

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
«УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ»

На правах рукопису

ВАСЬКО ЛАРИСА МИКОЛАЇВНА

УДК 616.216-006.6/-001.2:615.849.5

**КОМПЛЕКСНИЙ ПРОМЕНЕВИЙ МОНИТОРИНГ
ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ МІСЦЕВОПОШИРЕНОГО
РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ**

14.01.23 - променева діагностика та променева терапія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:
Чорнобай Анатолій Валентинович,
доктор медичних наук, професор

Полтава – 2016

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПРОМЕНЕВОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ МІСЦЕВОПОШИРЕНОГО РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ (огляд літератури).....	12
1.1. Стан захворюваності на рак прямої кишки.....	12
1.2. Сучасний стан променевих методів діагностики раку прямої кишки.....	15
1.3. Місце ультразвукового дослідження в діагностиці раку прямої кишки.....	20
1.4. Проблеми та перспективи хіміопроменевої терапії у комплексному лікуванні хворих на рак прямої кишки.....	25
1.5. Критерії оцінки ефективності проведеного неoad'ювантного лікування раку прямої кишки за допомогою променевих методів діагностики.....	31
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	34
2.1. Загальна клінічна характеристика хворих раком прямої кишки.....	34
2.2. Методи досліджень та їх характеристика.....	39
2.2.1. Клінічні та інструментальні методи.....	39
2.2.2. Рентгенологічне дослідження.....	40
2.2.3. Комп'ютерно-томографічне дослідження.....	41
2.2.4. Ультразвукове дослідження.....	43
2.2.5. Методи неoad'ювантного хіміопроменевого лікування.....	45
2.2.6. Морфологічні методи дослідження.....	46

2.2.7. Статистична обробка даних.....	49
РОЗДІЛ 3. СПІРАЛЬНА КОМП'ЮТЕРНА ТОМОГРАФІЯ ТА ТРАНСРЕКТАЛЬНЕ УЛЬТРАЗВУКОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ В ДІАГНОСТИЦІ МІСЦЕВОПОШИРЕНОГО РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ.....	52
3.1. Роль спіральної комп'ютерної томографії в діагностиці та стадіюванні місцевопоширеного раку прямої кишки.....	52
3.1.1. СКТ семіотика раку прямої кишки стадії T ₃ -T ₄	52
3.1.2. Результати ендоскопічних і променевих методів дослідження при діагностиці раку прямої кишки стадії T ₃ ...	54
3.1.3. Комплексне ендоскопічне та променеве дослідження раку прямої кишки стадії T ₄	59
3.2. Виявляємість ультразвукових ознак місцевопоширеного раку прямої кишки.....	63
3.3. Оцінка інформативності спіральної комп'ютерної томографії при місцевопоширеній формі раку прямої кишки...	68
3.4. Оцінка інформативності трансректального ультразвукового дослідження при місцевопоширеній формі раку прямої кишки.....	71
РОЗДІЛ 4. ПРОМЕНЕВИЙ МОНІТОРИНГ ХІМОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ МІСЦЕВОПОШИРЕНОГО РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ.....	76
4.1. Спіральна комп'ютерна томографія в оцінці реакції пухлини на застосування хіміопроменевої терапії при місцевопоширеному раці прямої кишки.....	76
4.2. Оцінка реакції пухлини на застосування хіміопроменевої терапії за даними трансректального ультразвукового дослідження.....	81
4.3. Лікувальний патоморфоз місцевопоширеного раку прямої кишки під впливом хіміопроменевої терапії.....	89

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ....	93
ВИСНОВКИ.....	113
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	115
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	116

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ЗП	– злоякісна пухлина
КРР	– колоректальний рак
МП	– місцевопоширений
МРТ	– магніто-резонансна томографія
НХПТ	– неоад'ювантна хіміопроменева терапія
ПЕТ	– позитронно-емісійна томографія
ПТ	– променева терапія
РОД	– разова осередкова доза
РПК	– рак прямої кишки
СКТ	– спіральна комп'ютерна томографія
СОД	– сумарна осередкова доза
ТРУЗД	– трансректальне ультразвукове дослідження
УЗД	– ультразвукове дослідження

ВСТУП

Актуальність теми

За даними ESMO, в країнах ЄС рак прямої кишки (РПК) складає 35 % усіх випадків колоректального раку із частотою реєстрації 15-25 випадків на 100 000 населення на рік, смертність – 4-10 випадків на 100 000 населення. В структурі онкологічної захворюваності в Україні РПК посідає 5-6 місце і складає 19,7 випадків на 100 000 населення на рік, смертність – 12,1 випадків і посідає 3-4 місце. У Полтавській області ці показники складають відповідно 22,6 та 14,9. В останнє десятиріччя спостерігається тенденція до збільшення числа онкологічних уражень прямої кишки [17, 42, 72, 169].

За даними Українського національного канцер-реєстру, у 32% пацієнтів при первинному зверненні діагностують занедбані випадки захворювання. В результаті протягом року гине 31% хворих на РПК. Щодо Полтавської області, то у 29,7% хворих пухлинний процес діагностується в III-IV стадіях і 37,9 % хворих не проживають одного року з моменту встановлення діагнозу [72].

Відомо, що від 20% до 55% уперше зареєстрованих хворих на РПК мають віддалене метастатичне або місцеве інфільтративне поширення на сусідні органи й тканини, що не дозволяє використовувати хірургічне втручання на першому етапі лікування [18, 14, 1, 124, 172].

Відсутність достатнього рівня 5-річної виживаності спонукає онкологів та радіологів до пошуку нових методик та схем для поліпшення результатів лікування місцевопоширеного раку прямої кишки (МПРПК). Так, збільшилась кількість досліджень, спрямованих на удосконалення методик неоад'ювантного лікування, але значна їх кількість стосується проблем променевого та хіміопроменевого лікування МПРПК [33, 99, 170, 127].

У хворих на МП РПК неоад'ювантну хіміопроменеву терапію (НХПТ) застосовують з метою підвищення резектабельності пухлини за рахунок

зменшення її розмірів і зв'язку з навколишніми органами, що полегшує подальше виконання хірургічних втручань [90, 99, 115, 131].

Особливу роль в онкопроктології відіграє визначення ступеня поширеності пухлинного процесу та оцінка ефективності проведеного лікування. Для цього використовують як клініко-інструментальні (пальцьове дослідження, ректороманоскопія), так і променеві методи дослідження (іригоскопія, КТ, УЗД, МРТ) [2, 24, 29, 107, 144].

Лише в поодиноких роботах наведено використання спіральної комп'ютерної томографії (СКТ) та трансректального ультразвукового дослідження (ТРУЗД) в діагностиці МПРПК та оцінці регресії пухлини. Вивчення джерел наукової медичної інформації за цією проблемою показало, що в більшості існуючих робіт підкреслюється значення методів променевої діагностики для оцінки стадії РПК, реакції пухлини і навколишніх тканин на променеву терапію (ПТ), а також для діагностики рецидивів пухлини та метастатичного ураження лімфатичних вузлів [62, 82, 109, 175, 126].

На сьогодні не існує загальноприйнятих методик визначення операбельності МПРПК. Тому необхідним є визначення можливостей променевих методів візуалізації в оцінці регресії МПРПК, що вирішило б проблеми моніторингу відповіді пухлини на хіміопроменеве лікування та дозволило визначати її операбельність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація є фрагментом ініціативної академічної науково-дослідної роботи ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» «Вивчення патогенетичних механізмів розвитку захворювань органів травлення у поєднанні з іншими захворюваннями внутрішніх органів та розробка методів діагностики і лікування» (№ державної реєстрації 0111U004887), в якій здобувач була співвиконавцем.

Мета дослідження - підвищення якості променевої діагностики місцевопоширеного раку прямої кишки шляхом поєданого застосування спіральної комп'ютерної томографії та трансректальної ультразвукової

діагностики для оцінки первинного стану і ступеня регресії пухлини після курсу неоад'ювантної хіміопроменевої терапії.

Завдання дослідження:

1. Вивчити та оцінити можливості спіральної комп'ютерної томографії для діагностики та стадіювання місцевопоширеного раку прямої кишки.
2. Вивчити інформативність трансректального ультразвукового дослідження у первинній діагностиці місцевопоширеного раку прямої кишки.
3. Визначити можливість поєднаного застосування спіральної комп'ютерної томографії та трансректальної ультразвукової діагностики у забезпеченні підвищення якості діагностики місцевопоширеного раку прямої кишки.
4. Порівняти та оцінити значення спіральної комп'ютерної томографії та трансректальної ультразвукової діагностики для оцінки ефективності неоад'ювантного хіміопроменевого лікування за ступенем регресії пухлини.
5. Вивчити кореляцію даних спіральної комп'ютерної томографії та трансректальної ультразвукової діагностики з даними патоморфології.

Об'єкт дослідження: місцевопоширений рак прямої кишки.

Предмет дослідження: комплексний променевий моніторинг МПРПК за допомогою СКТ та ТРУЗД до та після НХПТ.

Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні, морфологічні, ендоскопічні, променеві (іригоскопія, ТРУЗД, СКТ) та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

У роботі знайдено нове вирішення актуального питання радіології та онкології стосовно променевого моніторингу місцевопоширеного раку прямої кишки шляхом поєднаного застосування спіральної комп'ютерної томографії та трансректальної ультразвукової діагностики для оцінки первинного стану і ступеня регресії пухлини після курсу неоад'ювантної хіміопроменевої терапії.

Доповнено наукові дані щодо обґрунтування ефективності поєднаного застосування спіральної комп'ютерної томографії та трансректальної

ультразвукової діагностики при місцевопоширеному раку прямої кишки на доопераційному етапі для визначення поширеності процесу.

Уточнені наукові дані про роль трансректальної ультразвукової діагностики у виявленні змін диференціації шарів кишкової стінки у зоні пухлини після неoad'ювантної хіміопроменевої терапії з метою визначення можливості проведення сфінктерозберігаючих операцій.

Вперше поєднане застосування спіральної комп'ютерної томографії та трансректального ультразвукового дослідження при МПРПК після неoad'ювантної ХПТ дозволило об'єктивізувати регресію пухлини як за розміром, так і за глибиною інвазії у стінку кишки, що сприяло збільшенню кількості виконаних сфінктерозберігаючих операцій на 12,7%.

Практичне значення одержаних результатів

Для лікувальних закладів практичної охорони здоров'я України запропоновано спосіб оцінки ефективності неoad'ювантного хіміопроменевого лікування хворих на місцевопоширений рак прямої кишки через визначення кількісних та якісних змін пухлини за допомогою променевих методів діагностики (Пат. України на корисну модель № 101913 від 12.10.2015р.), що дозволяє чітко встановити стадію місцевого поширення пухлинного процесу в прямій кишці, а також оцінити ефективність неoad'ювантної терапії.

Результати дослідження впроваджені в навчальну роботу кафедри онкології та радіології ВДНЗУ «Української медичної стоматологічної академії», у практику роботи проктологічного, радіологічного, хіміотерапевтичного і діагностичного відділень Полтавського обласного клінічного онкологічного диспансеру та стаціонарного і поліклінічного відділень Кременчуцького обласного онкологічного диспансеру (отримано відповідні акти впровадження).

Особистий внесок здобувача

Дисертантом самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз джерел літератури, обґрунтовано актуальність теми дослідження,

визначені мета та завдання дослідження. Автором особисто проведено набір клінічного матеріалу, оброблені та проаналізовані результати досліджень, обґрунтовані висновки і практичні рекомендації. Автор безпосередньо виконувала рентгенологічні дослідження в необхідних обсягах, брала участь у топометричній підготовці хворих для курсу ПТ, призначала за потреби додаткові методи обстеження та робила остаточний аналіз їх результатів. Крім цього, автор оцінювала дані спіральної комп'ютерної томографії та трансректального ультразвукового дослідження і аналізувала їх спільно з лікарями відповідних діагностичних кабінетів. Автором самостійно проводилась статистична обробка отриманих результатів. Самостійно написані всі розділи дисертаційної роботи і автореферат, підготовлені до друку наукові статті та тези на науково-практичні конференції, оформлено заявку на патент.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені на Всеукраїнській науково-практичній конференції онкологів «Стандарти діагностики, лікування та реабілітації в онкології» (Полтава, 2008), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в медицині. Проблеми та їх вирішення» (Полтава, 2012), науково-практичній конференції УТРО за участі міжнародних фахівців «Актуальні питання радіаційної онкології в Україні» (Харків, 2014), IV з'їзді сімейних лікарів України (Полтава, 2015), на засіданнях обласних товариств рентгенологів, радіологів та онкологів м. Полтави та Полтавської області (2008-2014 рр.).

Публікації

За темою дисертації опубліковано 12 наукових праць, з них 5 статей у фахових виданнях, у т.ч. 3 – у журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз даних, 1 патент України на корисну модель, 5 тез доповідей, 1 стаття – у матеріалах науково-практичної конференції.

Обсяг та структура дисертації

Основний текст дисертації, який викладено на 136 сторінках друкованого тексту, складається із вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Список літератури складається із 175 джерел, включає 107 праць кирилицею та 68 – латиницею. Робота ілюстрована 16 рисунками, 24 таблицями.

РОЗДІЛ 1
ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПРОМЕНЕВОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА
КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ МІСЦЕВОПОШИРЕНОГО РАКУ
ПРЯМОЇ КИШКИ (огляд літератури)

1.1 Стан захворюваності на рак прямої кишки

Актуальною проблемою в онкології лишаються злоякісні новоутворення товстої кишки, зокрема, рак прямої кишки, захворюваність на який має тенденцію до зростання. В загальній структурі онкологічної захворюваності у світі колоректальний рак (КРР) займає четверте місце, а в структурі онкологічної смертності — 2-ге серед жінок (після раку молочної залози) і 3-тє — серед чоловіків (після раку передміхурової залози та раку легень) [52, 72].

Найвищі показники захворюваності на РПК реєструють в економічно розвинених країнах світу: США, Канаді, Австралії, Новій Зеландії, в країнах Західної Європи (Німеччина, Данія, Нідерланди). Причому, чим цивілізованіша країна, тим вищі показники захворюваності. Стандартизований показник захворюваності в цих країнах складає 12 на 100 тис. населення, а в країнах, що розвиваються – 5 на 100 тис. Виключення складає тільки Японія, де РПК зустрічається надзвичайно рідко [167, 169].

За даними Американської онкологічної спілки, щорічно в США діагностують до 150 тис. випадків КРР. В окремих штатах (Коннектикут) показники захворюваності — найвищі в світі (58,7 на 100 тис. населення — для ободової кишки та 28,8 — для прямої). Для порівняння: в Африці цей показник становить 1,3 для ободової кишки та 2.5 — для прямої [112, 118].

Згідно статистичних даних, серед країн СНД найвища захворюваність на РПК в Україні – 19,2 на 100 тис. населення. Згідно з даними Національного канцер-реєстру, на РПК щорічно хворіють понад 9 тис. і помирають близько 5,5 тис. осіб; за 2000-2005 рр. захворюваність зросла з

16,8 до 19,2, а смертність — з 11,1 до 12,1 на 100 тис. населення; в 2005 р. менше року від встановлення діагнозу прожили 34 % хворих, при цьому тільки 39,2 % отримали комбіноване або комплексне лікування, а 34,1 % — лише хірургічне [9, 52, 100, 102].

За даними Українського національного канцер-реєстру, у 29% пацієнтів при первинному зверненні діагностують занедбані випадки захворювання, в тому числі у 23 % - місцево поширений рак. В результаті протягом року гине від 5 до 31% хворих на РПК [72].

Більшість джерел літератури свідчить, що приблизно у 60% хворих з моменту встановлення діагнозу очікується летальний результат в найближчі 5 років. Величина цього показника багато в чому залежить від стадії захворювання на момент встановлення діагнозу. В 41 % випадків діагностується неінвазивний рак, в 35% - рак з метастазами в регіональні лімфовузли, в 16% - рак з віддаленими метастазами [36, 68, 85, 116,163].

Щодо Полтавської області, то у 27,3% хворих пухлинний процес діагностується в III-IV стадіях, а 36,8 % хворих не проживають одного року з моменту встановлення діагнозу [72].

Слід відмітити що, вік, незалежно від статі, є некерованим чинником ризику розвитку РПК. Середній вік пацієнтів у США - 71 рік. Більшість пацієнтів з РПК у країнах СНД - віком старше 50 років. В Україні захворюваність та смертність подвоюються в кожному 5-річному віковому інтервалі, починаючи від 45 років. Після досягнення 50-річного віку захворюваність підвищується в 20 разів — з 8,0 до 160,0 випадків на 100 тис. населення, і в подальшому ризик щорічно зростає на 5%. Таким чином, люди, що досягли віку 50 років, навіть при повній відсутності яких-небудь симптомів, автоматично складають групу ризику [8, 102, 108, 162, 168].

Про переважне ураження РПК чоловіків і жінок єдиної думки немає. Однак останні статистичні дані свідчать про те, що ураження цим захворюванням у чоловіків у 3 рази вища, ніж у жінок [39, 45, 162,167].

Крім цього, відсоткове співвідношення новоутворень в загальному числі випадків в межах товстої кишки наступне: сліпа кишка - 12%, висхідна кишка – 5%, печінковий вигин – 2%, поперечна кишка - 5,5%, селезінковий вигин – 3%, низхідна кишка – 4%, сигмовидна кишка – 21%, пряма кишка – 38%, анальний канал – 2% [73, 133, 142, 166].

За даними різних джерел літератури, найбільш уражуваними є середньоампулярний (38,4 %) і нижньоампулярний (30,3 %) відділи, менш уражуваним — верхньоампулярний відділ (15,3 %) та ректосигмоїдна ділянка (3,5 %). Частота, з якою зустрічаються пухлини відповідно до стадій захворювання наступна: I стадія — 2 %, II — 48,6 %, III — 38,4 %, IV—11% [37, 86, 143, 162].

Більше 80% пухлин розвиваються з аденоматозних поліпів, тому серед гістологічних форм ЗНРПК переважають аденокарциноми різного ступеня диференціювання: високодиференційовані, помірнодиференційовані, низькодиференційовані. За даними різних авторів, частіше зустрічаються помірнодиференційовані – 73,6%, потім високодиференційовані – 14,8% та низькодиференційовані – 11,6% [93, 128, 139].

Регіонарними лімфатичними вузлами для РПК є периректальні лімфовузли, а також ті, які розташовані вздовж нижньої брижової, латеральної крижової, внутрішньої здухвинної артерій, крижового виступу (Герота), верхньої прямокишкової (гемороїдальної), середньої прямокишкової (гемороїдальної) і нижньої прямокишкової (гемороїдальної) артерій [116, 147].

Характер ендолімфатичного метастазування визначається локалізацією первинного пухлинного осередку та особливостями лімфовідтоку зони ураження. При гематогенному поширенні пухлини мішенями для віддалених метастазів переважно є печінка, легені, рідше – кістки та головний мозок. Слід відмітити, що на момент встановлення діагнозу у 20% пацієнтів виявляють метастази в печінці (синхронна форма), а ще у 50% останні виникають протягом подальшого перебігу хвороби (метахронна форма). В

цілому понад 60% метастазів в печінці колоректального походження [41, 43, 49, 140, 168].

Таким чином, можна прогнозувати, що в наступному десятилітті колоректальний рак становитиме серйозну проблему для населення СНД. Зокрема, РПК призводить до значних економічних збитків для суспільства. Підраховано, що це захворювання вкорочує життя в середньому на 13 років. В той же час, лише 15% хворих звертаються за спеціалізованою допомогою протягом 2 місяців з моменту появи перших симптомів захворювання [39, 52, 102, 112, 169].

1.2 Сучасний стан променевиx методів діагностики раку прямої кишки

Діагностика і морфологічна верифікація раку прямої кишки не представляє значних труднощів і може бути виконана за допомогою простого пальцевого огляду, рентгенологічного та ендоскопічного обстеження (ректороманоскопія). Ректороманоскопія виконується всім пацієнтам перед променевиx обстеженням. Цей метод дозволяє діагностувати колоректальний рак навіть на початкових стадіях. Але використання його з метою оцінки ефективності проведеного лікування не дозволяє складність візуалізації пухлин з інфільтративним типом росту та неможливість оцінки загальних розмірів пухлини [35, 54, 91, 107, 138].

Найбільш доступним і достатньо інформативним вважається рентгенологічне дослідження (іригоскопія), виконане за методикою одномоментного подвійного контрастування (ОПК). Іригоскопія дозволяє отримати інформацію про локалізацію пухлини, встановити протяжність новоутворення по внутрішній стінці кишки, оцінити її рухомість, визначити форму росту пухлини.

Слід зазначити, що під час дослідження іноді виявляються синхронні пухлини товстої кишки, які неможливо діагностувати при виконанні колоноскопії при стенозуючих формах РПК. Основними перевагами іригоскопії з ОПК слід вважати її високу діагностичну цінність, методичну простоту та можливість використання при скринінгових обстеженнях груп ризику по раку товстої кишки. Крім цього, вона дозволяє одномоментно оцінити стан всієї товстої кишки, що має важливе значення у виборі раціональної тактики оперативного втручання. Проте дана методика не дозволяє чітко судити про поширеність патологічного процесу за межі кишки і про наявність регіонарних або віддалених метастазів [24, 35, 43, 69, 141].

