2-компонентной ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина и последующим выполнением БАР или ЧР.

## **5.2. Оптимизация лечения больных раком прямой кишки среднеампулярной локализации**

В табл. 111 представлены данные о частоте возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов в зависимости от

варианта лечения и объема выполняемой операции при раке с/а отдела прямой кишки стадии T2N0M0.

**Таблица 111**

Частота возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов у больных раком с/а отдела прямой кишки стадии T2N0M0 в зависимости от варианта лечения и объема выполняемой операции

Вид лечения	Вид операции			Всего:
	БПЭ (n=11)	БАР (n=5)	ЧР (n=50)	
ХЛ (n=42)	n=2 реци 0 mts 0	-	n=40 реци 0 mts 1 (2,5%)	n=42 реци 0 mts 1 (2,4%)
ЛТ+опер. (n=6)	n=1 реци 0 mts 0	-	n=5 реци 0 mts 1 (20,0%)	n=6 реци 0 mts 1 (16,7%)
СВЧ+ЛТ+оп. (n=3)	n=2 реци 0 mts 0	-	n=1 реци 0 mts 0	n=3 реци 0 mts 0
ПРМ (n=15)	n=6 реци 0 mts 0	n=5 реци 0 mts 0	n=4 реци 0 mts 0	n=15 реци 0 mts 0
Всего:	n=11 реци 0 mts 0	n=5 реци 0 mts 0	n=50 реци 0 mts 2 (4,0%)	n=66 реци 0 mts 2 (3,0%)

Как видно из представленных данных, при раке с/а отдела прямой кишки стадии T2N0M0 возникновения локорегионарных рецидивов не отмечалось, а возникновение отдаленных метастазов отмечено только после выполнения операции в объеме ЧР: у 1 (2,5%) из 40 пациентов в группе хирургического лечения и у 1 (20,0%) из 5 пациентов в группе комбинированного лечения с применением предоперационной крупнофракционной лучевой терапии СОД 25 Гр, различия статистически не достоверны ( $p=0,2121$ ). Безусловно онкологически адекватным являлось лечение с использованием программы ПРМ, при котором ни у одного из 15 пациентов не выявлено признаков прогрессирования, независимо от объема оперативного вмешательства. Не выявлено также признаков прогрессирования и у 3 пациентов, которым проводилось лечение в условиях предоперационной ЛТ СОД 25 Гр в сочетании

с локальной СВЧ-гипертермией. Таким образом, при данной стадии и локализации применение в программе комбинированного лечения радиомодификаторов в любом сочетании вне зависимости от объема выполняемого оперативного вмешательства приводило к полной клинической ремиссии.

В табл. 112 представлены данные о частоте возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов в зависимости от варианта ПРМ и объема выполняемой операции при раке с/а отдела прямой кишки стадии T2N0M0.

**Таблица 112**

Частота возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов у больных раком с/а отдела прямой кишки стадии T2N0M0 в зависимости от варианта полирадиомодификации и объема выполняемой операции

Вид лечения	Вид операции			Всего:
	БПЭ (n=6)	БАР (n=5)	ЧР (n=4)	
2-комп. 5-дневн. ПРМ (n=4)	n=2 рец 0 mts 0	-	n=2 рец 0 mts 0	n=4 рец 0 mts 0
3-комп. 5-дневн. ПРМ (n=7)	n=4 рец 0 mts 0	n=2 рец 0 mts 0	n=1 рец 0 mts 0	n=7 рец 0 mts 0
2-комп. 14-дневн. ПРМ (n=0)	-	-	-	-
3-комп. 14-дневн. ПРМ (n=4)	-	n=3 рец 0 mts 0	n=1 рец 0 mts 0	n=4 рец 0 mts 0
<b>Всего:</b>	n=6 рец 0 mts 0	n=5 рец 0 mts 0	n=4 рец 0 mts 0	n=15 рец 0 mts 0

Из приведенных данных видно, что при с/а локализации рака и стадии T2N0M0 в условиях ПРМ прогрессирования не возникало независимо ни от количества используемых радиомодификаторов, ни от длительности приема Капецитабина, ни от объема оперативного вмешательства. Исходя из этих данных, допустимым для пациентов с локализацией опухолевого процесса в с/а

отделе при стадии T2N0M0 является лечение с использованием радиомодификаторов (в любых сочетаниях) и выполнение сфинктеросохраняющих операций в любом объеме. С точки зрения обеспечения функциональных результатов предпочтительнее является выполнение ЧР, однако для окончательного подтверждения отсутствия преимуществ выполнения БАР у этой категории больных пациентов необходим дальнейший набор материала.

Данные о частоте возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов при различных вариантах лечения рака прямой кишки с/а локализации стадии T3N0M0 в зависимости от объема оперативного вмешательства представлены в табл. 113.

**Таблица 113**

Частота возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов у больных раком с/а отдела прямой кишки стадии T3N0M0 в зависимости от варианта лечения и объема выполняемой операции

Вид лечения	Вид операции			Всего:
	БПЭ (n=38)	БАР (n=54)	ЧР (n=53)	
ХЛ (n=47)	n=21 рец 2 (9,5%) mts 1 (4,8%)	n=9 рец 1 (11,1%) mts 1 (11,1%)	n=17 рец 3 (17,7%) mts 2 (11,8%)	n=47 рец 6 (12,8%) mts 4 (8,5%)
ЛТ+опер. (n=44)	n=14 рец 3 (21,4%) mts 1 (7,1%)	n=9 рец 0 mts 2 (22,2%)	n=21 рец 1 (4,8%) mts 4 (19,1%)	n=44 рец 4 (9,1%) mts 7 (15,9%)
СВЧ+ЛТ+оп. (n=17)	-	n=9 рец 1 (11,1%) mts 0	n=8 рец 0 mts 0	n=17 рец 1 (5,9%) mts 0
ПРМ (n=37)	n=3 рец 0 mts 0	n=27 рец 0 mts 1 (3,7%)	n=7 рец 0 mts 1 (14,3%)	n=37 рец 0 mts 2 (5,4%)

Как видно из представленных данных, при раке с/а локализации стадии T3N0M0 наиболее эффективным было лечение с использованием программы ПРМ, при котором у 37 пациентов локорегионарных рецидивов не возникло, а появление отдаленных метастазов отмечено у 2 (5,4%) больных.

В табл. 114 представлены данные о частоте возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов в зависимости от варианта ПРМ и объема выполняемой операции при раке с/а отдела прямой кишки стадии T3N0M0.

**Таблица 114**

Частота возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов у больных раком с/а отдела прямой кишки стадии T3N0M0 в зависимости от варианта полирадиомодификации и объема выполняемой операции

Вид лечения	Вид операции			Всего:
	БПЭ (n=3)	БАР (n=27)	ЧР (n=7)	
2-комп. 5-дневн. ПРМ (n=19)	n=3 рец 0 mts 0	n=12 рец 0 mts 0	n=4 рец 0 mts 1 (25,0%)	n=19 рец 0 mts 1 (5,3%)
3-комп. 5-дневн. ПРМ (n=10)	-	n=10 рец 0 mts 0	-	n=10 рец 0 mts 0
2-комп. 14-дневн. ПРМ (n=3)	-	n=1 рец 0 mts 0	n=2 рец 0 mts 0	n=3 рец 0 mts 0
3-комп. 14-дневн. ПРМ (n=5)	-	n=4 рец 0 mts 1 (25,0%)	n=1 рец 0 mts 0	n=5 рец 0 mts 1 (20,0%)
<b>Всего:</b>	n=3 рец 0 mts 0	n=27 рец 0 mts 1 (3,7%)	n=7 рец 0 mts 1 (14,3%)	n=37 рец 0 mts 2 (5,4%)

Как видно из представленных данных, при раке стадии T3N0M0 с/а локализации наилучшие результаты в условиях ПРМ получены при выполнении операции в объеме БАР. После выполнения этой операции не было отмечено появления отдаленных метастазов ни у одного из 12 больных даже при использовании 5-дневного приема Капецитабина в условиях 2-компонентной программы ПРМ, а также ни у одного из 10 пациентов, получавших лечение в условиях 3-компонентной программы. В то же время отмечено появление метастазов у 1 (14,3%) пациента из 7 после выполнения ЧР

в условиях 2-компонентной ПРМ с 5-дневным приемом Капецитабина, что можно связать с онкологической неадекватностью выбранной программы лечения в сочетании с данным объемом оперативного вмешательства, и у 1 (3,7%) пациента из 27 после выполнения БАР в условиях 3-компонентной ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина, что может быть связано с неверным дооперационным стадированием заболевания (см. Главу 4, стр. 234-235).

Данные о частоте возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов при различных вариантах лечения рака прямой кишки с/а локализации стадии T2-3N1-2M0 в зависимости от объема оперативного вмешательства представлены в табл. 115.

**Таблица 115**

Частота возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов у больных раком с/а отдела прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 в зависимости от варианта лечения и объема выполняемой операции

Вид лечения	Вид операции			Всего:
	БПЭ (n=19)	БАР (n=47)	ЧР (n=49)	
ХЛ (n=37)	n=11 рец 2 (18,2%) mts 3 (27,3%)	n=10 рец 5 (50,0%) mts 2 (20,0%)	n=16 рец 4 (25,0%) mts 6 (37,5%)	n=37 рец 11 (29,7%) mts 11 (29,7%)
ЛТ+опер. (n=22)	n=5 рец 1 (20,0%) mts 1 (20,0%)	n=6 рец 1 (16,7%) mts 3 (50,0%)	n=11 рец 1 (9,1%) mts 2 (18,2%)	n=22 рец 3 (13,6%) mts 6 (27,3%)
СВЧ+ЛТ+оп. (n=4)	-	n=2 рец 1 (50,0%) mts 1 (50,0%)	n=2 рец 0 mts 0	n=4 рец 1 (25,0%) mts 1 (25,0%)
ПРМ (n=52)	n=3 рец 0 mts 1 (33,3%)	n=29 рец 0 mts 6 (20,7%)	n=20 рец 0 mts 4 (20,0%)	n=52 рец 0 mts 11 (21,2%)

Как видно из представленной таблицы, при с/а локализации рака прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 наилучшие результаты отмечены у 52 пациентов при использовании программы ПРМ за счет полного отсутствия локорегионарных рецидивов. При этом отдаленные метастазы появились у 11 (21,2%) этих пациентов, и показатель частоты их возникновения не имел

достоверного отличия от аналогичных показателей при хирургическом и других видах комбинированного лечения.

В табл. 116 представлены данные о частоте возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов в зависимости от варианта ПРМ и объема выполняемой операции при раке с/а отдела прямой кишки стадии T2-3N1-2M0.

**Таблица 116**

Частота возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов у больных раком с/а отдела прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 в зависимости от варианта полирадиомодификации и объема выполняемой операции

Вид лечения	Вид операции			Всего:
	БПЭ (n=3)	БАР (n=29)	ЧР (n=20)	
2-комп. 5-дневн. ПРМ (n=17)	n=2 рец 0 mts 1 (50,0%)	n=13 рец 0 mts 6 (46,2%)	n=2 рец 0 mts 2 (100%)	n=17 рец 0 mts 9 (52,9%)
3-комп. 5-дневн. ПРМ (n=9)	n=1 рец 0 mts 0	n=7 рец 0 mts 0	n=1 рец 0 mts 0	n=9 рец 0 mts 0
2-комп. 14-дневн. ПРМ (n=12)	-	n=3 рец 0 mts 0	n=9 рец 0 mts 1 (11,1%)	n=12 рец 0 mts 1 (8,3%)
3-комп. 14-дневн. ПРМ (n=14)	-	n=6 рец 0 mts 0	n=8 рец 0 mts 1 (12,5%)	n=14 рец 0 mts 1 (7,1%)
Всего:	n=3 рец 0 mts 1 (33,3%)	n=29 рец 0 mts 6 (20,7%)	n=20 рец 0 mts 4 (20,0%)	n=52 рец 0 mts 11 (21,2%)

Как видно из представленных данных, при с/а локализации рака в условиях 2-компонентной ПРМ на фоне 14-дневного приема Капецитабина отдаленные метастазы появились только у 1 (8,3%) из 12 больных (причем возникали они только после выполнения ЧР), в то время как на фоне 5-дневного приема Капецитабина – у 9 (52,9%) из 17 пациентов (после любых операций), различие достоверно ( $p=0,0155$ ). При с/а локализации в условиях 3-



компонентной ПРМ на фоне 14-дневного приема Капецитабина появились у 1 (7,1%) из 14 пациентов (также после выполнения ЧР), в то время как на фоне 5-дневного приема Капецитабина – ни у одного из 9 пациентов (из которых ЧР была выполнена лишь у 1), различия недостоверны ( $p=0,6087$ ). Таким образом, наилучшие результаты у пациентов со стадией заболевания T2-3N1-2M0 при с/а локализации получены только при выполнении БАР, причем как в условиях 3-компонентной ПРМ независимо от длительности приема Капецитабина, так и при любом количестве компонентов ПРМ, но с 14-дневным приемом Капецитабина.

Таким образом, алгоритм выбора оптимального метода лечения рака с/а локализации в зависимости от стадии и с учетом адекватного объема оперативного вмешательства для достижения наилучших отдаленных результатов можно отразить в данных, представленных в табл. 117.

**Таблица 117**

Алгоритм выбора оптимального метода лечения больных раком с/а отдела прямой кишки в зависимости от стадии и с учетом адекватного объема оперативного вмешательства для достижения наилучших отдаленных результатов

Локализация	Стадия	Лечение	Операция	количество пациентов	рецидивы		метастазы	
					а.ч.	%	а.ч.	%
с/а отдел	T2N0M0	Любая ПРМ	ЧР, БАР	18	0	0%	0	0%
	T3N0M0	Любая ПРМ	БАР	27	0	0%	1	3,7%
	T2-3N1-2M0	Любая 14-дн. ПРМ или 3-комп. ПРМ	БАР	16	0	0%	0	0%
<b>Всего:</b>				<b>61</b>	<b>0</b>	<b>0%</b>	<b>0</b>	<b>0%</b>

### 5.3. Оптимизация лечения больных раком прямой кишки нижнеампулярной локализации

В табл. 118 представлены данные о частоте возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов в зависимости от

варианта лечения и объема выполняемой операции при раке н/а отдела прямой кишки стадии T2N0M0.

**Таблица 118**

Частота возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов у больных раком н/а отдела прямой кишки стадии T2N0M0 в зависимости от варианта лечения и объема выполняемой операции

Вид лечения	Вид операции			Всего:
	БПЭ (n=74)	БАР (n=102)	ЧР (n=3)	
ХЛ (n=67)	n=27 рец 3 (11,1%) mts 2 (7,4%)	n=40 рец 7 (17,5%) mts 3 (7,5%)	-	n=67 рец 10 (14,9%) mts 5 (7,5%)
ЛТ+опер. (n=49)	n=27 рец 2 (7,4%) mts 1 (3,7%)	n=22 рец 0 mts 3 (13,6%)	-	n=49 рец 2 (4,1%) mts 4 (8,2%)
СВЧ+ЛТ+оп. (n=46)	n=16 рец 1 (6,3%) mts 1 (6,3%)	n=29 рец 0 mts 4 (13,8%)	n=1 рец 0 mts 1 (100%)	n=46 рец 1 (2,2%) mts 6 (13,0%)
ПРМ (n=17)	n=4 рец 0 mts 1 (25,0%)	n=11 рец 0 mts 3 (27,3%)	n=2 рец 0 mts 0	n=17 рец 0 mts 4 (23,5%)
Всего:	n=74 рец 6 (8,1%) mts 5 (6,8%)	n=102 рец 7 (6,9%) mts 13 (12,8%)	n=3 рец 0 mts 1 (33,3%)	n=179 рец 13 (7,3%) mts 19 (10,6%)

Как видно из представленных данных, при раке н/а локализации стадии T2N0M0 не отмечено возникновения локорегионарных рецидивов после выполнения БАР в условиях предоперационной лучевой или термолучевой терапии, а также в условиях ПРМ как после выполнения БАР, так и после выполнения БПЭ. В то же время в условиях использования предоперационной лучевой и термолучевой терапии после выполнения БПЭ отмечено появление локорегионарных рецидивов (соответственно 7,4% и 6,3%) и отдаленных метастазов (соответственно 3,7% и 6,3%). Вместе с тем в условиях ПРМ при отсутствии рецидивов после БПЭ и БАР частота возникновения отдаленных метастазов достигала 25,0% и 27,3% соответственно. При этом частота возникновения отдаленных метастазов в случае использования

предоперационной лучевой и термолучевой терапии не превышала 13,8%. При анализе этих результатов следует понимать, что при стадии T2N0M0 сфинктеросохраняющие операции (БАР) выполнялись при супраанальной локализации, когда дистальная граница опухоли отстояла не менее, чем на 2-3 см от зубчатой линии. В ином случае, когда были обоснованные сомнения в возможности выполнения R0-резекции, выполнялась операция в объеме БПЭ, что, однако, не всегда спасало от возникновения рецидивов и метастазов. Таким образом, применение ПРМ у больных раком н/а локализации стадии T2N0M0 было наиболее обоснованным при низкой локализации опухоли и сомнениях в выполнении R0-резекции, а при изначальном планировании БАР можно было ограничиться комбинированным лечением с применением предоперационной ЛТ СОД 25 Гр без радиомодификаторов или с применением только локальной СВЧ-гипертермии.

Данные о показателях прогрессирования в зависимости от варианта ПРМ и объема выполняемой операции при раке н/а отдела прямой кишки стадии T2N0M0 представлены в табл. 119.

**Таблица 119**

Частота возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов у больных раком н/а отдела прямой кишки стадии T2N0M0 в зависимости от варианта полирадиомодификации и объема выполняемой операции

Вид лечения	Вид операции			Всего:
	БПЭ (n=4)	БАР (n=11)	ЧР (n=2)	
2-комп. 5-дневн. ПРМ (n=2)	-	-	n=2 рец 0 mts 0	n=2 рец 0 mts 0
3-комп. 5-дневн. ПРМ (n=13)	n=3 рец 0 mts 1 (33,3%)	n=10 рец 0 mts 3 (30,0%)	-	n=13 рец 0 mts 4 (30,8%)
2-комп. 14-дневн. ПРМ (n=0)	-	-	-	-
3-комп. 14-дневн. ПРМ (n=2)	n=1 рец 0 mts 0	n=1 рец 0 mts 0	-	n=2 рец 0 mts 0
<b>Всего:</b>	n=4 рец 0 mts 1 (25,0%)	n=11 рец 0 mts 3 (27,3%)	n=2 рец 0 mts 0	n=17 рец 0 mts 4 (23,5%)

Как видно из представленных данных, при лечении рака стадии T2N0M0 н/а локализации в условиях ПРМ при полном отсутствии локорегионарных рецидивов как после выполнения БАР, так и после БПЭ отмечался высокий уровень возникновения отдаленных метастазов. Отдаленные метастазы (как и локорегионарные рецидивы) после выполнения БАР и БПЭ не возникли лишь у 2 пациентов, которые получали 3-компонентную ПРМ на фоне 14-дневного приема Капецитабина. Также не было отмечено прогрессирования и у 2 пациентов после выполнения ЧР после применения 2-компонентной ПРМ на фоне 5-дневного приема Капецитабина, однако, учитывая выбранного хирургами объема оперативного вмешательства для данной локализации, в последнем случае это, вероятнее всего, связано с исходно благоприятным прогнозом (сочетание малой глубины инвазии и небольшого размера опухоли с высокой дистальной границей).

Таким образом, при раке н/а локализации стадии T2N0M0 следует выполнять операции в объеме БАР или БПЭ. В случае наличия изначальной возможности выполнения БАР в объеме R0-резекции при локализации опухоли выше 2 см от зубчатой линии методом выбора является проведение предоперационной лучевой или термолучевой терапии с последующим выполнением операции. При изначальном сомнении в возможности выполнения БАР с соблюдением принципов R0-резекции необходимо применение программы ПРМ (3-компонентной с 14-дневным приемом Капецитабина) с ожиданием реализации эффекта в течение 4-6 недель и последующим выполнением операции в объеме БАР или БПЭ (если R0-резекция по-прежнему невозможна).

В табл. 120 представлены данные о частоте возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов в зависимости от варианта лечения и объема выполняемой операции при раке н/а отдела прямой кишки стадии T3N0M0.

Таблица 120

Частота возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов у больных раком н/а отдела прямой кишки стадии Т3N0M0 в зависимости от варианта лечения и объема выполняемой операции

Вид лечения	Вид операции			Всего:
	БПЭ (n=117)	БАР (n=85)	ЧР (n=3)	
ХЛ (n=64)	n=45 реци 4 (8,9%) mts 3 (6,7%)	n=19 реци 2 (10,5%) mts 2 (10,5%)	-	n=64 реци 6 (9,4%) mts 5 (7,8%)
ЛТ+опер. (n=30)	n=22 реци 3 (13,6%) mts 2 (9,1%)	n=7 реци 0 mts 2 (28,6%)	n=1 реци 0 mts 0	n=30 реци 3 (10,0%) mts 4 (13,3%)
СВЧ+ЛТ+оп. (n=73)	n=40 реци 3 (7,5%) mts 4 (10,0%)	n=31 реци 1 (3,2%) mts 6 (19,4%)	n=2 реци 0 mts 1 (50,0%)	n=73 реци 4 (5,5%) mts 11 (15,1%)
ПРМ (n=38)	n=10 реци 0 mts 3 (30,0%)	n=28 реци 1 (3,6%) mts 1 (3,6%)	-	n=38 реци 1 (2,6%) mts 4 (10,5%)
4-комп. ПРМ (n=7)	n=2 реци 0 mts 0	n=4 реци 0 mts 0	n=1 реци 0 mts 0	n=7 реци 0 mts 0
Всего:	n=119 реци 10 (8,4%) mts 12 (10,1%)	n=89 реци 4 (4,5%) mts 11 (12,4%)	n=4 реци 0 mts 1 (25,0%)	n=212 реци 14 (6,6%) mts 24 (11,3%)

Как видно из представленных данных, при раке н/а локализации стадии Т3N0M0 наилучшие результаты по показателям частоты возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов получены в условиях ПРМ, а также в условиях 4-компонентной ПРМ.

