

firmed by clinical manifestations of the disease, general clinical, biochemical, and instrumental methods. To assess the functional and adaptive state of the cardiovascular system, the vegetative **index of Kerdo**, the adaptation potential and the coefficient of circulatory economy were determined. Negative values of the vegetative index of Kerdo enabled us to conclude that in the patients with comorbidity of coronary heart disease and hypothyroidism, the activity of the sympathetic autonomic nervous system changes towards the prevalence of parasympathetic tone level that significantly impairs cardiac systolic function. The evaluation of the state of vegetative homeostasis of the patients with coronary heart disease can be used as a prognostic factor predicting the development of hypothyroidism. The indices of the coefficient of circulatory economy indicate the tension of the functioning of the cardiovascular system under hypothyroidism and coronary heart disease, but do not change in conditions of their comorbidity. The results obtained by assessing the adaptive potential in these groups of patients point out that the adaptive capacity of the body depends on the level of thyroid hormones and the activity of the autonomic nervous system.

УДК (616 - 006.6+616.351) - 08

Васько Л.М.

РЕЗУЛЬТАТИ НЕОАД'ЮВАНТНОГО ХІМІОПРОМЕНЕВОГО ЛІКУВАННЯ МІСЦЕВОПОШИРЕНОГО РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

На сьогодні стандартом лікування хворих на місцевопоширений рак прямої кишки є комбінований метод, що передбачає використання неоад'ювантної променевої чи хіміопроменевої терапії та хірургічного втручання. Комбіноване лікування хворих на місцевопоширений рак прямої кишки знижує частоту локальних рецидивів та покращує загальну виживаність. Разом з тим, слід відмітити неоднорідність результатів досліджень з вивчення ефективності різних режимів неоад'ювантної хіміопроменевої терапії у комбінованому лікуванні хворих на місцевопоширений рак прямої кишки, які отримували неоад'ювантну хіміопроменеву терапію з опроміненням в стандартному режимі (I група) та режимі мультифракціонування (II група). Проведено вивчення променевих реакцій, що виникали в процесі лікування та променевого патоморфозу. Основним критерієм оцінки місцевої променевої реакції при проведенні курсу променевої терапії у хворих на рак прямої кишки є частота і вираженість променевого циститу і ректиту. В результаті оцінки проведених досліджень встановлено, що достовірно меншу кількість явищ ректиту та циститу виявлено при застосуванні опромінення в режимі мультифракціонування. До того ж, дані про ступінь променевого патоморфозу при морфологічному дослідженні післяопераційних макропрепаратів свідчать про кращий терапевтичний ефект даної методики. Таким чином, неоад'ювантна хіміопроменева терапія з опроміненням в режимі мультифракціонування задовільно переноситься хворими, не призводить до розвитку променевих реакцій у переважній більшості пацієнтів на місцевопоширений рак прямої кишки.

Ключові слова: рак прямої кишки, хіміопроменеве лікування, опромінення в режимі мультифракціонування.

Стаття є фрагментом ініціативної академічної науково-дослідної роботи ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» «Вивчення патогенетичних механізмів розвитку захворювань органів травлення у поєднанні із іншими захворюваннями внутрішніх органів та розробка методів діагностики і лікування» (№ державної реєстрації 0111 У 004887).

Проблема підвищення ефективності лікування хворих на рак прямої кишки (РПК) зумовлена значним зростанням рівня захворюваності (18,8 випадки на 100 тис. населення у 2000 р., 21,4 — у 2013 р. в Україні), низькою 5-річною виживаністю порівняно з розвинутими країнами (31,2 % в Україні та 62,0 % в США), недостатньою кількістю радикальних оперативних втручань, високою частотою виникнення рецидивів захворювання, складністю соціальної і трудової реабілітації. Незважаючи на удосконалення методів лікування хворих, смертність від РПК посідає друге місце у структурі загальної смертності від злоякісних новоутворень [1;3;4;8].