Вивченню значення ролі КТ в сучасній онкопроктології присвячена велика кількість робіт. Але єдиної думки щодо цієї проблеми поки що немає. Деякі дослідники вважають, що КТ не має достатнього діагностичного значення при виявленні стадії РПК. Це підтверджується тим, що КТ не дає можливості візуально та денситометрично диференціювати шари стінки прямої кишки, що ускладнює визначення та розрізнення T₁—T₂ стадій [17, 85, 108, 159, 171].

Що ж стосується визначення T₃ та T₄, то тут КТ досить інформативна. Цей метод чітко візуалізує проростання пухлиною серозної оболонки та суміжних органів. При поширенні онкопроцесу на жирову клітковину навколо кишки визначалось зменшення її прозорості і чіткості та наявність лінійних структур поблизу патологічного утворення. Діагностична ефективність КТ в стадіюванні раку, за даними різних авторів, наступна: точність коливається від 73 до 83 % (у групі хворих раком прямої кишки вона піднімається до 89 %), чутливість – 72-79% [46, 83, 110].

Слід зазначити, що на точних відомостях про ступінь розповсюдження пухлини, отриманих до початку лікування, будуються схеми комбінованого лікування, вибір дози передопераційного опромінювання, методики її підведення до пухлинного вогнища, використання поєднаних варіантів опромінювання [68, 76, 85, 161].

Разом з тим, більшість авторів відмічає відсутність кореляції між стадією, оціненою на підставі даних КТ, та висновком морфології, пояснюючи це обмеженими можливостями даної методики. У зв'язку з цим на КТ можуть бути пропущені мікроскопічна інвазія в клітковину; нормального розміру лімфатичні вузли, частково уражені метастазами; перитонеальні метастази і метастази в печінку розміром менше 1 см.

Втім, КТ надає додаткову інформацію про особливості пухлинного росту, його поширення та стан навколишніх органів. Доцільно також виконувати КТ при місцевопоширених пухлинах, які стенозують просвіт кишки, коли інші методи не дозволяють скласти уявлення про протяжність та розміри пухлини [43, 46, 53, 78, 120].

Всі автори згодні, з тим що КТ є найбільш інформативним методом діагностики тазової лімфаденопатії. За даними вітчизняної та зарубіжної літератури, точність КТ у виявленні метастатичного ураження лімфатичних вузлів коливається від 60 до 82%, а чутливість – від 62 до 86%. Однак за допомогою КТ не можна відрізнити, чи є збільшений лімфовузол наслідком запальної гіперплазії, чи має місце ураження метастазом [83, 119, 121, 123, 124].

Нечисленні роботи з вивчення ролі КТ для оцінки ефектів комплексного лікування (променевого, хірургічного та хіміотерапії). Одна з головних переваг КТ полягає в тому, що вона дає можливість неінвазивної оцінки змін в тканинах малого тазу в процесі ПТ.

Після ПТ за радикальною програмою повна КТ-картина тканинних постпроменевих змін формується до 3-го місяця після завершення лікування. У хворих після променевого лікування при КТ-дослідженні малого тазу слід звертати увагу на неуражену пухлиною стінку кишки і сечового міхура, що потрапляють в зону 70—100 % ізодозовою кривою (симптоми потовщення і слоїстості структури); клітковину малого тазу (розширення пресакрального простору, підвищення щільності пери- і параректальної клітковини, потовщення периректальної фасції) [45, 46, 113, 163].

Ефективна КТ і для діагностики рецидивів РПК, для виявлення їх локалізації та розмірів. Але деякі автори відмічають складність диференційної діагностики рецидиву пухлини на фоні післяопераційних ускладнень та постпроменевиx змін, що призводять до розвитку фіброзу в тканинах малого тазу [26, 47, 144, 153].

Таким чином, КТ володіє високою точністю у визначенні локалізації пухлини, діагностиці особливостей росту пухлини та її ускладнень. Не дивлячись на те, що при КТ не можна диференціювати шари стінки кишки, а отже, розрізнити стадії T_1 і T_2 , цей метод надзвичайно інформативний у виявленні виходу пухлини позаорганно і оцінці ступеня місцевого розповсюдження пухлини.

Але питання вивчення ролі та значення КТ в проблемі променевого, хірургічного та хіміотерапевтичного лікування хворих на РПК у вітчизняній та зарубіжній літературі однозначно не визначені. Тому вищесказане диктує необхідність проведення дослідження, метою якого було б вивчення значення КТ для оцінки ефективності лікування хворих на РПК.

Останні роки ознаменувалися стрімким розвитком новітніх методів КТ, таких як спіральна і мультиспіральна КТ (МСКТ), віртуальна колоноскопія. Тому виникає необхідність поглибленого вивчення ролі МСКТ для діагностики РПК, оскільки цей метод відрізняє висока роздільна здатність, швидкість сканування, можливість при одному дослідженні оцінити місцеве вогнище, печінку і легені (тобто провести стадіювання процесу), а також нижча вартість, ніж МРТ [57, 113, 122, 151, 164].

Обмеженням до застосування МРТ є тривалість дослідження, неможливість його проведення у хворих з клаустрофобією, що спостерігається не більше ніж у 5% пацієнтів та наявність штучного водія серцевого ритму і крупних металевих імплантантів [3, 23, 24, 114].

Разом з тим, більшість дослідників вважає, що МРТ найкраще підходить для визначення місцевого поширення РПК. Але найчастіше МРТ використовується для візуалізації метастазів РПК, зокрема в печінку, де

пухлинні вузли характеризуються гіпоінтенсивним МРТ-сигналом на T1-ЗЗ та гіперінтенсивним МРТ-сигналом на T2-ЗЗ. У МРТ не використовується іонізуюче випромінювання, що дозволяє проводити дослідження неодноразово без шкоди для пацієнта. Але застосування досить-таки затратної та не повсюдно доступної магнітно-резонансної томографії в моніторингу пацієнтів після проведеного лікування практично не використовується [18, 106, 135].

Нові перспективи в діагностиці пухлин, зокрема, РПК, пов'язані з впровадженням в клінічну практику методів ядерної медицини - однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ) і позитронно-емісійна томографія (ПЕТ). Ці методи променевої діагностики володіють високою чутливістю в дослідженні пухлин, але при їх застосуванні утруднено визначення анатомічної локалізації. Тому особливе місце серед інноваційних галузей займає сумісна позитронно-емісійна комп'ютерна томографія (ПЕТ/КТ).

Комбінація ПЕТ в поєднанні з КТ дозволяє отримати відображення осередків гіперфіксації радіофармпрепарату в організмі. Результати досліджень за специфічністю перевищують аналогічні показники при КТ. ПЕТ/КТ точно виявляє метастази в печінці цілого ряду первинних пухлин. Окрім того, метод високоінформативний у відображенні місцевого розповсюдження первинної пухлини та метастазів у лімфатичних вузлах [67, 85, 150].

Відмінна просторова розрізнявальна здатність КТ-складової забезпечує високу інформативність ПЕТ/КТ при визначенні місцевого поширення патологічного процесу, виявленні дрібних патологічних осередків, а також скорочує тривалість ПЕТ-обстежень на 30-40 %. Але, очевидно, що використання ПЕТ в онкології перебуває на шляху свого розвитку [30, 67, 77, 145, 173].

1.3 Місце ультразвукового дослідження в діагностиці раку прямої кишки

Останніми роками для обстеження товстої кишки широко застосовується методика ультразвукової діагностики. УЗД - один із поширених, неінвазивних методів діагностики, що дає можливість проведення поліпозиційного та повторного дослідження при повній відсутності променевого навантаження. Важливою перевагою методу є швидкість обстеження, візуалізація в режимі реального часу, простота підготовки до діагностичної процедури [7, 27, 87, 88, 92].

УЗД засноване на принципі реєстрації відбитих ультразвукових хвиль від меж розділу тканин, що відрізняються за щільністю і будовою. Даний метод дозволяє чітко візуалізувати зовнішній та внутрішній контури новоутворення, його структуру, проростання навколишніх органів та тканин, стан регіонарних лімфатичних вузлів. Роздільна здатність ультразвукової діагностики дозволяє візуалізувати пухлинні вузли розміром 0,5-2см. Слід відмітити, що всі ці фактори відіграють визначальну роль у прогнозуванні захворювання [48, 70, 98, 104].

На даному етапі існує декілька основних методів УЗД прямої кишки:

1. УЗД через передню черевну стінку (трансабдомінально):
 - дослідження без підготовки
 - дослідження з уведенням діагностичного розчину (ДР) (ультразвукова колоноскопія)
 - дослідження при добре наповненому сечовому міхурі;
2. Дослідження через промежину (трансперінеально);
3. Дослідження через пряму кишку (трансректально):
 - дослідження порожнинним датчиком без підготовки
 - дослідження порожнинним датчиком із наповненням ДР прямої кишки;

- дослідження ультразвуковим колоноскопом;
4. Дослідження через піхву (трансвагінально):
- дослідження без підготовки;
 - дослідження з наповненням прямої кишки ДР (ультразвукова колоноскопія).

Але за допомогою трансабдомінального УЗД, частіше всього внаслідок конституціональних особливостей пацієнта, не завжди вдається досить чітко візуалізувати новоутворення, диференціювати шари стінки кишки та оцінити ступінь інвазії новоутворення в підслизовий та м'язовий шари. До того ж, виникають труднощі ультразвукової візуалізації за наявності газу в кишківнику та у хворих в післяопераційному періоді через наявність спайок. В такому випадку варто застосувати трансперінеальний доступ [28, 44, 55, 63, 93].

Найбільш інформативним при дослідженні РПК є ультразвукова діагностика внутрішньопорожнинним (трансректальним) датчиком (ТРУЗД). Згідно джерел літератури, така методика є найбільш інформативною для діагностики новоутворень та визначення глибини інвазії пухлинного процесу в стінку кишки, ураження регіонарних лімфатичних вузлів, параректальної клітковини [80, 101, 109].

На думку більшості дослідників, найбільш істотний інтерес для онкопроктології представляє можливість чіткої диференціації в ультразвуковому зображенні м'язової оболонки стінки кишки. Практична цінність цього факту полягає в тому, що саме м'язовий шар є ключовим в диференціальній діагностиці локалізованого та місцевопоширеного раку [62, 94].

Чутливість даного методу у визначенні глибини інвазії пухлини, за даними різних авторів, складає 83 – 98,2%, причому, при інфільтрації всіх шарів кишкової стінки - 100%, а за наявності проростання в клітковину – 97,4% [6, 59, 79, 175].

Незмінена стінка прямої кишки при трансректальному скануванні має 5 шарів, товщина стінки не перевищує 4мм. У хворих раком прямої кишки в місці пухлинного ураження виявляється гіпоехогенна тканина, що заміщає собою відповідні шари стінки. В результаті стінка потовщується - варіант симптому «ураження полого органу». При виході пухлини в параректальну клітковину зовнішній контур кишки стає нерівним. При проростанні пухлини в сусідні органи чітка межа між ураженим відділом кишкової стінки і відповідним органом не візуалізується [63, 95, 134].

Слід зазначити, що значна кількість досліджень показала переваги ТРУЗД перед КТ та МРТ щодо оцінки ураження стінки кишки, особливо для визначення на ранніх стадіях. Разом з тим, можливості ТРУЗД при візуалізації стенозуючих та високолокалізованих пухлин обмежені [105, 106, 126].

Зміни, які виявляються за допомогою ТРУЗД на початкових етапах обстеження хворого відіграють важливу роль в оцінці факторів, що впливають на прогноз при раку прямої кишки. Загальновідомо, що критерієм оцінки того чи іншого методу лікування в онкології є віддалені результати. Для онкологічних захворювань загальне визнання отримала оцінка віддалених результатів за 5-річною виживаністю хворих після проведення радикального лікування. Одним з найбільш важливих факторів, що впливають на прогноз при раку прямої кишки, є глибина проростання стінки кишки пухлиною. Щодо застосування ТРУЗД у визначенні ефективності проведеного лікування хворих на рак прямої кишки, то ряд дослідників відмічають низьку точність ТРУЗД і необхідність доповнення обстеження іншими методами [74, 100].

Глибина проростання пухлини при раку прямої кишки тісно корелює з розмірами пухлинного утворення (категорія T). Залежність 5-річної виживаності радикально оперованих хворих від глибини інвазії новоутворення визнається практично всіма дослідниками, хоча окремі автори не вважають, що цей фактор має важливе прогностичне значення.

За даними вчених, більше 5 років прожили 94,5% хворих при інфільтрації пухлиною тільки слизової оболонки і підслизового шару, а при поширенні на параректальну клітковину – тільки 49,1% (різниця майже в 2 рази). Як зазначають науковці, ці показники склали відповідно 100%; 80,2% і 63,7% [63, 79, 95, 137].

Ще більше, ніж глибина інвазії, на віддалені результати лікування раку прямої кишки впливає метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів. Причому деякі дослідники відзначають відсутність кореляції між глибиною інвазії і метастатичним ураженням лімфатичних вузлів, в той час як більшість відзначають чітку кореляцію між інфільтрацією параректальної клітковини і метастатичним ураженням регіонарних лімфатичних вузлів. Встановлено, що при проростанні слизової оболонки і підслизової основи метастатичне ураження лімфатичних вузлів мало місце у 10,9%, а при виході пухлини за межі кишкової стінки - у 58,3% хворих [5,12, 101, 103, 144].

З метою дослідження різних факторів, що впливають на частоту і закономірності лімфогенного метастазування у хворих на рак прямої кишки вченими проведено ряд досліджень, де показана достовірна залежність між величиною новоутворення прямої кишки і частотою метастазування в лімфатичні вузли. Так, якщо при стадії T₂ метастази в лімфатичні вузли мали місце у 9,5% оперованих хворих, то при стадії T₃ цей показник склав 31,4%, а при T₄ – 38,7% [7, 43, 49, 55, 132].

Останнім часом удосконалюються методики ультрасонографії для уточнюючої діагностики раку прямої кишки. Так, проводяться дослідження про використання з цією метою тривимірної реконструкції зображення та соноеластографії. Перевагами 3D дослідження являються вивчення ультразвукових зрізів, які неможливо побачити в режимі 2D, в можливості вивчити зрізи в трьох перпендикулярних площинах та візуалізувати зовнішній контур пухлини [63].

Слід відміти, що проведено метааналіз з дослідження діагностичної інформативності ТРУЗД у визначенні пухлинної інвазії в стінці прямої

кишки та виявлення метастазування процесу у лімфатичні вузли. Дослідження показало, що чутливість та специфічність методу була вища для діагностики пухлинного поширення раку прямої кишки, ніж для встановлення ураження лімфовузлів [175].

Разом з тим, деякі дослідники, провівши ретроспективний аналіз у пацієнтів зі встановленим діагнозом, відмічають можливість зниження стадії T₃ за даними ТРУЗД. Разом з тим, в ряд авторів відмічають повний збіг даних морфологічного і ультразвукового методів діагностики [51, 61, 94, 126].

При порівнянні значимості трансректального УЗД, КТ і МРТ в стадіюванні РПК вивчались їх можливості в діагностиці глибини пухлинного ураження м'язової оболонки прямої кишки. За даними різних авторів, чутливість УЗД і МРТ була однаковою (94 %), а специфічність - вище в УЗД, ніж МРТ (відповідно 86 і 69 %).

При діагностиці периректального росту чутливість УЗД перевищувала КТ і МРТ (відповідно 90, 79 і 82 %), а специфічність була практично рівнозначна (75, 78 і 76 %). При діагностиці проростання навколишніх органів всі методи мали однакові можливості (чутливість – 67, 55 і 66%, специфічність – 78, 74 і 76% відповідно) [17, 29, 114, 164].

Діагностична ефективність УЗД, КТ та МРТ у визначенні метастатичного ураження регіонарних лімфовузлів практично однаковою (чутливість УЗД — 70 %, КТ — 72 %, МРТ — 74 %; специфічність — 97, 96 і 96 % відповідно). Разом з тим, УЗД, КТ і МРТ в комплексі дозволяють з високою точністю поставити діагноз, визначити поширення та стадію РПК [29, 62, 83, 159, 165].

Аналізуючи вищесказане, стало очевидним, що не існує єдиної думки щодо місця ТРУЗД в діагностиці, стадіюванні та оцінці ефективності проведеного лікування раку прямої кишки, що потребує подальшого вивчення даного питання.

1.4 Проблеми та перспективи хіміопроменевої терапії у комплексному лікуванні хворих на рак прямої кишки

Натепер відзначається тенденція до активізації наукових досліджень і практичного використання комплексної терапії хворих на РПК як у нашій країні, так і за кордоном. Це пов'язано, перш за все, з тим, що тільки хірургічне втручання не дозволяє домогтися прийнятних результатів з урахуванням великої кількості таких хворих із III – IV стадіями захворювання [58, 90, 108, 115, 172].

Віддаючи належне хірургічному методу лікування як основному, все ж немає підстав сподіватися, що завдяки лише його удосконаленню вдасться досягнути суттєвих успіхів у плані покращення віддалених результатів. Місцеве видалення пухлини не передбачає впливу на дисеміновані ракові клітини, які, залишаючись в організмі, сприяють розвитку рецидивів та метастазів у різні терміни після операції. Так, через 6-18 місяців після хірургічного втручання виникають локальні рецидиви в 24 - 40% та віддалені метастази, в першу чергу в 68-75% випадків в печінку [1, 13, 60, 130, 148].

Саме тому доцільним є пошук найбільш раціональних поєднань різних варіантів променевої терапії з оперативним втручанням. Існують варіанти післяопераційного (ад'ювантного) та доопераційного (неoad'ювантного) опромінення. В літературі не припиняються дискусії про ефективність та доцільність даних методик [5, 16, 12, 19, 153].

Методика ад'ювантної променевої терапії дозволяє отримати кращі віддалені результати лікування РПК в порівнянні з хірургічним методом. Проте, з урахуванням механізмів дії іонізуючого опромінення на нормальні та пухлинні тканини, проведення післяопераційного опромінення менш доцільне, ніж передопераційного [11, 14, 31, 36, 174].

Це пов'язано з тим, що наявність запальних процесів у зоні виконання оперативного втручання, порушення лімфо- і кровопостачання ведуть до затримки надходження кисню до пухлинних клітин, внаслідок чого вони

стають радіостійкими. Водночас радіочутливість нормальних тканин у стані регенерації підвищується. Крім того, життєздатні неопромінені клітини можуть потрапити за межі зони пухлинного осередку під час операції та у разі затримки початку опромінення через порушення процесів загоєння післяопераційної рани [10, 32, 40, 97, 146].

Натепер накопичений досить великий досвід застосування передопераційної променевої терапії РПК як окремо, так і в сполученні з радіомодифікаторами (гіпертермія, гіпоксичні газові суміші, метронідазол, а також протипухлинні препарати). Так, для лікування місцевопоширеного РПК найчастіше застосовують передопераційні курси дрібнофракційного опромінення (по 2 Гр до СОД 50 Гр) та методику розщепленого курсу (по 2 Гр до СОД 40 Гр і, за наявності позитивного результату, ще 30 Гр до СОД 70 Гр), при цьому в якості радіомодифікатора використовується 5-фторурацил [38, 99, 149, 158, 160].

Загибель пухлинних клітин у результаті неoad'ювантної променевої дії сприяє зменшенню розмірів пухлини, відокремленню її від оточуючих нормальних тканин, підвищенню резектабельності пухлини, можливості абластичного виконання оперативного втручання, зменшуючи можливість розвитку рецидивів і метастазів [59, 89, 155, 156, 170].

Зазначені зміни у пухлинах відбуваються лише при застосуванні оптимальної осередкової дози, що призвело б до загибелі більшості клітин пухлини і попередило б дисемінацію їх під час операції. Окрім того, доза не повинна викликати змін у нормальних тканинах. Адже в такому випадку порушуються процеси загоєння післяопераційних ран, можуть розвиватись ускладнення, що погіршило б перебіг післяопераційного періоду [25, 32, 157].

Одним з методів покращення результатів променевої терапії є розробка різних режимів підведення дози (фракціонування), в тому числі мультифракціонування з опроміненням декількома фракціями протягом дня.

Факторами фракціонування дози, що впливають на результати лікування, є доза за фракцію (разова вогнищева доза), загальна доза (сумарна вогнищева доза) і число фракцій, загальний час лікування, інтервал між фракціями [33, 129].

Разом з тим, дослідники відмічають важливість дотримання «золотих правил фракціонування»: підводити загальну дозу, що не перевищує толерантну дозу пізно реагуючих тканин; використовувати досить велику кількість фракцій, наскільки це можливо; доза за фракцію не повинна перевищувати 2 Гр; загальний час повинен бути настільки коротким, наскільки це можна забезпечити; інтервали між фракціями мають бути не менше 6 годин [34, 111].

Застосування неоад'ювантної ПТ покращує безпосередні результати (підвищує резектабельність), за даними різних авторів, на 9-25%, але мало впливає на 3-та 5-річну виживаність. Тому доцільним є застосування хіміопрепаратів у поєднанні з ПТ. Слід відмітити, що значна їх частина крім безпосередньої ушкоджуючої дії на пухлинні клітини виявляє радіосенсибілізуючий або потенціюючий ефект [4, 71, 81, 131].