Учитывая неоднородность группы пациентов, которым проведено лечение с использованием ПРМ и соответствующее различие отдаленных результатов, достигаемых при использовании каждой из четырех методик ПРМ на фоне «короткого» курса ЛТ, целесообразно рассмотреть эти результаты отдельно с последующим их сравнением с результатами использования 4-компонентной ПРМ на фоне «продолжительного» курса ЛТ.

Данные о показателях прогрессирования в зависимости от варианта ПРМ и объема выполняемой операции при раке н/а отдела прямой кишки стадии Т3N0M0 представлены в табл. 121.

Таблица 121

Частота возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов у больных раком н/а отдела прямой кишки стадии T3N0M0 в зависимости от варианта полирадиомодификации и объема выполняемой операции

Вид лечения	Вид операции		Всего:
	БПЭ (n=10)	БАР (n=28)	
2-комп. 5-дневн. ПРМ (n=9)	n=4 реци 0 mts 2 (50,0%)	n=5 реци 1 (20,0%) mts 0	n=9 реци 1 (11,1%) mts 2 (22,2%)
3-комп. 5-дневн. ПРМ (n=19)	n=5 реци 0 mts 1 (20,0%)	n=14 реци 0 mts 1 (7,1%)	n=19 реци 0 mts 2 (10,5%)
2-комп. 14-дневн. ПРМ (n=0)	-	-	-
3-комп. 14-дневн. ПРМ (n=10)	n=1 реци 0 mts 0	n=9 реци 0 mts 0	n=10 реци 0 mts 0
Всего:	n=10 реци 0 mts 3 (30,0%)	n=28 реци 1 (3,6%) mts 1 (3,6%)	n=38 реци 1 (2,6%) mts 4 (10,5%)

Как видно из приведенных данных, при раке н/а локализации стадии T3N0M0 единственный рецидив появился после выполнения БАР в условиях 2-компонентной ПРМ (без локальной СВЧ-гипертермии) на фоне 5-дневного приема Капецитабина, в то время как при использовании 3-компонентной ПРМ на фоне 14-дневного приема Капецитабина выполнено 10 операций, 9 из которых БАР, при этом возникновения рецидивов и метастазов не отмечено. Таким образом, при раке н/а локализации стадии T3N0M0 к наилучшим результатам при использовании «короткого» курса ЛТ приводит применение 3-компонентной ПРМ на фоне 14-дневного приема Капецитабина, а вопрос о выборе объема оперативного вмешательства должен решаться, исходя из возможности выполнения R0-резекции в случае выполнения БАР.

В табл. 122 представлены сравнительные данные о показателях частоты возникновения отдаленных метастазов у больных раком н/а отдела прямой кишки стадии T3N0M0 при использовании «короткого» курса ЛТ с 3-компонентной ПРМ на фоне 14 дневного приема Капецитабина и «продолженного» курса ЛТ с 4-компонентной ПРМ в зависимости от объема оперативных вмешательств.

Таблица 122

Частота возникновения отдаленных метастазов у больных раком н/а отдела прямой кишки стадии T3N0M0 при использовании «короткого» курса ЛТ с 3-компонентной ПРМ на фоне 14 дневного приема Капецитабина и «продолженного» курса ЛТ с 4-компонентной ПРМ в зависимости от объема оперативных вмешательств

Программа ПРМ	Метастазы			
	ССО		БПЭ	
	а.ч.	%	а.ч.	%
3-комп. 14-дневн. ПРМ (n=10)	9-0	0%	1-0	0%
4-комп. ПРМ (n=7)	5-0	0%	2-0	0%

Как видно из представленных данных, при раке прямой кишки н/а локализации стадии T3N0M0 при полном отсутствии локорегионарных рецидивов не отмечено появления отдаленных метастазов как у 10 пациентов при использовании «короткого» курса ЛТ с 3-компонентной ПРМ на фоне 14-дневного приема Капецитабина, так и у 7 больных при использовании «продолженной» ЛТ с 4-компонентной ПРМ. Тем не менее, исходя из особенностей воздействия на опухоль «продолженной» программы лечения, способствующей более выраженной регрессии по глубине инвазии, данную программу следует рекомендовать при низких опухолях, выходящих в межсфинктерное пространство или инфильтрирующих зону наружного сфинктера и мышц тазового дна, а также выше лежащих опухолях при значительной глубине инвазии (T3d по классификации S.Merkel). Во всех остальных случаях можно ограничиться проведением «короткого» курса ЛТ в сочетании с 3-компонентной ПРМ на фоне 14-дневного приема Капецитабина.

В табл. 123 представлены данные о частоте возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов в зависимости от варианта лечения и объема выполняемой операции при раке н/а отдела прямой кишки стадии T2-3N1-2M0.

Таблица 123

Частота возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов у больных раком н/а отдела прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 в зависимости от варианта лечения и объема выполняемой операции

Вид лечения	Вид операции			Всего:
	БПЭ (n=101)	БАР (n=101)	ЧР (n=6)	
ХЛ (n=49)	n=32 реци 10 (31,3%) mts 8 (25,0%)	n=17 реци 1 (5,0%) mts 4 (23,5%)	-	n=49 реци 11 (22,5%) mts 12 (24,5%)
ЛТ+опер. (n=42)	n=21 реци 2 (9,5%) mts 6 (28,6%)	n=20 реци 3 (15,0%) mts 5 (25,0%)	n=1 реци 0 mts 0	n=42 реци 5 (11,9%) mts 11 (26,2%)
СВЧ+ЛТ+оп. (n=70)	n=34 реци 2 (5,9%) mts 5 (14,7%)	n=34 реци 1 (2,9%) mts 10 (29,4%)	n=2 реци 0 mts 1 (50,0%)	n=70 реци 3 (4,3%) mts 16 (22,9%)
ПРМ (n=24)	n=7 реци 0 mts 4 (57,1%)	n=17 реци 0 mts 5 (29,4%)	-	n=24 реци 0 mts 9 (37,5%)
4-комп. ПРМ (n=20)	n=7 реци 0 mts 1 (14,3%)	n=13 реци 0 mts 3 (23,1%)	-	n=20 реци 0 mts 4 (20,0%)
Всего:	n=101 реци 14 (13,9%) mts 24 (23,8%)	n=101 реци 5 (5,0%) mts 27 (26,7%)	n=3 реци 0 mts 1 (33,3%)	n=205 реци 19 (9,3%) mts 52 (25,4%)

Как видно из представленных данных, при раке н/а отдела прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 наиболее удовлетворительные результаты достигаются только при использовании программ ПРМ. При «коротком» курсе ЛТ с ПРМ отмечено полное отсутствие локорегионарных рецидивов при достаточно высокой (37,5%) частоте возникновения отдаленных метастазов, которая, однако, не имеет достоверных отличий от частоты возникновения метастазов при хирургическом лечении и иных методах комбинированного лечения с использованием предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр. При «продолженном» курсе ЛТ с использованием 4-компонентной ПРМ также отмечено полное отсутствие локорегионарных рецидивов, а частота возникновения отдаленных метастазов составила 20,0%, однако без достоверных различий по сравнению с «коротким» курсом ( $p=0,1753$ ). Данные о показателях прогрессирования в зависимости от варианта ПРМ и объема



выполняемой операции при раке н/а локализации стадии T2-3N1-2M0 представлены в табл. 124.

**Таблица 124**

Частота возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов у больных раком н/а отдела прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 в зависимости от варианта полирадиомодификации и объема выполняемой операции

Вид лечения	Вид операции		Всего:
	БПЭ (n=7)	БАР (n=17)	
2-комп. 5-дневн. ПРМ (n=3)	n=2 рец 0 mts 2 (100%)	n=1 рец 0 mts 0	n=3 рец 0 mts 2 (66,7%)
3-комп. 5-дневн. ПРМ (n=14)	n=4 рец 0 mts 2 (50,0%)	n=10 рец 0 mts 3 (30,0%)	n=14 рец 0 mts 5 (35,7%)
2-комп. 14-дневн. ПРМ (n=0)	-	-	-
3-комп. 14-дневн. ПРМ (n=7)	n=1 рец 0 mts 0	n=6 рец 0 mts 2 (33,3%)	n=7 рец 0 mts 2 (28,6%)
<b>Всего:</b>	n=7 рец 0 mts 4 (57,1%)	n=17 рец 0 mts 5 (29,4%)	n=24 рец 0 mts 9 (37,5%)

Как видно из представленных данных, при раке н/а локализации стадии T2-3N1-2M0 наиболее удовлетворительные результаты достигаются при использовании 3-компонентной ПРМ: из 21 пациентов при использовании «короткого» курса 3-компонентной ПРМ (независимо от длительности приема Капецитабина) локорегионарных рецидивов не появилось ни у одного больного, а отдаленные метастазы были выявлены у 7 (33,3%). В то же время при использовании 4-компонентной ПРМ у 22 пациентов также не было отмечено появления локорегионарных рецидивов, а отдаленные метастазы возникли у 5 (22,7%), без достоверных различий по сравнению с показателем частоты отдаленного метастазирования при 3-компонентном ПРМ ( $p=0,332$ ). При этом на высокие показатели частоты возникновения отдаленных метастазов не оказывало существенного влияния длительность приема Капецитабина в программе «короткого» курса полирадиомодификации. Тем не менее, учитывая неблагоприятный прогноз при данной локализации и стадии

заболевания, на наш взгляд, следует придерживаться принципа обеспечения наибольшей противоопухолевой эффективности лечения и, соответственно, применять 3-компонентную ПРМ в сочетании с 14-дневным приемом Капецитабина или 4-компонентную программу ПРМ в сочетании с ЛТ 40 Гр. Учитывая характер влияния «продолженной» программы лечения на степень регрессии первичной опухоли и регионарных метастазов, последней стоит отдавать предпочтение при наличии значительной глубины инвазии (Т3d по классификации S.Merkel), низком расположении опухоли с проникновением в межсфинктерное пространство и инвазией наружного сфинктера или мышц тазового дна, а также при наличии множественных регионарных метастазов (3 и более). Вопрос об объеме оперативного вмешательства так же, как и при других стадиях рака н/а локализации, должен решаться после реализации и оценки эффекта неoadъювантной терапии, исходя из возможности выполнения R0-резекции при выполнении БАР.

Алгоритм выбора оптимального метода лечения рака н/а локализации в зависимости от стадии и с учетом адекватного объема оперативного вмешательства для достижения наилучших отдаленных результатов можно отразить данными, представленными в табл. 125.

**Таблица 125**

Алгоритм выбора оптимального метода лечения больных раком н/а отдела прямой кишки в зависимости от стадии с учетом объема оперативного вмешательства

Локализация	Стадия	Лечение	Операция	количество пациентов	рецидивы		метастазы	
					а.ч.	%	а.ч.	%
н/а отдел	T2N0M0	ЛТ+опер. или СВЧ+ЛТ+оп.	БАР	51	0	0%	7	13,7%
		3-комп. 14-дн. ПРМ	БПЭ, БАР	2	0	0%	0	0%
	T3N0M0	3-комп. 14-дн.ПРМ	БПЭ, БАР	10	0	0%	0	0%
	T2-3N1-2M0	3-комп. ПРМ или 3-комп. 14-дневн. ПРМ	БПЭ, БАР	21	0	0%	7	33,3%
		или 4-комп. ПРМ		7	0	0%	2	28,6%
<b>Всего:</b>				<b>106</b>	<b>0</b>	<b>0%</b>	<b>19</b>	<b>17,9%</b>

Таким образом, при лечении больных раком прямой кишки в/а локализации стадии T2N0M0 отсутствия возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов можно ожидать даже в условиях обычного хирургического лечения и выполнения операции в объеме ЧР. Учитывая то обстоятельство, что, как было показано в предыдущей главе, при использовании 3-компонентной ПРМ в лечении рака в/а локализации отмечается достоверное ( $p=0,05$ ) увеличение частоты возникновения отдаленных метастазов, при лечении рака данной локализации стадий T3N0M0 и T2-3N1-2M0 наиболее оптимальным следует признать применение 2-компонентной ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина и последующим выполнением БАР или ЧР.

При локализации опухолевого процесса в с/а отделе и стадии T2N0M0 допустимым является лечение с использованием радиомодификаторов (в любых сочетаниях) и выполнение сфинктеросохраняющих операций в любом объеме. С точки зрения обеспечения функциональных результатов при этом предпочтительным является выполнение ЧР. При раке стадии T3N0M0 с/а локализации наилучшие результаты в условиях ПРМ получены при выполнении операции в объеме БАР. Так, после выполнения этой операции не было отмечено появления отдаленных метастазов ни у одного из 12 больных при использовании 5-дневного приема Капецитабина в условиях 2-компонентной программы ПРМ, а также ни у одного из 10 пациентов, получавших лечение в условиях 3-компонентной программы. В то же время отмечено появление метастазов у 1 из 7 пациентов после выполнения ЧР (причем в условиях 2-компонентной ПРМ с 5-дневным приемом Капецитабина, причиной чего может являться онкологическая неадекватность данной программы в сочетании с данным объемом оперативного вмешательства), а также у 1 из 27 пациентов после выполнения БАР (причем в условиях 3-компонентной ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина, что, вероятнее всего, связано с неверным дооперационным стадированием заболевания).

Наилучшие результаты у пациентов со стадией T2-3N1-2M0 при с/а локализации получены только после выполнения БАР, причем как в условиях 3-компонентной ПРМ, так и при любом количестве компонентов ПРМ, но в сочетании с 14-дневным приемом Капецитабина. С учетом наиболее высокой эффективности 3-компонентной программы ПРМ в сочетании с 14-дневным приемом Капецитабина при лечении больных раком прямой кишки с/а локализации предоперационную терапию не зависимо от стадии опухолевого процесса следует проводить с использованием именно этой программы лечения.

При раке н/а локализации стадии T2N0M0 возможно выполнение операций как в объеме БАР, так и БПЭ. При изначальной возможности выполнения БАР в объеме R0-резекции при локализации опухоли выше 2 см от зубчатой линии методом выбора может являться проведение предоперационной лучевой или термолучевой терапии с последующим выполнением операции либо проведение «короткого» курса предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр в сочетании с 3-компонентной ПРМ и 14-дневным приемом Капецитабина. При более низкой локализации опухоли желательнее применение программы ПРМ (3-компонентной с 14-дневным приемом Капецитабина) с ожиданием реализации эффекта в течение 4-6 недель и последующим выполнением операции. Окончательное решение об объеме оперативного вмешательства в этом случае определяется возможностью выполнения R0-резекции.

О том, что приоритет в данном случае, возможно, следует отдавать 3-компонентной программе ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина косвенно свидетельствует тот факт, что именно этот режим при проведении «короткого» курса ЛТ приводит к наилучшим результатам при лечении рака н/а локализации стадии T3N0M0, при которой вопрос выбора объема оперативного вмешательства также окончательно решается, исходя из возможности выполнения R0-резекции. Однако, учитывая особенности воздействия на

опухоль «продолгованной» программы лечения, способствующей более выраженной регрессии по глубине инвазии, данную программу следует рекомендовать при низких опухолях, выходящих в межсфинктерное пространство или инфильтрирующих зону наружного сфинктера и мышц тазового дна, а также выше лежащих опухолях при значительной глубине инвазии (T3d по классификации S.Merkel). Во всех остальных случаях можно ограничиться проведением «короткого» курса ЛТ в сочетании с 3-компонентной ПРМ на фоне 14-дневного приема Капецитабина.

При лечении рака прямой кишки n/a локализации стадии T2-3N1-2M0 наиболее удовлетворительные результаты при «коротком» курсе ЛТ, независимо от продолжительности приема Капецитабина, достигались в случае использования 3-компонентной ПРМ. При этом сохраняются достаточно высокие показатели частоты возникновения отдаленных метастазов (33,3%), на которые не оказывает существенного влияния даже длительность приема Капецитабина в программе полирадиомодификации. В то же время при использовании «продолгованного» курса ЛТ с 4-компонентной ПРМ и последующем выполнении операции при отсутствии локорегионарных рецидивов достигается снижение частоты возникновения отдаленных метастазов до 20,0%, без достоверных различий с 28,6% (2 из 7) при «коротком» курсе 3-компонентной ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина ( $p=0,5024$ ). Учитывая неблагоприятный прогноз при данной локализации и стадии заболевания, следовало бы придерживаться принципа обеспечения наибольшей противоопухолевой эффективности лечения и соответственно применять либо «короткий» курс ЛТ на фоне 3-компонентной ПРМ в сочетании с 14-дневным приемом Капецитабина, либо «продолгованный» курс ЛТ в сочетании с 4-компонентной ПРМ. Однако с учетом того обстоятельства, что только проведение «продолгованного» курса ЛТ в сочетании с 4-компонентной ПРМ приводит к выраженной редукции первичной опухоли и регионарных метастазов, при данной стадии и локализации опухолевого

процесса следовало бы предпочесть именно этот метод, особенно при наличии значительной степени местного распространения (глубина инвазии T3d по классификации S.Merkel). Предпочтительность выбора «продолгованной» ЛТ с 4-компонентной ПРМ при раке н/а локализации со стадией T2-3N1-2M0 связана также со значительным влиянием данной программы на степень регрессии регионарных метастазов и достижение III-IV степени лечебного патоморфоза, которая при «продолгованном» курсе ЛТ отмечается у 69% пациентов, в то время как при «коротком» – лишь у 20%. Решение о выборе объема оперативного вмешательства принимается после контрольного обследования через 6 недель, исходя, прежде всего, из возможности выполнения R0-резекции. Предпочтение выполнению БПЭ следует отдавать лишь при подозрении на сохранение опухолевой инвазии наружного сфинктера и мышц тазового дна, а также при подозрении на наличие резидуальных регионарных метастазов в параректальной клетчатке. Кроме этого, к выбору в пользу БПЭ могут подтолкнуть как различные интраоперационные осложнения, так и индивидуальные особенности анатомического строения толстой кишки пациента и ее сосудов, которые могут не позволить выполнить ССО.

С учетом полученных результатов установлен алгоритм выбора стратегии лечения с учетом стадии заболевания, локализации опухолевого процесса, предпочтительного объема оперативного вмешательства и метода лечения, обеспечивающий наилучшие онкологические и функциональные результаты. Эти данные с указанием полученного в нашем исследовании количества пациентов в группах, соответствующих оптимальной стратегии лечения, при полном отсутствии локорегионарных рецидивов с указанием достигаемой частоты отдаленного метастазирования представлены в табл. 126.