Стандартом лікування є комбінований метод, що передбачає використання неоад'ювантної променевої чи хіміопроменевої терапії та хірургічного втручання. Комбіноване лікування хворих

на РПК знижує частоту локальних рецидивів та покращує загальну виживаність. Разом з тим, слід відмітити неоднорідність результатів досліджень з вивчення ефективності різних режимів неоад'ювантної хіміопроменевої терапії (НХПТ) у комбінованому лікуванні хворих на РПК [2;3;4;5;9].

Тому метою нашого дослідження стало вивчення результатів НХПТ, в тому числі з опроміненням в режимі мультифракціонування, хворих на місцевопоширений рак прямої кишки (МПРПК) за даними ПОКОД.

Матеріали та методи

До уваги було взято 85 хворих на МП РПК, що знаходились на лікуванні у Полтавському обласному клінічному онкологічному диспансері. Розподіл хворих за статтю і віком представлений в таблиці 1.

Щодо окремих локалізацій РПК, то серед них переважну більшість склали хворі з ураженнями середньоампулярного 45 (53,6%) і нижньоампулярного 34 (40,5 %) відділів прямої кишки.

Дані щодо розподілу первинного ураження серед обстеженого контингенту хворих наведені у таблиці 2.

Таблиця 1.
Розподіл хворих на рак прямої кишки за статтю та віком

Вік, років	Кількість хворих			
	чоловіки		жінки	
	абс.	%	абс.	%
30-39	1	2,1	-	-
40-49	9	16,7	7	19,4
50-59	11	22,8	7	19,4
60-69	13	27,1	9	25
70-79	14	29,2	10	27,8
понад 80	1	2,1	3	8,3
Всього	49	100	36	100

Таблиця 2.
Локалізація раку прямої кишки

Локалізація	Абс.	%
Верхньоампулярний відділ	5	5,9
Середньоампулярний відділ	45	53,6
Нижньоампулярний відділ	35	40,5
Всього	85	100

Дані про пацієнтів з РПК отримували з електронної бази відділу Канцер-реєстру ПОКОД, з реєстраційних карт хворого злякисним новоутворенням (форма № 030-6/о), з медичних форм амбулаторних хворих (форма № 025/о), з історій хвороби та були отримані при безпосередньому обстеженні і лікуванні хворих у клінічних і діагностичних відділеннях.

Всі досліджувані пацієнти на етапі обстежен-

ня мали верифікацію РПК гістологічно. Морфологічна будова пухлин прямої кишки у хворих Полтавської області відповідає даним літературних джерел. В основному, це були аденокарциноми різного ступеню диференціювання: високо – 16 (18,8%), середньо – 53 (63,3%) та низькодиференційована – 15 (17,6%). Детально ці відомості дані в таблиці 3.

Таблиця 3.
Гістологічні форми раку прямої кишки у досліджуваних хворих

Гістологічна форма	Кількість пацієнтів	%
Аденокарцинома високодиференційована	16	18,8
Аденокарцинома середньодиференційована	53	63,3
Аденокарцинома низькодиференційована	15	17,6
Слизова аденокарцинома	1	1,2
Всього	85	100

Всі пацієнти, згідно з характером проведеного їм лікування були розділені на 2 групи. 45 (52,9%) пацієнтів склали контрольну групу, 40 (47,1 %) – основну. До першої групи увійшли 45 хворих, яким була проведена індукційна хіміотерапія (цисплатин (оксаліплатин) + ФУ, лейковорін) з подальшим конвенційним опроміненням (СОД – 40-50 Гр, РОД - 2ГР) і продовженням введення цитостатиків протягом всього курсу променевої терапії. В другій групі, 40 хворих отримали передопераційне мультифракційне опромінення (СОД 40-44 Гр, РОД 1,2Гр + 1,2Гр) у поєднанні з хіміотерапією (цисплатин (оксаліплатин) + ФУ, лейковорін). Хворі включалися в дослідження після одержання згоди на проведення діагностичних і лікувальних маніпуляцій, передбачених протоколом.