При виборі хіміопрепарату для ХПТ важливо враховувати, по-перше, біологічні параметри пухлини, що визначає її стійкість до опромінення, а, по-друге, механізм дії препарату, що дозволяє в тій чи іншій мірі подолати цю резистентність. Препарат для проведення хіміопроменевої терапії повинен мати властивості радіосенсибілізаторів, насичувати пухлину в адекватній концентрації, накопичуючись вибірково в пухлинній масі, мати передбачувану фармакокінетику і низьку токсичність, що дозволяє застосовувати його з кожним сеансом променевої терапії [38, 152, 154,].

Історія розробки хіміопроменевого лікування пухлин шлунково-кишкового тракту налічує понад сорок років. 5-фторурацил (5ФУ) став одним із перших агентів, що продемонстрував підвищення своєї цитотоксичної активності в поєднанні з одночасним радіаційним впливом [51, 158].

На сучасному етапі накопичено значний клінічний досвід застосування комбінації променевого та медикаментозного методів лікування РПК як в неоад'ювантному, так і ад'ювантному режимах [9, 16, 12, 81, 158].

Використання променевої терапії на передопераційному етапі вважається доцільним через досить вагомі причини:

1. Зниження життєздатності і загибель пухлинних клітин, тим самим зниження ймовірності дисемінації життєздатних клітин під час операції.
2. До операції клітини пухлини більш окисеновані і тому більш чутливі до опромінення, ніж після операції.
3. Досягнення регресії пухлин дистальних відділів прямої кишки, що збільшує частоту сфінктерозберігаючих операцій.
4. Передопераційна променева терапія проводиться до операції на черевній порожнині, тим самим зменшується тяжкість променевого ушкодження органів малого таза.

Якщо післяопераційна променева терапія більш інтенсивно впроваджувалася і вивчалася в США, то в країнах Європи дослідження були зосереджені на застосуванні передопераційної променевої терапії, зазвичай без застосування системної терапії. Європейські схеми променевої терапії відрізняються меншою тривалістю і більшою інтенсивністю опромінення. У серії європейських рандомізованих досліджень порівнювалось передопераційне застосування променевої терапії з хірургічним лікуванням [136].

Так, проведене дослідження з порівняння ефективності передопераційної променевої терапії РПК в СОД 34,5 Гр опромінення за 15 фракцій з хірургічним лікуванням. Хоча при цьому не відмічено впливу на виживаність, але відсутність місцевого рецидиву частіше проявлялося в групі хворих, які отримували неоад'ювантну терапію (86,0 % проти 72,0 %) [20].

Підсумковим повідомленням з даної тематики є робота, де дано огляд досвіду застосування променевої терапії із хіміопрепаратами в якості радіо

модифікаторів у хворих на рак прямої кишки, Автори показали, що таке лікування дозволило вклати сфінктерозберігаючі операції та призвело до 5-річного без рецидивного виживання у 94,3% хворих. Відзначено скорочення частоти віддаленого метастазування [127].

Також поліпшення показників локального контролю при раку прямої кишки в післяопераційному періоді і збільшення кількості сфінктерозберігаючих операцій за рахунок зниження поширеності пухлинного процесу (зниження стадії захворювання в післяпроменевого періоді) при використанні передопераційної променевої терапії демонструється в ряді зарубіжних досліджень [129, 146, 156, 157].

З метою визначення переваг поєднаного хіміопроменевого лікування перед променевою терапією в монорежимі в якості післяопераційної терапії проведено декілька досліджень, у яких порівнювалося передопераційне променеве та хіміопроменеве лікування. Ретроспективний аналіз показує, що поєднана передопераційна терапія, по-перше, більшою мірою збільшує ступінь лікувального патоморфозу пухлини, ніж чисто променевий метод, застосований до операції, а по-друге, має меншу частоту гострих побічних ефектів у порівнянні з поєднаною післяопераційною терапією [41,42, 96, 125, 136].

Разом з тим, значна частина опублікованих результатів досліджень свідчать на користь передопераційної променевої терапії. Так, у дослідженні порівняли передопераційну променеву терапію у вигляді короткого курсу (25,5 Гр за 5 фракцій) з більш традиційним курсом післяопераційної променевої терапії (60 Гр за 30 фракцій). Після застосування передопераційної терапії частота рецидиву пухлини знижувалася на 21%, а в групі з післяопераційною променевою терапією – на 12%. Між групами не відзначено різниці в показниках загальної виживаності, безрецидивної виживаності і в частоті летальних ускладнень лікування [16, 154, 157].

Незважаючи на численність проведених рандомізованих досліджень за тематикою передопераційної та післяопераційної променевої терапії,

однозначних рекомендацій по режиму застосування цього методу (до або після оперативного втручання) немає.

Одним з важливих переваг передопераційної променевої терапії є підвищення частоти виконання сфінктерозберігаючих оперативних втручань, що безумовно впливає на якість життя пацієнта. З даної тематики опубліковано кілька центрових проспективних досліджень, де після різних курсів неад'ювантної хіміопроменевої терапії хворим виконувались сфінктерозберігаючі операції. Завдяки застосуванню передопераційної терапії був збережений сфінктер у 65,4-87,6% випадків [19, 75, 157, 160].

Таким чином, результати проведених рандомізованих досліджень свідчать на користь комбінованого методу лікування, що поєднує передопераційну променеву терапію з радикальним оперативним втручанням.

Інтерес до здійснення неад'ювантної терапії раку прямої кишки базується на клінічних та радіобіологічних перевагах передопераційного впливу. Згідно з джерелами літератури, регрес пухлин, що спостерігається після ХПТ, дозволяє підвищити відсоток радикальних оперативних втручань при місцевопоширених пухлинах. Так, зменшення об'єму пухлини відмічається у 58-62%, а повний клінічний регрес — у 10-28%. Разом з тим, після неад'ювантної ХПТ відмічається менше гострих і пізніх токсичних реакцій, не збільшується частота післяопераційних ускладнень [74, 117].

Але багато питань, пов'язані з оцінкою ефективності лікування і визначенням показань до застосування тієї або іншої методики, остаточно не вирішені. Немає єдиного погляду на оптимальну дозу променевої терапії, можливість застосування хіміотерапії, оптимальні терміни оперативного втручання після закінчення хіміопроменевої терапії.

1.5 Критерії оцінки ефективності проведеного неоад'ювантного лікування раку прямої кишки за допомогою променевих методів діагностики

Застосування неоад'ювантної хіміпроменевої терапії у хворих із місцевопоширеним раком прямої кишки призводить до зменшення об'єму пухлини, дає можливість проведення радикальної операції, значно зменшує число місцевих рецидивів і покращує прогноз. В такому разі важливо знати реакцію пухлини на променеву терапію, що проводилась [17, 24, 83].

Для кількісної оцінки регресії пухлини порівнюють її розміри при первинному та динамічному дослідженні. Згідно джерел літератури, для вимірювання розмірів пухлини застосовують різні методики. Так, для вимірювання пухлини в двох площинах визначали розмір найширшої частини пухлини і найбільший діаметр, перпендикулярний першій лінії. Але для порожнистого органу іноді складно вибрати необхідну площину виміру [29, 46, 56, 159].

У діагностичній оцінці основним є вимірювання змін лінійних розмірів пухлини, її площі або об'єму. Так, для кількісної оцінки регресії пухлини De Lange et Fechner у 1992 році запропонували розрахунок обсягу пухлини за еліпсоїдною формулою: $X \times Y \times Z \times 0,525$, де X – протяжність пухлини; Y і Z – ширина і глибина пухлини, тобто її максимальні розміри в двох вимірах [83].

Доцільність та інформативність використання цієї методики обчислення площі або об'єму пухлини були доведені працями співробітників Медичного радіологічного наукового центру РАМН (м. Обнінськ, Росія) [46, 78].

Крім цього, у доступних нам джерелах літератури аналізується пошаровий вимір площі. Для більш точного підрахунку об'єму пухлини обчислюють площу зміненої стінки кишки протягом всього ураження на послідовних аксіальних зрізах, виконаних через 10 або 5 мм.

Кількісна оцінка розмірів пухлини дозволяє об'єктивізувати її відповідь на передопераційну терапію як повну регресію, часткове зменшення, відсутність регресії (стабілізація процесу) або прогресування. Але неправильна форма, особливості локалізації, інфільтративний ріст новоутворень, при якому пухлина погано відмежовується від навколишніх тканин, не дозволяють точно виміряти розміри пухлини [17, 18, 103].

З 2000 р. в світову практику було введено критерії оцінки регресії пухлин, критерії RECIST – «Response Evaluation Criteria in Solid Tumors», де основою вимірювання пухлини є одна величина – максимальний діаметр утворення, а всі вимірювані пухлини класифікуються, як пухлини-мішені.

Згідно цим критеріям, повна регресія оцінюється як зникнення всіх пухлин-мішеней; часткова регресія – зниження на 30% суми найбільших діаметрів пухлин-мішеней; стабілізація процесу – відсутність значного збільшення, яке класифікувалось би як часткова регресія або відсутність значного збільшення, яке класифікувалось би як прогресування процесу; прогресування процесу – збільшення не менше, ніж на 20% суми найбільших діаметрів пухлин-мішеней. Більшість дослідників відмічає, що за новими критеріями RECIST точність оцінки реакції пухлини була ближча до клінічних даних.

Таким чином, для діагностики раку прямої кишки використовують комплексне інструментальне та променеве дослідження: фіброколоноскопію, іригоскопію з одномоментним подвійним контрастуванням, комп'ютерну томографію та ультразвукове обстеження. Але не всі методи дослідження, які використовуються для первинної діагностики можуть бути придатними для оцінки ефективності лікування. Так, фіброколоноскопії дозволяє діагностувати колоректальний рак навіть на початкових стадіях. Але застосування її з метою оцінки ефективності проведеного лікування утруднене через неможливість оцінки загальних розмірів пухлини та складність візуалізації пухлинних уражень з інфільтративним типом росту. Іригоскопія, при можливості одномоментно оцінити стан всієї товстої кишки, не дозволяє

визначати поширеність процесу в параректальну клітковину та метастатично уражені лімфатичні вузли. Застосування економічно затратної та не завжди доступної магнітно-резонансної томографії в моніторингу хіміопроменевого лікування практично не використовується. Щодо ультразвукової діагностики, то традиційне трансабдомінальне дослідження товстої кишки вважалось неперспективним через наявність газу в просвіті прямої кишки, артефактів, викликаних великою глибиною розташування органу та ін.

Але останнім часом завдяки накопиченню досвіду фахівців постала можливість використання ультразвукового дослідження прямої кишки трансректальним доступом, що дозволяє візуалізувати шари кишкової стінки та поширеність пухлинного ураження в ній. Враховуючи те, що значна частина пухлин локалізуються в середньоампулярному відділі прямої кишки, а також доступність, неінвазивність та відсутність променевого навантаження, дану методику доцільно застосовувати і для дослідження пацієнтів в динаміці. Разом з тим у разі значного стенозу просвіту кишки та висококалізованого РПК можливості трансректальної ультразвукової діагностики обмежені.

Для оцінки особливостей пухлинного процесу, його поширення та стан суміжних органів і навколишніх тканин не залежно від ступеню стенозу, застосовують комп'ютерну томографію. Але більшість авторів відмічає відсутність кореляції між стадією, оціненою за даними комп'ютерної томографії та морфологічного дослідження, пояснюючи це обмеженими можливостями даної методики.

Таким чином, питання вивчення ролі та значення методів променевої діагностики в проблемі передопераційного, зокрема хіміопроменевого лікування місцевопоширеного раку прямої кишки, у вітчизняній та зарубіжній літературі однозначно не визначені, що і обґрунтовує необхідність проведення даного дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

2.1. Загальна клінічна характеристика хворих раком прямої кишки

Для вирішення поставленої мети та досягнення сформульованих завдань дослідження було піддано всебічному та комплексному обстеженню 85 хворих на МП РПК, що знаходились на лікуванні у проктологічному відділенні та у відділенні променевої терапії Полтавського обласного клінічного онкологічного диспансеру.

Хворі включалися в дослідження після одержання згоди на проведення діагностичних і лікувальних маніпуляцій, передбачених протоколом.

Критерії включення:

1. Хворі на МП РПК T₃₋₄ N₀₋₁ M₀.
2. Вік пацієнтів до 85 років включно

Критерії невключення:

1. Невідповідність критеріям включення
2. Одночасна участь у другому клінічному дослідженні
3. СНІД
4. Хвороби крові
5. Психічні захворювання

Критерії виключення:

1. Смерть пацієнта, що не пов'язана з клінічним перебігом РПК.
2. Відмова пацієнта та його родичів від участі у дослідженні.

До та після лікування хворим проводили обстеження, згідно якого їх було поділено на дві групи. До першої групи увійшли 45 хворих, яким до початку лікування та після його закінчення в комплексі діагностичних заходів виконували СКТ. У другій групі - 40 хворих, у яких до та після лікування в схему обстеження включали СКТ та ТРУЗД.

Серед 85 пацієнтів - 48 (56,5%) чоловіків та 37 (43,5%) жінок, кількість хворих чоловіків у 1,3 рази вища, ніж жінок. Розподіл хворих в залежності від груп наведено у рис. 2.1.

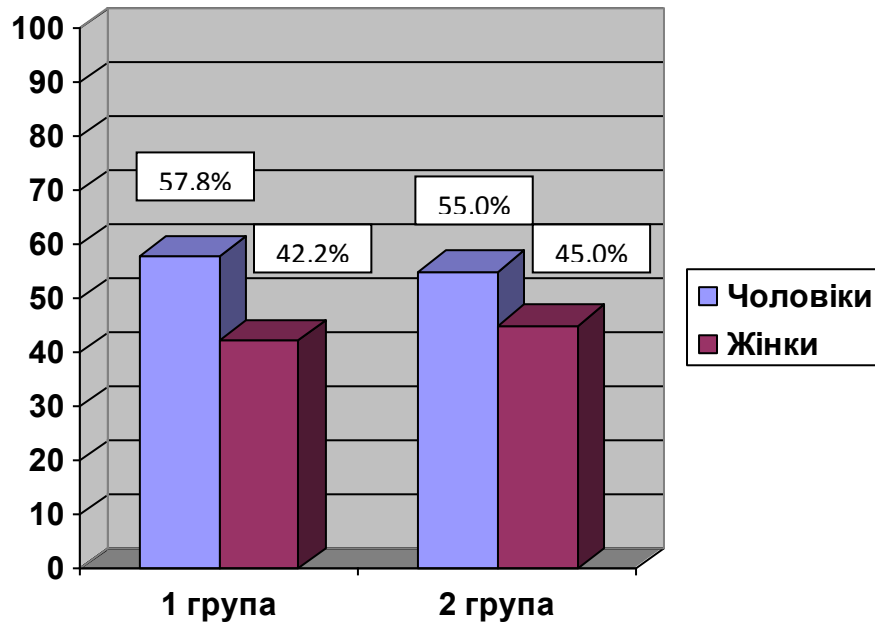


Рис. 2.1. Розподіл хворих на місцевопоширений рак прямої кишки за статтю.

Всього чоловіків у досліджуваних групах було 48, що склало 56,5% (I група – 26 (57,8%), II група – 22 (55,0%)), жінок – 37, що склало відповідно 43,5% (I група – 19 (42,2%), II група – 18 (45,0%)).

Як свідчать вищенаведені дані, досліджувані групи за гендерною ознакою були співставними.

Захворюваність спостерігалась у хворих віком від 34 до 85 років, середній вік складав – $64,9 \pm 1,1$ роки, медіана – 65,0. Найбільшу кількість хворих було зареєстровано у вікових категоріях 60-69 років – 37 (43,5%) та 70-79 років – 27 (31,7%). Розподіл хворих в залежності від груп наведено у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих на місцевопоширений рак прямої кишки за віком

Вік, років	Кількість хворих					
	I група n=45		II група n=40		Всього n=85	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
30-39	2	4,4	1	2,5	3	3,5
40-49	4	8,8	3	7,5	7	8,2
50-59	6	13,3	4	10,0	10	11,8
60-69	19	42,3	18	45,0	37	43,5
70-79	14	31,2	13	32,5	27	31,9
понад 80	0	0	1	2,5	1	1,1
Всього	45	100	40	100	85	100

Як свідчать вищенаведені данні, хворі обох досліджуваних груп за віковою категорією співставні.

Щодо місця проживання, то більша кількість захворювань відмічалась у жителів села – 51 (60,7%). Серед міського населення зафіксовано 34 (39,3%) випадків захворюваності на РПК. Наведені дані свідчать, що жителі села хворіють у 1,6 рази частіше, ніж жителі міста.

Щодо окремих локалізацій раку прямої кишки, то серед них переважну більшість складала хворі з ураженнями середньоампулярного 45 (53,6%) та нижньоампулярного 35 (40,5 %) відділів прямої кишки.

Дані щодо розподілу хворих по групами за локалізацією первинного ураження РПК серед обстеженого контингенту хворих наведені у таблиці 2.2.

Розподіл хворих на місцевопоширений рак прямої кишки за локалізацією пухлинного процесу

Локалізація	I група n=45		II група n=40		Всього n=85	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Верхньоампулярний відділ	3	6,7	2	5,0	5	5,9
Середньоампулярний відділ	24	53,3	21	52,5	45	52,9
Нижньоампулярний відділ	18	40,0	17	42,5	35	41,2
Всього	45	100	40	100	85	100

Як свідчать вищенаведені дані, хворі обох досліджуваних груп за локалізацією пухлинного процесу співставні.

Всі 85 досліджуваних пацієнтів на етапі обстеження мали верифікацію місцевопоширеного раку прямої кишки гістологічно. Про що наглядно інформує таблиця 2.3.

Як наведено у таблиці 2.3, це були аденокарциноми різного ступеня диференціювання: високо – 16 (18,8%), середньо – 54 (63,6%) та низькодиференційована – 15 (17,6%). Згідно вищенаведених даних, хворі обох досліджуваних груп за гістологічною формою пухлинного процесу співставні.

У хворих обох груп визначено T₃ та T₄ поширеність пухлинного процесу. Згідно міжнародної класифікаційної системи хвороб 6 перегляду це були T₃₋₄N₀M₀, T₃₋₄N₁M₀ та T₃₋₄N₂M₀ стадії.

Таблиця 2.3

**Розподіл хворих на місцевопоширений рак прямої кишки за
гістологічною формою пухлинного процесу**

Гістологічна форма	І група n=45		ІІ група n=40		Всього n=85	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Аденокарцинома високодиференційована	9	20,0	7	17,5	16	18,8
Аденокарцинома середньодиференційована	29	64,4	25	62,5	54	63,6
Аденокарцинома низькодиференційована	7	15,6	8	20,0	15	17,6
Всього	45	100	40	100	85	100

Розподіл хворих на рак прямої кишки за стадіями пухлинного ураження в групах хворих згідно з класифікацією TNM наведено у таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Розподіл хворих на рак прямої кишки за класифікацією TNM

Стадія захворювання	TNM	І група n=45		ІІ група n=40		Всього n=85	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Стадія ІА	T ₃ N ₀ M ₀	17	37,8	16	40,0	33	38,8
Стадія ІВ	T ₄ N ₀ M ₀	11	24,5	9	22,5	20	23,5
Стадія ІІВ	T ₃ N ₁ M ₀	13	28,9	10	25,0	23	27,0
	T ₄ N ₁ M ₀	3	6,6	4	10,0	7	8,3
Стадія ІІС	T ₃ N ₂ M ₀	1	2,2	0	0	1	1,2
	T ₄ N ₂ M ₀	0	0	1	2,5	1	1,2
Всього		45	100	40	100	85	100

Аналіз таблиці 2.4 показує, що в обох групах переважала стадія ПА ($T_3N_0M_0$). В першій групі вона встановлена у 17 (37,8%) хворих, в другій – у 16 (40,0%) відповідно.

Таким чином, за основними показниками (стать, вік, локалізація, гістологічна форма та стадія пухлинного процесу) групи співставимі.

2.2 Методи досліджень та їх характеристика

2.2.1. Клінічні та лабораторні методи

Хворих досліджуваних груп всебічно обстежено клінічно, лабораторно та інструментально.

При опитуванні пацієнтів особливу увагу приділяли на виявлення ранніх ознак пухлини: перші суб'єктивні відчуття - біль в промежині, анальному каналі, внизу живота, виділення крові та слизу з заднього проходу, поява збільшених лімфатичних вузлів пахвинної ділянки; схуднення; слабкість, тощо.

Із метою з'ясування ролі спадковості у виникненні РПК, вивчали наявність онкологічних хворих серед родичів.

Враховуючи той факт, що хворі, які перебували під нашим спостереженням, мали місцеворозповсюджену форму захворювання, ми досліджували причини занедбаності, наявність передракових захворювань, термін встановлення діагнозу і початку лікування.

Крім цього, всі вони перед початком протипухлинного лікування були обстежені за стандартною схемою.