Таблица 126

Оптимальная стратегия лечения больных резектабельным раком прямой кишки с учетом методики лечения и рекомендуемого объема оперативного вмешательства

Локализация	Стадия	Проведенное лечение	Рекомендуемое лечение	Операция	Отдаленные метастазы		
					к-во б-х	к-во mts	%
в/а отдел	T2N0M0	ХЛ	ХЛ	ЧР	14	0	0%
	T3N0M0	2-комп. 14-дневн. ПРМ	2-комп. 14-дневн. ПРМ	<b>ЧР*</b> или БАР	20	0	0%
	T2-3N1-2M0	2-комп. 14-дневн. ПРМ	2-комп. 14-дневн. ПРМ	<b>ЧР*</b> или БАР	9	0	0%
с/а отдел	T2N0M0	СВЧ+ЛТ+оп. или любой вариант ПРМ	3-комп. 14-дн. ПРМ	<b>ЧР*</b> или БАР	18	0	0%
	T3N0M0	Любой вариант ПРМ	3-комп. 14-дн. ПРМ	БАР	27	1	3,7%
	T2-3N1-2M0	3-комп. ПРМ или 14-дневн. ПРМ	3-комп. 14-дн. ПРМ	БАР	16	0	0%
н/а отдел	T2-3N0M0	3-комп. 14-дн. ПРМ	3-комп. 14-дн. ПРМ	<i>если выполнение R0 БАР изначально возможно</i> <b>БАР</b>	12	0	0%
		4-комп. ПРМ	4-комп. ПРМ	<i>если выполнение R0 БАР изначально сомнительно</i> <b>БАР</b> или БПЭ	7	0	0%
	T2-3N1-2M0	3-комп. 14-дн. ПРМ	3-комп. 14-дн. ПРМ	<i>если выполнение R0 БАР изначально возможно</i> <b>БАР</b> или БПЭ** (при yN+)	7	2	28,6%
		4-комп. ПРМ	4-комп. ПРМ	<i>если выполнение R0 БАР изначально сомнительно</i> <b>БАР</b> или БПЭ** (при yN+)	20	4	20,0%
<b>Всего:</b>					150	7	4,7%

\*- **жирным** шрифтом выделен объем оперативного вмешательства, предпочтительный с точки зрения обеспечения функциональных результатов

\*\*.- БПЭ следует выполнять если невозможно обеспечить выполнение R0-резекции при сохранении замыкательного аппарата прямой кишки или при инвазии опухоли в мышцы диафрагмы таза, а также может являться методом выбора при наличии резидуальных регионарных метастазов (yN+).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости колоректальным раком, который выходит на ведущие позиции в структуре заболеваемости и смертности во всех развитых странах мира. Несмотря на успехи в области лучевой и лекарственной терапии, а также достижения последних лет в области молекулярной биологии рака, ведущим в лечении данной патологии по-прежнему остается хирургический метод. Однако, несмотря на обилие современных методик операций, множество принципиально новых конструкций сшивающих аппаратов и современного высокотехнологичного оснащения операционных, совершенствование хирургического метода с онкологических позиций в известной мере достигло своего предела, о чем свидетельствует отсутствие существенных улучшений отдаленных результатов хирургического лечения на протяжении последних десятилетий. В этот же период стали получать свое развитие методики комбинированного лечения рака прямой кишки, включающие как предоперационную, так и послеоперационную лучевую, а также их сочетание. Для усиления эффективности предоперационной лучевой терапии в качестве радиомодификатора стали применять локальную СВЧ-гипертермию. Но, несмотря на снижение частоты рецидивов, это не способствовало улучшению показателей выживаемости, что послужило поводом к дальнейшему поиску путей повышения эффективности предоперационной лучевой терапии и привело к созданию методик с использованием сочетания нескольких модификаторов лучевой терапии. С 2004 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина был разработан ряд методик с применением полирадиомодификации, включающих использование локальной СВЧ-гипертермии, Метронидазола, подводимого к опухоли эндоректально, и препарата фторпиримидинового ряда Капецитабин в радиосенсибилизирующих и лечебных дозах (патенты РФ № 2311909, 2477641, 2367489, 2414936). Однако для разработки индивидуализированного подхода к



лечению необходима разработка стратегии, позволяющей обеспечить минимальную частоту возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов путем реализации рационального выбора метода лечения и объема оперативного вмешательства с учетом основных факторов прогноза – стадии и локализации опухолевого процесса.

Целью нашей работы явилась разработка стратегии лечения больных резектабельным раком прямой кишки на основе рационального выбора методики комбинированного лечения и объема оперативного вмешательства с учетом основных факторов прогноза для достижения наилучших онкологических результатов. Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи: изучены отдаленные результаты хирургического лечения больных резектабельным раком прямой кишки в зависимости от локализации и степени местного распространения опухоли; проведен сравнительный анализ результатов комбинированного лечения больных раком прямой кишки с использованием различных вариантов лучевой терапии в монорежиме в радикальных дозах (предоперационной лучевой терапии РОД 5 Гр СОД 25 Гр, послеоперационной лучевой терапии РОД 2 Гр до СОД 60 Гр у больных с регионарными метастазами, а также сочетания предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр и послеоперационного облучения РОД 2 Гр СОД 30 Гр у больных с регионарными метастазами; произведено сравнение отдаленных результаты чисто хирургического лечения и комбинированного лечения с применением предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр в монорежиме и в сочетании с локальной СВЧ-гипертермией; выполнена оценка эффективности комбинированного лечения больных раком прямой кишки с использованием предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр на фоне применения различных схем полирадиомодификации; изучена эффективность комбинированного лечения больных резектабельным раком прямой кишки нижеампулярной локализации при использовании пролонгированного курса лучевой терапии СОД 40 Гр на фоне 4-компонентной полирадиомодификации; изучена

эффективность различных режимов комбинированного и хирургического лечения при выполнении различных объемов стандартных оперативных вмешательств по поводу рака прямой кишки в зависимости от локализации и степени местного распространения опухоли.

Реализация разработки оптимальной стратегии лечения больных резектабельным раком прямой кишки осуществлялась путем анализа отдаленных результатов при использовании различных методик лечения и видов оперативных вмешательств с учетом основных прогностических факторов – стадии и локализации опухолевого процесса – и отбора при стратификации групп пациентов с наиболее благоприятными результатами лечения. С этой целью изучены отдаленные результаты у 1227 пациентов, получавших лечение в отделении онкопроктологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» с 1984 по 2013 гг. включительно. При этом часть пациентов была изучена ретроспективно, а с 2004 г. с началом разработки высокоэффективных многокомпонентных программ комбинированного лечения на основе полирадиомодификации – проспективно. Были сформированы следующие группы пациентов: группа хирургического лечения (393 пациента); группа комбинированного лечения с использованием предоперационную ЛТ СОД 25 Грей в монорежиме (271 пациент); группа пациентов с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов (стадия T2-3N1-2M0), которым после выполнения радикальной операции проведена послеоперационная ЛТ РОД 2 Гр до СОД 60 Гр (34 больных); группа пациенты с метастазами в регионарных лимфатических узлах (T2-3N1-2M0), получившие предоперационную ЛТ СОД 25 Гр и дополнительно послеоперационную ЛТ СОД 30 Гр (44 больных); группа комбинированного лечения с применением предоперационной ЛТ СОД 25 Гр на фоне внутриволостной СВЧ-гипертермии (215 пациентов); группа комбинированного лечения с применением предоперационной ЛТ СОД 25 Гр на фоне полирадиомодификации с использованием СВЧ-гипертермии, эндоректального введения Метронидазола

и приема Капецитабина (241 пациент); группа больных раком н/а локализации, получивших пролонгированный курс предоперационной ЛТ СОД 40 Гр на фоне 4-компонентной ПРМ с использованием СВЧ-гипертермии, эндоректального введения Метронидазола, приема Капецитабина и в/в введения Оксалиплатина (29 пациентов).

Всем пациентам были выполнены радикальные оперативные вмешательства в стандартных объемах (ЧР, БАР или БПЭ). Объем оперативного вмешательства определялся локализацией и степенью местного распространения опухоли, а при н/а локализации – возможностью R0-резекции при выполнении БАР.

Установлено, что в условиях хирургического лечения рака прямой кишки показатель 5-летней БРВ без учета стадии и локализации опухолевого процесса составил 60,1%, а частота возникновения рецидивов и метастазов – 13,7% и 14,5% соответственно. При этом у пациентов с регионарными метастазами (стадия T2-3N1-2M0) эти показатели достигали 23,3% и 25,9% соответственно. Также установлено, что у 14 пациентов со стадией T2N0M0 и в/а локализацией рака рецидивов и метастазов не возникло. В то же время при н/а локализации рака у пациентов со стадией T2N0M0 отмечено 14,9% рецидивов и 7,5% отдаленных метастазов.

Также были изучены отдаленные результаты при использовании методик комбинированного лечения с включением лучевой терапии, применяемой как в предоперационном, так и в послеоперационном периоде. Их сравнительное изучение с результатами хирургического лечения показало, что основные перспективы лежат на пути использования предоперационного крупнофракционного облучения и усиления его действия использованием радиомодифицирующих агентов, к числу которых относится локальная СВЧ-гипертермия, позволяющих усилить степень лучевых повреждений опухолевых клеток без повышения дозы облучения. Этим достигается значительная девитализация опухолевых клеток, что позволяет провести оперативное

вмешательство в более абластичных условиях, уменьшить степень лимфогематогенной диссеминации опухолевых клеток в процессе мобилизации опухоли и, как следствие, добиться лучших отдаленных результатов, прежде всего – в виде снижения частоты возникновения локорегионарных рецидивов.

Исследование показало, что проведение предоперационного крупнофракционного облучения способствует достоверному ( $p=0,0377$ ) снижению частоты возникновения рецидивов до 8,5% по сравнению с 13,7% при хирургическом лечении. При этом улучшение результатов достигается: при опухолях со стадией T2N0M0 за счет уменьшения частоты рецидивов до 3,4% по сравнению с 10,9% в хирургической группе с тенденцией к достоверности ( $p=0,0973$ ) и достоверного ( $p=0,02176$ ) увеличения показателя 5-летней БРВ с 71,9% в хирургической группе до 87,8% в группе комбинированного лечения; при наличии регионарных метастазов (стадия T2-3N1-2M0) – за счет достоверного ( $p=0,022$ ) снижения частоты рецидивов до 11,0% по сравнению с 23,3% в хирургической группе; при с/а локализации рака (без учета стадии) – за счет снижения частоты рецидивов до 9,7% по сравнению с 17,9% в хирургической группе ( $p=0,136$ ) с достижением достоверного увеличения показателя 5-летней БРВ 60,2% по сравнению с 51,2% в хирургической группе ( $p=0,0209$ ).

Однако при н/а локализации рака, хотя проведение предоперационной лучевой терапии и способствовало уменьшению частоты возникновения рецидивов до 8,3% по сравнению с 15,0% в хирургической группе с тенденцией к достоверности ( $p=0,081$ ), это не привело к достоверному увеличению показателей БРВ относительно хирургической группы.

Усиление канцерицидного эффекта лучевого воздействия при использовании у пациентов с дистальными локализациями рака в качестве радиомодулирующего агента локальной СВЧ-гипертермии позволило достоверно ( $p=0,0002$ ) снизить частоту возникновения рецидивов до 5,1% по сравнению с 16,0% в условиях хирургического лечения. При лечении рака с/а

локализации проведение предоперационной терморрадиотерапии позволило достоверно ( $p=0,02945$ ) повысить показатель 5-летней БРВ до 72,2% по сравнению с 51,2% при хирургическом лечении, в то время как проведение предоперационной ЛТ в монорежиме достоверно ( $p=0,0209$ ) повышало данный показатель лишь до 60,2%. Это достигнуто не только за счет уменьшения частоты рецидивов до 8,3% против 17,9% ( $p>0,05$ ) в условиях хирургического лечения и 9,7% при использовании предоперационной ЛТ, но и за счет достоверного ( $p=0,0464$ ) по сравнению с группой предоперационного облучения уменьшения частоты возникновения метастазов до 4,2% против 19,4%. При н/а локализации использование предоперационной ТРТ, в отличие от предоперационной ЛТ, приводило к достоверному ( $p=0,0008$ ) снижению частоты рецидивов до 4,7% по сравнению с 15,0% в хирургической группе. Однако показатели БРВ при этом не имели достоверных отличий.

При использовании предоперационной ТРТ у больных с дистальной локализацией рака стадии T2N0M0 отмечено достоверное ( $p=0,0355$ ) снижение частоты возникновения рецидивов до 2,0% по сравнению с 12,8% в хирургической группе, что также было ниже 3,6% в группе предоперационной ЛТ, однако не привело к достоверному увеличению показателей БРВ.

При наличии регионарных метастазов (стадия T2-3N1-2M0) после применения предоперационной ТРТ отмечено уменьшение частоты возникновения рецидивов до 5,3% по сравнению с 25,6% в хирургической группе ( $p=0,0005$ ) и 12,5% в группе предоперационной ЛТ ( $p=0,1337$ ), что привело к достоверному ( $p=0,02338$ ) увеличению показателя 5-летней БРВ до 47,6% по сравнению с 37,3% в хирургической группе, в то время как при использовании предоперационной ЛТ данный показатель составлял 43,5% и не имел достоверных отличий от показателя в хирургической группе ( $p=0,09248$ ).

Проведение дополнительно к предоперационной ЛТ курса послеоперационного облучения не привело к достоверному улучшению отдаленных результатов по сравнению с пациентами, которые ПОО не

получали. Тем не менее эффективность послеоперационной лучевой терапии в самостоятельном варианте по степени снижения частоты возникновения рецидивов сопоставима с эффективностью предоперационного крупнофракционного облучения. Однако это достигается только при подведении дозы не менее 50-60 Гр, что в нашем исследовании удалось выполнить только у 61,8% пациентов, поскольку 38,2% пациентов не смогли получить указанную дозу облучения, прервав лечение вследствие раннего наступления лучевых реакций. Результаты лечения пациентов с прерванным ПОО не превосходили результатов обычного хирургического лечения. Кроме того, в ряде случаев ПОО не удавалось начать в оптимальные для этого сроки 4-5 недель после операции из-за наличия п/о осложнений. Всеми этими обстоятельствами и определяется «нишевое» значение ПОО. На наш взгляд, эта методика в самостоятельном варианте может быть применена для улучшения отдаленных результатов лечения только у пациентов с осложненным течением РПК, когда на первое место выступает необходимость выполнения срочного оперативного вмешательства.

Подтверждено, что эффективность предоперационной ЛТ и ТРТ определяется степенью постлучевых изменений в опухоли (лечебным патоморфозом). Глубиной лечебного патоморфоза в последующем определяются такие показатели опухолевой прогрессии как частота возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов рака. Установлено, что эффективность предоперационной ТРТ обусловлена более выраженным лечебным патоморфозом в опухоли по сравнению с патоморфозом при использовании ЛТ в монорежиме. Так, отсутствие признаков лечебного патоморфоза при использовании одной ЛТ встречается почти в 2 раза чаще, чем при использовании ТРТ (соответственно 51,7% и 25,3%). Наиболее значимый показатель лечебного патоморфоза III степени при использовании термолучевого компонента в программе комбинированного лечения выявляется в 3,5 раза чаще, чем при проведении предоперационной ЛТ

в монорежиме (14,9% и 4,2% наблюдений соответственно), различие статистически достоверно ( $p < 0,0018$ ). Это свидетельствует о выраженном усилении канцерцидного действия предоперационного облучения при использовании радиомодифицирующего действия локальной СВЧ-гипертермии, что является одной из причин снижения частоты локорегионарных рецидивов рака. Так, среди пациентов, у которых диагностирован лечебный патоморфоз III степени, не было выявлено ни одного рецидива рака в течение всего срока наблюдения наряду со снижением до 4,3% частоты отдаленных метастазов

С целью дальнейшего усиления эффективности неoadьювантного лечения нами были разработаны методики с использованием нескольких радиомодулирующих агентов с различными механизмами действия (ПРМ) и изучены результаты их применения. Применение предоперационной ЛТ СОД 25 Гр в условиях ПРМ позволило снизить частоту возникновения локорегионарных рецидивов до 0,4%, а отдаленных метастазов – до 16,2%, и достигнуть величины показателя общей 5-летней выживаемости 87,8% и безрецидивной 5-летней выживаемости – 79,8%. При этом применение в программе ПРМ 14-дневного приема Капецитабина в лечебных дозах позволило достоверно ( $p = 0,0495$ ) по сравнению с 5-дневным приемом Капецитабина снизить частоту возникновения отдаленных метастазов в 2 раза с 19,5% до 9,8%.

Установлено, что среди больных, получивших лечение с применением ПРМ, пациенты с III степенью лечебного патоморфоза составили 18,6%, что было больше, чем при использовании терморрадиотерапии (14,9%) и предоперационной лучевой терапии (4,2%). Полный патоморфологический ответ опухоли (IV степень лечебного патоморфоза) при этом выявлен только у пациентов, получивших лечение с применением программы ПРМ – у 7,5%. Таким образом, III-IV степень лечебного патоморфоза при использовании полирадиомодификации достигнута у 26,1% пациентов, т.е. у каждого 4-го

пациента, что свидетельствует о высокой эффективности данной программы.

Лечебный патоморфоз III степени был достигнут при использовании схем ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина у 26,8% пациентов, что было достоверно ( $p=0,0196$ ) чаще, чем при 5-дневном использовании Капецитабина – у 14,5% пациентов. Лечебный патоморфоз IV степени при использовании схем ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина также достигался достоверно ( $p=0,00001$ ) чаще, чем при использовании схем с 5-дневным приемом Капецитабина – соответственно у 19,5% и 1,3% пациентов. Таким образом, определяющим в достижении выраженного лечебного патоморфоза (III-IV степени) являлось применение в программе ПРМ 14-дневного приема Капецитабина в лечебных дозах (2000 мг/м<sup>2</sup> в сутки).

Показатели частоты редукции индекса T при использовании в программе ПРМ 14-дневного приема Капецитабина более чем в 4 раза достоверно превышали аналогичные показатели при использовании 5-дневного приема Капецитабина при использовании локальной СВЧ-гипертермии ( $p=0,00001$ ), так и без ее применения ( $p=0,00001$ ), в то время как достоверной зависимости частоты редукции индекса T в зависимости от наличия или отсутствия в программе ПРМ локальной СВЧ-гипертермии не отмечалось. Таким образом, наиболее значимым фактором в повышении частоты редукции стадии заболевания по индексу T являлись доза и длительность приема Капецитабина в программе полирадиомодификации.

При использовании схем ПРМ с 5-дневным приемом Капецитабина (как с локальной СВЧ-гипертермией, так и без нее) регрессии индекса N не наступило ни у одного из 51 больных, в то время как при использовании 14-дневного приема Капецитабина регрессия индекса N наступила у 23 (51,1%) из 45 пациентов ( $p=0,00001$ ). В то же время различие между частотой регрессии индекса N при использовании 14-дневного приема Капецитабина без применения локальной СВЧ-гипертермии (64,7%) и в сочетании с локальной СВЧ-гипертермией (42,9%) не было статистически достоверным ( $p=0,1326$ ). При



этом частота регрессии индекса N напрямую зависела от степени лечебного патоморфоза. Так, если показатели частоты регрессии индекса N при I и II степени лечебного патоморфоза не имели достоверных различий между собой ( $p=0,2834$ ), то при достижении III и IV степеней лечебного патоморфоза данные показатели достоверно отличались от таковых при достижении всех других степеней лечебного патоморфоза ( $p<0,02$ ).

В результате применения 2-компонентной ПРМ на фоне 5-дневного приема Капецитабина отмечено увеличение количества больных со стадией опухолевого процесса T2N0M0 с 12,8% до 19,8% ( $p=0,2153$ ) и уменьшение количества пациентов со стадией T3N0M0 с 54,7% до 47,7% ( $p=0,3601$ ), в то время как количество пациентов со стадией рака T2-3N1-2M0 до и после лечения оставалось практически неизменным – 32,6% и 32,5%. При использовании 3-компонентной ПРМ с 5-дневным приемом Капецитабина отмечено увеличение количества пациентов со стадией T2N0M0 с 27,4% до 35,6% ( $p=0,2851$ ) и уменьшение количества пациентов со стадией T3N0M0 с 41,1% до 32,9% ( $p=0,3037$ ), в то время как количество пациентов со стадией рака T2-3N1-2M0 после лечения также оставалось неизменным – 31,5%. Таким образом, при использовании схем ПРМ с 5-дневным приемом Капецитабина отмечалась миграция стадии T3N0M0 в стадию T2N0M0, в то время как количество пациентов со стадией T2-3N1-2M0 не изменялось.

При использовании схем с 14-дневным приемом Капецитабина после проведенного лечения отмечено достоверное уменьшение количества больных со стадией T2-3N1-2M0 с 56,7% до 20,0% ( $p=0,0079$ ) в случае 2-компонентной ПРМ и с 53,8% до 30,8% ( $p=0,029$ ) – в случае 3-компонентной. Количество пациентов со стадией T3N0M0 при использовании 2-компонентной ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина оставалось неизменным и составляло 43,3%, а при использовании 3-компонентной ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина – уменьшилось с 34,6% до 28,8%, без достоверных различий ( $p=0,5274$ ). Одновременно при использовании схем с 14-дневным приемом Капецитабина

отмечено достоверное увеличение пациентов с прогностически благоприятной стадией T2N0M0 с 0% до 20,0% ( $p=0,0314$ ) при использовании 2-компонентной программы и с 11,5% до 23,1% ( $p=0,1199$ ) при использовании 3-компонентной программы, а также отмечено появление полного патоморфологического ответа (стадия T0N0M0) соответственно у 16,7% ( $p=0,0261$ ) и 17,3% ( $p=0,0017$ ) пациентов.

В условиях ПРМ все отдаленные метастазы при стадии T2N0M0 появились при использовании 5-дневного приема Капецитабина, несмотря на использование 3-компонентной схемы ПРМ. Причем во всех случаях они появились у больных с н/а локализацией рака при выполнении разных объемах оперативных вмешательств. В связи с этим при раке прямой кишки стадии T2N0M0 и н/а локализации рака целесообразно применять 3-компонентную ПРМ в сочетании с 14-дневным приемом Капецитабина. У больных раком прямой кишки стадии T2N0M0 при в/а локализации опухоли было достаточно применения 2-компонентной ПРМ в сочетании с 5-дневным приемом Капецитабина, при с/а локализациях рака отдаленных метастазов не возникало при использовании как 2-компонентной, так и 3-компонентной ПРМ в сочетании как с 5-дневным, так и с 14-дневным приемом Капецитабина.