Оцінку ефективності передопераційного лікування у хворих місцево-поширеним раком прямої кишки проводили на підставі аналізу клінічних даних, як об'єктивних, так і суб'єктивних, що відображають динаміку процесу під впливом проведеного протипухлинного впливу.

Оцінку інтенсивності променевої реакції проводили на підставі клінічних спостережень за їх перебігом в процесі опромінення. Оцінку переносимості променевої терапії проводили на підставі даних про терміни появи променевої реакції, ступеня їх вираженості, характер ускладнень, тривалості і частоти перерв у лікуванні.

Для кількісної оцінки променевого патоморфозу використовували критерії, розроблені Лавніковою Г.А. (1979). При I ступені променевого патоморфозу загальна структура пухлини збережена, однак виявляється деструкція частини клітин. II ступінь характеризується зникненням паренхіми пухлини і наростанням некробіотичних змін в її клітинних елементах і появою «променевої гігантів». III ступінь - паренхіма пухлини визначається лише у вигляді розрізаних груп пухлинних клітин серед фіброзної тканини, що знаходяться в стані некробіозу. Разом з цим, можлива мікроскопічна картина регенерації пухлинних елементів. IV ступінь променевого патоморфозу характеризується повним зникненням паренхіми пухлини.

Результати досліджень та їх обговорення

Основним критерієм оцінки місцевої променевої реакції при проведенні курсу променевої терапії у хворих на рак прямої кишки є частота і вираженість променевого циститу і ректиту. Відповідно до клінічних проявів променевих реакцій, ми виділили два ступеня вираженості: легку - не вимагає переривання курсу лікування і виражену - вимагає вимушеної перерви в проведенні променевої терапії.

Ректит легкого ступеня вираженості (почастішання випорожнень) відзначений нами практично у всіх пацієнтів обох досліджуваних груп, що не перешкоджає завершенню лікування на фоні симптоматичної терапії. Однак, у 8 з 45 хворих (17,8%) групи порівняння явища ректиту були вираженими (випорожнення до 6-10 раз на добу, тенезми, біль, відчуття печіння в прямій кишці, у 4 підвищення температури до субфебрильних цифр).

Достовірно меншу кількість виражених явищ ректиту констатовано у пацієнтів основної групи – 3 (7,5 %), яким у термін від 3 до 5 днів проведена симптоматична терапія (дезінтоксикаційна терапія, колібактерин, біфідумбактерин, лінекс, імодіум). Після стихання реакцій курс променевої терапії був завершений в запланованих дозах, що дає підстави стверджувати, що променева терапія в режимі мультифракціонування викликає менш виражені променеві реакції.

Променеві цистити відзначені нами у 26,7% пацієнтів групи порівняння і в 8,4 % основної групи (p<0,05). У 19,6% пацієнтів першої групи, явища циститу були вираженими та виявлено одночасно з явищами вираженого ректиту, що

потребувало введення в схему уросептиків. У пацієнтів другої групи – явища циститу констатовано лише у 2,5 % хворих (p<0,05).

Аналіз пізніх променевих реакцій показав, що в жодного пацієнта другої групи не було змін на шкірі і в підшкірній жировій клітковині. Натомість, у хворих на рак прямої кишки першої групи у 5 (11,1%) спостерігався рубцевий стеноз анального сфінктера, у 2 (4,4 %) – свербіж та мокнуття перианальної ділянки, які ми пов'язуємо із слабкістю анального сфінктеру. У 3 (6,7 %) спостерігали часткову інконтиненцію.