Крім огляду з використанням фізикальних методів дослідження з обов'язковим пальцевим дослідженням прямої кишки, їм проводили клінічний аналіз крові, сечі, дослідження біохімічного складу крові, серологічний аналіз крові (група крові, Rh-приналежність, RW, HbSAg, ВІЛ) коагулограму, ЕКГ. Виконувалась ректоскопія з біопсією та обов'язковим

зазначенням відстані нижнього й верхнього країв пухлини від ануса, іригоскопія. Проводились консультації відповідних фахівців (хірурга-онколога, радіолога, хіміотерапевта, анестезіолога, терапевта, інших фахівців, залежно від супутньої патології).

2.2.2 Рентгенологічне дослідження

Пацієнтів досліджували за допомогою методів променевої діагностики під час виконання комплексу первинного клініко-лабораторного та інструментального обстеження.

Традиційне рентгенологічне дослідження кишківника проведено всім досліджуваним пацієнтам. Дослідження виконували на апаратах РУМ–20М–СГ312-5ПФ (Росія) та цифровому рентген-діагностичному комплексі (РДК).

Всім хворим виконувалась іригоскопія з одномоментним подвійним контрастуванням, коли після введення барієвої суспензії в дистальні відділи кишки, подальше її просування здійснювалося спеціальним одноразовим пристроєм за допомогою повітря, що вводилося під контролем рентгеноскопії з урахуванням клінічних особливостей пацієнта.

Фіксація зображення здійснювалась на рентгенівську плівку розміром 24 x 30см у п'яти стандартних проекціях. Рак прямої кишки визначався як округлий чи циркулярний дефект наповнення з бугристими контурами в поєднанні з ригідними стінками кишки, деформацією рельєфу слизової оболонки навколо пухлини, а також звуженням просвіту кишки різного ступеня.

Таким чином, основними перевагами іригоскопії з ОПК слід вважати її високу діагностичну ефективність, методичну простоту та можливість використання при скринінгових обстеженнях груп ризику по раку товстої кишки.

Крім цього, вона дозволяє одномоментно оцінити стан всієї товстої кишки, що має важливе значення у виборі раціональної тактики оперативного втручання. Проте дана методика не дозволяє чітко судити про

поширеність патологічного процесу за межі кишки і про наявність регіонарних або віддалених метастазів.

2.2.3 Комп'ютерно-томографічне дослідження

СКТ проводили на апараті СТ/е Dual фірми GE (США), обладнаному трубкою GE INSEPT із високовольтним генератором "MICRIMATIC СТ у звичайному режимі за стандартними методиками.

Дослідження проводили після ретельної попередньої підготовки кишківника. Перед обстеженням для покращення візуалізації пряму кишку контрастували повітрям, жінкам у піхву вводили марлеву серветку. Частота сканування – 5-7мм.

Спіральне сканування проводили за класичним протоколом.

1. Положення пацієнта: лежачи на спині, головою вперед.
2. Напрямок дослідження – від голови до ніг.
3. Томограма – фронтальна.
4. Обсяг дослідження – від входу до виходу з порожнини малого таза.
5. Режим проведення томографії – спіральний.
6. Товщина томографічного зрізу: СКТ – 3-7мм.
7. Обсяг контрастного препарату 120 – 150 мл.
8. Затримка дихання – так.
9. Обробка даних: виконання мультипланарних реконструкцій, тривимірних реконструкцій, реконструкцій максимальної інтенсивності.

У всіх випадках на КТ-зрізах звертали увагу на стан прямої кишки, ступінь заповнення її контрастною речовиною, товщину стінки, наявність додаткових утворень, характер змін у навколишніх органах та тканинах.

Проводячи аналіз пухлинного утворення оцінювали його розміри, максимальну товщину кишки в зоні пухлини, розповсюдження процесу по довжині кишки, ступінь стенозу кишки, екзофітний та позаорганный компоненти пухлини. Досліджували регіонарні лімфатичні вузли, їх розміри, локалізацію та кількість.

В нормі товщина адекватно розтягнутої стінки прямої кишки не більше 4мм [68]. Патологічним вважається потовщення стінки понад 5мм. Тому при виявленні пухлини кишки ми орієнтувалися на межу між патологічно потовщеною і незміненою стінкою.

Для покращення порівняльного аналізу контрольні дослідження після лікування проводили в ідентичних умовах і за аналогічними показниками.

КТ-симптомами регресії пухлини є:

- зменшення або зникнення внутрішньокишкового компоненту пухлини;
- зменшення або зникнення позаорганного компоненту пухлини;
- зменшення або зникнення вузлових утворень по зовнішньому контуру кишки в зоні пухлини;
- зменшення пухлинного стенозу;
- зменшення тяжистості в клітковині по зовнішньому контуру кишки в зоні пухлини;
- поява чіткості зовнішнього контура кишки в зоні пухлини;
- зменшення або зникнення збільшених регіонарних лімфатичних вузлів

Слід відмітити, що, відповідно до Закону України „Про використання ядерної енергії та радіаційну безпеку”, кожний пацієнт має право на отримання повної інформації про дозу опромінення, зумовлену використанням іонізуючого випромінювання під час обстеження.

Комп'ютерна томографія є одним з видів променевої діагностики, який зумовлює отримання досить істотних доз опромінення. Конкретну дозу ми фіксували в журналі проведення досліджень та історії хвороби або амбулаторній картці пацієнта, а також заповнювали талон обліку дози пацієнта за формою, згідно наказу МОЗ України № 295 від 2001 року.

Крім того, променеве навантаження від діагностичних процедур у обстежених нами пацієнтів ми співставляли з вимогами, що зафіксовані у наказі МОЗ України № 118 від 19 червня 1990 р., у нормативному документі

„Рекомендовані граничні рівні індивідуальних ефективних доз опромінення пацієнтів при проведення рентгено- та радіонуклідної діагностики” та в наказі МОЗ України № 340 та „Основні санітарні правила забезпечення радіаційної безпеки України” від 2005 р. Згідно цим наказам, пацієнти, яким проводяться променеві дослідження, поділяються на 4 категорії осіб.

Наші пацієнти відносяться до категорії АД (хворі, у яких встановлене онкологічне захворювання). Для них ефективна доза складає 100 мЗв на рік. Отже, наші пацієнти отримували значно менше променеве навантаження, ніж це дозволяють згадані нормативні документи.

2.2.4 Ультразвукове дослідження

Згідно з дизайном дисертаційної роботи, ТРУЗД проводилося тільки хворим 2 групи на апараті Acuson фірми Siemens з трансректального доступу із застосуванням відповідного датчика з частотою 5,0 МГц, що працює в реальному масштабі часу, після ретельної підготовки пацієнта. Згідно рекомендацій, ТРУЗД виконувались тільки після пальцевого обстеження прямої кишки та ректороманоскопії.

Дослідження проводились у положенні пацієнта на правому боці з приведеними до живота ногами. Спочатку обстежують анальний канал, сфінктерний апарат, шари стінки прямої кишки, потім суміжні органи.

В нормі при трансректальному скануванні стінка прямої кишки візуалізується товщиною 3-4мм і диференціюється на п'ять шарів: перший шар (гіперехогенний) являється межею розділу: оболонка датчика – поверхня слизової; другий шар – гіпоехогенний, м'язова пластинка слизової оболонки; третій – гіперехогенний, підслизова основа; четвертий – гіпоехогенний, власне м'язовий шар, п'ятий – гіперехогенний, серозна оболонка [63, 80, 97, 126].

Під час ТРУЗД хворих на МПРПК оцінювали розташування пухлини відносно поперечного розрізу просвіту кишки, стан кишкової стінки, диференціацію шарів кишкової стінки, чіткість зовнішнього контуру кишки,

тип росту пухлини, зміни в параректальній клітковині та ураження регіонарних лімфатичних вузлів. Щоб показати, що ознаки визначали за даними ТРУЗД до символу Т прийнято додавати приставку u згідно ультразвукової класифікації, яку першим запропонував Н. Hildenbrandt із співавторми (1992р.) [134].

Як демонструє таблиця 2.5, ультразвукова класифікація розроблена у відповідності до клінічної класифікації TNM.

Таблиця 2.5

**Сонографічна класифікація пухлин прямої кишки
(відповідно до класифікації TNM)**

Стадія	Критерії
u T ₀	Пухлина при ультрасонографії не виявляється
u T ₁	Внутрішній гіпоехогенний і з'єднувальний гіперехогенний шари мають гіпоехогенну інфільтрацію в результаті пухлинного росту. Зовнішній гіперехогенний шар візуалізується чітко
u T ₂	Стінка прямої кишки повністю інфільтрована пухлиною. Зовнішній гіперехогенний шар візуалізується чітко
u T ₃	Пухлина інфільтрує параректальну клітковину. Неможливо візуалізувати зовнішній гіперехогенний шар
u T ₄	Пухлина проростає в навколишні органи

Для характеристики місцевопоширеного раку прямої кишки оцінювали наступні ультразвукові ознаки:

- розташування пухлини відносно просвіту кишки;
- стан кишкової стінки;
- чіткість зовнішнього контуру кишки;
- диференціювання шарів кишкової стінки;
- стан параректальної клітковини;
- наявність чи відсутність проростання в суміжні органи;

- збільшення параректальних лімфовузлів.

При контрольних дослідженнях проводили порівняння результатів із вихідними даними, оцінюючи динаміку після проведеного лікування.

2.2.5 Методика неoad'ювантного хіміопроменевого лікування

Після всебічного обстеження, встановлення діагнозу та стадії захворювання всім хворим було призначено передопераційне хіміопроменеве лікування.

Дана методика включає застосування променевої терапії у разовій осередковій дозі 1,8-2 Гр до сумарної осередкової дози 46-50,4 Гр. Під час опромінення хворим внутрішньовенно вводили флуороурацил 400 мг/м^2 та кальція фолінат 200 мг/м^2 в 1-5-й день та 33-39 -й день протягом всього курсу променевої терапії.

Дистанційна гамма-терапія проводилась за допомогою дистанційного гамма-апарату TERAGAM K-01. Радіотерапевтична кобальтова установка TERAGAM призначена для променевої терапії онкологічних захворювань за допомогою пучка гамма-випромінювання.

Ефективність проведеного лікування в загальному вигляді встановлювали за критеріями оцінки регресії пухлини RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor). При цьому відповідь пухлин на проведену терапію оцінюють наступним чином:

повна регресія – зникнення всіх пухлин;

часткова регресія – зменшення суми найбільших діаметрів пухлин-мішеней на 30 % або більше від початкового розміру;

стабілізація захворювання – відсутність значного зменшення, яке б визначалося як часткова регресія або відсутність значного збільшення, яке б оцінювалося як прогресування захворювання, приймаючи до уваги найменшу суму найбільших діаметрів на початку лікування;

прогресування захворювання – збільшення не менше, ніж на 20 % суми найбільших діаметрів пухлин беручи до уваги найменшу початкову суму діаметрів пухлин або появу хоча б одного нового утворення.

Виконували співставлення даних щодо діагностованих різними методами променевої діагностики розмірів пухлини з відповідними підрахунками чутливості, специфічності, точності, переконливості та співставності щодо цього показника окремих методів променевої діагностики.

Чисельний підрахунок регресії пухлини в порівнянні з первинним утворенням проводили в обох випадках за формулою Ланге: $X \times Y \times Z \times 0,525$ (де X та Y – розміри пухлини в найбільших вимірах, Z – протяжність пухлини по довжині). Доцільність та інформативність використання такої методики обчислення були доведені роботами співробітників Медичного радіологічного наукового центру РАМН (Обнінськ) [46, 83].

2.2.6 Морфологічні методи дослідження

Морфологічні методи дослідження використовувались відповідно до завдань дослідження в процесі їх виконання.

Потрібний матеріал спочатку був фіксований у 10% розчині нейтрального формаліну, а також у фіксаторі Карнуа з подальшою парафіноюю проводкою. Отримані зрізи за стандартними методиками забарвлювались класичними гістологічними забарвленнями: гематоксилін-еозин, пікрофуксин за Ван-Гізоном на колагенові волокна, фуксилін за Хартом на еластичні волокна, а також комбінованим методом забарвлення фуксилін за Хартом із дофарбуванням пікрофуксину за Ван-Гізоном.

На момент виконання досліджень використовувались різні гістохімічні методи забарвлення:

нейтральні жири – судан III з дозбарвленням гематоксиліном,

глікоген – способом Шабадаша з дофарбуванням гематоксиліном.

До того ж використовувались комбіновані гістохімічні забарвлення:

ШИК-реакція – альціановим синім на нейтральні мукопротеїди та кислі глікозамінглікани,

ШИК-реакція – тіоніновим синім,

ШИК-реакція з дофарбуванням за способом Бергмана,

ШИК-реакція – альціановим синім з дофарбуванням за способом Бергмана,

ШИК-реакція – тіоніновим синім з дофарбуванням за способом Бергмана.

Процес приготування препаратів проводили за класичною методикою. Так як ліпіди вимиваються спиртом та ксилолом, то при загальноприйнятому гістологічному забарвленні гематоксилін-еозином цитоплазма ліпідвмісних клітинних елементів стає прозорою.

Тому в дослідженні інтрацелюлярні ліпідні включення попередньо визначались ідентифікацією клітинних елементів із прозорою цитоплазмою, а вже в подальшому це підтверджувалось специфічним гістохімічним забарвленням на нейтральні жири суданом III з дофарбуванням гематоксиліном.

Забарвлені препарати вивчались на цифровому світловому мікроскопі фірми «Olympus BX-41» (об'єктиви x10, x20, x40, x 100), а фотозйомка велась цифровою фотокамерою фірми «Olympus C 4040».

Важливими морфологічними ознаками, які свідчать про ефективність протипухлинної терапії, є пригнічення мітотичної активності пула, що проліферує і утворення багатоядерних гігантських клітин (так званих цитомегалів), апоптоза і патологічних мітозів, збільшення кількості яких свідчить про її ефективність та цілеспроможність.

Ці клітини-маркери необоротних генетичних порушень добре візуалізуються при світловій мікроскопії і, так само, як і головний морфологічний критерій девіталізації – незворотня альтерація ядер пухлинних клітин (каріопікноз, каріолізис, каріорексис), у сполученні з розрідженням (лізисом) цитоплазми у вигляді коагуляційного некрозу або

ущільнення, ретракцією цитоплазми — коліквацийний некроз є основними ознаками лікувального впливу на пухлинну клітину.

Для оцінки лікувального патоморфозу пухлин ми використовували наступні критерії:

а) мітотичний режим (індекс) пухлини, що вказує на кількість мітозів на 1000 клітин (‰),

б) патологію мітозів – відсоткове співвідношення клітин, які діляться і знаходяться на різних стадіях мітозу та відносна кількість всіх патологічних мітозів, виражена в відсотках до загального числа мітозів,

в) К-мітоз – патологія метафази, що вказує на грубе порушення генетичного матеріалу пухлинної клітини, яке характеризується руйнуванням пухлинної клітини (мікроскопічно спостерігається порушення будови ядра – злипання або розсіяння хромосом)

г) ядерно-цитоплазматичне співвідношення, що вказує на співвідношення площі ядра і площі цитоплазми, цей показник опосередковано вказує на диференціацію клітини: чим менше співвідношення, тим вище злоякісний потенціал клітини [64, 65, 66].

Оцінюючи лікувальний патоморфоз пухлин, як правило, використовують гістостереометричний метод мікроскопічної оцінки зрізів, що беруть з трьох зон пухлини (периферичної, проміжної, центральної). Це дає інтегральне представлення про гістотопографічні особливості злоякісного новоутворення та ступінь поширеності необоротних змін: індукованих некрозів, крововиливів, апоптоза, патологічних мітозів [21, 65].

При вивченні морфологічних змін пухлини під впливом лікувальних заходів важливе місце відводиться визначенню та оцінці реактивних змін строми пухлини. Морфологічним проявом цього явища є ступінь інфільтрації строми клітинними елементами.

Таким показником є коефіцієнт плазматизації строми – відношення числа плазмоцитів до числа лімфоцитів. Ефективність проведеного лікування також характеризується відношенням паренхіми до строми пухлини (так

званий тканинний атипізм), а також питомим об'ємом судинного русла, яке відіграє значну роль в теорії пухлинної прогресії та розповсюдженості її впливу на організм людини.

2.2.7 Статистична обробка даних

Діагностичну значимість досліджень оцінювали за критеріями діагностичної інформативності, яка складалася з чутливості, специфічності й точності результатів, виражених у відсотках: чутливість, специфічність, точність.

Чутливість методу розраховували як відношення істиннопозитивних результатів до суми істиннопозитивних і хибнонегативних результатів (вірогідність позитивного тесту за наявності хвороби):

$$\text{Чутливість} = (\text{ІП} / (\text{ІП} + \text{ХН})) \times 100\%.$$

Специфічність — як відношення істиннонегативних результатів до суми істиннонегативних і хибнопозитивних (вірогідність негативного тесту за відсутності хвороби):

$$\text{Специфічність} = (\text{ІН} / (\text{ІН} + \text{ХП})) \times 100\%.$$

Ефективним є діагностичний метод, що має високу чутливість і специфічність. Якщо метод має високу чутливість, але низьку специфічність, то для встановлення заключного діагнозу необхідно проводити додаткові дослідження; тому що поряд з високим відсотком виявлення патології в цю групу хворих включається велика кількість осіб без даного захворювання.

Точність методу розраховували як відношення суми істиннопозитивних і істиннонегативних результатів до суми істиннопозитивних, хибнопозитивних, істиннонегативних та хибнонегативних результатів:

$$\text{Точність} = ((\text{ІП} + \text{ІН}) / (\text{ІП} + \text{ХП} + \text{ІН} + \text{ХН})) \times 100\%.$$

Прогностичне значення позитивного результату – відношення істиннопозитивних результатів до загального числа позитивних результатів, виражене у відсотках:

$$\text{ПЗПР} = (\text{ІП} / (\text{ІП} + \text{ХП})) \times 100\%$$

Прогностичне значення негативного результату – відношення істиннонегативних результатів до загального числа негативних результатів, виражене у відсотках:

$$\text{ПЗНР} = (\text{ІН} / (\text{ІН} + \text{ХН})) \times 100\%$$

де: ІП — істиннопозитивні результати, ІН — істиннонегативні результати, ХП — хибнопозитивні результати, ХН — хибнонегативні результати.

Ефективність проведеного лікування, зокрема оцінку регресії пухлини проводили у відповідності з критеріями RECIST.

Отримані у процесі обстеження пацієнтів кількісні показники обробляли методами математичної статистики з розрахунком середніх вибірових значень (M), дисперсії (σ) та похибок середніх значень (m) у групах обстежених осіб.

Вірогідність відмінностей отриманих результатів для різних груп визначалася за допомогою t -критерію надійності Стьюдента. Відмінності вважали статистично значимими при загальноприйнятій у медико-біологічних дослідженнях імовірності помилки $p < 0,05$. Імовірність помилки оцінювали за таблицями Стьюдента з урахуванням розміру експериментальних груп.

Для оцінки статистичної значимості відмінностей напівкількісних показників для порівнянь показників малих виборок розраховували непараметричний критерій U Манна-Уїтні як непараметричний аналог t -критерію Стьюдента [15, 20, 22].

Вірогідність відмінностей між показниками до та в різні терміни лікування визначали, застосовуючи метод Вілкоксона для зв'язаних виборок [15, 20, 50].

Для аналізу взаємозв'язків кількісних параметрів, які вивчалися, визначали коефіцієнт парної кореляції r Пірсона. Коефіцієнт кореляції вважали статистично значимим у разі імовірності помилки $p < 0,05$, яка визначалась шляхом співставлення із критичним значенням за таблицею

залежності розмірів дослідної групи, коефіцієнтів кореляції та імовірності помилок [22, 50, 84].

Для визначення взаємозв'язків напівкількісних та якісних показників та їх зв'язків з кількісними показниками розраховували непараметричний критерій кореляції τ Кендала [84].

Обчислення проводили на персональному комп'ютері із використанням програм "Microsoft Excel 2007" та "SPSS for Windows. Release 13.0".

РОЗДІЛ 3

СПІРАЛЬНА КОМП'ЮТЕРНА ТОМОГРАФІЯ ТА ТРАНСРЕКТАЛЬНЕ УЛЬТРАЗВУКОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ В ДІАГНОСТИЦІ МІСЦЕВОПОШИРЕНОГО РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ

3.1 Роль спіральної комп'ютерної томографії в діагностиці та стадіюванні місцевопоширеного раку прямої кишки

3.1.1 СКТ семіотика раку прямої кишки в стадії T₃ – T₄

При плануванні неоад'ювантного лікування місцевопоширеного раку прямої кишки надзвичайно важливою задачею постає оцінка ступеню поширеності пухлинного процесу на доопераційному етапі.

З метою визначення можливостей спіральної комп'ютерної томографії в діагностиці та стадіюванні пухлинного процесу було обстежено 85 хворих на місцевопоширений рак прямої кишки, що знаходились на лікуванні у Полтавському обласному клінічному онкологічному диспансері.

Вивчено та проаналізовано комп'ютерно-томографічні ознаки місцевопоширеного пухлинного процесу прямої кишки.

За даними спіральної комп'ютерної томографії наявність у хворих напівциркулярного або циркулярного потовщення стінок прямої кишки більше 5 мм з нечіткими, нерівними контурами і стенозуванням просвіту оцінювали як поширеність T₃, що ілюструє рис. 3.1.