При раке стадии T3N0M0 2-компонентная ПРМ применялась преимущественно при в/а и с/а локализациях рака, а 3-компонентная ПРМ – при с/а и н/а локализациях. При этом наименьшая частота возникновения отдаленных метастазов отмечалась при ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина с использованием как 2-компонентной, так и 3-компонентной программы. Причем из больных, получавших 14-дневный прием Капецитабина, при 2-компонентной ПРМ метастазов не возникло ни у кого, а при 3-компонентной ПРМ они появились у 1 пациента, которому была выполнена БАР по поводу рака с/а локализации. Также при с/а локализации отдаленные метастазы появились у 1 пациента после выполнения ЧР в условиях 2-компонентной ПРМ на фоне 5-дневного приема Капецитабина, что

свидетельствует о недостаточной онкологической адекватности такого лечения. В то же время у больных раком стадии T3N0M0 с/а локализации, получивших 2-компонентную ПРМ на фоне 14-дневного приема Капецитабина не возникло ни рецидивов, ни метастазов, при отсутствии достоверных различий. Таким образом, при стадии T3N0M0 следует предпочесть применение 14-дневного приема Капецитабина, а вопрос о количестве используемых модификаторов необходимо решать, исходя из уровня локализации опухоли: при опухолях н/а локализации предпочтение следует отдавать 3-компонентной программе ПРМ, а при в/а локализации – 2-компонентной ПРМ. Единственный случай отдаленного метастазирования, возникший при данной стадии заболевания и с/а локализации рака проведения 3-компонентной ПРМ на фоне 14-дневного приема Капецитабина и выполнения БАР, связан, если учитывать ретроспективный анализ истории болезни, с неадекватным дооперационным стадированием из-за ограниченных возможностей современной диагностики даже при наличии таких мощных средств, как МРТ, что обусловлено пределом их разрешающей способности. При раке стадии T3N0M0 с/а локализации наилучшие результаты в условиях ПРМ получены при выполнении операции в объеме БАР. Так, при использовании 5-дневного приема Капецитабина появление отдаленных метастазов после выполнения этой операции не отмечено ни у 12 больных, получавших лечение в условиях 2-компонентной программы, ни у 10 пациентов, получавших лечение в условиях 3-компонентной программы. Однако об эффективности этих программ в условиях 14-дневного приема Капецитабина судить затруднительно из-за малого количества наблюдений. При стадии T3N0M0 и н/а локализации рака локорегионарный рецидив возник у 1 (3,6%) из 28 пациентов, а отдаленные метастазы – у 4 (14,3%). При этом данный рецидив появился у 1 (11,1%) из 9 пациентов после проведения 2-компонентной ПРМ на фоне 5-дневного приема Капецитабина. Среди этих же пациентов у 2 (22,2%) появились отдаленные метастазы. Появление отдаленных метастазов было отмечено также у 2 (10,5%)

из 19 пациентов, которые получили 3-компонентную ПРМ на фоне 5-дневного приема Капецитабина. Однако ни у одного из 10 пациентов, получивших 3-компонентную ПРМ на фоне 14-дневного приема Капецитабина, признаков прогрессирования не выявлено.

При стадии T2-3N1-2M0 применение 3-компонентной программы ПРМ, т.е. с использованием локальной СВЧ-гипертермии в программе ПРМ, не приводило к существенному уменьшению отдаленных метастазов у больных раком в/а локализации, даже при 14-дневном приеме Капецитабина и выполнении БАР. Наилучшие результаты у больных с в/а локализацией рака данной стадией заболевания достигались независимо от объема оперативных вмешательств при использовании 2-компонентной ПРМ на фоне 14-дневного приема Капецитабина. При с/а локализации рака в условиях 2-компонентной ПРМ на фоне 14-дневного приема Капецитабина отдаленные метастазы появились только у 1 (8,3%) из 12 больных (у этого пациента была выполнена ЧР), в то время как на фоне 5-дневного приема Капецитабина – 9 (52,9%) из 17 пациентов (после всех видов операций), различие достоверно ( $p=0,0155$ ). При с/а локализации в условиях 3-компонентной ПРМ на фоне 14-дневного приема Капецитабина метастазы появились у 1 (7,1%) из 14 пациентов (также после выполнения ЧР), в то время как на фоне 5-дневного приема Капецитабина – не отмечены ни у одного из 9 пациентов, из которых 8 перенесли БАР, а ЧР была выполнена лишь у одного, различия недостоверны ( $p=0,6087$ ). Таким образом, наилучшие результаты лечения у пациентов со стадией T2-3N1-2M0 при с/а локализации получены при отказе от выполнения ЧР (т.е. при выполнении БАР) в условиях ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина или же в условиях 3-компонентной ПРМ без учета длительности приема Капецитабина. При н/а локализации рака лечение в условиях 2-компонентной ПРМ с 5-дневным приемом Капецитабина было проведено у 3 пациентов, у 2 (66,7%) из которых появились отдаленные метастазы. Использование при данной стадии заболевания 3-компонентной ПРМ при отсутствии рецидивов не привело к

достоверному уменьшению частоты возникновения отдаленных метастазов как при 5-дневном, так и при 14-дневном приеме Капецитабина: в первом случае отдаленные метастазы были диагностированы у 5 (35,7%) из 14 пациентов, во втором – у 2 (28,6%) из 7, различия недостоверны ( $p=0,5719$ ).

При анализе результатов лечения в зависимости от локализации рака установлено, что при в/а локализации к наилучшим результатам приводит использование 2-компонентной ПРМ при 14-дневном приеме Капецитабина, а применение в программе ПРМ локальной СВЧ-гипертермии при раке в/а локализации рака приводило к достоверному ( $p=0,05$ ) увеличению частоты возникновения отдаленных метастазов в 3,4 раза.

При с/а локализации использование 2-компонентной ПРМ в сочетании с 5-дневным приемом Капецитабина с онкологической точки зрения недостаточно, особенно при выполнении ЧР, за исключением стадии T2N0M0, при которой эффективна любая схема ПРМ. При стадии T3N0N0 такая схема ПРМ допустима исключительно в сочетании с выполнением БАР, а при стадии T2-3N1-2M0 к наилучшим результатам приводит только выполнение БАР, причем либо в условиях 3-компонентной ПРМ независимо от продолжительности приема Капецитабина, либо в условиях ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина независимо от количества компонентов. Поэтому при выполнении данной операции у больных со с/а локализацией рака можно было бы рекомендовать любую схему ПРМ, кроме малоэффективной 2-компонентной с 5-дневным приемом Капецитабина. Однако, учитывая наиболее высокую эффективность и хорошую переносимость 3-компонентной ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина, для достижения наилучших онкологических результатов следовало бы применять именно эту схему лечения в сочетании с выполнением БАР.

При н/а локализации наиболее адекватным с онкологической точки зрения являлось применение 3-компонентной ПРМ в сочетании с 14-дневным приемом Капецитабина, позволившее полностью избежать возникновения

локорегинарных рецидивов, а отдаленные метастазы реализовались лишь у 2 (10,5%) из 19 пациентов (при стадии заболевания T3N1M0 и после выполнения БАР). Исходя из этого, у больных с н/а локализацией рака при наличии регионарных метастазов следует учитывать повышенный риск возникновения отдаленных метастазов и необходимо дополнительное усиление противоопухолевого воздействия.

Стремление к выполнению сфинктеросохраняющих операций в условиях использования полирадиомодификации, наряду с сокращением числа выполняемых БПЭ, привело к тому, что последние выполнялись только в заведомо прогностически неблагоприятных случаях, когда выполнение ССО могло вызвать сомнение в адекватности и радикальности таких операций. У этой категории пациентов, несмотря на достижение полного локального контроля, не удалось достигнуть достоверного улучшения показателей 5-летней БРВ по сравнению с хирургической группой и группой комбинированного лечения с применением предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр в связи с тем, что прогрессирование, несмотря на отсутствие локорегионарных рецидивов, наступало в виде возникновения отдаленных метастазов у 33,3% пациентов, в связи с чем встал вопрос о возможности усиления противоопухолевого воздействия при раке н/а локализации.

С этой целью в РОНЦ им. Н.Н. Блохина была создана и применена программа 4-компонентной ПРМ с использованием «продолженного» курса ЛТ СОД 40 Гр. Установлено, что предоперационной ЛТ СОД 40 Гр с 4-компонентной ПРМ при раке н/а локализации по сравнению с ЛТ 25 Гр на фоне 3-компонентной ПРМ способствует выраженной регрессии как первичной опухоли (55,2% и 16,0% соответственно), так и регионарных метастазов (соответственно 81,8% и 14,3%), и – как следствие – достоверному ( $p=0,00001$ ) снижению прогностически неблагоприятной стадии T2-3N1-2M0 в 4,4 раза – с 75,9% до 17,2%. При этом количество пациентов со стадией T3N0M0 до и после лечения составило 24,1% и 27,6 % соответственно и не имело

достоверных отличий ( $p=0,5$ ). Вместе с тем отмечено появление 38,0% пациентов с прогностически благоприятной стадии T2N0M0 ( $p=0,0002$ ), тогда как до лечения больных с этой стадией не отмечалось, а также достижение полной регрессии опухоли у 17,2% больных ( $p=0,0259$ ).

В условиях ЛТ СОД 40 Гр с 4-компонентной ПРМ отмечено достижение III-IV степени лечебного патоморфоза у 69,0%, что достоверно ( $p=0,00001$ ) больше, чем 20,0% при использовании ЛТ 25 Гр с 3-компонентной ПРМ. После выполнения операций это приводит при отсутствии локорегионарных рецидивов к снижению частоты возникновения отдаленных метастазов с 33,3% до 20,0%, однако без достоверных различий ( $p=0,2718$ ).

В связи с этим данный метод следует предпочесть, в первую очередь, при операбельном раке н/а отдела прямой кишки с глубиной инвазии T3d по классификации S.Merkel (2001), особенно при невозможности первичного выполнения ССО из-за инвазии межсфинктерной борозды, наружного сфинктера или мышц тазового дна. При наличии у больных раком н/а отдела прямой кишки регионарного метастатического поражения (N+) эта методика также может быть методом выбора в связи с наличием значительного влияния на степень регрессии регионарных метастазов при достижении III-IV степени лечебного патоморфоза, которые при «продолженном» курсе ЛТ отмечаются у 69% пациентов, в то время как при «коротком» – лишь у 20%. После проведения лечения по данной программе через 6 недель необходимо произвести оценку эффекта для установления степени регрессии первичной опухоли и регионарных метастазов (при их наличии) и окончательного определения объема предстоящего оперативного вмешательства. Окончательный выбор объема оперативного вмешательства должен определяться, прежде всего, возможностью и необходимостью выполнения R0-резекции. Предпочтение выполнению БПЭ следует отдавать лишь при подозрении на сохранение опухолевой инвазии наружного сфинктера и мышц тазового дна. При подозрении на наличие резидуальных регионарных

метастазов в параректальной клетчатке БПЭ может быть операцией выбора.

Таким образом, при лечении рака прямой кишки в/а локализации стадии T2N0M0 допустимым является одно лишь хирургическое лечение с выполнением операции в объеме ЧР. Учитывая то обстоятельство, что при использовании 3-компонентной ПРМ в лечении рака в/а локализации отмечается достоверное ( $p=0,05$ ) увеличение частоты возникновения отдаленных метастазов в 3,4 раза – до 36,4% по сравнению с 10,6% при использовании 2-компонентной ПРМ, при лечении больных раком данной локализации стадии T3N0M0 и T2-3N1-2M0 следует применять 2-компонентную ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина и последующим выполнением БАР или ЧР.

При локализации опухолевого процесса в с/а отделе и стадии T2N0M0 допустимо выполнение любого объема сфинктеросохраняющих операций после применения предоперационной ЛТ 25 Гр с обязательным использованием радиомодификаторов (в любых сочетаниях), однако учитывая наиболее высокую эффективность и хорошую переносимость, следует рекомендовать применением 3-компонентной ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина. Допустимым с онкологической точки зрения и предпочтительной с точки зрения функциональных результатов при этом является выполнение ЧР. При раке с/а локализации стадии T3N0M0 наилучшие результаты получены после выполнения операции в объеме БАР в условиях ПРМ, после чего не было отмечено появления отдаленных метастазов не только ни у одного из 10 пациентов, получавших лечение в условиях 3-компонентной программы, но и ни у одного из 12 больных при использовании 5-дневного приема Капецитабина в условиях 2-компонентной программы ПРМ. В то же время отмечено появление метастазов у 1 (14,3%) из 7 пациентов после выполнения ЧР в условиях 2-компонентной ПРМ с 5-дневным приемом Капецитабина (причиной чего может являться онкологическая неадекватность сочетания



такой программы и данного объема оперативного вмешательства), а также у 1 (3,7%) из 27 пациентов после выполнения БАР. В последнем случае метастазы появились после проведения ЛТ в условиях 3-компонентной ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина и объясняются неточностью дооперационной диагностики и неверным дооперационным стадированием заболевания (наличие невыявленных отдаленных метастазов на момент операции). При стадии T3N0M0 и н/а локализации рака локорегионарный рецидив возник у 1 (3,6%) из 28 пациентов, а отдаленные метастазы – у 4 (14,3%). При этом данный рецидив появился у 1 (11,1) из 9 пациентов после проведения 2-компонентной ПРМ на фоне 5-дневного приема Капецитабина. Среди этих же пациентов у 2 (22,2%) появились отдаленные метастазы. Появление отдаленных метастазов было отмечено также у 2 (10,5%) из 19 пациентов, которые получили 3-компонентную ПРМ на фоне 5-дневного приема Капецитабина. Однако ни у одного из 10 пациентов, получивших 3-компонентную ПРМ на фоне 14-дневного приема Капецитабина, признаков прогрессирования не выявлено. Наилучшие результаты при лечении больных раком с/а отдела прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 получены только после выполнения БАР, причем как в условиях 3-компонентной ПРМ, так и независимо от количества компонентов ПРМ, при 14-дневном приеме Капецитабина.

Таким образом, при раке с/а локализации следует рекомендовать, как наиболее эффективное, применение 3-компонентной ПРМ в сочетании с 14-дневным приемом Капецитабина. При этом у больных со стадией рака T2N0N0 можно ограничиться выполнением операции в объеме ЧР, а у больных раком прямой кишки стадии T3N0M0 или T2-3N1-2M0 следует предпочесть выполнение операции в объеме БАР.

При раке н/а локализации стадии T2N0M0 возможно выполнение операций как в объеме БАР, так и БПЭ. При изначальной возможности выполнения БАР в объеме R0-резекции (при локализации опухоли выше 2 см от зубчатой линии) следует провести предоперационную лучевую терапию

СОД 25 Гр с использованием 3-компонентной программы ПРМ и 14-дневного приема Капецитабина. При более низкой локализации опухоли возможно использование как «продолженного» курса ЛТ с 4-компонентной ПРМ, так и «короткого» курса ЛТ с 3-компонентной ПРМ (предпочтительно на фоне 14-дневного приема Капецитабина). После реализации эффекта и его оценки через 4-6 недель принимают окончательное решение об объеме оперативного вмешательства исходя из возможности выполнения R0-резекции.

О предпочтительности выбора 3-компонентной ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина при лечении рака н/а локализации стадии T2N0M0 косвенно свидетельствует высокая эффективность данного режима при стадии T3N0M0, при которой прогрессирования заболевания не отмечалось, а вопрос выбора объема оперативного вмешательства решался, исходя из возможности выполнения R0-резекции. Однако, принимая во внимание особенности воздействия на опухоль «продолженной» программы ЛТ СОД 40 Гр с использованием 4-компонентной ПРМ, способствующей более выраженной регрессии опухоли по показателю глубины инвазии, данную программу следует рекомендовать при низких опухолях, при выходе опухоли в межсфинктерное пространство или инфильтрации зоны наружного сфинктера и мышц тазового дна, а при опухолях со значительной глубиной инвазии (T3d). Во всех остальных случаях можно ограничиться проведением «короткого» курса ЛТ в сочетании с 3-компонентной ПРМ на фоне 14-дневного приема Капецитабина. При лечении рака н/а локализации стадии T2-3N1-2M0 наилучшие результаты при использовании «короткого» курса ЛТ достигались в случае использования 3-компонентной ПРМ независимо от продолжительности приема Капецитабина. При этом сохраняются достаточно высокие показатели частоты возникновения отдаленных метастазов (33,3%), на которые не оказывает существенного влияния даже длительность приема Капецитабина в программе полирадиомодификации. В то же время при использовании «продолженного» курса ЛТ с 4-компонентной ПРМ в лечении запущенного

рака н/а локализации после выполнения оперативных вмешательств при отсутствии локорегионарных рецидивов достигается снижение частоты возникновения отдаленных метастазов до 20,0% (4 из 20), без достоверных различий как с 28,6% (2 из 7) при «коротком» курсе 3-компонентной ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина ( $p=0,5024$ ), так и с 33,3% (7 из 21) при «коротком» курсе ЛТ с 3-компонентной ПРМ без учета длительности приема Капецитабина ( $p=0,2718$ ). Учитывая неблагоприятный прогноз при данном сочетании локализации и стадии заболевания, следовало бы придерживаться принципа наибольшей противоопухолевой эффективности лечения и соответственно применять либо «короткий» курс ЛТ на фоне 3-компонентной ПРМ в сочетании с 14-дневным приемом Капецитабина либо «продолгованный» курс ЛТ в сочетании с 4-компонентной ПРМ. Однако поскольку проведение «продолгованного» курса ЛТ в сочетании с 4-компонентной ПРМ приводит к более выраженной редукции первичной опухоли и регионарных метастазов, при данной стадии и локализации опухолевого процесса следует предпочесть именно этот метод, особенно при наличии значительной степени местного распространения (T3d). Выбор в пользу «продолгованной» ЛТ с 4-компонентной ПРМ при данной стадии заболевания связан также с влиянием на регрессию регионарных метастазов достижения III-IV степени лечебного патоморфоза, частота которого при «продолгованном» курсе ЛТ составляет 69%, в то время как при «коротком» – 20% ( $p=0,00001$ ). Решение об объеме операции принимается через 6 недель после контрольного обследования, исходя из возможности выполнения R0-резекции. При подозрении на сохранение опухолевой инвазии наружного сфинктера и мышц тазового дна следует делать выбор в пользу выполнения БПЭ. К этому же можно склоняться при подозрении на наличие резидуальных регионарных метастазов в параректальной клетчатке, однако достоверного снижения частоты метастазов после выполнения БПЭ по сравнению с БАР не отмечено.

## ВЫВОДЫ

1. При хирургическом лечении резектабельного рака прямой кишки без учета стадии и локализации опухолевого процесса частота локорегионарных рецидивов составила 13,7%, отдаленных метастазов – 14,5%, общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость – соответственно 69,9% и 60,1%. В условиях хирургического лечения не было отмечено возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов у больных раком прямой кишки в/а локализации стадии T2N0M0.

2. Проведение предоперационного крупнофракционного облучения способствовало достоверному ( $p=0,0377$ ) снижению частоты возникновения рецидивов до 8,5% по сравнению с 13,7% при хирургическом лечении и увеличению 5-летней БРВ до 64,9% по сравнению с 60,1% при хирургическом лечении ( $p=0,02081$ ). Это достигается за счет уменьшения частоты рецидивов:

а) при опухолях со стадией T2N0M0 до 3,4% по сравнению с 10,9% в хирургической группе с тенденцией к достоверности ( $p=0,0973$ ) и достоверного ( $p=0,02176$ ) увеличения показателя 5-летней БРВ с 71,9% в хирургической группе до 87,8% в группе комбинированного лечения;

б) при наличии регионарных метастазов (стадия T2-3N1-2M0) – до 11,0% по сравнению с 23,3% в хирургической группе ( $p=0,022$ );

в) при с/а локализации рака (без учета стадии) – до 9,7% по сравнению с 17,9% в хирургической группе ( $p=0,136$ ) с достижением достоверного увеличения показателя 5-летней БРВ 60,2% по сравнению с 51,2% в хирургической группе ( $p=0,0209$ ).

3. Послеоперационная лучевая терапия у пациентов с регионарными метастазами (T2-3N1-2M0) приводит к снижению рецидивов до 14,3% и по эффективности не превосходит предоперационную крупнофракционную ЛТ (11,0% рецидивов). Снижение у 38,2% пациентов дозы послеоперационной ЛТ вследствие наступления ранних лучевых реакций не привело к улучшению результатов лечения по сравнению с хирургической группой. Проведение

послеоперационной ЛТ дополнительно к предоперационному облучению больным с регионарными метастазами (T2-3N1-2M0) также не привело к уменьшению частоты рецидивов по сравнению с предоперационной лучевой терапией (соответственно 15,9% и 11,0%).

**4.** При использовании предоперационной терморрадиотерапии достоверно ( $p=0,0002$ ) снижена частота рецидивов до 5,1% по сравнению с 16,0% в условиях хирургического лечения за счет достоверного ( $p=0,0008$ ) снижения частоты рецидивов при н/а локализации до 4,7% по сравнению с 15,0% в хирургической группе, в то время как использование предоперационной лучевой терапии в монорежиме не приводило к достоверному снижению частоты рецидивов (8,3%). Терморрадиотерапия достоверно ( $p=0,02338$ ) увеличила показатели 5-летней БРВ до 47,6% по сравнению с 37,3% в хирургической группе, в то время как при использовании лучевой терапии в монорежиме данный показатель (43,5%) не имел достоверных отличий от результатов в хирургической группе ( $p=0,09248$ ).

**5.** Предоперационная ЛТ СОД 25 Гр в условиях ПРМ снизила частоту рецидивов до 0,4%, а отдаленных метастазов – до 16,2%, увеличив показатели общей 5-летней выживаемости до 87,8%, а безрецидивной 5-летней выживаемости – до 79,8%. Однако использование локальной СВЧ-гипертермии при ПРМ у больных с в/а локализацией рака приводило к достоверному ( $p=0,05$ ) увеличению частоты возникновения отдаленных метастазов в 3,4 раза (с 10,6% до 36,4%) по сравнению с группой без СВЧ-гипертермии.