В оцінці ефективності лікування злоякісних новоутворень важливе значення має облік морфологічних даних. Променева терапія, навіть у передопераційних дозах, призводить до зміни біологічних властивостей пухлини, що виражається в зниженні здатності її клітин до проліферації. При цьому їх функціональні зміни найтіснішим чином пов'язані з глибиною морфологічних деструктивних змін в пухлинній тканині [6;7].

Після проведення передопераційної променевої терапії вивчався ступінь променевого патоморфозу при морфологічному дослідженні. Слід відмітити, що у зв'язку з відмінностями в радіочутливості пухлинних клітин навіть в одному і тому ж новоутворенні морфологічні зміни носять мозаїчний характер. При остаточній оцінці післяпроменевих змін до розрахунку приймалися ті з них, які характеризували більшу частину пухлини. Дані про ступінь променевого патоморфозу після проведення передопераційної променевої терапії представлені в таблиці 4.

*Таблиця 4.
Ступінь променевого патоморфозу після проведеного лікування при морфологічному дослідженні післяопераційних макропрепаратів.*

Ступінь променевого патоморфозу	I група		II група	
	Абс.	%	Абс.	%
Немає	6	13,3*	2	5*
I	11	24,4*	3	7,5*
II	23	51,1	15	37,5
III	5	8,9*	20	50
IV	-	-	-	-
Всього	45	100	40	100

*- Різниця достовірна, p < 0,05

Як видно з приведеної таблиці, при променевої терапії в режимі мультифракціонування демонструє кращий терапевтичний ефект, і ця різниця достовірна.

Отже, запропонована методика неoad'ювантної хіміопроменевої терапії в режимі мультифракціонування задовільно переноситься хворими, не призводить до розвитку променевих реакцій у переважної більшості пацієнтів на місцевопоширений рак прямої кишки. При проведенні променевої терапії за вказаною методикою, при появі початкових проявів циститу або ректиту доцільно починати симптоматичну терапію і продовжувати її в процесі проведення курсу лікування.

Література

1. Бердов Б. А. Хіміолучева терапія местно-распространенного рака прямой кишки / Б. А. Бердов, Д. В. Ерыгин // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2013. – № 2. – С. 60–65.
2. Васько Л.М. Комплексний променевий моніторинг хіміопроменевої терапії місцевопоширеного раку прямої кишки : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.23 «Променева діагностика та променева терапія» / Л.М. Васько. – Харків, 2016. – 23с.
3. Чишкевич Ю. В. Неoad'ювантне лікування хворих на місцевопоширений рак прямої кишки / Ю. В. Чишкевич, Г. І. Максим'як, В. Є. Жильчук [та ін.] // Онкология : Науч.- практ. журн. – 2007. – Т. 9, № 4. – С. 374–376.
4. Свиначенко А. В. Неoad'ювантная химиолучевая терапия при местно-распространенном раке прямой кишки низкой локализации : науково-практична конференція українського товариства радіаційних онкологів за участю міжнародних фахівців "Актуальні питання радіаційної онкології в Україні" (24-25 червня 2015 р., Львів) / А. В. Свиначенко, В. Н. Демченко // Український радіологічний журнал. – 2015. – Т. 23, № 2. – С. 43–47.

5. Сухіна О. М. Результати лікування резектабельних форм раку прямої кишки із застосуванням неoad'ювантної хрономодульованої радіохемотерапії / О. М. Сухіна, А. В. Свинаренко, Є. Б. Радзішевська // Український радіологічний журнал. – 2009. – № 3. – С. 359–361.
6. Голотюк В. В. Оцінка лікувального патоморфозу при різних варіантах неoad'ювантної антибластомної терапії у хворих з місцевопоширеним раком прямої кишки / В. В. Голотюк // Галицький лікарський вісник. – 2013. – Т. 20, № 2. – С. 37–39.
7. Карачун А. М. Полный патоморфологический ответ на неoad'ювантную терапию и его роль в стратегии лечения рака прямой кишки / А. М. Карачун, Г. И. Синенченко, Д. В. Самсонов, И. И. Алиев // Онкологическая колопроктология. – 2013. – № 3. – С. 25–29.
8. Bosset J. F. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer / J. F. Bosset, L. Collette, G. Calais [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2006. – № 355. – P. 1114–1123.
9. Kim J. C. Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer / J. C. Kim, T.W. Kim, J. H. Kim [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2005. – № 63. – P. 346–353.