Практично у всіх випадках діагностували звуження просвіту. Патогномонічною ознакою для цієї стадії пухлинного процесу було проростання первинною пухлиною параректальної клітковини, що виявляється у вигляді симптому тяжистості по зовнішньому контуру кишки, як показано на рис.3.1. Ознак поширення процесу на сусідні органи не виявляли. У деяких випадках визначалися збільшені регіонарні лімфовузли у вигляді симптому вузлового утворення, не пов'язаного зі стінкою кишки.



Рис. 3.1. СКТ хворого Б. 58 років. Середньоампулярний відділ прямої кишки. Поширеність пухлинного процесу T₃. Визначається циркулярне звуження просвіту кишки за рахунок потовщення стінки з нечіткими нерівними контурами і тяжистістю по зовнішньому контуру.

У разі, коли, крім наявності м'якотканинного утворення в просвіті і потовщення стінок кишки, звуження просвіту, поширення пухлини на параректальну і пресакральну клітковину та збільшення регіонарних лімфовузлів, визначалося проростання пухлини в сусідні органи, як зображено на рис.3.2, визначали розповсюдженість пухлини T₄.



Рис. 3.2. СКТ хв. Ф. 59 років, верхньоампулярний відділ прямої кишки. Поширеність пухлинного процесу T₄ (параректальна клітковина між органами не візуалізується).

Проростання пухлини в сусідні органи (піхва, матка, сечовий міхур, передміхурова залоза, кістки тазу) візуалізувалось як поширення пухлинного процесу на контури органу та зникнення зображення параректальної клітковин між ними. Розповсюдження процесу на параректальну фасцію визначалось як її потовщення або інфільтрація.

Враховуючи співставимість груп за основними показниками, в тому числі за стадією процесу, та мету даного підрозділу – вивчення СКТ семіотики МПРПК, ми визначили не доцільним вивчення її по групах хворих.

Слід відмітити, що залучення до патологічного процесу навколишніх органів і, як результат формування пухлинного конгломерату, який включає в себе саму пухлину і суміжні органи, ускладнює проведення радикальних хірургічних втручань.

3.1.2 Результати клінічних, ендоскопічних і променевих методів дослідження при діагностиці місцевопоширеного раку прямої кишки стадії T₃

Всього обстежено та проаналізовано дані комплексного променевого дослідження 57 хворих на РПК з поширеністю процесу T₃. Результати клінічних, ендоскопічних і променевих методів дослідження даних хворих наведено у таблиці 3.1.

Дані, наведені в таблиці 3.1, показують, що при дослідженні *per rectum* пухлина пальпувалася у 36 пацієнтів (63,2%). В інших випадках патологія не була доступною пальпації внаслідок високого розташування патологічного процесу, що унеможливило визначення типу росту, протяжності ураження по довжині та окружності кишки у 21 (36,8%) хворого.

У 7 (12,3%) випадках визначали екзофітний ріст пухлини у вигляді об'ємного, бугристого утворення, що виступає в просвіт кишки. У 9 (15,8%) випадках при дослідженні *per rectum* визначали ендофітний характер росту пухлини, у 20 (35,1%) – змішаний.

Таблиця 3.1

**Результати клінічних, ендоскопічних і променевих методів дослідження
хворих на МПРПК з поширеністю процесу T₃**

№ з/п	Методи дослідження Ендоскопічні та променеві ознаки	Per rectum		ФКС		Іригоскоп		СКТ	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1.	Тип росту								
	- екзофітний	7	12,3	11	19,4	10	17,5	11	19,4
	- ендофітний	9	15,8	20	35,1	18	31,6	12	21,0
	- змішаний	20*	35,1	26	45,5	29	50,9	34	59,6
2.	Протяжність ураження за довжиною кишки								
	- до 2см	12	21,0	13	22,8	15	26,3	11	19,4
	- 2-5см	24	42,1	29	50,8	33	57,9	35	61,2
	- більше 5см	У решти хв. протяжність визначити не вдалося		У решти хв. далі стенозу не пройшли		7	12,3	11 19,4	
						У 2 хв. барій далі стенозу не пройшов			
3.	Протяжність по окружності								
	- півколо	13	22,8	24	42,1	22	38,6	22	38,6
	- циркулярне ураження	23*	40,4	33	57,9	35	61,4	35	61,4
4.	Візуалізація проксимального краю пухлини								
	- так	36	63,2	41	71,9	55	96,5	57	100
	- ні	21	36,8	16	28,1	2	3,5	-	-
5.	Ступінь стенозу просвіту								
	- просвіт звужений до 2-3см	21	36,8	22	38,6	31	54,4	34	59,7
	- просвіт кишки менше 2см	15*	63,2	35	61,4	26	45,6	23	40,3
6.	Стан стінки кишки в зоні								
	- потовщена до 15-20мм	-	-	-	-	-	-	31	54,4
	- потовщена більше 20мм	-	-	-	-	-	-	26	45,6
7.	Інфільтрація параректальної клітковини	-	-	-	-	-	-	57	100
8.	Наявність збільшених	-	-	-	-	-	-	24	42,1
9.	Проростання пухлини в суміжні органи	-	-	-	-	-	-	-	-
10.	Всього обстежено	57	100	57	100	57	100	57	100

Примітка. * - у решти хворих встановити не вдалось.

За даними СКТ було вірно встановлено тип росту пухлини: у 19,4% – ендофітний, у 21,0% – екзофітний, в інших випадках – змішаний тип росту.

При проведенні фіброколоноскопії пухлина в просвіті прямої кишки візуалізувалася у всіх випадках, але при цьому у 16 осіб (28,1%) вдалося оцінити тільки дистальну частину процесу, що було пов'язане з вираженим стенозом просвіту кишки. Разом з тим, при іригоскопії тільки у 2 (3,5%) хворих контраст далі стенозу не пройшов, що не дозволило візуалізувати всю протяжність ураження.

До того ж, при дослідженні *per rectum* протяжність пухлини по довжині кишки визначили у 36 осіб (63,1%), при фіброколоноскопії цей критерій вдалося визначити у 42 (73,6%) пацієнта, при іригоскопії його діагностували у 55 (96,5%) хворих.

Таким чином, не всі методи дослідження дозволили оцінити протяжність ураження прямої кишки по довжині. Як правило, це було пов'язано зі значним ступенем стенозу просвіту кишки. За даними спіральної комп'ютерної томографії оцінено протяжність ураження стінки пухлинним процесом та ступінь стенозу практично у всіх пацієнтів.

Далі оцінювали стан стінки кишки в зоні ураження та проростання параректальної клітковини пухлинним процесом, що має велике значення в плані вибору тактики подальшого лікування та вибору об'єму оперативного втручання. Візуалізувати вказані променеві ознаки у всіх пацієнтів дозволила спіральна комп'ютерна томографія.

Так, потовщення стінки прямої кишки до 15-20мм визначалося в 31 (54,4%) хворих, більше 2см товщина стінки кишки була виявлена у 26 (45,6%).

Стан параректальної клітковини оцінювали лише за даними спіральної комп'ютерної томографії, як симптом тяжистості по зовнішньому контуру кишки в зоні пухлинного ураження у всіх хворих. Дана променева ознака являється основною у визначенні поширеності процесу T₃. На СКТ

збільшені регіонарні лімфовузли виявлено у 24 (42,1%) випадках. Проростання в суміжні органи не визначали.

В подальшому всі хворі були прооперовані. Дані доопераційного обстеження співставлені з операційними протоколами, клінічними даними та результатами морфологічного дослідження.

Як приклад наводимо клінічний випадок:

Хворий Ч., 70 років звернувся у поліклініку за місцем проживання зі скаргами на закрепи по 5-6 днів, кров'янисті виділення з заднього проходу під час акту дефекації. Хворому виконана іригоскопія, та з підозрою на рак прямої кишки він направлений на прийом до онколога.

На прийомі в онколога: приблизно на 8см від анального жому пальпується нижній край щільної, бугристої пухлини з вираженим звуженням просвіту до 1,5см в діаметрі.

Висновок: пухлина середньоампулярного відділу прямої кишки.

Фіброколоноскопія: на 9см від ануса виявляється циркулярне звуження просвіту за рахунок бугристої, ригідної слизової до 1см, виражена контактна кровоточивість. Пройти вище звуження не вдалося.

Біопсія: нижньоампулярний відділ не змінений.

Висновок: ендофітна пухлина прямої кишки з циркулярним ураженням і розвитком вираженого стенозу просвіту. Результат біопсії: помірнодиференційована аденокарцинома.

Результат іригоскопії: виконано одномоментне подвійне контрастування товстої кишки до купола сліпої кишки. У середньоампулярному відділі прямої кишки визначався циркулярний дефект наповнення протяжністю 6см з чіткими, нерівними контурами з ознаками вираженого стенозування просвіту до 1см в діаметрі. В інших відділах - без особливостей, в просвіті невелика кількість калових мас.

Висновок: пухлина середньоампулярного відділу прямої кишки з циркулярним ураженням, виражений стеноз.

Спіральна комп'ютерна томографія: на серії комп'ютерних томограм отримані зображення прямої кишки та органів малого тазу. На рівні середньоампулярного відділу визначається циркулярна пухлина, що уражає всі стінки з вираженим потовщенням до 2см протягом 6см з переходом на верхньоампулярний відділ. Просвіт деформований і звужений до 1см. У параректальній клітковині зліва на рівні середньої третини пухлини візуалізується м'якотканне утворення 2см в діаметрі з нечіткими зовнішнім контуром та тяжистістю в параректальній клітковині без ознак проростання в сечовий міхур і кістки тазу.

Висновок: рак середньоампулярного відділу прямої кишки, ендоефітна форма з розвитком вираженого стенозу просвіту, проростанням всієї стінки кишки і поширенням на параректальну клітковину.

Протокол операції: пухлина вище і нижче перехідної складки очеревини тазу, до 6-7см довжиною, характер росту ендоефітний, циркулярно охоплює стінки прямої кишки зі стенозуванням просвіту до 1см, проростає параректальну клітковину у вигляді вузла. Операція: враховуючи поширення пухлини на параректальну клітковину і відсутність даних про віддалені метастази, прийнято рішення про радикальне оперативне втручання (черевно-промежинна екстирпація прямої кишки, колостома).

Гістологічне заключення: помірнодиференційована аденокарцинома проростає стінку кишки з розповсюдженням на параректальну клітковину T₃N₀M₀.

Таким чином, спіральна комп'ютерна томографія має переваги перед іншими методами обстеження хворих на місцевопоширений рак прямої кишки на доопераційному етапі, пов'язані з її можливістю визначати протяжність поширення пухлини по окружності та довжині кишки, проростання пухлин у параректальну клітковину, візуалізувати збільшені лімфатичні вузли.

3.1.3 Комплексне клінічне, ендоскопічне та променеє дослідження раку прямої кишки стадії T₄

Всього обстежено та проаналізовано дані комплексного променеє дослідження 28 хворих на МПРПК з поширеністю процесу T₄. Результати клінічних, ендоскопічних і променеє методів дослідження даних хворих наведено у таблиці 3.2. Як ілюструє таблиця 3.2, при дослідженні *per rectum* тип росту пухлини вдалося встановити тільки у 15 (53,6%) хворих. За даними фіброколоноскопії екзофітний тип росту пухлини встановлено у 2 (7,1%) хворих, ендофітний ріст пухлини – у 12 (42,9%), змішаний – у 14 (50,0%).

За даними іригоскопії екзофітний тип росту пухлини виявлено у 5 (17,9%) хворих, ендофітний ріст пухлини – у 10 (35,7%) хворих, змішаний – у 13 (46,4%). Тільки СКТ дозволила вірно візуалізувати характер росту пухлинного ураження: екзофітний - у 5 (17,9%) хворих, ендофітний – у 9 (32,1%), змішаний – у 14 (50,0%).

При цьому, як і при стадії T₃ протяжність ураження по довжині кишки не завжди вдавалося оцінити загальноприйнятими методиками, значною частиною, через виражений стеноз просвіту кишки. Так, при дослідженні *per rectum* протяжність пухлини по довжині кишки визначено у 7 (25,0%) хворих, при фіброколоноскопії – у 13 (46,4%) хворих, а при іригоскопії - у 25 (89,4%). За даними ж СКТ цю ознаку вдалося встановити у 100% випадків, незалежно від вираженості стенозу просвіту кишки.

При визначенні симптому ураження пухлинним процесом стінки кишки по окружності при іригоскопії встановлено циркулярний ріст у 23 (82,1%) випадках. За даними ж СКТ виявлено циркулярний ріст у 21 (75,0%) хворих, а у 7 (25,0%) випадках це було асиметричне ураження по окружності стінки.

Практично всі хворі мали стенозування просвіту, але тільки СКТ дозволила оцінити його ступінь та протяжність у 100% випадків. Через різний ступінь стенозі просвіту кишки не вдалося візуалізувати проксимальний край пухлини у 15 (53,6%) хворих при фіброколоноскопії та у 3 (10,7%) – при іригоскопії.

Таблиця 3.2

**Результати клінічних, ендоскопічних і променевих методів
дослідження хворих на МПРПК з поширеністю процесу Т₄**

№ з/п	Методи дослідження Ендоскопічні та променеві ознаки	Per		ФКС		Іригоскопі		СКТ	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1.	Тип росту								
	- екзофітний	2	7,1	2	7,1	5	17,9	5	17,9
	- ендофітний	5	17,9	12	42,9	10	35,7	9	32,1
	- змішаний	8*	28,6	14	50,0	13	46,4	14	50,0
2.	Протяжність уражен. по довжині кишки								
	до 2см	5	17,9	4	14,3	5	17,9	5	17,9
	2-5см	2*	7,1	9*	32,1	15	53,6	15	53,6
	більше 5см	У решти протяжність не		У решти хв. далі стенозу не пройшли		5 17,9 У 3-х хв. барій не пройшов		8	28,5
3.	Протяжність ураження по окружності								
	півколо	6	21,4	9	32,1	5	17,9	7	25,0
	циркулярне ураження	10*	35,7	16*	57,1	23	82,1	21	75,0
4.	Візуалізація проксимальн. краю пухлини								
	так	5	17,9	13	46,4	25	89,3	28	100
	ні	11*	39,3	15	53,6	3	10,7	-	-
5.	Ступінь стенозу просвіту кишки								
	просвіт звужений до 2-3см	7	25,0	13	46,4	11	46,4	13	46,4
	просвіт кишки менше 2см	9*	32,1	15	53,6	14*	50,0	15	53,6
6.	Стан стінки кишки в зоні								
	потовщена до 15-20мм	-	-	-	-	-	-	10	35,8
	потовщена більше 20мм	-	-	-	-	-	-	18	64,2
7.	Проростання пухлини в параректальну клітковину	-	-	-	-	-	-	28	100
8.	Наявність збільшених л/в	-	-	-	-	-	-	8	28,6
9.	Пророст. пухлини в суміжні орг.								
	- проростання піхви, матки	-	-	-	-	-	-	6	21,4
	- проростання в сечовий міхур,	-	-	-	-	-	-	10	35,8
	- проростання передміхурової	-	-	-	-	-	-	9	32,1
	- поширення пухлини на кістки	-	-	-	-	-	-	3	10,7
10.	Всього обстежено	28	100	28	100	28	100	28	100

Примітка. * - у решти хворих встановити не вдалось.

Причому тим пацієнтам, у яких протяжність стенозу і пухлинного ураження загальноприйнятими методиками оцінити не вдалося, СКТ дозволила визначити дану ознаку у всіх хворих.

Далі проводилася оцінка стінки кишки в зоні ураження, стан параректальної клітковини і суміжних органів, що дозволяла візуалізувати лише СКТ. Так, потовщення стінки в зоні ураження до 15-20 мм за даними СКТ виявлено у 10 (35,8%) хворих, потовщення більше 20 мм констатовано у 18 (64,2%) хворих.

У всіх пацієнтів було встановлено проростання пухлини в параректальну клітковину, що визначалось за наявністю тяжистості по зовнішньому контуру стінки кишки. До того ж, у 8 (28,6%) хворих діагностовано збільшені регіонарні лімфовузли більше 1,5см в діаметрі.

Патогномонічною променевою ознакою поширеності РПК Т₄ є проростання пухлинним процесом суміжних органів, що було виявлено у всіх хворих. Так, проростання пухлини в матку виявлено у 6 (21,4%) хворих, в сечовий міхур - у 10 (35,8%) хворих, в передміхурову залозу – у 9 (32,1%) і в кістки тазу — у 3 (10,7%) випадках.

Таким чином, при комплексному обстеженні пацієнтів тільки СКТ, не залежно від ступеня стенозування просвіту кишки, дозволила візуалізувати поширеність пухлини в параректальну клітковину та проростання в суміжні органи, що відповідає поширеності процесу Т₄.

Як приклад наводимо дане спостереження:

Хворий В., 72 роки направлений в онкологічний диспансер зі скаргами на кров'янисті виділення з заднього проходу під час дефекації, несправжні позиви на дефекацію, утруднене відходження калових мас, сечі, схуднення (за останні 2 місяці на 14 кг), зниження апетиту, нудоту. При дослідженні *per rectum* відразу за анусом визначається нижній край бугристої, ригідної пухлини щільної консистенції, просвіт кишки не визначається. На рукавичці після дослідження - кров. Висновок: пухлина прямої кишки.

Фіброколоноскопія: на 3 см від ануса візуалізується щільне, бугристе

об'ємне утворення, що виступає в просвіт кишки і частково його стенозує. Далі пройти апаратом не можливо. При інструментальній пальпації контактна кровоточивість. Біопсія. Висновок: пухлина нижньоампулярного відділу прямої кишки з вираженим стенозом просвіту.

Гістологічне заключення: помірнодиференційована аденокарцинома.

Іригоскопія: виконано одномоментне подвійне контрастування до низхідного відділу ободової кишки. У нижньоампулярному, середньоампулярному відділі прямої кишки визначається крайовий дефект наповнення з чіткими, бугристими контурами. Просвіт кишки на цьому рівні стенозовано до 1см. Вищерозташовані відділи товстої кишки не оцінені, під час дослідження кровоточивість. Висновок: пухлина ампулярного відділу прямої кишки з вираженим стенозуванням просвіту.

СКТ: на серії комп'ютерних томограм отримані зображення органів малого тазу і прямої кишки. У проекції прямої кишки, від рівня нижньоампулярного відділу до рівня верхньоампулярного визначається об'ємне, м'якотканинне утворення з відносно чіткими контурами однорідної структури, що розповсюджується на передміхурову залозу. Задній контур останньої не визначається, структура дифузно неоднорідна. Просвіт кишки повітрям не роздувається. Параректальна клітковина дифузно неоднорідна, визначаються збільшені лімфовузли у вигляді симптому "вузлового утворення". Параректальна фасція потовщена, ущільнена.

Висновок: рак ампулярного відділу прямої кишки з вираженим стенозуванням просвіту, проростання передміхурової залози, параректальної клітковини. Метастази в регіонарні лімфовузли.

Отже, аналізуючи можливості комплексного променевого обстеження пацієнтів з МПРПК для діагностики та стадіювання процесу встановлено, що дослідження per rectum дозволило виявити наявність пухлинного утворення, його локалізацію, рухливість, ступінь звуження просвіту кишки. Але пухлини, що локалізувались у верхньоампулярному відділі були не досяжні пальцьовому обстеженню.

Візуалізувати пухлини, локалізовані у всіх відділах прямої кишки, разом з можливістю проведення біопсій, дозволяє виконання ректороманоскопії. Разом з тим, при значному стенозуванні просвіту прямої кишки проведення такого дослідження неможливе.

Застосування іригоскопії в обстеженні хворих на МПРПК дозволило оцінити локалізацію, тип росту пухлини та протяжність ураження по довжині кишки, але ця методика не дала можливості визначити розповсюдження процесу за межі стінки кишки та діагностувати метастази в регіонарні лімфатичні вузли. І лише за допомогою СКТ була правильно оцінена протяжність поширення пухлини по окружності та довжині кишки, проростання пухлин у параректальну клітковину та суміжні органи, наявність збільшених лімфовузлів.

Таким чином, на доопераційному етапі найбільш інформативною для діагностики МПРПК є СКТ. Разом з тим цей метод дослідження не дозволяє візуалізувати проростання пухлини в окремі шари кишкової стінки, зокрема в м'язовий шар, що є визначним в диференціальній діагностиці локалізованого і МПРПК.

3.2. Частота виявляємості ультразвукових ознак місцевопоширеного раку прямої кишки в залежності від стадії захворювання

З метою визначення ультразвукових ознак МПРПК було проаналізовано дані, отримані в ході комплексного обстеження 40 хворих, що спостерігалися та проходили лікування у проктологічному та радіологічному відділеннях Полтавського обласного клінічного онкологічного диспансеру.

Результати ТРУЗД підтверджені гістологічним дослідженням післяопераційного матеріалу.

Для характеристики МПРПК оцінювали наступні ультразвукові ознаки:

- розташування пухлини відносно просвіту кишки;
- стан кишкової стінки;
- чіткість зовнішнього контуру кишки;
- диференціювання шарів кишкової стінки;
- стан параректальної клітковини;
- наявність чи відсутність проростання в суміжні органи;
- збільшення параректальних лімфовузлів.