**6.** При использовании предоперационной ЛТ СОД 40 Гр с 4-компонентной ПРМ достижение III-IV степени лечебного патоморфоза отмечено у 69,0% пациентов, что достоверно ( $p=0,00001$ ) больше, чем у 20,0% при использовании ЛТ 25 Гр с 3-компонентной ПРМ и 14-дневным приемом Капецитабина. При раке н/а локализации после выполнения оперативных вмешательств это приводило при отсутствии локорегионарных рецидивов к снижению частоты

отдаленных метастазов с 33,3% до 20,0%, однако без достоверных различий ( $p=0,2718$ ).

**7.** При в/а локализации рака и стадии T2N0M0 отсутствие локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов достигнуто после выполнения ЧР в условиях хирургического лечения. При других стадиях заболевания отсутствие рецидивов и метастазов отмечено при использовании 2-компонентной ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина и выполнении любых ССО.

**8.** При с/а локализации рака стадии T2N0M0 отсутствие локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов достигается при выполнении любых ССО после предоперационной термордиотерапии или любого варианта ПРМ в сочетании с «коротким» курсом ЛТ. При других стадиях заболевания наилучшие отдаленные результаты отмечены только в случае выполнения БАР, причем при стадии T3N0M0 – после «короткого» курса ЛТ с использованием любого варианта ПРМ, а при стадии T2-3N1-2M0 – при использовании либо 3-компонентной ПРМ, либо любого варианта ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина.

**9.** При н/а локализации и выполнении БАР в объеме R0-резекции у пациентов со стадией T2-3N0M0 после проведения «короткого» курса ЛТ в условиях 3-компонентной ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина возникновения рецидивов и метастазов не отмечено ( $n=12$ ), а у пациентов со стадией T2-3N1-2M0 – при отсутствии локорегионарных рецидивов отмечено возникновение 28,6% отдаленных метастазов. В условиях «продолжительной» ЛТ с 4-компонентной ПРМ после выполнения операций локорегионарных рецидивов не отмечено, а отдаленные метастазы отсутствовали при стадии T2-3N0M0 ( $n=7$ ), однако возникли у 20,0% больных при стадии T2-3N1-2M0.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При осложненном течении резектабельного РПК на первом этапе выполняется срочное оперативное вмешательство, объем которого определяется исходя из локализации и степени местного распространения опухоли, а вопрос формирования анастомоза решается интраоперационно в зависимости от характера осложнений. При патоморфологическом выявлении метастазов в регионарных лимфатических узлах пациентам следует планировать проведение адъювантной лучевой терапии по радикальной программе РОД 2 Гр до СОД 60 Гр, выполняемой в два этапа с 2-недельным перерывом. Такое лечение необходимо начать в сроки не позднее 30-40 дней после операции.

2. При неосложненном течении рака прямой кишки всем пациентам изначально следует планировать комбинированное лечение с применением многокомпонентных программ в программе предоперационной лучевой терапии. Исключение составляют лишь больные раком в/а локализации стадии T2N0M0, у которых на отсутствие возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов можно рассчитывать даже при выполнении операции в объеме чрезбрюшной резекции прямой кишки в условиях обычного хирургического лечения. Лечение остальных больных зависит от стадии и локализации опухоли и должно выполняться с применением многокомпонентных программ в процессе проведения предоперационной лучевой терапии.

3. При выборе методики облучения следует учитывать тот факт, что при проведении «короткого» курса ЛТ СОД 25 Гр наилучшие отдаленные результаты достигаются при использовании ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина. Однако при раке в/а локализации показано проведение «короткого» курса ЛТ только на фоне 2-компонентной ПРМ (без локальной СВЧ-гипертермии) с последующим выполнением операции в объеме ЧР или БАР. Применение внутрисполостной локальной СВЧ-гипертермии при в/а локализации рака нецелесообразно, поскольку приводит к достоверному ( $p=0,05$ ) увеличению в 3,4 раза отдаленного метастазирования. Выполнение

БАР предпочтительнее при опухолях больших размеров (более 5-6 см), особенно в случае локализации вблизи дистальных границ в/а отдела прямой кишки, а также при наличии регионарных метастазов (T2-3N1-2M0) для обеспечения выполнения ТМЭ.

4. Несмотря на то, что при с/а локализации эффективными оказались большинство вариантов ПРМ, особенно при выполнении БАР, предпочтение, как наиболее эффективной, следует отдавать 3-компонентной ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина. При запущенных стадиях опухолевого процесса (T3N0M0 и T2-3N1-2M0) следует предпочесть проведение «короткого» курса неоадьювантной ЛТ СОД 25 Гр на фоне 3-компонентной ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина и последующим выполнением операции в объеме БАР. Выполнение ЧР с парциальной резекцией мезоректума при этом нецелесообразно, поскольку сопряжено с более высоким риском отдаленного метастазирования. При опухолях стадии T2N0M0 3-компонентной ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина и последующим выполнением как БАР, так и ЧР.

5. При н/а локализации и изначальной возможности выполнения БАР в объеме R0-резекции у пациентов со стадией T2-3N0M0 показано проведение предоперационной ЛТ СОД 25 Гр в условиях 3-компонентной ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина. Однако при инвазии опухоли в межсфинктерную борозду, поражении наружного сфинктера, мышц тазового дна следует проводить предоперационную ЛТ СОД 40 Гр в сочетании с 4-компонентной ПРМ, ожиданием реализации эффекта в течение 6-8 недель и последующим выполнением БАР или БПЭ в зависимости от степени регрессии опухоли. При наличии регионарных метастазов (T2-3N1-2M0) данная методика может являться методом выбора. При этом в случае наличия после проведенного лечения резидуальных регионарных лимфатических узлов методом выбора может быть выполнение БПЭ.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдельлатиф М.С., Аль-муса. Комбинированное и лучевое лечение больных раком прямой кишки с применением интенсивного облучения и радиосенсибилизатора метронидазола. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев. 1982.
2. Абдельлатиф М.С., Аль-муса, Баран Л.А., Ищенко В.Е. Изучение патоморфоза рака прямой кишки при комбинированном лечении с применением интенсивного предоперационного облучения с метронидазолом // Радиомодификаторы в лучевой терапии опухолей. – Обнинск, 1982. – С. 23-24.
3. Афанасьев С.Г., Старцева Ж.А., Тарасова А.С., Усова А.В., Самцов Е.Н. Результаты комбинированного лечения рака прямой кишки с применением пролонгированной предоперационной химиолучевой терапии // Сиб. онкол. журн. 2012. № 6 (54). – С. 5-12.
4. Афанасьев С.Г., Старцева Ж.А., Добродеев А.Ю., Тарасова А.С., Савосина С.И., Усова А.В., Полежаева И.С. Непосредственные результаты радикальных операций в условиях комбинированного лечения рака прямой кишки // Сиб. онкол. журн. 2016. Том 15. № 1. – С. 5-10.
5. Байсоголов Г.Д., Бердов Б.А., Коноплянников А.Г. Непосредственные результаты лучевого и комбинированного лечения больных со злокачественными опухолями с использованием метронидазола // Мед. радиология. 1983. Т. 28. № 2. – С. 7-12.
6. Байтимиров А.М., Аглуллин И.Р., Сайфутдинов И.М. Клинико-функциональные результаты сфинктеросохраняющей операции с формированием Н-образного толстокишечного резервуара по поводу рака прямой кишки. // Казанский медицинский журнал. 2007. Т. 88. № 5. – С. 452-5.

7. Барсуков Ю.А. Комбинированное и комплексное лечение больных раком прямой кишки. Дис. ... докт. мед. наук. Москва. 1991. – 427 с.
8. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Власов О.А. и др. Предварительные результаты комбинированного лечения больных раком прямой кишки III стадии (по TNM) с применением пред- и послеоперационной лучевой терапии // Актуальные проблемы онкологии. Матер. I Конгресса онкологов Узбекистана. Ташкент, 2005. – С. 324.
9. Барсуков Ю.А., Власов О.А. Оптимизация выбора дистальной границы резекции при выполнении сфинктерсохраняющих операций по поводу рака прямой кишки в условиях хирургического и комбинированного лечения / Материалы Международного конгресса «Диагностика и лечение онкологических заболеваний пищеварительной системы», Казань, 24-26 июня 2010 г. // Труды РКОД МЗ РТ. – Том 12. – С. 64–65.
10. Барсуков Ю.А., Кузьмичев Д.В., Ткачев С.И., Алиев В.А., Тамразов Р.И., Малихов А.Г., Мамедли З.З., Татаев И.Ш., Власов О.А., Гордеев С.С. Комплексное лечение больных раком прямой кишки с использованием неoadьювантной термохимиолучевой терапии // Онкологическая колопроктология. 2014. № 3. С. 23–8.
11. Бердов Б.А., Юрченко А. Лучевая терапия в комбинированном лечении рака прямой кишки // Хирургия. 1989. № 5. – С. 9-43.
12. Бондарь Г.В., Башеев В.Х. Восстановление естественного акта дефекации при хирургическом лечении рака нижнеампулярного отдела прямой кишки // Материалы VIII съезда онкологов Украины – Киев, 1991. – С. 354-5.
13. Бондарь Г.В., Башеев В.Х., Золотухин С.Э., Совпель И.В. Результаты комбинированного лечения резектабельного рака прямой кишки дистальных локализаций // Архив клинической и экспериментальной медицины, ДонМУ. 2012. Т. 21. № 1. – С. 89-91.

14. Бондарь Г.В., Васильев С.Д. Зонд для удаления полого трубчатого органа // Авторское свидетельство N 1355261 от 22.10.84 г.
15. Вельяминов Н.А. О вылуцивании прямой кишки с предварительной или одномоментной колостомой. Дис. ... доктора медицины. СПб, 1889.
16. Воробьев Г.И., Одарюк Т.С., Царьков П.В. и др. Ближайшие и отдаленные результаты сфинктеросохраняющих операций с формированием J-образного резервуара // Хирургия. 2000. № 6. – С. 41-7.
17. Голдобенко Г.В., Кныш В.И., Кондратьева А.П., Херхеулидзе З.Ш. Лучевое лечение местнораспространенного рака прямой кишки с использованием радиосенсибилизатора – метронидазола. // В кн.: «Радиомодификаторы в лучевой терапии опухолей». Обнинск. 1982. — С. 27-28.
18. Григорьев А.Н. Распределение и радиосенсибилизирующая эффективность метронидазола в тканях животных и человека. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Обнинск. 1986.
19. Гришков С.М., Котляров П.М., Сергеев Н.И., Примак Н.В., Чхиквадзе В.Д., Солодкий В.А. МРТ в диагностике распространенности рака верхнеампулярного отдела прямой и сигмовидной кишки (местная и отдаленная распространенность) // Мед. визуал. 2013. № 1. – С. 89-95.
20. 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.
21. Дарьялова С.П., Бойко А.В., Черниченко А.В. и др. Современная лучевая терапия: анализ достигнутого и взгляд в будущее // Мед. радиол. и радиац. безопас. 1995. Т. 40. № 6. – С. 39-45.
22. Девятков Н.Д., Гельвич Э.А., Давыдов И.Б. Аппаратура и излучатели для локальной и общей гипертермии // Применение гипертермии и гипергликемии в комплексном лечении злокачественных новообразований. – Минск, 1981. – С. 18-30.

23. Девятков Н.Д., Гельвич Э.А., Мазохин В.Н. Комплект аппаратуры для электромагнитной гипертермии злокачественных новообразований // Медицинская радиология. 1987. № 1. – С. 73-76.
24. Досаханов А.Х. Полирадиомодификация в лучевом лечении рака. Алматы: Изд. дом РИККИ, 1997. – 276 с.
25. Дудниченко А.С., Бутенко К.А., Малышенко Ю.И., Фатеев А.С. СВЧ-гипертермия в комбинированном лечении местнораспространенных форм злокачественных новообразований // Тезисы II съезда онкологов стран СНГ. Киев, 2000. № 369.
26. Есельбаева Г.О. Радиосенсибилизация опухолей при помощи некоторых электронноакцепторных соединений // Тез. докл. X Всесоюзному съезду рентгенологов и радиологов. – М., 1977. – С. 61.
27. Есин В.И., Мустафин Д.Г. Результаты применения различных способов формирования анастомозов при низкой резекции прямой кишки по поводу рака // Астрах. мед. журнал. 2011. Т. 6. № 4. – С. 121-5.
28. Жерлов Г.К., Баширов С.Р. Резервуарные и сфинктеросохраняющие технологии в хирургии рака прямой кишки. – Новосибирск: Наука, 2008. – 184 с.
29. Злокачественные новообразования в России в 2014 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016. – 250 с.
30. Зубарев П.Н., Литвинов О.А., Игнатович И.Г. и др. Формирование толстокишечного резервуара в хирургическом лечении рака среднеампулярного отдела прямой кишки // Вестн. Росс. Воен.-Мед. Акад. 2007. Т. 2. № 18. – С. 5-9.
31. Кныш В.И., Царюк В.Ф. Гуськов И.А. Наложение компрессионных анастомозов при операциях по поводу рака толстой кишки // Хирургия. 1984. № 3. – С. 107-11.
32. Кныш В.И. Рак ободочной и прямой кишки. – М: Медицина, 1997. – 303 с.

33. Кожушков А.И. Лучевое и комбинированное лечение местнораспространенных форм рака прямой кишки в условиях полирадиомодификации. Дис. ... канд. мед. наук. М. 1988. – С. 43-9.
34. Коноплянников А.Г., Успенский В.А. Использование электронно-акцепторных соединений в схемах лучевого и лекарственного лечения больных со злокачественными новообразованиями // М.: Медицина и Здравоохранение. Серия Онкология. 1988. – С. 29.
35. Котляров П.М., Чхиквадзе В.Д., Сергеев Н.И., Гришков С.М. МРТ в определении местной распространенности рака дистальных отделов прямой кишки и анального канала // Диагн. и интервенц. радиол. 2012. Т. 6. № 1. – С. 29-36.
36. Кузикеев М.А. Результаты предоперационной лучевой терапии рака прямой кишки // Сиб. онкол. журн. 2012. № 2(50). – С. 61-4.
37. Кузин А.М., Цыб А.Ф., Ярмоненко С.П. Теоретические основы использования некоторых модифицирующих агентов при лучевой терапии злокачественных новообразований (программа "Модификатор") // Радиобиология. 1981. Т. 21. № 5. – С. 744-51.
38. Кулушев В.М. Рецидивы рака прямой кишки после хирургического и комбинированного лечения (факторы риска и пути профилактики). Дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. – С. 70
39. Лавникова Г.А., Гош Т.Е., Талалаева А.В. Гистологический метод количественной оценки степени лучевого повреждения опухоли // Мед. радиология. 1977. Т. 3. — С. 6-9.
40. Лушников Е.Ф. Лечебный патоморфоз опухолей // Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. 1993.
41. Майстренко Н.А. Функциональные результаты брюшно-анальной резекции прямой кишки с формированием толстокишечного резервуара // Вестн. хир. 1988. Т. 5. – С. 87-90.

42. Малихов А.Г. Современная стратегия лечения больных операбельным раком прямой кишки. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2015. – 340 с.
43. Невольских А.А. Результаты терморрадиотерапии местнораспространенного рака прямой кишки // Тезисы II съезда онкологов стран СНГ. Киев, 2000. № 377.
44. Нисневич Л.М., Новое в хирургии рака прямой кишки // В кн. Злокачественные опухоли М., 1947. – С. 36-8.
45. Одарюк Т.С. Новая сфинктерсохраняющая операция при нижеампулярном раке прямой кишки // Рос. онкол. журн. 1998. Т. 6. – С. 16-20.
46. Одарюк Т.С. Хирургия рака прямой кишки / Т.С. Одарюк, Г.И. Воробьев, Ю.А. Шелыгин. М.: ООО «Дедалус», 2005. – 256 с.
47. Петров Н.Н., Холдин С.А. Одномоментная абдоминальная резекция прямой кишки // Злокачественные опухоли. М., 1947. – С. 38-40.
48. Правосудов И.В., Алиев И.И., Шулепов А.В., Крживицкий П.И. 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.
49. Рыжих А. Атлас операций на прямой и толстой кишках. М.: Рипол Классик, 2013.
50. Саркисян Ю.Х., Антонова А.М., Воронина С.С. и др. Опыт использования трихопола в комплексной лучевой терапии рака прямой кишки // Мед. радиология. 1981. № 8. – С. 7-11.
51. Симонов Н.Н., Гуляев А.В., Правосудов И.В и др. Современные подходы к радикальному хирургическому и комбинированному лечению рака прямой кишки// Вестн. хир. 1997. Т. 156. №6. – С. 27-30.
52. Стойко Ю.М., Левчук А.Л., Степанюк И.В., Федотов Д.Ю. Опыт применения высокотехнологичных операций в хирургическом лечении

- рака прямой кишки // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова 2011. Т. 6. № 4. – С. 49-53.
53. Тамразов Р.И., Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Николаев А.В., Гордеев С.С. Возможности и перспективы локальной гипертермии в лечении больных раком прямой кишки // Онкологическая колопроктология. 2011. Т. 3. — С. 12-21.
54. Тамразов Р.И. Стратегия органосохранной хирургии рака прямой кишки на этапах хирургического и комбинированного лечения. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2016. – 298 с.
55. Торопов В.Ю., Возможности эндоректальной ультразвуковой томографии в диагностике и оценке степени местной распространенности рака прямой кишки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. – С. 37-40.
56. Усова А.В., Фролова И.Г., Афанасьев С.Г., Тарасова А.С. Возможности МРТ в диагностике и оценке эффективности лечения рака прямой кишки // Сиб. онкол. журн. 2012. № 5 (53). – С. 74-9.
57. Федоров В.Д, Воробьев Г.В., Ривкин В., Клиническая оперативная колопроктология. М.: Медицина, 1994: С. 34-9.
58. Холдин С.А. Современные принципы диагностики и лечения рака прямой кишки // Хирургия. 1951. Т. 1. — С. 17-37.
59. Холдин С.А. Профилактика рецидивов и метастазов при радикальных операциях по поводу рака прямой и сигмовидной кишки // Труды Всероссийской конф. по проктологии. М., 1965. – С. 16-23.
60. Царьков П.В., Воробьев Г.И., Одарюк Т.С. Место и роль расширенной аорто–подвздошно–тазовой лимфаденэктомии в лечении рака нижнеампулярного отдела прямой кишки // Практическая онкология: избранные лекции. 2004. – С. 168-180.
61. Царьков П.В. Некоторые спорные вопросы истории развития хирургии рака прямой кишки // Хирургия. 2012. Т. 1. № 53. – С. 53-7.