Реферат

РЕЗУЛЬТАТЫ НЕОАД'ЮВАНТНОГО ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ
Васько Л.Н.

Ключевые слова: рак прямой кишки, химиолучевое лечение, облучение в режиме мультифракционирования.

На сегодняшний день стандартом лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки является комбинированный метод, предусматривающий использование неoad'ювантной лучевой или химиолучевой терапии и хирургического вмешательства. Комбинированное лечение больных местнораспространенным раком прямой кишки снижает частоту локальных рецидивов и улучшает общую выживаемость. Вместе с тем, следует отметить неоднородность результатов исследований по изучению эффективности различных режимов неoad'ювантной химиолучевой терапии в комбинированном лечении больных местнораспространенным раком прямой кишки. С целью оценки результатов неoad'ювантной химиолучевой терапии обследовано 85 больных местнораспространенным раком прямой кишки, получавших неoad'ювантную химиолучевую терапию с облучением в стандартном режиме (I группа) и режиме мультифракционирования (II группа). Проведено изучение лучевых реакций, которые возникали в процессе лечения и лучевого патоморфоза. Основным критерием оценки местной лучевой реакции при проведении курса лучевой терапии у больных раком прямой кишки является частота и выраженность лучевого цистита и ректита. В результате оценки проведенных исследований установлено, что достоверно меньшее количество явлений ректита и цистита обнаружено при применении облучения в режиме мультифракционирования. К тому же, данные о степени лучевого патоморфоза при морфологическом исследовании послеоперационных макропрепаратов свидетельствуют о лучшем терапевтическом эффекте данной методики. Таким образом, неoad'ювантная химиолучевая терапия с облучением в режиме мультифракционирования удовлетворительно переносится больными, не приводит к развитию лучевых реакций у подавляющего большинства пациентов на местнораспространенный рак прямой кишки.

Summary

OUTCOMES OF NEOADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY OF LOCALLY SPREAD RECTAL CANCER

Vasko L.M.

Key words: rectal cancer, chemoradiation treatment, application of radiation in the mode of multifractionation.

Today, the standards for treating patients with locally spread rectal cancer include a combination of neoadjuvant radiation or chemoradiation therapy and surgical intervention. Combined treatment of patients with locally spread rectal cancer reduces the incidence of relapses and improves overall survival. At the same time, the heterogeneity of the results presented in the reports describing the effectiveness of various modes of neoadjuvant chemoradiation therapy in the combined treatment of patients with locally spread rectal cancer should be noted. In order to evaluate the results of neoadjuvant chemoradiotherapy, 85 patients with locally spread rectal cancer who received neoadjuvant chemoradiation therapy with radiation in standard mode (Group I) and in the mode of multifractionation (group II) were examined. The study of radiation reactions that arose in the course of treatment and radiation pathomorphosis was conducted. The main criterion for assessing local radiation response during the course of radiation therapy for patients with rectal cancer is the frequency and severity of radiation cystitis and proctitis. The assessment of the studies performed has demonstrated that a significantly lower number of cases of proctitis and cystitis were detected at applying radiation in the multi-fraction mode. In addition, the data on the degree of radiation pathomorphism in the morphological study of postoperative macropreparations suggests a better therapeutic effect of this technique. Thus, neoadjuvant chemoradiotherapy with radiation in a multi-fractionation mode is found out as satisfactorily bearable by patients, and does not lead to the development of radiation reactions for the vast majority of patients with locally spread rectal cancer.