Проаналізовано частоту виявлення ультразвукових ознак у хворих на МПРПК. Результати проведеного аналізу наведено у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

**Частота виявляємості ультразвукових ознак у хворих
з місцевопоширеним раком прямої кишки**

Ультразвукова ознака	Характер ознаки	Абс. (n=40)	%
Розташування	локально	11	27,5
	циркулярно	29	72,5
Зовнішній контур	чіткий	12	30,0
	нечіткий	28	70,0
	рівний	12	30,0
	нерівний	28	70,0
Диференціювання шарів стінки	є, часткове	3	7,5
	немає	37	92,5
Інфільтрація параректальної клітковини	є	28	70,0
	немає	12	30,0
Лімфовузли в параректальній клітковині	є	15	37,5
	немає	25	62,5
Проростання в суміжні органи	є	14	35,0
	немає	26	65,0
Проростання зовнішнього сфінктера	є	4	10,0
	немає	36	90,0
Проростання внутрішнього сфінктера	є	3	7,5
	немає	37	92,5

В результаті проведеного аналізу встановлено, що пухлинне ураження прямої кишки за даними ТРУЗД діагностували як потовщення кишкової стінки, що розташовувалося локально у 11 (27,5%) хворих, у 29 (72,5%) – виявляли циркулярне потовщення, що займало більше 2/3 окружності кишки, як демонструє таблиця 3.3.

Зовнішній контур пухлинного утворення локувався нечітким, нерівним у 28 (70,0%) хворих, через проростання пухлини в параректальну клітковину (рис.3.3).

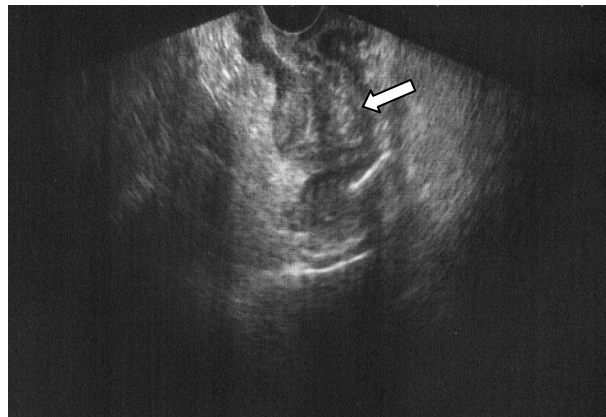


Рис. 3.3. Проростання в параректальну клітковину, чітка межа з периферичними тканинами не локується.

Внутрішній контур, що щільно прилягає до датчика, визначався чітким, рівним. Пухлина локувалась, як утворення неоднорідної ехогенності, де не виявлялись шари кишкової стінки. Перифокальне запалення візуалізувалось, як ділянки пониженої ехогенності. Слід відмітити, що у 3 (7,5%) пацієнтів візуалізувались шари кишкової стінки, але частково, зображено на рис. 3.4.

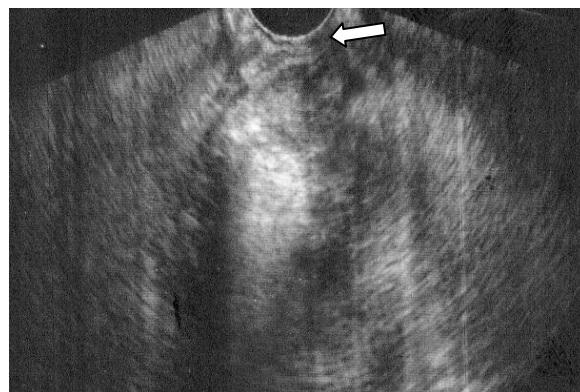


Рис. 3.4. Часткова диференціація шарів кишкової стінки.

Проростання пухлини в суміжні органи виявлено у 14 (35,0%) хворих, а ураження пухлинним процесом як зовнішнього, так і внутрішнього сфінктера визначалось у 7 (17,5%).

У 15 (37,5%) хворих у параректальній клітковині визначали збільшені лімфатичні вузли, як округлі гіпоехогенні утворення.

Для визначення особливостей ультразвукової картини РПК в залежності від поширеності uT₃ та uT₄, проаналізована частота виявлення кожної променевої ознаки в залежності від стадії (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Частота виявлення ультразвукових ознак
місцевопоширеного раку прямої кишки в залежності від стадії**

Променева ознака	Характер ознаки	uT ₃ n=26		uT ₄ n=14	
		абс.	%	абс.	%
Розташування	локально	11	42,3	-	-
	циркулярно	15	57,7	14	100
Зовнішній контур	чіткий	12	46,2	-	-
	нечіткий	14	53,8	14	100
	рівний	12	46,2	-	-
	нерівний	14	53,8	14	100
Диференціювання шарів стінки	є, часткове	3	11,5	-	-
	немає	23	88,5	14	100
Інфільтрація параректальної клітковини	є	14	53,8	14	100
	немає	12	46,2	-	-
Лімфовузли в параректальній клітковині	є	10	38,5	5	35,7
	немає	16	61,5	9	64,3
Проростання в суміжні структури	є	-	-	14	100
	немає	26	100	-	-
Ушкодження зовнішнього сфінктера	є	1	3,8	3	21,4
	немає	25	96,2	11	78,6
Ушкодження внутрішнього сфінктера	є	1	3,8	2	14,3
	немає	25	96,2	12	85,7

Встановлено, що при РПК поширеності uT_3 за даними ультразвукового дослідження із застосуванням ендоректального датчика в проекції стінки кишки локувалось пухлинне утворення неоднорідної ехогенності з відсутністю диференціації шарів стінки на всю глибину. І лише у 3 (11,5%) хворих виявлено часткову диференціацію шарів стінки, як ілюструє таблиця 3.4.

У 15 (57,7%) хворих в стінці кишки пухлина локалізувалась циркулярно, у 11 (42,3%) – локально (рис. 3.5).

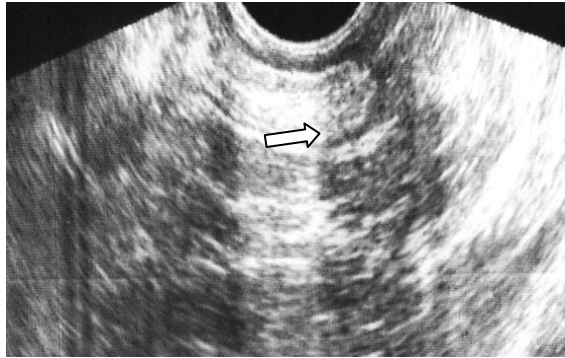


Рис. 3.5. Пухлинне утворення локально проростає передню стінку кишки без розповсюдження на суміжні органи.

Збільшення параректальних лімфатичних вузлів спостерігалось у 10 (38,5) пацієнтів. У 2 (7,6%) хворих спостерігалась інвазія пухлини у внутрішній і зовнішній сфінктери, без проростання в суміжні органи - в 100% випадків.

При поширеності пухлинного процесу uT_4 у всіх 14 (100%) хворих візуалізувались циркулярне потовщення стінки кишки з порушенням диференціації шарів її стінки та інфільтрацією параректальної клітковини. Як наслідок, зовнішні контури кишкової стінки у цих хворих не візуалізувались.

Патогномонічною ультразвуковою ознакою поширеності процесу uT_4 являється проростання пухлини у суміжні органи (піхву, матку, передміхурову залозу, сечовий міхур та ін.), що визначалось у всіх випадках як відсутність зображення параректальної клітковини між прямою кишкою і вказаними органами.

Разом з тим, у 5 (35,7%) пацієнтів діагностовано збільшені лімфатичні вузли в параректальній клітковині, ще у 5 (35,7%) пацієнтів виявлено проростання пухлиною внутрішнього і зовнішнього сфінктера.

Таким чином, при поширеності раку прямої кишки uT_3 за даними трансректального ультразвукового дослідження виявляли звуження просвіту кишки, частіше циркулярне (57,7%), за рахунок потовщення стінки кишки з порушенням диференціювання її шарів на всю глибину у 23 (88,5 %) випадках. При проростанні пухлини в параректальну клітковину, зовнішній контур її був нечіткий, нерівний у 14 (53,8%) випадках.

Отже, проростання пухлинним процесом м'язового шару стінки ми визначали як поширеність uT_3 . Адже інфільтрація саме цього шару дозволяє диференціювати стадію T_2 і T_3 . Слід відмітити, що диференціювання шарів стінки прямої кишки дозволяє візуалізувати лише трансректальна ультразвукова діагностика.

Вихід пухлинного процесу за межі кишкової стінки та проростання пухлини в суміжні органи діагностували як поширеність uT_4 . За даними трансректального ультразвукового дослідження поширеність раку прямої кишки uT_4 визначалась як виражене звуження просвіту кишки за рахунок новоутворення з нечітким, нерівним зовнішнім контуром, відсутністю диференціації шарів кишкової стінки та поширеністю в суміжні органи у всіх випадках.

3.3 Оцінка інформативності спіральної комп'ютерної томографії при місцевопоширеній формі раку прямої кишки

За результатами СКТ поширеність пухлинного процесу T_3 виявлена у 57 (67,1%) пацієнтів, а поширеність T_4 – у 28 (32,9%). У всіх хворих гістологічно верифікований місцевопоширений рак прямої кишки.

Результати даних СКТ, проведеної на доопераційному етапі для визначення місцевої поширеності пухлинного процесу, співставлені з операційними протоколами, клінічними даними і даними морфологічного дослідження видаленого матеріалу. Результати наведено у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Інформативність СКТ у визначенні стадії первинної пухлини

Результат	Поширеність T ₃ n=57		Поширеність T ₄ n=28	
	абс.	%	абс.	%
Істиннопозитивний	44	77,2	21	75,0
Істиннонегативний	4	7,0	3	10,8
Хибнопозитивний	2	3,5	2	7,1
Хибнонегативний	7	12,3	2	7,1
Всього	57	100	28	100

Згідно з проведеним аналізом, завищення стадії захворювання або хибнопозитивні висновки при стадії T₃ були зроблені у 2 (3,5%) хворих, а при стадії T₄ – у 2 (7,1%) хворих. Заниження стадії або хибнонегативні результати були отримані у 7 (12,3%) пацієнтів з поширеністю T₃ та у 2 (7,1%) пацієнтів з поширеністю T₄, як представлено в таблиці 3.6.

Так як, із 85 досліджуваних хворих тільки у 40 проведено ТРУЗД до та після НХПТ ми, з метою визначення рівнозначності досліджуваних груп, проаналізували інформативність спіральної комп'ютерної томографії у групах хворих, що представлено у таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

**Інформативність СКТ у визначенні стадії первинної пухлини
у досліджуваних групах хворих**

Результат	І група n=45				ІІ група n=40			
	T ₃ n=31		T ₄ n=14		T ₃ n=26		T ₄ n=14	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Істиннопозитивний	24	77,4	11	78,7	20	76,9	10	71,5
Істиннонегативний	2	6,5	1	7,1	2	7,7	2	14,3
Хибнопозитивний	1	3,2	1	7,1	1	3,8	1	7,1
Хибнонегативний	4	12,9	1	7,1	3	11,6	1	7,1
Всього	31	100	14	100	26	100	14	100

Як ілюструє таблиця 3.6, інформативність спіральної комп'ютерної томографії не залежала від груп порівняння.

Далі проводили аналіз та оцінку діагностичної значимості дослідження за параметрами інформативності: чутливість, специфічність, точність.

Результати аналізу діагностичної інформативності СКТ в оцінці поширеності пухлинного процесу у хворих на МПРПК в залежності від стадії захворювання наведено у таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

Параметри діагностичної інформативності СКТ в оцінці поширеності пухлинного процесу при РПК в залежності від стадії захворювання

Параметр	Поширеність T₃	Поширеність T₄
Чутливість	86,3%	91,3%
Специфічність	66,7%	60,0%
Точність	84,2%	85,8%
Прогностичність позитивного результату	95,6%	91,3%
Прогностичність негативного результату	36,4%	60,0%

При аналізі показників діагностичної інформативності СКТ виявлено, що чутливість СКТ дещо вища у хворих з поширеністю РПК T₄ і складає 91,3% проти 86,3% при поширеності T₃ (p>0,05). Точність методу складає 84,2% та 85,8% в залежності від поширеності процесу (p>0,05).

Однак, як демонструє таблиця 3.7, специфічність даного методу знаходиться на низькому рівні (66,7% при T₃ та 60,0% при T₄ відповідно), що обґрунтовує необхідність доповнення його методом ТРУЗД для більш точної діагностики та ефективності стадіювання МПРПК.

3.4 Оцінка інформативності трансректального ультразвукового дослідження при місцевопоширеній формі раку прямої кишки

У подальшому визначали та проводили аналіз інформативності ТРУЗД у виявленні поширеності РПК. Результати дослідження в залежності від стадії наведено у таблиці 3.8.

Інформативність ТРУЗД у визначенні стадії первинної пухлини

Результат	Поширеність T ₃ n=26		Поширеність T ₄ n=14	
	абс.	%	абс.	%
Істиннопозитивний	18	69,2	1	7,1
Істиннонегативний	6	23,2	10	71,5
Хибнопозитивний	1	3,8	1	7,1
Хибнонегативний	1	3,8	2	14,3
Всього	26	100	14	100

У хворих з поширеністю T₃ істиннопозитивні результати було виявлено у 18 (69,2%) хворих, істиннонегативні – у 6 (23,2%). Таким чином, у 92,4% хворих було правильно визначено місцеву поширеність пухлинного процесу, як видно з таблиці 3.8.

У хворих зі стадією T₄ вірно визначено поширеність було у 78,6% хворих, з них істиннопозитивні результати були у 1 (7,1%) хворих, а істиннонегативні – у 10 (71,5%).

Завищення стадії захворювання або хибнопозитивні висновки при стадії T₃ і T₄ були зроблені у 1 (3,8%) та 1 (7,1%) хворих відповідно. Заниження стадії або помилково негативні результати були отримані при стадії T₃ – у 1 (3,8%), при стадії T₄ – у 2 (14,3%).

Проаналізовано діагностичну інформативність ТРУЗД, згідно параметрів чутливості, специфічності та точності, в оцінці поширеності пухлинного процесу у хворих на МПРПК у залежності від стадії захворювання, що наведено у таблиці 3.9.

**Параметри діагностичної інформативності ТРУЗД в оцінці
поширеності пухлинного процесу РПК у залежності від стадії
захворювання**

Параметр	Поширеність T₃	Поширеність T₄
Чутливість	94,8%	83,3%
Специфічність	85,8%	50,0%
Точність	92,3%	78,6%
Прогностичність позитивного результату	94,7%	85,7%
Прогностичність негативного результату	50,0%	83,3%

Як демонструє таблиця 3.9, за даними ТРУЗД чутливість методу при стадії T₃ становила 94,8%, при T₄ – 83,3% відповідно ($p > 0,05$). Специфічність ТРУЗД при T₃ складала 85,8% проти 50,0% при T₄, що демонструє статистично значимі відмінності ($p < 0,05$). Нижчі показники діагностичної інформативності ТРУЗД при T₄ пов'язані з інвазією пухлинним процесом всіх шарів кишкової стінки і проростанням за її межі, а також, певною мірою, з технічними труднощами виконання дослідження у разі значного стенозування просвіту прямої кишки. Точність методу при T₃ також вища, ніж при T₄ – 92,3% та 78,6% відповідно.

Слід відмітити, що, за даними СКТ, цей показник при поширеності T₄ був значно вищим (91,3%). Таким чином, досить актуальним постає питання необхідності обстеження хворих на МПРПК з одночасним застосуванням методів СКТ та ТРУЗД.

Проведенно порівняльний аналіз діагностичної інформативності методів СКТ та ТРУЗД в залежності від стадії МПРПК (рис 3.5, 3.6).

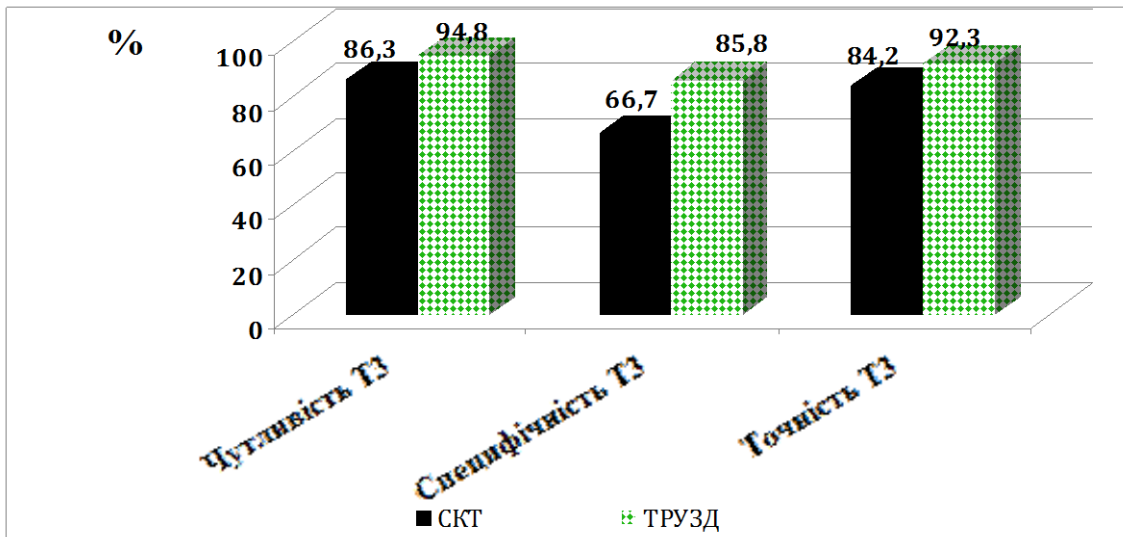


Рис.3.5. Діагностична інформативність СКТ та ТРУЗД при МПРПК T₃ стадії.

При проведенні порівняльного аналізу встановлено, що при МПРПК T₃ стадії чутливість СКТ та ТРУЗД становила 86,3% і 94,8% відповідно, специфічність – 66,7% і 85,8%, точність – 84,2% і 92,3% (рис 3.5). Таким чином, показники специфічності при МПРПК T₃ статистично значимо відрізнялися ($p < 0,05$). Разом з тим, додаткове застосування ТРУЗД при МПРПК T₃ стадії на статистично значимому рівні ($p = 0,0021$, критерій χ^2 Пірсона) підвищило діагностичну інформативність в 1,4 рази.

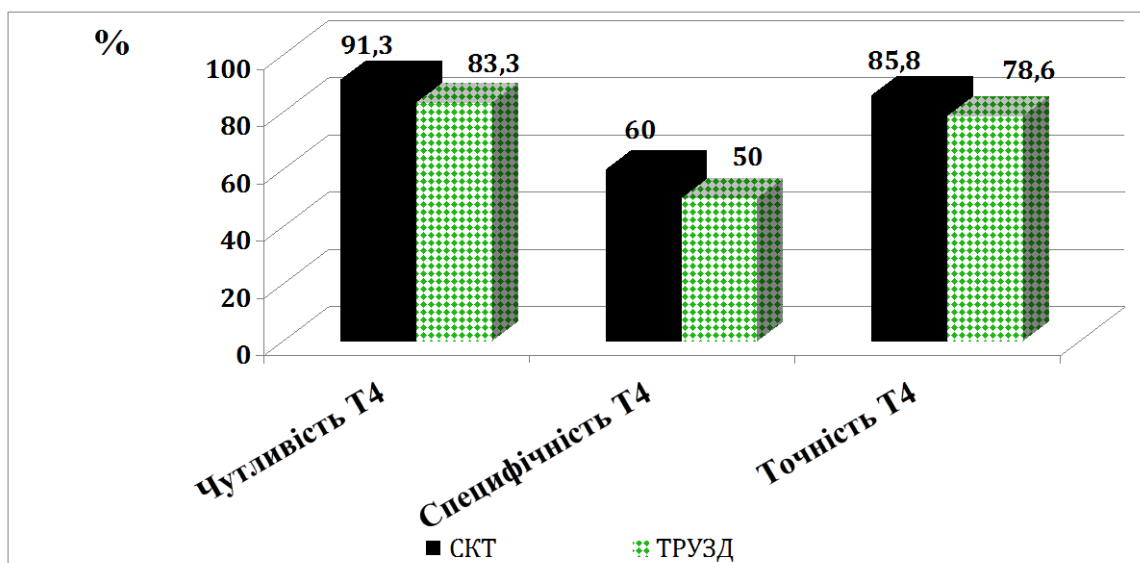


Рис.3.6. Діагностична інформативність СКТ та ТРУЗД при МПРПК T₄ стадії.

Як демонструє рис.3.6, при стадії МПРПК T₄ чутливість СКТ та ТРУЗД складала – 91,3% і 83,3%, специфічність – 60,0% і 50,0%, точність – 85,8% і 78,6%. Показники чутливості та специфічності при МПРПК T₄ статистично вірогідно відрізнялися ($p < 0,05$).