62. Царюк В.Ф. Современные подходы к выполнению сфинктеросохраняющих операций при раке прямой кишки. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 1991. – С. 36.
63. Царюк В.Ф., Кныш В.И., Ананьев В.С., Малихов А.Г. 20-летний опыт формирования компрессионных анастомозов при выполнении чрезбрюшной резекции прямой кишки // Тез. докл. II Конгресса онкологов Закавказских государств, 17-19 мая 2001. Баку, 2001 – С. 192.
64. Чеканов М.Н. Сохранение и реконструкция удерживающих структур тазового дна в хирургии прямой кишки. Автореф. дис. ... д.м.н. 2005. – Новосибирск, 2005.
65. Черниченко М.А., Сидоров Д.В., Бойко А.В. Лечение рака нижнеампулярного отдела прямой кишки: современное состояние проблемы // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2015. Т. 4, № 1. С. 84–90.
66. Чиссов В.И., Франк Г.А., Сидоров Д.В., Майновская О.А. и др. Результаты хирургического и комбинированного лечения рака прямой кишки // Рос. онкол. журн. 2012. № 3. – С. 4-7.
67. Эйдус Л.Х. Физико-химические основы радиобиологических процессов и защита от излучений // М.: Атомиздат. 1979. – С. 216.
68. Юдин А.А., Кохнюк В.Т., Колядич Г.И. Непосредственные результаты комбинированного и комплексного лечения пациентов с низколокализованным раком прямой кишки // Онкологическая колопроктология. 2015. Т. 5, № 4. – С. 19–23.
69. Яицкий Н.А., Васильев С.В., Чания З.Д., Ковалев В.К., Васильев А.С. Качество жизни пациентов после оперативных вмешательств по поводу рака прямой кишки. Сфинктеросохраняющие операции. // Практическая онкология. 2002. Т. 3. № 2. – С. 114-22.
70. Яицкий Н.А., Нечай И.А. Способ определения показаний для формирования толстокишечного резервуара при низкой передней



- резекции прямой кишки по поводу рака // Колопроктология. 2004. Т. 2. № 8. – С. 21-5.
71. Яицкий Н.А., Седов В.М. Опухоли кишечника. Руководство для врачей. - СПб., 1995. – 376 с.
72. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А., Магдон Э. Кислородный эффект и лучевая терапия опухолей. М.: Медицина. 1980. – 248 с.
73. Abel A.L. (1931) The modern treatment of cancer of colon and rectum. *Miwaukee Proc* 296-300. [Reprinted in Buchler M.W., Heald R.J., Ulrich B., Weits J. (Eds.) *Rectal Cancer Treatment*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2005. – P. 22.]
74. Adam I.J. et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer // *Lancet*. 1994. Vol. 344. № 8924. – P. 707-11.
75. Adams G.E., Asquith J.C., Watts E. Electron-affinic sensitizers for hypoxic cells irradiated in vitro and in vivo: current status // *Advances in chemical radiosensitization* Vienna: IAEA. 1974. – P. 1-12.
76. Adams G.E. Chemical Radiosensitization of Hypoxic Cells // *Br. med. Bull.* 1973. Т. 29. № 1. – P. 48.
77. Adams G.E. Hypoxic cell sensitizers for radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncology Biol. Phys.* 1978. Vol. 4. – P. 135-41.
78. Alper T., Howard-Planders P. The role of oxygen in modifying the radiosensitivity of *E.coli.B.* // *Nature*. 1956. № 178. – P. 978-9.
79. Amussat J.Z. Notes on the possible establishment of an artificial anus in the lumbar region without entering the peritoneal cavity [in French]. Paris: Lu a L'Academie Royale de Medecine; 1839: [Reprinted in Corman ML ed. *Classic articles in colonic and rectal surgery. Jean Zulema Amussat 1796–1855* // *Dis Colon Rectum*. 1983. № 26. — С. 483–487.]
80. Arnaud J.P., Nordlinger B., Bosset J.F., Boes G.H., Sahmoud T., Schlag P.M., Pene F. Radical surgery and postoperative radiotherapy as combined treatment in rectal cancer. Final results of a phase III study of the European Organization

- for Research and Treatment of Cancer // *Br. J. Surg.* 1997 Mar. Vol. 84. № 3. – P. 352-7.
81. Asea A., Kraeft S.K., Kurt-Jones E.A. et al. HSP70 stimulates cytokine production through a CD14-dependant pathway, demonstrating its dual role as a chaperone and cytokine // *Nat. Med.* 2000. Vol. 6. – P. 435-42.
  82. Astafiev G.V. *Surgical Staplers (Chirurgicheskyye Shivayushiye Apparaty)*. 1967;7 [translated from the Russian].
  83. Astor M., Hall E.J., Martin J. Radiosensitizing and cytotoxic properties of ortho-substituted 4- and 5-nitroimidazoles: role of NPSH reactivity // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1982. Vol. 8. № 4. – P. 409-13.
  84. Ayscough P.B., Elliot A.J., Salmon G.A. An in situ radiolysis e.s.r. study of Flagyl // *Int. J. Radiat. Biol.* 1975. Vol. 27. – P. 605-605.
  85. Babcock W.W. Experiences with resection of the colon and the elimination of colostomy // *Am. J. Surg.* 1939. Vol. 46 – P.186-203.
  86. Babini L., Minaci G., Emiliani E. The role of radiotherapy in the management of rectum and rectosigmoid adenocarcinoma // *Libri oncol.* 1984. Vol. 13. – P. 125-28.
  87. Bacon H.E. Evolution of sphincter muscle preservation and re-establishment of continuity in the operative treatment of rectal and sigmoidal cancer // *Surg. Gynecol. Obstet.* 1945. Vol. 81. – P. 113-27.
  88. Balfour D.C. A method of anastomosis between sigmoid and rectum. *Ann Surg.* 1910. Vol 51. – P. 239–41. [Reprinted in Corman ML ed. *Classic articles in colonic and rectal surgery. Donald Church Balfour 1882--1963* // *Dis. Colon Rectum.* 1984. Vol. 27. — P. 559–62.]
  89. Batignani G., Monaci I., Ficari F., Tonelli F. What affects continance after anterior resection of the rectum? // *Dis. Colon Rectum.* 1991. № 34. – P. 325-329.
  90. Benchimol D., Chazal M., Mouroux J., Bernard J.L., Maalouf J., Bourgeon A., Richelme H. Oncological and functional results of direct colo-anal anastomosis

- after total resection of the rectum for cancer // *Ann. Chir.* 1994. Vol. 48. – P. 596-603.
91. Bell S.W., Walker K.G., Rickard M.-J.F., Sinclair G., Dent O.F., Chapuis P. et al. Anastomotic leakage after curative anterior resection results in a higher prevalence of local recurrence // *Br. J. Surg.* 2003. Vol. 90. № 10. – P. 1261-6.
  92. Birbeck, K.F., et al., Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery // *Ann. Surg.* 2002. Vol. 235. № 4. – P. 449-57.
  93. Black B.M., McElwain J.W., Portin B.A., Ray J.E. Pull-through procedure: what, when, how, why // *Dis. Colon. Rectum* 1969. Vol. 12. – P. 77-95.
  94. Bokey E.L., Ojerskog B., Chapuis P.H., Dent O.F., Newland R.C., Sinclair G. Local recurrence after curative excision of the rectum for cancer without adjuvant therapy: role of total anatomical dissection // *Br. J. Surg.* 1999. Vol. 86. № 9. – P. 1164-70.
  95. Bondt de R.B., Hoeberigs M.C., Nelemans P.J., Deserno W.M., Peutz-Kootstra C., Kremer B., Beets-Tan R.G. Diagnostic accuracy and value of diffusion-weighted imaging for discrimination of malignant cervical lymph nodes in head and neck squamous cell carcinoma // *Neuroradiology.* 2009. Vol. 52. – P. 183–92.
  96. Bonnetain F., Bosset J.F., Gerard J.P., Calais G., Conroy T., Mineur L., Bouché O., Maingon P., Chapet O., Radosevic-Jelic L., Methy N., Collette L. What is the clinical benefit of preoperative chemoradiotherapy with 5FU/leucovorin for T3-4 rectal cancer in a pooled analysis of EORTC 22921 and FFCD 9203 trials: surrogacy in question? // *Eur. J. Cancer.* 2012 Aug. Vol. 48. № 12. – P. 1781-90.
  97. Bosset J.F., Calais G., Mineur L., Maingon P., Stojanovic-Rundic S., Bensadoun R.J., Bardet E., Beny A., Ollier J.C., Bolla M., Marchal D., Van Laethem J.L., Klein V., Giralt J., Clavère P., Glanzmann C., Cellier P., Collette L. EORTC Radiation Oncology Group. Fluorouracil-based adjuvant

- chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study // *Lancet Oncol.* 2014 Feb. Vol. 15. № 2. – P. 184-90.
98. Boyle K.M. et al. MRI assessment of the bony pelvis may help predict resectability of rectal cancer // *Colorectal Dis.* 2005. Vol. 7. № 3. – P. 232-40.
  99. Brannagan G, Finnis D. Prognosis after anastomotic leakage in colorectal surgery // *Dis. Col. Rectum* 2005. Vol. 48. № 5. – P. 1021-6.
  100. Brizel H., Tepperman B.S. Postoperative adjuvant irradiation for adenocarcinoma of the rectum and sigmoid // *Amer. J. Clin. Oncol.* 1984. Vol. 7. № 6. – P. 679-85.
  101. Brown G. Staging rectal cancer: endoscopic ultrasound and pelvic MRI // *Cancer Imaging.* 2008. № 8. – S43-S45.
  102. Brown G. Rectal Carcinoma Staging: a practical approach. RSNA 2010.
  103. Brown G., Shwetal Dighe, Fiona Taylor. *Current Clinical Oncology: Rectal Cancer, Clinical Staging: CT and MRI.*, 2010.
  104. Carmona J.A., Ortiz H., PerezCabanias I. Alterations in anorectal function after anterior resection for cancer of the rectum // *Int. J. Colorect. Dis.* 1991. Vol. 6. P. 108-110.
  105. Cawthorn, S.J. et al. Extent of mesorectal spread and involvement of lateral resection margin as prognostic factors after surgery for rectal cancer // *Lancet.* 1990. Vol. 335. № 8697. – P. 1055-9.
  106. Chang G.J., You Y.N., Park I.J., Kaur H., Hu C.Y., Rodriguez-Bigas M.A., Skibber J.M., Ernst R.D. Pretreatment high-resolution rectal MRI and treatment response to neoadjuvant chemoradiation // *Dis. Colon Rectum.* 2012. Vol. 55. № 4. – P. 371-7.
  107. Chapman J.D., Reuvers A.P., Borsa J. Nitroheterocyclic drugs as selective radiosensitizers of hypoxic mammalian cells // 1974. Vol. 58. – P. 559-70.
  108. Chapman J.D., Franko A.J., Sharplin J. A marker for hypoxic cells in tumours with potential clinic applicability // *Brit. J. Cancer.* 1981. № 43. – P. 546-550.

109. Chittenden A.S. Reconstruction of anal sphincter by muscle slips from glutei // *Ann. Surg.* 1930. Vol. 92. P. 152-154 [цит. по: Romano G., La Torre F., Gutini G., Bianco F., Esposito P. Total anorectal reconstruction with an artificial bowel sphincter: Report of five cases with a minimum followup of 6 month // *Colorectal Disease.* 2002. Vol. 4. № 5. P. 339-344.]
110. Classic articles in colonic and rectal surgery. John Percy Lockhart-Mummery 1875-1957. Two hundred cases of cancer of the rectum treated by perineal excision // *Dis Colon Rectum.* 1984. Vol. 27. № 3. — P. 208-19.
111. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patient from 22 randomised trials // *Lancet.* 2001. Vol. 358. № 9290. – P. 1291-304.
112. Cutait D.E., Figlioni F.J. A new method colorectal anastomosis in abdominoperineal resection // *Dis. Colon Rectum.* 1961. Vol. 4. – P. 335-42.
113. Czerny V. Casualistische Mittheilungen aus der Chirurg // *Klin zu Heidelberg.* 1894. Vol. 11.
114. Dahlberg M., Glimelius B., Pahlman L. Improved survival and reduction in local failure rates after preoperative radiotherapy: evidence for the generalizability of the results of Swedish Rectal Cancer Trial // *Ann. Surg.* – 1999. Vol. 229. – P. 493-7.
115. Dean C.J. et al. An evaluation of four CT-MRI co-registration techniques for radiotherapy treatment planning of prone rectal cancer patients // *Br. J. Radiol.* 2012. Vol. 85. № 1009. – P. 61-8.
116. de Haas-Kock D.F. et al. Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal cancer // *Br. J. Surg.* 1996. Vol. 83. № 6. – P. 781-5.
117. Dehni N., Schlegel R.D., Cunningham C., et al. Influence of a defunctioning stoma on leakage rates after low colorectal anastomosis and colonic J pouch-anal anastomosis // *Br. J. Surg.* 1998. Vol. 85. – P. 1114–7.
118. Delchier J.C., Malfertheiner P., Thieroff-Ekerdt R. Use of a combination formulation of bismuth, metronidazole and tetracycline with omeprazole as a

- rescue therapy for eradication of *Helicobacter pylori* // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014. Vol. 40. № 2. – P. 171-7.
119. Denecke T. et al. Comparison of CT, MRI and FDG-PET in response prediction of patients with locally advanced rectal cancer after multimodal preoperative therapy: is there a benefit in using functional imaging? // *Eur. Radiol.* 2005. Vol. 15. № 8. – P. 1658-66.
120. Dennett E.R., Parri B.R. Misconceptions about the colonic Jpouch: what the accumulating data show // *Dis. Colon Rectum.* 1999. Vol. 42. – P. 804-11.
121. Deutsch G., Foster J.L., McFadzean J.A., Parnell M. Human studies with "high dose" metronidazole: a non-toxic radiosensitizer of hypoxic cells // *Brit. J. Cancer.* 1975. № 31. – P. 75-81.
122. DiSaia P.J., Creasman W.T. *Clinical Gynecologic Oncology: Expert Consult-Online.* : Elsevier Health Sciences, 2012.
123. Dixon C.F. Anterior resection for malignant lesions of the upper part of the rectum and lower part of the sigmoid // *Ann. Surg.* 1948. Vol. 128.– P. 425-42.
124. Dong X.S., Xu H.T., Yu Z.W., Liu M., Cu B.B., Zhao P., Wang X.S. Effect of extended radical resection for rectal cancer // *World J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 9. № 5. – P. 970-3.
125. Dworak O., Keilholz L., Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy // *Int. J. Colorectal Dis.* 1997. Vol. 12. № 1. – P. 19-23.
126. Elferink M.A., van Steenbergen L.N., Krijnen P., Lemmens V.E., Rutten H.J., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D., Karim-Kos H.E., de Vries E., Siesling S. Marked improvements in survival of patients with rectal cancer in the Netherlands following changes in therapy, 1989-2006 // *Eur. J. Cancer.* 2010. Vol. 46. № 8. – P. 1421-9.
127. Engstrom P.F. et al. Rectal cancer // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2007. Vol. 5. № 9. – P. 940-81.

128. Engstrom P.F., Arnoletti J.P., Benson A.B., 3rd, Chen Y.J., Choti M.A., Cooper H.S., Covey A., Dilawari R.A., Early D.S., Enzinger P.C., Fakih M.G., Fleshman J., Jr., Fuchs C., Grem J.L., Kiel K., Knol J.A., Leong L.A., Lin E., Mulcahy M.F., Rao S., Ryan D.P., Saltz L., Shibata D., Skibber J.M., Sofocleous C., Thomas J., Venook A.P., Willett C. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: rectal cancer // J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2009. Vol. 7. № 8. – P. 838-81.
129. Enker W.E., Thaler H.T., Cranor M.L., Polyak T. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum // J. Am. Coll. Surg. 1995. Vol. 181. – P. 335-46.
130. Enker W.E. Total mesorectal excision-the new golden standard of surgery for rectal cancer // Ann Med. 1997. Vol. 29. № 2. – P. 127-33.
131. Enker W.E., Merchant N., Cohen A.M., et al. Safety and efficacy of low anterior resection for rectal cancer: 681 consecutive cases from a specialty service // Ann. Surg. 1999. Vol. 230. – P. 544 –552; discussion 552–554.
132. Evans J., Tait D., Swift I., Pennet K., Tekkis P., Wotherspoon A., Chau I., Cunningham D., Brown G. Timing of surgery following preoperative therapy in rectal cancer: the need for a prospective randomized trial? // Dis. Colon Rectum 2011. Vol. 54. – P. 1251–59.
133. Faerden A.E., Naimy N., Wiik P., Reiertsen O., Weyessa S., Tronnes S., Andersen S.N., Bakka A. Total mesorectal excision for rectal cancer: difference in outcome for low and high rectal cancer // Dis. Colon Rectum. 2005. Vol. 48. № 12. – P. 2224-31.
134. Fazio V.W., Mantych C.R., Hull T.L. Colonic «coloplasty»: novel technique to enhance low colorectal or coloanal anastomosis // Dis. Colon Rectum. 2000. Vol. 43. P. 448-50.
135. Feng Q. et al., T staging of rectal cancer: accuracy of diffusion-weighted imaging compared with T2-weighted imaging on 3.0 tesla MRI // J. Dig. Dis. 2014. Vol. 15. № 4. – P. 188-94.

136. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al.: GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. IARC CancerBase No. 11. Available online Exit Disclaimer. Last accessed November 18, 2016.
137. Fernandez-Esparrach G. et al. EUS and magnetic resonance imaging in the staging of rectal cancer: a prospective and comparative study // *Gastrointest. Endosc.* 2011. Vol. 74. № 2. – P. 347-54.
138. Fernandez-Martos C., Nogue M., Cejas P., Moreno-Garcia V., Machancoses A.H., Feliu J. The role of capecitabine in locally advanced rectal cancer treatment: an update // *Drugs.* 2012. Vol. 72. № 8. – P. 1057-73.
139. Fisher B., Wolmark N., Rockette H., Redmond C., Deutsch M., Wickerham D.L., Fisher E.R., Caplan R., Jones J., Lerner H. et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01 // *J. Natl. Cancer. Inst.* 1988 Mar 2. Vol. 80. № 1. – P. 21-9.
140. Folkessen J., Birgisson H., Pahlman L., Cedermark B., Glimelius B., Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 24. – P. 5644-50.
141. Folkvord S., Flatmark K., Seierstad T., Roe K., Rasmussen H., Ree A.H. Inhibitory effects of oxaliplatin in experimental radiation treatment of colorectal carcinoma: does oxaliplatin improve 5-fluorouracil-dependent radiosensitivity? // *Radiother Oncol.* 2008. Vol. 86. № 3. – P. 428-34.
142. Francois Y, Nemos CJ, Baulieux J, et al. Influence of the interval between pre-operative radiation therapy and surgery on down-staging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90–01 randomized trial // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. – P. 396–402.
143. Frykholm G.J., Glimelius B., Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a



- randomized trial and evaluation of late secondary effects // *Dis. Colon Rectum*. 1993. Vol 36. – P. 564-72.
144. Fujita S., Yamamoto S., Akasu T., Moriya Y. Lateral pelvic lymph node dissection for advanced lower rectal cancer // *Br. J. Surg.* 2003. Vol. 90. № 12. – P. 1580-5.
  145. Galler A.S., Petrelli N.J., Shakamuri S.P. Rectal cancer surgery: a brief history // *Surg Oncol*. 2011. Vol. 20. № 4. – P. 223-30.
  146. Gamagami R.A., Liagre A., Chiotasso P. et al., Coloanal anastomosis for distal third rectal cancer. Prospective study of oncologic results // *Dis. Colon Rectum*. 1999. Vol. 42. № 10. P. 1272-5.
  147. Gastinger I., Marusch F., Steinert R., et al. Protective defunctioning stoma in low anterior resection for rectal carcinoma // *Br. J. Surg.* 2005. Vol. 92. – P. 1137–42.
  148. Genovesi D. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance for prediction of response after neoadjuvant chemoradiation therapy for locally advanced rectal cancer: preliminary results of a monoinstitutional prospective study // *Eur. J. Surg. Oncol*. 2013. Vol. 39. № 10. – P. 1071-8.
  149. Gerard J.P., Azria D., Gourgou-Bourgade S., Martel-Lafay I., Hennequin C., Etienne P.L., Vendrely V., Francois E., de La Roche G., Bouche O., Mirabel X., Denis B., Mineur L., Berdah J.F., Mahe M.A., Becouarn Y., Dupuis O., Lledo G., Seitz J.F., Bedenne L., Juzyna B., Conroy T. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer // *J. Clin. Oncol*. 2012. Vol. 30. № 36. – P. 4558-65.
  150. Gerard A., Buyse M., Nordlinger B. et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer // *Ann. Surg.* 1988. Vol 208. – P. 606-14.
  151. Gerweck L.E., Gillette E.L., Dewey W.C. Effect of heat and radiation on synchronous Chinese hamster cells: Killing and repair // *Rad. Res.* 1975. Vol. 64. № 3. – P. 611-23.

152. Giacchetti, S. et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil–leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Onc.* 2000. Vol. 18. № 1. – P. 136.
153. Gilbertsen V.A. Contributions of William Ernest Miles to surgery of the rectum for cancer // *Dis Colon Rectum.* 1964. № 43. — P. 375–80.
154. Glimelius B., Gronberg H., Jarhult J., Wallgren A., Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer // *Acta Oncol.* 2003. Vol. 42. № 5-6. – P. 476-92.
155. Goldman P., Koch R.L., Chrystal E.J. Anaerobic metabolism of metronidazole and its consequences // In: *Radiation Sensitizers* / Ed. L. Brady. New York: Masson Publ. 1980. – P. 225-31.
156. Goligher J. *Surgery of the Anus, Rectum and Colon.* 5th ed. // London: Baillière Tindall. 1984. – P. 590-779.
157. Goligher J.C. Ernest Miles: The rise and fall of the abdominoperineal excision in the treatment of carcinoma of the rectum // *J. Pelvic Surg.* 1996. № 2. – P. 53-4.
158. Graney M.J., Graney C.M. Colorectal surgery from antiquity to the modern era // *Dis Colon Rectum.* 1980. № 23. – P. 432-41.
159. Gray L.H., Conger A.D., Ebert M. The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy // *Brit. J. Radiol.* 1953. № 26. – P. 632-48.
160. Gray L.H. Oxygenation in radiotherapy. I. Radiobiological considerations. // *Br. J. Radiol.* 1957. Vol. 30. № 356. – P. 403-6.
161. Greene F.L. TNM staging for malignancies of the digestive tract: 2003 changes and beyond. in *Semin Surg Oncol.* 2003. Wiley Online Library.
162. Greene F.L. Staging of colon and rectal cancer: from endoscopy to molecular markers // *Surg Endosc.* 2006. Vol. 20 Suppl 2. – P. S475-8.