Таким чином, при вивченні та оцінці результатів діагностичної інформативності згідно показників точності, чутливості та специфічності при місцевопоширеному раку прямої кишки встановлено, що поєднане застосування методів ТРУЗД та СКТ у досліджуваних хворих дало більш об'єктивні результати, на відміну від окремого застосування даних методів обстеження. Тому постає очевидною потреба в комбінації методів ТРУЗД та СКТ для підвищення якості первинної діагностики МПРПК.

РОЗДІЛ 4
ПРОМЕНЕВИЙ МОНІТОРИНГ ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ
МІСЦЕВОШИРЕНОГО РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ

4.1 Спіральна комп'ютерна томографія в оцінці реакції пухлини на застосування хіміопроменевої терапії при МПРПК

Аналізуючи дані СКТ, проводили оцінку ступеня місцевої інвазії пухлини, при цьому вимірювали розміри пухлини, максимальну товщину кишки в зоні пухлини, протяжність ураження відносно довжини кишки, визначали ступінь стенозу кишки, екзофітний та позаорганный компонент пухлини, також оцінювали регіонарні лімфатичні вузли, зокрема їх локалізацію, кількість та розміри.

Визначення регресії пухлини після НХПТ проводили згідно критеріїв RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor), як повну регресію, часткову регресію, стабілізацію та прогресування процесу. Результати аналізу регресії пухлинного ураження після НХПТ, згідно критеріїв RECIST, представлено в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Результати оцінки регресії пухлини при МПРПК за даними СКТ

Критерій RECIST	Кількість хворих, n=45			
	Поширеність T ₃ n=31		Поширеність T ₄ n=14	
	абс.	%	абс.	%
Повна регресія	0	0	0	0
Часткова регресія	26	83,9	11	78,6
Стабілізація захворювання	5	16,1	3	21,4
Прогресування процесу	0	0	0	0
Всього	31	100	14	100

Як видно з таблиці 4.1, зникнення пухлин у досліджуваних хворих на МПРПК, що відповідає повній регресії за критеріями RECIST за даними СКТ в динаміці не спостерігалось. Не відмічалось серед обстежених хворих і прогресування процесу.

При поширеності T₃ у 26 (83,9%) хворих з МПРПК після НХПТ було визначено часткову регресію, з поширеністю T₄ – у 11 (78,6%) хворих. Стабілізацію процесу визначено у 5 (16,1%) пацієнтів з поширеністю T₃ та у 3 (21,4%) пацієнтів з поширеністю РПК T₄.

Таким чином, застосування критеріїв RECIST при СКТ є обґрунтованим та дозволяє досягти об'єктивності при оцінці результатів застосування хіміопроменевої терапії при раку прямої кишки. Разом з тим, проводилась оцінка регресії пухлини шляхом різниці її розмірів при первинному дослідженні та в динаміці з застосуванням розрахунку об'єму пухлини за еліпсоїдною формулою Ланге: $X \times Y \times Z \times 0,525$, де X – протяжність пухлини; Y – ширина пухлини; Z – глибина інвазії пухлини.

Для оцінки реакції пухлини на проведену неоад'ювантну ХПТ проводили розрахунок об'єму пухлини до та після лікування. При первинному визначенні об'єму пухлини прямої кишки він складав у середньому при поширеності T₃ $28,70 \pm 1,14 \text{ см}^3$, при поширеності T₄ – $43,02 \pm 2,11 \text{ см}^3$. Після проведеного лікування визначали зменшення середніх об'ємів пухлин в залежності від стадії, що демонструє таблиця 4.2.

Як показано в таблиці 4.2, у хворих на МПРПК відмічено залежність середніх об'ємів пухлин від стадії захворювання. Так, при поширеності пухлинного ураження T₃ вони складали $28,70 \pm 1,14 \text{ см}^3$, що у 1,5 раз менше, ніж при T₄ ($43,02 \pm 2,11 \text{ см}^3$).

Проведення НХПТ вірогідно призводило до зменшення середніх об'ємів пухлин у 1,6 раз, як при T₃ так і T₄ стадії захворювання: $17,41 \pm 0,86$ та $26,68 \pm 1,33 \text{ см}^3$ відповідно стадіям. Зменшення об'ємів пухлин склало в середньому при T₃ на $11,29 \pm 0,69 \text{ см}^3$ і при T₄ - на $16,34 \pm 1,47 \text{ см}^3$, що відповідало 39,3% та 38,0% відповідно стадіям. Порівняння значень середніх

об'ємів пухлинного ураження до і після лікування статистично значимо відрізняються.

Таблиця 4.2

**Динаміка середніх об'ємів пухлинного ураження після НХПТ
у хворих І групи в залежності від стадії, (см³)**

Показник	за даними СКТ			
	T ₃ n=31	T ₄ n=14	Разом n=45	p
До НХПТ	28,70 ±1,14	43,02±2,11	33,42±1,26	<0,001
Після НХПТ	17,41±0,86	26,68±1,33	20,46±0,86	<0,001
Регресія	11,29±0,69	16,34±1,47	12,96±0,72	<0,001

Примітка. p – показник надійності різниці даних пацієнтів з різним процесом після НХПТ.

Таким чином, визначення динаміки середніх об'ємів пухлин у хворих на МПРПК є більш точним показником регресії.

В результаті аналізу зміни середніх об'ємів пухлин у 37 хворих визначили відповідь пухлин на НХПТ як часткову регресію і у 8 хворих як стабілізацію процесу (табл. 4.3).

Як демонструє таблиця 4.3, у хворих на МПРПК, у яких визначено часткову регресію пухлини середні об'єми її до лікування склали 33,01±1,43 см³, після лікування - 18,71±0,85 см³. Таким чином, регресія пухлин - 43,3%.

У хворих зі стабілізацією пухлинного ураження дані показники відповідно: 35,34±2,55 см³ та 28,65±1,70 см³ відповідно до та після проведеного лікування. А регресія склала 18,9%, що вірогідно менше, ніж у хворих із частковою регресією і відповідає критеріям RECIST, де часткова регресія визначається як зменшення розмірів пухлин більше, ніж на 30%. Ці показники статистично значимо відрізняються.

**Динаміка середніх об'ємів пухлинного ураження після НХПТ у хворих
II групи в залежності від регресії пухлин, (M±m, см³)**

Показник	Часткова регресія, n=37	Стабілізація процесу, n=8	Разом n=45	p
До НХПТ	33,01±1,43	35,34±2,55	33,42±1,26	>0,05
Після НХПТ	18,71±0,85	28,65±1,70	20,46±0,86	>0,05
Регресія	14,30±0,74	6,69±1,16	12,96±0,72	<0,001

Примітка. p – показник надійності різниці за Манном-Уїтні даних пацієнтів з різним процесом після НХПТ.

Таким чином, застосування визначення у хворих на МПРПК динаміки середніх об'ємів пухлинного ураження, у відповідь на НХПТ, являється більш точним показником його регресії.

Разом з тим, на контрольних комп'ютерно-томографічних зображеннях з метою оцінки проведеного лікування проводили аналіз симптомів регресії пухлинного ураження. При цьому проводили оцінку тих же параметрів, що й при первинному дослідженні.

Так, після проведеного лікування зменшення пухлинного стенозу було діагностовано у 24 (53,3%) випадках; зменшення внутрішньокишкового компоненту пухлини – у 19 (42,2 %) хворих.

Поява чіткості зовнішнього контуру кишки в ділянці пухлини на СКТ було відмічено у 13 (32,5 %) випадках. У 11 (24,5 %) пацієнтів було виявлено променеві ознаки зменшення або зникнення позаорганного компоненту пухлини та зменшення тяжистості в навколишній клітковині.

Зникнення збільшених лімфатичних вузлів діагностовано у 9 (20,0%) хворих. І лише у 6 (13,4 %) пацієнтів визначали зменшення вузлових утворень по зовнішньому контуру кишки в ділянці пухлини.

Слід відмітити, що у всіх пацієнтів із зафіксованою при СКТ частковою регресією пухлини було діагностовано зникнення двох та більше променевих ознак у 7 (63,7 %) з 11 пацієнтів, як проілюстровано на рис. 4.1, 4.2.



Рис. 4.1. СКТ хворого Б. 63 роки, до НХПТ. Нижньоампулярний відділ прямої кишки, поширеність пухлинного процесу T₃.



Рис. 4.2. СКТ хворого Б. 63 роки, після НХПТ. Часткова регресія процесу.

Отже, оцінка регресії пухлини при місцевопоширеному раку прямої кишки за даними спіральної комп'ютерної томографії дозволяє об'єктивно оцінити реакцію пухлини на передопераційне хіміопроменеве лікування. Але даний метод не дає можливості вірогідно оцінити глибину інвазії пухлини в стінку прямої кишки, що утруднює остаточне визначення об'єму подальшого оперативного лікування. Разом з тим, при визначенні зміни об'єму пухлини

після лікування СКТ включає також і зменшення запального компоненту, який обов'язково присутній при поширеному процесі.

4.2 Оцінка реакції пухлини на застосування неoad'ювантної хіміопроменевої терапії за даними трансректального ультразвукового дослідження

У подальшому схема обстеження 40 пацієнтів була доповнена трансректальним ультразвуковим дослідженням (II група). Після застосування передопераційної хіміопроменевої терапії у пацієнтів досліджуваної групи визначали об'єм пухлин та ультразвукові ознаки регресії пухлинного ураження. Під час ультразвукового дослідження за налаштуваннями апарату визначали об'єм пухлин до та після лікування, що демонструє таблиця 4.4.

Таблиця 4.4

Парні порівняння динаміки середніх об'ємів пухлинного ураження після НХПТ у хворих II групи, ($M \pm m$, cm^3)

Показник	За даними СКТ				За даними ТРУЗД			
	T ₃ n=26	T ₄ n=14	Разом n=40	P	T ₃ n=26	T ₄ n=14	Разом n=40	P
До	30,03±	49,12±	35,94±	<0,001	28,45±	46,97±	34,28±	<0,001
НХПТ	1,57	3,04	1,80		1,65	3,03	1,79	
Після	16,89±	30,16±	21,34±	<0,001	15,26±	28,35±	19,69±	<0,001
НХПТ	1,26	1,81	1,25		1,28	1,78	1,25	
Регресія	13,14±	13,961±	14,60±	>0,05	13,19±	18,62±	14,59±	>0,05
	1,17	2,38	1,16		1,26	2,46	1,21	

Примітка: p – показник надійності різниці даних пацієнтів з різним процесом після НХПТ;

Як показано в таблиці 4.4, середні об'єми пухлин у хворих II групи за даними СКТ корелювали з аналогічними показниками у хворих I групи.

Так, при МПРПК T₃ до лікування вони склали 30,03±1,57 см³ проти 28,70±1,14 см³ відповідно в II та I групах. Після проведення НХПТ ці показники відповідали 16,89±1,26 см³ у хворих II групи проти 17,41±0,86 см³ у хворих I групи. Регрес пухлин у хворих II групи склав 43,8% проти 39,3% у I групі.

При МПРПК T₄ середні об'єми пухлин до лікування в II групі склали 49,12±3,04 см³ проти 43,02±2,11 см³ в I групі. Після проведеного лікування ці показники відповідали 30,16±1,81 см³ у хворих II групи проти 26,68±1,33 см³ у хворих I групи. А регрес пухлинного ураження склав 38,6% у II групі та 38,0% у I групі.

При застосуванні ТРУЗД у хворих з T₃ стадією визначено початковий об'єм пухлин, що відповідав 28,45±1,65 см³. Після проведення НХПТ фіксували його зниження до 15,26±1,28 см³, що відповідало регресії пухлин на 47,7%.

При T₄ початковий об'єм пухлин складав 46,97±3,03 см³. А після лікування відмічали його зниження до 28,35±1,78 см³, що відповідало регресії пухлин на 36,9%. Порівняння значень середніх об'ємів пухлинного ураження до і після лікування статистично значимо відрізняються.

Порівняння середніх розмірів пухлин за даними СКТ та ТРУЗД показало, що СКТ показує більший об'єм, ніж ТРУЗД. Значною мірою це пов'язане з тим, що СКТ не дозволяє візуалізувати проростання пухлинного ураження в стінці кишки і включає в вимірюваний об'єм наявність, до лікування, та зменшення, після його закінчення, запального компонента, що завжди присутній при поширеному пухлинному процесі.

В результаті аналізу динаміки середніх об'ємів пухлин у 36 хворих визначили відповідь пухлин на НХПТ як частковий регрес і у 4 хворих як стабілізацію процесу, що демонструє таблиця 4.5.

У хворих з частковою регресією середні об'єми пухлинного процесу, за даними СКТ, зменшились з 36,40±2,13 см³ до 19,90±1,30 см³ (табл. 4.5) і регрес пухлин склав 45,3%. При стабілізації процесу об'єми пухлинного

ураження зменшились з $34,28 \pm 2,19 \text{ см}^3$ до $27,98 \pm 2,10 \text{ см}^3$, що відповідало регресії пухлини на 18,3%.

Таблиця 4.5

**Парні порівняння зміни середніх об'ємів пухлинного ураження
після НХПТ у хворих II групи, ($M \pm m, \text{ см}^3$)**

Показник	За даними СКТ				За даними ТРУЗД			
	Частковий регрес n=33	Стабілізація процесу n=7	Разом n=40	p	Частковий регрес n=33	Стабілізація процесу n=7	Разом n=40	p
До НХПТ	$36,40 \pm 2,13$	$34,28 \pm 2,19$	$35,94 \pm 1,80$	>0,05	$34,56 \pm 2,12$	$32,87 \pm 2,46$	$34,28 \pm 1,79$	>0,05
Після НХПТ	$19,90 \pm 1,30$	$27,98 \pm 2,10$	$21,34 \pm 1,25$	<0,005	$18,18 \pm 1,28$	$26,56 \pm 2,12$	$19,69 \pm 1,25$	<0,005
Регресія	$16,50 \pm 1,10$	$6,30 \pm 0,42$	$14,60 \pm 1,16$	<0,001	$16,38 \pm 1,16$	$6,31 \pm 0,68$	$14,59 \pm 1,21$	<0,001

Примітка: p – показник надійності різниці даних пацієнтів з різним процесом після НХПТ;

За даними ТРУЗД, у хворих на МПРПК при частковій регресії початковий об'єм пухлинного ураження зменшився з $34,56 \pm 2,12 \text{ см}^3$ до $18,18 \pm 1,28 \text{ см}^3$, а регрес пухлин склав 47,4%. При стабілізації процесу об'єми пухлинного процесу, за даними ТРУЗД, зменшились з $32,87 \pm 2,46 \text{ см}^3$ до $26,56 \pm 2,12 \text{ см}^3$, що відповідало регресії пухлини на 19,2%.

Таким чином, визначення динаміки середніх об'ємів пухлин у хворих на МПРПК після проведеної НХПТ за даними ТРУЗД показує дещо менші початкові та кінцеві показники через можливість візуалізувати структуру тканин в зоні пухлинного ураження, зокрема перифокальне запалення до лікування та ділянки склерозу після його закінчення.

З метою оцінки проведеного лікування визначали ультразвукові ознаки реакції пухлинного ураження на проведену НХПТ.

При цьому оцінювали:

- зменшення розмірів пухлини;
- появу в межах ураження зон склерозування;
- наявність чи відсутність перифокального запалення;
- відновлення диференціювання шарів кишкової стінки;
- відновлення чіткості зовнішнього контуру;
- зменшення чи зникнення збільшених лімфатичних вузлів.

Після проведеного лікування зменшення розмірів пухлини та перифокального компоненту відмічалось у всіх обстежених хворих, що ілюструють рис. 4.3 та 4.4.

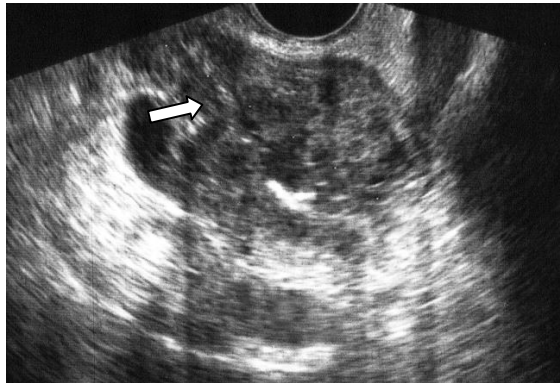


Рис. 4.3. ТРУЗД хворого У. 64 роки, до НХПТ. Структура пухлини неоднорідна з переважанням ділянок пониженої ехогенності.

До лікування на ТРУЗД-зображеннях перифокальне запалення локувалось як ділянки пониженої ехогенності (рис. 4.3).

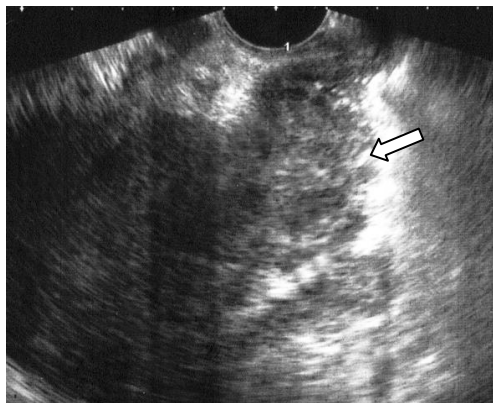


Рис. 4.4. ТРУЗД хворого У. 64 роки, після НХПТ. Неоднорідність структури пухлини із зонами підвищеної ехогенності.

Після проведеної НХПТ зменшення розмірів пухлини визначалось за рахунок появи в межах стінки кишки зон склерозування, що на ТРУЗД-зображеннях локувались як множинні ділянки підвищеної ехогенності неоднорідної структури (рис. 4.4).

Слід відмітити, що СКТ не дозволяє визначати ущільнення сполучнотканинних структур через обмежені можливості візуалізації глибини ураження кишкової стінки згідно її шарів.

Ультразвуковою ознакою проростання пухлини в параректальну клітковину була наявність нечіткого її зовнішнього контуру. Після НХПТ зменшення проростання пухлинного процесу у параректальну клітковину діагностовано в 15 (37,5%) хворих.

Крім цього, у 5 (12,5 %) хворих після проведеної хіміотерапії змінилися дані при контрольному ТРУЗД. В цих випадках відмічено відновлення диференціювання шарів кишкової стінки та появу чіткого зовнішнього контуру прямої кишки.

Отже, в результаті динамічного нагляду за даними ТРУЗД встановлено зменшення розмірів пухлини після проведеної НХПТ, що обумовлено декількома причинами:

1. Зменшення компоненту перифокального запалення, який завжди присутній при поширеному пухлинному процесі.
2. Зменшення параректального компоненту пухлини за рахунок цитостатичного ефекту від лікування.
3. Зменшення розмірів пухлини за рахунок заміщення пухлинної паренхіми сполучною тканиною.

Таким чином, поєднання методів СКТ та ТРУЗД дає змогу максимально точно визначити відповідь пухлини на лікувальні заходи, зокрема на НХПТ як демонструють рис 4.5, 4.6, 4.7 та 4.8.

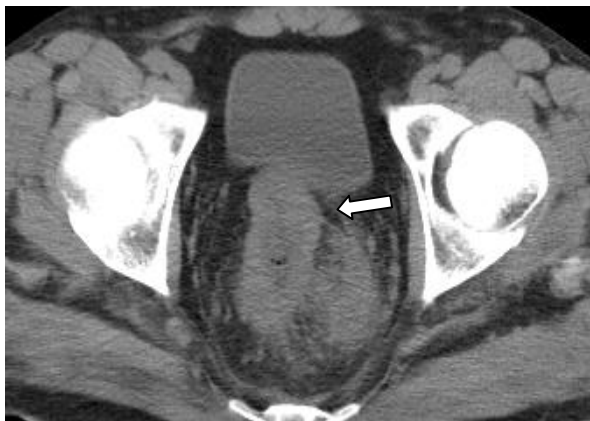


Рис. 4.5. СКТ хворого М., 62 роки, до НХПТ. Середньоампулярний відділ прямої кишки. Поширеність пухлинного процесу Т₄.

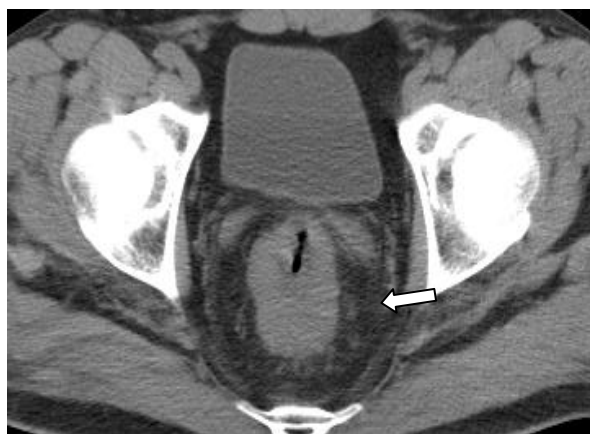


Рис. 4.6. СКТ хворого М., 62 роки, після НХПТ. Стабілізація процесу.