163. Gross E., Eigler F.W. Sutureless compression anastomosis of the distal colon and rectum. An expanded report of experiences with a total of 140 patients // *Chirurg*. 1989. Sep; Vol. 60. № 9. – P. 589-93.
164. Gross E., Köppen H.O. The AKA-2 sutureless compression anastomosis of the colon and rectum // *Zentralbl Chir*. 1993. Vol. 118. № 8. – P. 459-65.
165. Guillem J.G. Ultra-low anterior resection and coloanal pouch reconstruction for carcinoma of the distal rectum // *World J. Surg*. 1997. Vol. 21. – P. 721-7.
166. Gualdi G.F., Casciani E., Guadalaxara A., d’Orta C., Poletini E., Pappalardo G. Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: comparison with histologic findings // *Dis. Colon Rectum*. 2000. Mar. Vol. 43. № 3. – P.338–45.
167. Halbook O., Pahlman L., Krog M. Randomised comparison of straight and colonic J-pouch anastomosis after low anterior resection // *Ann. Surg*. 1996. Vol. 224. – P. 58–65.
168. Hansen M.H., Balteskard L., Dorum L.M., Eriksen M.T., Vonen B. Locally recurrent rectal cancer in Norway // *Br. J. Surg*. 2009. Vol. 96. № 10. — P. 1176-82.
169. Hartmann H. New procedure for removal of cancers of the distal part of the pelvic colon. *Congres Francais de Chirurgia*. 1923. Vol. 30. – P. 2241. [Reprinted in Corman ML ed. *Classic articles in colonic and rectal surgery: Henri Hartmann 1860–1952*. // *Dis Colon Rectum*. 1984. № 27. — P. 273.]
170. Hauck M., Zalutsky M., Dewhirst M.W. Enhancement of radiolabeled monoclonal antibody uptake in tumors with local hyperthermia. In: Torchilin V., editor. *Targeted delivery of imaging agents*. Boca Raton: CRC Press; 1995. – P. 335-61
171. Havenga K., Enker W.E., Norstein J., Moriya Y., Heald R.J., van Houwelingen H.C., van de Velde C.J. Improved survival and local control after total mesorectal excision or D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal

- cancer: an international analysis of 1411 patients // *Eur. J. Surg. Oncol.* 1999. Vol. 25. № 4. – P. 368-74.
172. Heald R.J., Husband E.M., Ryall R.D. The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? // *Br. J. Surg.* 1982. Vol. 69. № 10. – P. 613-6.
173. Heald R.J., Karanjia N.D. Results of radical surgery for rectal cancer // *World J. Surg.* 1992 Sep-Oct. Vol. 16 (5). – P. 848-57.
174. Heald R.J., Ryall R.D. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer // *Lancet.* 1986. Vol. 1. № 8496. – P. 1479-82.
175. Heald R.J., Moran B.J., Ryall R.D., Sexton R., MacFarlane J.K. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997 // *Arch. Surg.* 1998. Vol. 133. № 8. – P. 894-9.
176. Heald R.J. Total mesorectal excision (TME) // *Acta Chir Iugosl.* 1999. Vol. 47. (№ 4 Suppl 1). – P. 17-8.
177. Heidenreich A., Varga Z., Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis // *J. Urol.* 2002. Vol. 167. № 4. – P. 1681-6.
178. Heijnen L.A. et al. Diffusion-weighted MR imaging in primary rectal cancer staging demonstrates but does not characterise lymph nodes // *Eur. Radiol.* 2013. Vol. 23. № 12. – P. 3354-60.
179. Herman T.S., Teicher B.A., Jochelson M. et al. Rationale for use of local hyperthermia with radiation therapy and selected anticancer drugs in locally advanced human malignancies // *Int. J. Hypertherm.* 1988. Vol. 4. – P. 143-58.
180. Hettinga J., Konings A., Kampinga H. Reduction of cellular cisplatin resistance by hyperthermia-a review // *Int. J. Hypertherm.* 1997. Vol. 13. № 5. – P. 439-57.
181. Hewitt H.B., Wilson C.W. The Effect of Tissue Oxygen Tension on the Radiosensitivity of Leukaemia Cells Irradiated In Situ in the Livers of Leukaemic Mice // *Br. J. Cancer.* 1959. Vol. 13. № 4. – P. 675–84.

182. Hida J., Yasutomi M., Maruyama T. et al. Enlargement of colonic pouch after proctectomy and coloanal anastomosis: potential cause for evacuation difficulty // *Dis. Colon. Rectum*. 1999. Vol. 42. – P. 1181-8.
183. Hida J., Yasutomi M., Maruyama T. et al. Horizontal inclination of the longitudinal axis of the colonic Jpouch: defining causes of evacuation difficulty // *Dis. Colon. Rectum*. 1999. Vol. 42. – P. 1560-8.
184. Hida J., Yasutomi M., Tokoro T., Kubo R. Examination of nodal metastases by a clearing method supports pelvic plexus preservation in rectal cancer surgery // *Dis. Colon. Rectum*. 1999. Vol. 42. № 4. – P. 510-4.
185. Hildebrandt U., Lindemann W., Kreibler Haag D., Fiefel G. Die intersphinctere rectumresektion mit colosphincterem pouch // *Chirurg*. 1995. Vol. 66. – P. 377-84.
186. Hills A., Fowler J.F. Radiosensitizing and cytotoxic effects on hypoxic cells of RO-07-0582, and repair of x-ray injury, in an experimental mouse tumour // *Br. J. Cancer*. 1977. Vol. 35. № 4. – P. 461–9.
187. Hohenberger P. Locoregional recurrence of rectal cancer: biological and technical aspects of surgical failure // *Recent Results Cancer Res*. 1998. Vol. 146. – P. 127-40.
188. Hojo K., Sawada T., Moriya Y. An analysis of survival and voiding, sexual function after wide iliopelvic lymphadenectomy in patients with carcinoma of the rectum, compared with conventional lymphadenectomy // *Dis. Colon. Rectum*. 1989. Vol. 32. № 2. – P. 128-33.
189. Hoskins R.B., Gunderson L.L., Disorets D.E. et al., Adjuvant postoperative radiotherapy in carcinoma of the rectum and rectosigmoid // *Cancer (Philad.)*. 1985. Vol. 55. № 1. – P. 61-71.
190. Howard-Flanders P. Physical and chemical mechanism in the injury of cells by ionizing radiation // *Adv. Biol. Med. Phys*. 1958. № 6. – P. 555-603.
191. Huber F.T., Herter B., Siewert J.R. Colonic pouch vs. side-to-end anastomosis in low anterior resection // *Dis. Colon Rectum*. - 1999. - Vol. 42. - P. 896-902.

192. Hunerbein M., Pegios W., Vogl T.J., et al. Endorectal MRI for staging rectal carcinoma: preliminary experience [abstr]. *Br. J. Cancer*. 1995. Vol. 72. – P. 11.
193. Ichikawa D. et al. Prognostic evaluation of preoperative combined treatment for advanced cancer in the lower rectum with radiation, intraluminal hyperthermia, and 5-fluorouracil suppository // *Am. J. Surg.* 1996. Vol. 171. № 3. – P. 346-50.
194. Initial report from a Swedish multicentre study examining the role of preoperative irradiation in the treatment of patients with resectable rectal carcinoma. Swedish Rectal Cancer Trial // *Br. J. Surg.* 1993. Vol. 80. № 10. – P. 1333-6.
195. Issels R.D. et al. Ifosfamide plus etoposide combined with regional hyperthermia in patients with locally advanced sarcomas: a phase II study // *J. Clin. Oncol.* 1990. Vol. 8. № 11. – P. 1818-29.
196. Iwai N., Hashimoto K., Kaneda H. et al. Anal sphincter function and rectal reservoir after sphincter saving operations for carcinoma of the rectum // *Jpn. J. Surg.* 1983. Vol. 13. – P. 420-25.
197. Janjan N.A., Crane C., Feig B.W., Cleary K., Dubrow R., Curley S., Vauthey J.N., Lynch P., Ellis L.M., Wolff R., Lenzi R., Abbruzzese J., Pazdur R., Hoff P.M., Allen P., Brown T., Skibber J. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer // *Am. J. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 24. № 2. – P. 107-12.
198. Japanese Classification of Colorectal Carcinoma 2nd English Edition January 2009.
199. Kang M.K., Kim M.S., Kim J.H. Clinical outcomes of mild hyperthermia for locally advanced rectal cancer treated with preoperative radiochemotherapy // *Int. J. Hypertherm.* 2011. Vol. 27. № 5. – P. 482-90.

200. Kanso F., Lefevre J.H., Svrcek M., Chafai N., Parc Y., Tiret E. Partial Mesorectal Excision for Rectal Adenocarcinoma: Morbidity and Oncological Outcome // *Clin. Colorectal. Cancer*. 2016 Mar. Vol. 15. № 1. – P. 82-90.
201. Kapiteijn E., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D., Putter H., Steup W.H., Wiggers T., Rutten H.J., Pahlman L., Glimelius B., van Krieken J.H., Leer J.W., van de Velde C.J. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. № 9. – P. 638-46.
202. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation // *J. Amer. Stat. Ass.* 1958. Vol. 53. – P. 457-81.
203. Karanija N.D., Schasche D.J., Heald R.J. Function of the distal rectum after low anterior resection for carcinoma // *Br. J. Surg.* 1992. Vol. 79. – P. 114-6.
204. Kasperk R., Schumpelick V. Sphincter preserving techniques: from anterior resection to coloanal anastomosis. *Langenbeck's // Arch. Surg.* 1998. Vol. 383. – P. 397-401.
205. Katsuhiko N., Yoshihumi Kuroki, Seiko Kuroki, Koji Murakami, Shigeru Nawano, Noriyuki Moriyama. Diffusion-weighted single Shot Echo Planar Imaging of rectal cancer using a sensitivity-encoding technique // *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 34. № 10. – P. 620–6.
206. Kim Y. et al., Preoperative evaluation of lymphovascular invasion using high-resolution pelvic magnetic resonance in patients with rectal cancer: a 2-year follow-up study // *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2013. Vol. 37. № 4. – P. 583-8.
207. King A.D., Ahuja A.T., Yeung D.K., Fong D.K., Lee Y.Y., Lei K.I., Tse G.M. Malignant cervical lymphadenopathy: diagnostic accuracy of diffusion-weighted MR imaging // *Radiol.* 2007. Vol. 245. – P. 806–13.
208. Kjellström J., Kjellén E., Johnsson A. In vitro radiosensitization by oxaliplatin and 5-fluorouracil in a human colon cancer cell line // *Acta Oncologica.* 2005. Vol. 44. № 7. – P. 687-93.
209. Koda K., Saito N., Oda K., Takiguchi N., Sarashina H., Miyazaki M. Evaluation of lateral lymph node dissection with preoperative chemo-

- radiotherapy for the treatment of advanced middle to lower rectal cancers // *Int. J. Colorectal Dis.* 2004. Vol. 19. № 3. – P. 188-94.
210. Koh D.M., Collins D.J. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology // *AJR* 2007. Vol.188. № 6. – P. 1622–35.
211. Koyama Y., Moriya Y., Hojo K. Effects of extended systematic lymphadenectomy for adenocarcinoma of the rectum--significant improvement of survival rate and decrease of local recurrence // *Jpn. J. Clin. Oncol.* 1984. Vol. 14. № 4. – P. 623-32.
212. Kraske P., Perry E.G., Hinrichs B. A new translation of professor Dr P. Kraske's Zur Exstirpation Hochsitzender Mastdarmkrebse. 1885 // *Aust N Z J Surg.* 1989. Vol. 59. № 5. – P. 421-4.
213. Kusters M., Beets G.L., van de Velde C.J., Beets-Tan R.G., Marijnen C.A., Rutten H.J., Putter H., Moriya Y. A comparison between the treatment of low rectal cancer in Japan and the Netherlands, focusing on the patterns of local recurrence // *Ann. Surg.* 2009. Vol. 249. № 2. – P. 229-35.
214. Kusumoki M., Shoji, Yanagi H. et al., Modified anoabdominal rectal resection and colonic Jpouch anal anastomosis for lower rectal carcinoma: preliminary report // *Surgery.* 1992. Vol. 112. № 5. – P. 876-83.
215. Lange M.M., Rutten H.J., van de Velde C.J. One hundred years of curative surgery for rectal cancer: 1908-2008 // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2009. Vol. 35. № 5. – P. 456-63.
216. La-Russo N.F., Tomasz M., Muller M., Lipman R. Interaction of Metronidazole with nucleic Acids in vitro // *J. Molec. Pharmacol.* 1977. Vol.13. № 5. – P. 872-82.
217. Lasser P., Dubef P., Guillot J.M., Elias D. Colostomie perineale pseudocontinente: Results et technique // *J. Chir.* 1997. Vol. 134. P. 174-9.
218. Lasser P., Dubef P., Guillot J.M., Elias D. Pseudocontinent perineal colostomy following abdominoperineal resecton: technique and findings in 49 patients // *EJSO.* 2001. Vol. 27. – P. 49-53.



219. Lasorthe F., Chiotasso P., Gamagami R., Istvan G., Chevreau P. Late clinical outcome in randomized prospective comparison of colonic Jpouch and straight coloanal anastomosis // *Br. J. Surg.* 1997. Vol. 84. – P. 1449-51.
220. Lasorthe F., Gamagami R., Chiotasso P., Istvan G., Muhammad S. Prospective, randomized study comparing clinical results between small and large colonic Jpouch following coloanal anastomosis // *Dis. Colon. Rectum.* 1997. Vol. 40. – P. 1409-13.
221. Lasorthe F., Fages P., Chiotasso P., Lemozy J., Bloom E. Resection of the rectum with reconstruction of a colonic reservoir and coloanal anastomosis for carcinoma of the rectum // *Br. J. Surg.* 1986. Vol. 73. – P. 1368.
222. Lazuskas T., Lelcur S., Michowitz M., Rabau M. Anterior resection with coloanal anastomosis for low rectal cancer. (Hebrew). *Harefuah.* 1994. Vol. 126. – P. 505-6.
223. Lawrence T., Maybaum J. and Ensminger W. Infusional fluoropyrimidines as radiation sensitizers: Clinical implications of laboratory findings // *J. Infusional Chemotherapy.* 1994. Vol. 4. – P. 120-3.
224. Law W.L., Chu K.W. Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients // *Ann. Surg.* 2004. Vol. 240. – P. 260-68.
225. Lewis W.G., Holdsworth P.J., Stephenson B.M. et al. Role of the rectum in the physiological and clinical results of coloanal and colorectal anastomosis after anterior resection for rectal carcinoma // *Br. J. Surg.* 1992. Vol. 79. – P. 1082-6.
226. Lewis W.G., Martin I.G., Williamson M.E. et al. Why do some patients experience poor functional results after anterior resection of the rectum for carcinoma? // *Dis. Colon. Rectum.* 1995. Vol. 38. – P. 259-63.
227. Limarzi L.R., Kulasavage R.L., and P. C.L., The effect of thiouracil on leukemia // *Blood,* 1947. Vol. 1. – P. 426-33.

228. Lim S.B., Yu C.S., Hong Y.S., Kim T.W., Park J.H., Kim J.H., Kim J.C. Failure patterns correlate with the tumor response after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer // *J. Surg. Oncol.* 2012. Vol. 106. № 6. – P. 667-73.
229. Lin G., Ho K.C., Wang J.J., Ng K.K., Wai Y.Y., Chen Y.T., Chang C.J., Ng S.H., Lai C.H., Yen T.C. Detection of lymph node metastasis in cervical and uterine can-cers by diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3T // *J. Magn. Reson. Imaging.* 2008. Vol. 28. – P. 128-35.
230. Lloyd-Davies O.V. Lithotomy-Trendelenburg position for resection of rectum and lower pelvic colon // *Lancet.* 1939. Vol. 237. – P. 74-76. [Reprinted in Corman ML ed. *Classic articles in colonic and rectal surgery: Oswald Vaughan Lloyd-Davies 1905–1987* // *Dis Colon Rectum.* 1989. Vol. 32. – P. 172-5.
231. Lyttle J. A., Parks A.G. Intersphincteric excision of the rectum. // *Br. J. Surg.* 1977. Vol. 64.-№6. – P.413-6.
232. MacFarlane J.K., Ryall R.D., Heald R.J. Mesorectal excision for rectal cancer // *The lancet.* 1993. Vol. 341. № 8843. – P. 457-60.
233. Machiels J.P., Duck L., Honhon B., Coster B., Coche J.C., Scalliet P., Humblet Y., Aydin S., Kerger J., Remouchamps V., Canon J.L., Van Maele P., Gilbeau L., Laurent S., Kirkove C., Octave-Prignot M., Baurain J.F., Kartheuser A., Sempoux C. Phase II study of preoperative oxaliplatin, capecitabine and external beam radiotherapy in patients with rectal cancer: the RadiOxCape study // *Ann. Oncol.* 2005. Vol. 16. № 12. – P. 1898-905.
234. Magné N., Fischel J., Formento P., Etienne M., Dubreuil A., Marcié S., Lagrange J., Milano G. Oxaliplatin–5-Fluorouracil and Ionizing Radiation // *Oncology.* 2003. Vol. 64. № 3. – P. 280-7.
235. Mandard A.M., Dalibard F., Mandard J.C., et al. Pathologic assessment of tumour regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlation // *Cancer.* 1994. Vol. 73. – P. 2680-6.

236. Mantyh C.R., Hull T.L., Fazio V.W. Coloplasty in low colorectal anastomosis: manometric and functional comparison with straight and J-pouch anastomosis // *Dis Colon. Rectum*. 2001. Vol. 44. P. 37-42.
237. Marijnen C.A., Kapiteijn E., van de Velde C.J., Martijn H., Steup W.H., Wiggers T., Kranenbarg E.K., Leer J.W. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. № 3. – P. 817-25.
238. Marijnen C, Nagtegaal I, Kapiteijn E, Kranenbarg E, Noordijk E, Krieken J et al. Report of a multicenter randomised trial // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 2003. Vol. 5. – P. 1311-20.
239. Martin H., de Neve W., Lybeert M. L. et al. // *Amer. J. Clin. Oncol.* 1995. Vol. 18. – P. 277-81.
240. Martling A.L., Holm T., Rutqvist L.E., Moran B.J., Heald R.J., Cedemark B. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project // *Lancet*. 2000. Vol. 356. № 9224. – P. 93-6.
241. Masayoshi Miyoshi, Hideki Ueno, and Ian C. Talbot. Extent of Mesorectal Tumor Invasion as a Prognostic Factor After Curative Surgery for T3 Rectal Cancer Patients // *Ann. Surg.* Apr. 2008. Vol. 243. № 4. – P. 492-8.
242. Matos D., Phillips R.K. Initial experience with the AKA-2 and AKA-4 device for intestinal compression anastomosis in colorectal surgery // *Rev. Assoc. Med. Bras.* 1993. Jan-Mar. Vol. 39. № 1. – P. 8-11.
243. Matthiessen P., Hallbook O., Andersson M., et al. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum // *Colorectal Dis.* 2004. Vol. 6. – P. 462-9.
244. Maurer C.A., Z'graggen K., Mettler D. et al. Erstbeschreibung eines neuartigen Colon-reservoirs und Funktionsvergleich mit gerader coloanaler und Colon

- Jpouchanaler Anastomose im Schwein [abstract] // Swiss. Surg. Suppl. 1997. Vol. 1. – P. 8.
245. Maurer C.A., Z'graggen K., Zimmermann W. et al. Erstbeschreibung eines neuartigen A transverse coloplasty pouch improves the neorectal physiology: a controlled trial in pigs // Br. J. Surg. 1999. Vol. 86. – P. 1451-8.
246. Mayo W.J. The radical operation for cancer of the rectum and rectosigmoid // Ann Surg. 1916. Vol. 64. – P. 304-10.
247. McArdle C.S., McMillan D.C. and Hole D.J. Impact of anastomotic leakage on long-term survival of patients undergoing curative resection for colorectal cancer // Br. J. Surg. 2005. Vol. 92. – P. 1150-4.
248. McGinn C. and T. Kinsella. The experimental and clinical rationale for the use of S-phase-specific radiosensitizers to overcome tumor cell repopulation. in Semin Oncol. 1992.
249. Merkel S., Wein A., Gunther K. Et al. High-risk groups of patients with Stage II colon carcinoma // Cancer. 2001. Vol. 92. – P.1435-43.
250. Meyer D.E., Kong G.A., Dewhirst M.W. et al. Targeting a genetically engineered elastin-like polypeptide to solid tumors by local hyperthermia // Cancer Res. 2001. Vol. 61. № 15. – P. 48-54.
251. Miles W.E. A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon // Lancet. 1908. Vol. 2. – P. 3.
252. Miles W.E. The radical abdomino-perineal operation for cancer of the rectum and of the pelvic colon // The British Medical Journal. 1910. – P. 941-3.
253. Miles W.E. Cancer of the rectum (Lettsomian Lectures) // The Medical Society's Transactions. 1922-1923. № 46. – P. 127.
254. Miles W.E. Rectal surgery: a practical guide to the modern surgical treatment of rectal diseases // London: CasseH & Co. Ltd. 1939.

255. Miller E.M., Kinsella T.J. Radiosensitization by fluorodeoxyuridine: effects of thymidylate synthase inhibition and cell synchronization // *Cancer Res.* 1992. Vol. 52. № 7. – P. 1687-94.
256. Miwa M., Ura M., Nishida M., Sawada N., Ishikawa T., Mori K., Shimma N., Umeda I., Ishitsuka H. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue // *Eur. J. Cancer.* 1998. Vol. 34. № 8. – P. 1274-81.
257. Mohiuddin M., Kramer S., Marks G. et. al. Combined pre- and postoperative radiation for carcinoma of the rectum // *Int. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1982. Vol. 8. – P. 133-36.
258. Mori T., Takahashi K., Yasuno M. Radical resection with autonomic nerve preservation and lymph node dissection techniques in lower rectal cancer surgery and its results: the impact of lateral lymph node dissection // *Langenbecks Arch Surg.* 1998. Vol. 383. № 6. – P. 409-15.
259. Morita T., Murata A., Koyama M., Totsuka E., Sasaki M. Current status of autonomic nerve-preserving surgery for mid and lower rectal cancers: Japanese experience with lateral node dissection // *Dis. Colon Rectum.* 2003. Vol. 46. № 10 Suppl. – P. S78-87; discussion S87-8.
260. Moynihan B.G.A. The surgical treatment of cancer of the sigmoid flexure and rectum // *Surg Gynecol Obstet.* 1908. Vol. 6. № 463. – P. 6.
261. Nagawa H., Muto T., Sunouchi K., Higuchi Y., Tsurita G., Watanabe T., Sawada T. Randomized, controlled trial of lateral node dissection vs. nerve-preserving resection in patients with rectal cancer after preoperative radiotherapy // *Dis. Colon Rectum.* 2001. Vol. 44. № 9. – P. 1274-80.
262. Nagtegaal, I.D. et al. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit // *Am. J. Surg. Pathol.*, 2002. Vol. 26. № 3. – P. 350-7.

263. Nakahara S., Itoh H., Mibu R. et al. Clinical and manometric evaluation of anorectal function following low anterior resection with low anastomotic line using an EEA stapler for rectal cancer // *Dis. Colon Rectum*. 1988. Vol. 31. – P. 762-66.
264. Nakai G., Matsuki M., Inada Y., Tatsugami F., Nanikake M., Narabayashi I., Yamada T. Detection and evaluation of pelvic lymph nodes in patients with gy-necologic malignancies using body diffusion-weighted magnetic resonance imaging // *J. Comput. Assist. Tomogr*. 2008. Vol. 32. – P. 764–768,
265. Nesbakken A., Nygaard K., Westerheim O., Mala T., Lunde O.C. Local recurrence after mesorectal excision for rectal cancer // *Eur. J. Surg. Oncol*. 2002. Vol. 28. № 2. – P. 126-34.
266. NICE clinical quideline 131 2011. [guidance.nice.org.uk/cg131](http://guidance.nice.org.uk/cg131)
267. Northover J.M.A, Arnott S., Jass J.R., Williams N.S. Colorectal cancer// *Oxford Textbook of Oncology*. 2001. Vol. 2 Second edition. – P. 1545-89.
268. O'Connell M.J., Martenson J.A., Wieand H.S. et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with adiation therapy after curative surgery // *N. Engl. J. Med*. 1994. Vol. 331. – P. 502-50.
269. Ohno S., Tomoda M., Tomisaki S., Kitamura K., Mori M., Maehara Y., Sugimachi K. Improved surgical results after combining preoperative hyperthermia with chemotherapy and radiotherapy for patients with carcinoma of the rectum // *Dis. Colon. Rectum*. 1997. Vol. 40. № 4. – P. 401-6.
270. Oliver T.W., Jr., Somogyi J., Gaffney E.F. Primary linitis plastica of the rectum // *AJR Am. J. Roentgenol*. 1983. Vol. 140. № 1. – P. 79-80.
271. Overgaard et al. Effect of hyperthermia on the hypoxic fraction in an experimental mammary carcinoma in vivo // *Brit. J. Rad*. 1981. Vol. 54. – P. 245-9.

272. Pahlman L., Glimelius B., Graffman S. Pre- versus postoperative radiotherapy in rectal carcinoma: an interim report from a randomized multicentre trial // *Br. J. Surg.* 1985. Vol. 72. № 12. – P. 961-6.
273. Pahlman L., Bohe M., Cedermark B., Dahlberg M., Lindmark G., Sjudahl R., Ojerskog B., Damber L., Johansson R. The Swedish rectal cancer registry // *Br. J. Surg.* 2007. Vol. 94. № 10. – P. 1285-92.
274. Pakkastie T.E., Ovaska J.T., Pekkala E.S., et al. A randomized study of colostomies in low colorectal anastomoses // *Eur. J. Surg.* 1997. Vol. 163. – P. 929-33.
275. Parc R., Tiret E., Frileux P. et al. Resection and colo-anal anastomosis with colonic reservoir for rectal carcinoma // *Brit. J. Surg.* 1986. Vol. 73. № 2. – P. 139-41.
276. Parks A.G. Transanal technique in low rectal anastomosis // *Proc. R. Soc. Med.* 1972. Vol. 65. – P. 975-6.
277. Parks A.G., Percy J.P. Resection and sutured coloanal anastomosis for rectal carcinoma // *Br. J. Surg.* 1982. Vol. 69. – P. 301-4.
278. Patel U.B., Taylor F., Blomquist L., et al. Magnetic resonance imaging-detected tumour response for locally advanced rectal cancer predicts survival out-comes: MERCURY experience // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. – P. 753-60.
279. Pedersen I.K., Christiansen J., Hint K., Jensen P., Olsen J., Mortensen P.E. Anorectal function after low anterior resection for carcinoma // *Ann. Surgery.* 1986. Vol. 204. – P. 133-5.
280. Peeters K.C., Tollenaar R.A., Marijnen C.A., et al. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer // *Br. J. Surg.* 2005. Vol. 92. – P. 211–6.
281. Peeters K.C., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D., Kranenbarg E.K., Putter H., Wiggers T., Rutten H., Pahlman L., Glimelius B., Leer J.W., van de Velde C.J. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but

- no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma // Ann. Surg. 2007. Vol. 246. № 5. – P. 693-701.
282. Pickrell K., Broadbent R., Masters F., Metger J. Construction of rectal sphincter and restoration of anal continence by transplanting the gracilis muscle // Ann. Surg.. 1952. Vol. 135. – P. 853-862. [цит. По Rjmano G., La Torre F., Cutini G., Bianco F., Esposito P. Total anorectal reconstruction with an artificial bowel sphincter: Report of five cases with a minimum followup of 6 month // Colorectal Disease. 2002. Vol. 4. № 5. – P. 339-44.
283. Pinedo H.M. and G. Peters. Fluorouracil: biochemistry and pharmacology // J. Clin. Oncol. 1988. Vol. 6. № 10. – P. 1653-64.
284. Polglase A. L. Local Recurrence After Curative Anterior Resection with Principally Blunt Dissection for Carcinoma of the Rectum and Rectosigmoid // A. L. Polglase, P. J. McMurrick, A. B. Tremayne, // Dis Colon Rectum. 2001. Vol. 44. № 7. – P. 947-54.
285. Qayyum A. Diffusion-weighted imaging in the abdomen and pelvis: concepts and applications // Radiographics. 2009. Vol. 29. № 6. – P. 1797-810.
286. Quirke, P., et al., Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision // Lancet. 1986. Vol. 2. № 8514. – P. 996-9.
287. Quirke P., Dixon M.F. The prediction of local recurrence in rectal adenocarcinoma by histopathological examination // Int. J. Colorectal Dis. 1988. Vol. 3. № 2. – P. 127-31.
288. Quirke P., Durdey P., Dixon M.F., Williams N.S. // Lancet. 1986. Vol. 2 (8514). – P. 996.
289. Raaphorst G.P., Ng C.E., Yang D.P. Thermal radiosensitization and repair inhibition in human melanoma cells: a comparison of survival and DNA double strand breaks // Int. J. Hyperthermia. 1999. Vol. 15. – P.17-27.



290. Rao G.N., Drew P.J., Lee P.W.R. et al. Anterior resection syndrome is secondary to sympathetic denervation // *Int. J. Colorect. Dis.* 1996. Vol. 11. – P. 250-8.
291. Rau B., Wust P., Hohenberger P., Loffel J., Hunerbein M., Below C., Gellermann J., Speidel A., Vogl T., Riess H., Felix R., Schlag P.M. Preoperative hyperthermia combined with radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a phase II clinical trial // *Ann. Surg.* 1998. Vol. 227. № 3. – P. 380-9.
292. Rave-Fränk M., Schmidberger H., Christiansen H., Boll C., Lehmann J., Weiss E. Comparison of the combined action of oxaliplatin or cisplatin and radiation in cervical and lung cancer cells // *Int. J. Rad. Biol.* 2007. Vol. 83. № 1. – P. 41-7.
293. Rödel C, Sauer R, Fietkau R. The role of magnetic resonance imaging to select patients for preoperative treatment in rectal cancer // *Strahlenther Onkol.* 2009 Aug. Vol. 185. № 8. – P. 488-92.
294. Rodel C., Liersch T., Becker H., Fietkau R., Hohenberger W., Hothorn T., Graeven U., Arnold D., Lang-Welzenbach M., Raab H.R., Sulberg H., Wittekind C., Potapov S., Staib L., Hess C., Weigang-Kohler K., Grabenbauer G.G., Hoffmanns H., Lindemann F., Schlenska-Lange A., Folprecht G., Sauer R. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13. № 7. – P. 679-87.
295. Rodel C., Liersch T., Hermann R.M., Arnold D., Reese T., Hipp M., Furst A., Schwella N., Bieker M., Hellmich G., Ewald H., Haier J., Lordick F., Flentje M., Sulberg H., Hohenberger W., Sauer R. Multicenter phase II trial of chemoradiation with oxaliplatin for rectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 1. – P. 110-17.

296. Rodel C., Liersch T., Becker H., Fietkau R., Hohenberger W., Hothorn T., Graeven U., Arnold D., Lang-Welzenbach M., Raab H.R., Sulberg H., Wittekind C., Potapov S., Staib L., Hess C., Weigang-Kohler K., Grabenbauer G.G., Hoffmanns H., Lindemann F., Schlenska-Lange A., Folprecht G., Sauer R. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13. № 7. – P. 679-87.
297. Rodel C., Sauer R. Neoadjuvant radiotherapy and radiochemotherapy for rectal cancer // *Recent Results Cancer Res.* 2005. Vol. 165. – P. 221-30.
298. Roh, M.S. et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03 // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 31. – P. 5124-30.
299. Roh M.S., Yothers G.A., O'Connell M.J., Beart R.W., Pitot H.C., Shields A.F., Parda D.S., Sharif S., Allegra C.J., Petrelli N.J. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04 // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 15 Suppl. – P. 3503.
300. Rullier E., Laurent C., Garrelon J.L., et al. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer // *Br. J. Surg.* 1998. Vol. 85. – P. 355-8.
301. Rullier E., Zerbib F., Laurent C., Bonnel C., Caudry M., Saric J., Parneix M. Intersphincteric resection with excision of internal anal sphincter for conservative treatment of very low rectal cancer // *Dis. Colon. Rectum.* 1999. Vol. 42. – P. 1168-75.
302. Russo S., Blackstock W. The «watch-and-wait» approach for rectal cancer: are outcomes improved with more limited T stage and routine use of MRI for staging? // *Oncol. J.* 2013. Vol. 27. № 10. – P. 976-7.
303. Rutten H., Sebag-Montefiore D., Glynne-Jones R., Rullier E., Peeters M., Brown G., Van Cutsem E., Ricci S., Van de Velde C.J., Quirke P.

- Capecitabine, oxaliplatin, radiotherapy, and excision (CORE) in patients with MRI-defined locally advanced rectal adenocarcinoma: results of an international multicenter phase II study // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. № 18suppl. – P. 3528.
304. Saito N., Koda K., Nobuhiro K., Takiguchi K., Oda K., Soda H., Nunomura M., Sarashina H., Nakajima N. Nerve-sparing surgery for advanced rectal cancer patients: special reference to Dukes C patients // *World J. Surg.* 1999. Vol. 23. № 10. – P. 1062-8.
305. Salimichokami M., Vafi N., Derakhshani S. Phase-II study of neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal adenocarcinoma: The Radio-Xelox Study // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. – P. 13549.
306. Sawada N., Ishikawa T., Sekiguchi F., Tanaka Y., Ishitsuka H. X-ray irradiation induces thymidine phosphorylase and enhances the efficacy of capecitabine (Xeloda) in human cancer xenografts // *Clin. Cancer Res.* 1999. Vol. 5. № 10. – P. 2948-53.
307. Schiffmann L., Klautke G., Wedermann N., Gock M., Prall F., Fietkau R., Rau B., Klar E. Prognosis of rectal cancer patients improves with downstaging by intensified neoadjuvant radiochemotherapy-a matched pair analysis // *BMC Cancer.* 2013. Vol. 13. № 1. – P. 388.
308. Schmidt E., Bruch H.P., Greulich M., Rothhammer A., Romen W. Kontinent kolostomie durch freie transplantation autologer dickdarmmuskulatur // *Chirurg*, 1979. Vol. 50. P. 96-100.
309. Schmidt E., Bruch H.P. Traitement chirurgical des incontinenes sphincterienne intestinales par autotransplant libre de musculature lisse // *J. Chir.* 1981. Vol. 118. – P. 315-20.
310. Schüller J., Cassidy J., Dumont E., Roos B., Durston S., Banken L., Utoh M., Mori K., Weidekamm E., Reigner B. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients // *Cancer Chemother Pharmacol.* 2000. Vol. 45. № 4. – P. 291-7.

311. Scott N, Jackson P, al JT, Dixon MF, Quirke P, Finan P.J.. // Br. J. Surg. 1995.
312. Sebag-Montefiore D., Glynne-Jones R., Falk S., Maughan T., Meadows H. Preoperative radiation and oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil (5-FU) and low-dose leucovorin (LV) in locally advanced rectal cancer. 2002. — 146a.
313. Sebag-Montefiore D., Steele R., Quirke P. et al. Preliminary results of the MRC CR07 randomised trial // J. Clin. Oncol., Ann. Soc. Clin. Oncol. 2006 Part 1/ Vol. 24. 18S abstract 3511.
314. Seow-Choen F. Colonic pouches in the treatment of low rectal cancer // Br. J. Surg. 1996. Vol. 83. – P. 881-2.
315. Shin R., Jeong S.Y., Yoo H.Y., Park K.J., Heo S.C., Kang G.H., Kim W.H., Park J.G. Depth of mesorectal extension has prognostic significance in patients with T3 rectal cancer // Dis. Colon Rectum. 2012. Dec. Vol. 55. № 12. – P. 1220-28.
316. Sinha R., Verma R., Rajesh A., Richards C.J. Diagnostic value of multidetector row CT in rectal cancer staging: comparison of multiplanar and axial images with his-topathology // Clin. Radiol. 2006. Vol. 61. № 11. – P. 924-31.
317. Song C.W., Park H., Griffin R.J. Improvement of tumor oxygenation by mild hyperthermia // Rad. Res. 2001. Vol. 155 (4). – P. 515-28.
318. Stelzner F. Anatomisch bedingte diagnostische und operationstechnische Probleme und Komplikationen in der Chirurgie am Anorektum. // Zentralbl. Chir. 1992. Band 117. №2. – S. 111-4.
319. Strassburg J., Ruppert R., Ptok H., Maurer C., Junginger T., Merkel S., Hermanek P. MRI-based indications for neoadjuvant radiochemotherapy in rectal carcinoma: interim results of a prospective multicenter observational study // Ann. Surg. Oncol. 2011 Oct. Vol. 18/ № 10. – P. 2790-9.
320. Sutherland E.M. Selective chemotherapy of non-cycling cells in an in vitro tumor model // Cancer Res. 1974. Vol. 34. – P. 3501-4.

321. Suwinski R., Wzietek I., Tarnawski R., Namysl-Kaletka A., Kryj M., Chmielarz A., Wydmanski J. Moderately low alpha/beta ratio for rectal cancer may best explain the outcome of three fractionation schedules of preoperative radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007. Vol. 69. № 3. – P. 793-9.
322. Suzuki K., Dozois R.R., Devine R.M. et al. Curative reoperations for locally re-current rectal cancer // *Dis. Colon. Rectum.* 1996. Vol. 39. – P. 730–6.
323. Swedish Rectal Cancer Trial. Initial report from a Swedish multicentre study examining the role of preoperative irradiation in the treatment of patients with resectable rectal carcinoma // *Br. J. Surg.* 1993. Vol. 80. – P. 1333-6.
324. Swedish Rectal Cancer Trial. Local recurrence rate in a randomized multicentre trial of preoperative radiotherapy compared to surgery alone in resectable rectal cancer // *N. Eng. J. Med.* 1996. Vol. 336. – P. 980-7.
325. Takahashi T., Ueno M., Azekura K., Ohta H. Lateral node dissection and total mesorectal excision for rectal cancer // *Dis. Colon Rectum.* 2000. Vol. 43. № 10 Suppl. – P. 59-68.
326. Tepper J.E., O'Connell M., Niedzwiecki D. et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control--final report of Intergroup 0114 // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. – P. 1744-50.
327. Tragl K.H. *Chronik der Wiener Krankenanstalten* // 2007. – P. 123.
328. Treurniet-Donker A.D., van Putten W.L., Wereldsma J.C., Bruggink E.D., Hoogenraad W.J., Roukema J.A., Snijders-Keilholz A., Meijer W.S., Meerwaldt J.H., Wijnmaalen A.J. et al. Postoperative radiation therapy for rectal cancer. An interim analysis of a prospective, randomized multicenter trial in The Netherlands // *Cancer.* 1991 Apr 15. Vol. 67. № 8. – P. 2042-8.
329. Tsunoda A., Shibusava M., Kusano M. Anorectal function after anterior resection with sidetiside anastomosis for carcinoma of the rectum // *Dis. Colon. Rectum.* 1999. Vol. 42. – P. 77-81.

330. Turnbull R.B., Cuthbertson A.M. Abdominorectal pull-through resection for cancer and for Hirschsprung's disease // *Cleve Clin Q*1961. Vol. 28. – P. 109-15.
331. Ueno H., Mochizuki H., Hashiguchi Y., Hase K. Prognostic determinants of patients with lateral nodal involvement by rectal cancer // *Ann. Surg.* 2001. Vol. 234. № 2. – P. 190-7.
332. Ueno H., Yamauchi C., Hase K., Ichikura T., Mochizuki H. Clinicopathological study of intrapelvic cancer spread to the iliac area in lower rectal adenocarcinoma by serial sectioning // *Br. J. Surg.* 1999. Vol. 86. № 12. – P. 1532-7.
333. Urtasun R., Band P., Chapman J.D. Radiation and high dose metronidazole in supratentorial glioblastomas // *N. Eng. J. Med.* 1976. № 294. – P. 1364-67.
334. Urtasun R.C., Tanasichuk H., Fulton D. High dose misonidazole with dexamethasone rescue: a possible approach to circumvent neurotoxicity // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 1982. Vol. 8. № 3-4. – P. 365-9.
335. van der Zee J. et al. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group // *Lancet.* 2000. Vol. 355. № 9210. – P. 1119-25.
336. van Gijn W., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D., Kranenbarg E.M., Putter H., Wiggers T., Rutten H.J., Pahlman L., Glimelius B., van de Velde C.J. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial // *Lancet Oncol.* 2011. Vol. 12. № 6. – P. 575-82.
337. Vernava AM, Moran M, Rothenberger DA, et al. A prospective evaluation of distal margins in carcinoma of the rectum // *Surg. Gynecol. Obstet.* 1992. Vol. 175. – P. 333-6.
338. Visser O., Bakx R., Zoetmulder F.A., Levering C.C., Meijer S., Slors J.F., van Lanschot J.J. The influence of total mesorectal excision on local recurrence and

- survival in rectal cancer patients: a population-based study in Greater Amsterdam // *J. Surg. Oncol.* 2007. Vol. 95. № 6. – P. 447-54.
339. Walker K.G., Bell S.W., Rickard M.J. et al. Anastomotic leakage is predictive of diminished survival after potentially curative resection for colorectal cancer // *Ann. Surg.* 2004. Vol. 240. – P. 255-9.
340. Wanebo H.J., Antoniuk P., Koness R.J. et al. Pelvic resection of recurrent rectal cancer: technical consideration and outcomes // *Dis. Colon Rectum.* 1999. Vol. 42. – P.1438-48.
341. Watanabe T., Tsurita G., Muto T., Sawada T., Sunouchi K., Higuchi Y., Komuro Y., Kanazawa T., Iijima T., Miyaki M., Nagawa H. Extended lymphadenectomy and preoperative radiotherapy for lower rectal cancers // *Surgery.* 2002. Vol. 132. № 1. – P. 27-33.
342. Westhues H (1934), Gabriel W B, Dukes C E, and Bussey, H J R (1935) *British Journal of Surgery.* 23. – 395.
343. Wibe A., Rendedal P.R., Svensson E., Norstein J., Eide T.J., Myrvold H.E., Soreide O. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer // *Br. J. Surg.* 2002. Vol. 89. № 3. – P. 327-34.
344. Williamson M.E.R., Lewis W.G., Holdsworth P.J., Hall N., Finan P.J., Johnston D. Changes in anorectal function after low anterior resection of the rectum (LAR): a continuous ambulatory study // *Dis. Colon Rectum.* 1993. Vol. 36. – P. 19.
345. Williamson M.E.R., Lewis W.G., Finan P.J., Miller A.S., Holdsworth P.J., Johnston D. Recovery of physiologic and clinical function after low anterior resection of the rectum for carcinoma: myth or reality? // *Dis. Colon Rectum* 1995. Vol. 38. – P. 411-18.
346. Wullstein C., Gross E. Compression anastomosis (AKA-2) in colorectal surgery: results in 442 consecutive patients // *Br. J. Surg.* 2000. Vol. 87 (8) – P. 1071–5.

347. Zbar A.P., Sir W. Ernest Miles // *Tech. Coloproctol.* 2011. № 11. – P. 71–4.
348. Zengel B., Uslu A., Adıbelli Z., Yetiş H., Cengiz F., Aykas A., Şimşek C., Akpınar G., Eliyatkin N., Duran A. Adjuvant versus neoadjuvant chemoradiotherapy in distal rectal cancer: Comparison of two decades in a single center // *Ulus Cerrahi Derg.* 2015. Vol. 31 (4). – P. 218–223. doi: 10.5152/UCD.2015.3015.