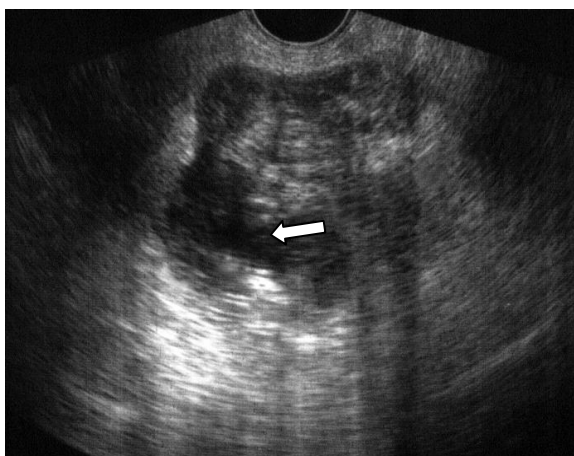


Рис. 4.7. ТРУЗД хворого М., 62 роки, до НХПТ. Зони пониженної ехогенності (перифокальне запалення).

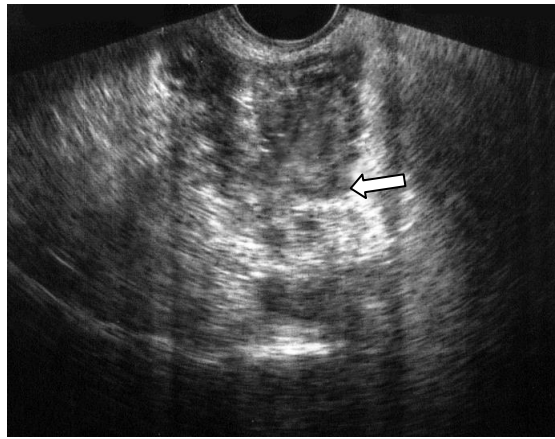


Рис. 4.8. ТРУЗД хворого М., 62 роки, після НХПТ. Ділянки підвищеної ехогенності (склероз).

Значною мірою тому, що, крім визначення об'єму пухлини на СКТ, з'являється можливість візуалізувати за даними ТРУЗД зміни пухлинного компоненту в стінці кишки: перифокального компоненту до початку лікування та появи ділянок склерозу після НХПТ.

Отже, запропонована методика поєднаного застосування спіральної комп'ютерної томографії та трансректального ультразвукового дослідження для оцінки ефективності НХПТ МПРПК дозволила об'єктивно визначити розповсюдженість пухлинного процесу як за розмірами, так і по глибині інвазії в стінці кишки, що сприяло підвищенню резектабельності та збільшенню відсотка сфінктерозберігаючих оперативних втручань.

Таким чином, поєднання методів СКТ та ТРУЗД дає змогу максимально точно визначити відповідь пухлини на проведене лікування, зокрема хіміопроменеве та визначити метод та об'єм оперативних втручань на доопераційному етапі.

Після обстеження та проведення НХПТ всі хворі були прооперовані, як видно з таблиці 4.6.

**Види проведених оперативних втручань у хворих
на МПРПК після НХПТ**

Оперативні втручання	Кількість хворих n=85	
	Абс.	%
Передня резекція	19	22,4
Черевно-анальна резекція	39	45,9
Проктектомія	12	14,1
Екстирпація прямої кишки	15	17,6
Всього	85	100

Визначальними показниками до проведення зазначених в таблиці 4.6 оперативних втручань після проведеної терапії слугували зменшення інфільтрації пухлиною параректальної клітковини та навколишніх структур, зменшення розмірів пухлини до 30,0%, поширеність процесу до м'язового шару та відсутність метастазів у параректальних лімфовузлах. При чому, проростання пухлинним процесом шарів стінки кишки, зокрема м'язового, визначали за даними трансректального ультразвукового дослідження.

Проведено аналіз оперативних втручань у групах хворих в залежності від попереднього обстеження, як наведено у таблиці 4.7.

В результаті проведеного аналізу встановлено, що у хворих на МПРПК першої групи в якості сфінктерозберігаючих операцій у 9 (20,0%) випадках виконано передню резекцію, у 19 (42,3%) – черевно-анальну резекцію. У хворих другої групи, що на доопераційному етапі обстежувались поєднаним застосуванням методів СКТ та ТРУЗД передню резекцію виконано у 10 (25,0%) випадках, черевно-анальну резекцію – у 20 (50,0%) (табл. 4.7).

Оперативні втручання у групах хворих на МПРПК після НХПТ

Оперативні втручання	I група n=45		II група n=40	
	абс.	%	абс.	%
Передня резекція	9	20,0	10	25,0
Черевно-анальна резекція	19	42,3	20	50,0
Проктектомія	6	13,3	6	15,0
Екстирпація прямої кишки	11	24,4	4	10,0
Всього	45	100	40	100

Разом з тим, у I групі проктектомію виконано 6 (13,3%) хворим, екстирпацію прямої кишки – 11 (24,4%) хворим, у другій групі – 6 (15,0%) та 4 (10,0%) відповідно.

Отже, відсоток сфінктерозберігаючих оперативних втручань у хворих другої групи склав 75,0% проти - 62,3% у першій групі.

Таким чином, поєднання методу спіральної комп'ютерної томографії та трансректального ультразвукового дослідження дозволяє адекватно діагностувати променеві ознаки регресії пухлинного процесу, визначити зміну його об'єму, чітко візуалізувати шари стінки прямої кишки та глибину інвазії пухлини. Тому сумісне застосування цих методів до та після НХПТ дає можливість вірогідно об'єктивізувати відповідь пухлини на лікування з метою визначення розширення операбельності МПРПК та можливості виконання сфінктерозберігаючих операцій.

4.3. Лікувальний патоморфоз МПРПК під дією хіміопроменевої терапії

Нами було відібрано для дослідження морфометричних змін

гістологічні препарати з видалених пухлин 85 пацієнтів, які отримали неoad'ювантну хіміопроменеву терапію.

Морфометричні зміни проліферативної активності пухлинних елементів представлені в таблиці 4.8.

Таблиця 4.8

Морфометричні зміни проліферації пухлин прямої кишки в залежності від проведеного лікування

Термін обстеження	Назва показників			
	Мітотичний індекс (%)	Патологічні мітози (%)	К-мітоз	Ядерно-цитоплазматичне відношення (ЯЦВ)
	Значення показників (M ± m) (n=85)			
До лікування	29,1±4,3	30,2±2,5	15,2±1,9	0,68±0,14
Після лікування	12,3±1,8*	39,3±1,4*	34,6±2,6*	0,58±0,07*

Примітка. * $p < 0,05$ – порівняння показників до та після лікування.

Розглядаючи мітотичний режим пухлин прямої кишки, ми звернули увагу на початковий усереднений показник мітотичного індексу до НХПТ складає $29,1 \pm 4,3$, як показано в таблиці 4.8. Після застосування терапевтичних заходів відбулись відчутні зміни в мітотичній активності досліджуваних пухлин.

Так мітотичний індекс зменшувався після всіх застосованих методів протипухлинного впливу до $12,3 \pm 1,8$ ($p < 0,05$), що майже у 2,5 рази менше за показник мітотичної активності до лікування.

Відсоток патологічних мітозів після НХПТ збільшився до $39,4 \pm 2,2$ ($p < 0,05$).

Відсоток К-мітозів збільшувався пропорційно до кількості патологічних мітозів взагалі і складав $34,6 \pm 2,6$ ($p < 0,05$).

Слід відмітити, що показник ЯЦВ реагував не так відчутно на протипухлинну терапію, хоча і відбувалось його зниження.

При розгляді морфометричних змін в інтенсивності клітинних інфільтратів визначалась наявність досить високої клітинної інфільтрації пухлин прямої кишки навіть до лікування ($124,2 \pm 2,1$), як демонструє таблиця 4.9.

Таблиця 4.9

Характеристика клітинних інфільтратів строми раку прямої кишки

Термін обстеження	Середня кількість клітин в полі зору	Кількість лімфоцитів у інфільтраті	
		абс.	відн. (%)
	Значення показників (M \pm m) (n=85)		
До лікування	124,2 \pm 2,1	92,3 \pm 3,4	74 \pm 2,1
Після лікування	138,2 \pm 3,2*	119,1 \pm 3,1*	86 \pm 2,6*

Примітка. * $p < 0,05$ – порівняння показників до та після лікування.

Разом з тим після проведення лікувальних заходів виявилось, що показники складу клітинної інфільтрації пухлинної строми вибрані нами для дослідження по-різному реагують на протипухлинний вплив складових ХПТ.

Як видно із таблиці 4.9, відмічається вірогідне збільшення клітинних інфільтратів – до $138,2 \pm 3,2$ ($p < 0,05$), зокрема кількості лімфоцитів в інфільтраті - до $119,1 \pm 3,1$ ($p < 0,05$).

Морфометричні параметри тканинної структури раку прямої кишки ілюструє таблиця 4.10. У досліджуваному матеріалі пухлин прямої кишки початковий об'єм паренхіми більш, ніж у 3 рази переважає об'єм строми, при помірній васкуляризації. Вивчаючи співвідношення паренхіми та строми після проведення протипухлинної терапії, ми визначили, що НХПТ зменшує об'єм паренхіми в 1,8 разів (з $69,7 \pm 2,1$ до $38,9 \pm 2,8$), $p < 0,05$, збільшуючи об'єм строми в 2,6 рази (з $19,3 \pm 1,4$ до $49,6 \pm 2,4$), $p < 0,05$. Об'єм

некротів після проведеного лікування вірогідно збільшувався практично в 2 рази (з $2,7 \pm 1,7$ до $4,6 \pm 1,8$), $p < 0,05$.

Таблиця 4.10

Морфометричні параметри тканинної структури раку прямої кишки

Термін обстеження	Назва показників			
	Об'єм паренхіми	Об'єм строми	Об'єм судин	Об'єм некротів
	Значення показників (M \pm m) (n=85)			
До лікування	$69,7 \pm 2,1$	$19,3 \pm 1,4$	$8,3 \pm 1,8$	$2,7 \pm 1,7$
Після лікування	$38,9 \pm 2,8^*$	$49,6 \pm 2,4^*$	$6,9 \pm 1,3^*$	$4,6 \pm 1,8^*$

Примітка. * $p < 0,05$ – порівняння показників до та після лікування.

Таким чином, проведене дослідження терапевтичного патоморфозу місцевопоширеного РПК підтверджує дані, отримані при ТРУЗД, про появу ділянок склерозу у зоні пухлинного ураження внаслідок комбінованого впливу опромінення та хіміопрепаратів.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

В останні десятиліття рак прямої кишки в структурі онкологічної захворюваності України стабільно посідає 5-те місце, займаючи при цьому 3-тє місце серед новоутворень органів травлення. За даними Українського національного канцер-реєстру, у 32,0% пацієнтів при первинному зверненні діагностують занедбані випадки захворювання. В результаті протягом року гине 31,0% хворих на РПК. Щодо Полтавської області, то у 29,7% хворих пухлинний процес діагностується на III-IV стадіях і 37,9 % хворих не проживають одного року з моменту встановлення діагнозу [72].

Висока летальність серед таких хворих протягом першого року після встановлення діагнозу є одним із найбільш об'єктивних параметрів, що відображають стан діагностики та лікування даної категорії хворих. Аналіз статистичних даних показав, що на сьогодні зберігається тенденція до недооцінки поширеності РПК, що визначає актуальність дослідження даної проблеми.

У кожного третього уперше зареєстрованого хворого на РПК пухлина має поширення на суміжні органи, навколишні тканини, регіонарне та віддалене метастазування, що значно погіршує прогноз та не дозволяє використовувати хірургічне втручання на першому етапі лікування.

Разом з тим відсутність бажаного поліпшення 5-річної виживаності спонукає онкологів та радіологів до пошуку нових методик та схем лікування для поліпшення результатів лікування РПК, зокрема, місцевопоширеного [4, 33, 81, 89, 117].

В останні роки значно збільшилась кількість досліджень, спрямованих на вдосконалення методик неoad'ювантного, зокрема хіміопроменевого лікування. Це дає можливість підвищити резектабельність пухлин за рахунок зменшення їх розмірів, відмежування від навколишніх тканин та органів і

збільшити кількість операцій із збереженням сфінктерного апарату прямої кишки [12, 89, 131, 164].

При цьому особливо актуальним питанням постає оцінка ступеню поширеності пухлинного процесу на доопераційному етапі та можливість об'єктивного визначення відповіді пухлини на проведене лікування, що є важливими аспектами в комплексному лікуванні пацієнтів з раком прямої кишки.

Згідно джерел літератури, не всі методи дослідження, які використовуються для первинної діагностики, можуть бути придатними для оцінки ефективності лікування. Ендоскопічне дослідження дозволяє діагностувати колоректальний рак навіть на початкових стадіях. Але використання даного методу з метою оцінки ефективності проведеного лікування не дозволяє складності візуалізації пухлин з інфільтративним типом росту та неможливість оцінки загальних розмірів пухлини.

Застосування досить-таки затратної та не повсюдно доступної магнітно-резонансної томографії в моніторингу пацієнтів після проведеного лікування практично не використовується [18, 114, 135].

Щодо ультразвукової діагностики, то традиційне трансабдомінальне дослідження товстої кишки вважалось неперспективним через наявність газу в просвіті прямої кишки, артефактів, викликаних великою глибиною розташування органу, накладенням акустичної тіні від лобкової кістки [27, 61, 104].

Останнім часом завдяки накопиченню досвіду фахівців постала можливість використання ультразвукового дослідження прямої кишки трансректальним доступом, що дозволяє візуалізувати шари кишкової стінки та поширеність пухлинного ураження в ній. Враховуючи те, що до 50,0% пухлин локалізуються в середньоампулярному відділі прямої кишки, а також доступність, неінвазивність та відсутність променевого навантаження, дану методику доцільно застосовувати і для дослідження пацієнтів в динаміці [62, 92, 94, 126].

Разом з тим у разі значного стенозу просвіту кишки та високолокалізованого РПК можливості трансректальної ультразвукової діагностики обмежені [63, 105, 134, 175].

У таких випадках доцільно застосовувати комп'ютерну томографію, яка до того ж дозволяє візуалізувати особливості пухлинного росту, його поширення та стан навколишніх органів. Але більшість авторів відмічає відсутність кореляції між стадією, оціненою за даними комп'ютерної томографії та морфологічного дослідження, пояснюючи це обмеженими можливостями даної методики [35, 110, 161].

Таким чином, питання вивчення ролі та значення методів променевої діагностики в проблемі передопераційного, зокрема хіміопроменевого лікування місцевопоширеного раку прямої кишки, у вітчизняній та зарубіжній літературі однозначно не визначені.

Тому метою даного дослідження є підвищення якості променевої діагностики місцевопоширеного раку прямої кишки шляхом поєданого застосування спіральної комп'ютерної томографії та трансректальної ультразвукової діагностики для оцінки первинного стану та ступеню регресії пухлини після курсу неоад'ювантної хіміопроменевої терапії.

Для вирішення поставленої мети та досягнення сформульованих конкретних завдань дослідження було піддано всебічному та комплексному обстеженню 85 хворих на місцевопоширений РПК, що знаходились на лікуванні в проктологічному відділенні та у відділенні променевої терапії Полтавського обласного клінічного онкологічного диспансеру.

Хворі включалися в дослідження після одержання згоди на проведення діагностичних і лікувальних маніпуляцій, передбачених протоколом. Для порівняльної оцінки ефективності нами розроблених діагностичних підходів порівняно клінічний перебіг місцевопоширеного РПК у досліджуваних групах хворих. До першої групи увійшли 45 хворих, яким при комплексному обстеженні виконували спіральну комп'ютерну томографію до початку лікування та після його закінчення. Схема обстеження 40 пацієнтів другої

групи була доповнена трансректальним ультразвуковим дослідженням, що також виконувалось до та після лікування.

Серед обстежуваних пацієнтів кількість чоловіків склала 57,1%, жінок – 42,9%. Аналіз звітів та джерел літератури свідчить, що не існує єдиної думки щодо переважного ураження РПК чоловіків чи жінок. Разом з тим, за даними нашого дослідження, кількість хворих чоловіків у 1,3 рази вища, ніж жінок [39, 70, 118, 162].

Слід зазначити, що у першій групі відсоток чоловіків склав 57,8%, жінок – 42,2%, у другій – 55,0% та 45,0% відповідно. Таким чином, досліджувані групи за гендерною ознакою співставні.

Вік обстежуваних пацієнтів складав від 34 до 85 років, середній вік складав $64,9 \pm 1,1$ років, медіана – 65,0. Більшу частину хворих було зареєстровано у вікових категоріях 60-69 років – (39,7%) та 70-79 років – (30,1%), що повністю корелює з даними більшості дослідників [8, 39, 52, 162, 172].

Щодо окремих локалізацій РПК, то серед них переважну більшість склали хворі з ураженнями середньоампулярного (52,9%) та нижньоампулярного (41,2%) відділів прямої кишки, що також відповідає даним джерел літератури [1, 8, 14, 169].

Всі досліджувані пацієнти на етапі обстеження мали верифікацію РПК гістологічно. В основному, це були аденокарциноми різного ступеню диференціювання. В обох групах переважали середньодиференційовані аденокарциноми: 62,2% та 62,5% випадків відповідно у першій та другій.

Щодо стадій пухлинного процесу, то згідно міжнародної класифікаційної системи хвороб 6-ого перегляду, це були $T_{3-4}N_0M_0$, $T_{3-4}N_1M_0$ та $T_{3-4}N_2M_0$ стадії. В результаті проведеного аналізу встановлено, що в обох групах переважала стадія ПА ($T_3N_0M_0$). В першій групі вона визначена у 17 (37,8%) хворих, в другій – у 16 (40,0%) відповідно.

Хворих досліджуваних груп всебічно обстежено клінічно, лабораторно та інструментально. Пацієнтів досліджували за допомогою методів

променевої діагностики під час виконання комплексу первинного клініко-лабораторного, інструментального та променевого обстеження. Традиційне рентгенологічне дослідження було проведено усім хворим. Іригоскопія з одномоментним подвійним контрастуванням виконували на апаратах РУМ–20М-СГ312-5ПФ (Росія) та цифровому рентген-діагностичному комплексі (РДК).

Спіральну комп'ютерну томографію проводили на апараті СТ/e Dual фірми GE (США), обладнаним трубкою GE INSEPT з високовольтним генератором "MICRIMATIC СТ у звичайному режимі за стандартними методиками. Обстеження проводилось всім пацієнтам до та після лікування.

Згідно дизайну дисертаційної роботи, трансректальне ультразвукове обстеження проводилося тільки 40 хворим основної групи на апараті Acuson фірми Siemens з трансректального доступу із застосуванням відповідного датчика з частотою 5,0 МГц після ретельної підготовки пацієнта. Згідно рекомендацій, ТРУЗД виконувались тільки після пальцевого обстеження прямої кишки та ректороманоскопії. Дослідження проводились в положенні пацієнта на правому боці з приведеними до живота ногами. Спочатку обстежували анальний канал, сфінктерний апарат, шари стінки прямої кишки, потім – суміжні органи.

Виконували співставлення даних щодо діагностованих різними методами променевої діагностики розмірів пухлини з відповідними підрахунками чутливості, специфічності, точності, переконливості та співставності щодо цього показника окремих методів променевої діагностики.

Слід зазначити, що при плануванні неоад'ювантного лікування місцевопоширеного раку прямої кишки надзвичайно важливою задачею постає оцінка ступеню поширеності пухлинного процесу на доопераційному етапі [43, 90, 160, 165].

З метою визначення можливостей променевих методів дослідження, зокрема спіральної комп'ютерної томографії в діагностиці та стадіюванні

місцевопоширеного РПК вивчено та проаналізовано дані комплексного дослідження 57 хворих на рак прямої кишки з поширеністю процесу T₃ та 26 хворих з поширеністю процесу T₄.

При проведенні фіброколоноскопії хворих на РПК з поширеністю процесу T₃ пухлина в просвіті прямої кишки візуалізувалася у всіх випадках, але при цьому у 28,1% осіб вдалося оцінити тільки дистальну частину процесу, що було пов'язане з вираженим стенозом просвіту кишки. Разом з тим при іригоскопії тільки у 3,5% хворих контраст далі стенозу не пройшов, що не дозволило візуалізувати всю протяжність ураження.

До того ж при фіброколоноскопії протяжність пухлини по довжині кишки визначили у 73,6% осіб, при іригоскопії цей критерій вдалося визначити у 96,5% хворих, проти 100% - при спіральній комп'ютерній томографії.

Таким чином, не всі методи дослідження дозволили оцінити протяжність ураження прямої кишки по довжині. Як правило, це було пов'язано зі значним ступенем стенозу просвіту кишки. І лише спіральна комп'ютерна томографія дозволила оцінити протяжність ураження стінки пухлинним процесом та ступінь стенозу практично у всіх пацієнтів.

До того ж за даними СКТ було вірно встановлено тип росту пухлини: у 19,4% - ендofітний, у 21,0% - екзофітний, в інших випадках – змішаний тип росту.

Далі оцінювали стан стінки кишки в зоні ураження та проростання параректальної клітковини пухлинним процесом, що має велике значення в плані вибору тактики подальшого лікування та вибору об'єму оперативного втручання. Візуалізувати вказані променеві ознаки дозволяє лише СКТ.

Так, потовщення стінки прямої кишки до 15-20мм визначалося у 54,4% хворих, більше 2см товщина стінки кишки була виявлена у 45,6%.

Стан параректальної клітковини оцінювали лише за даними спіральної комп'ютерної томографії, як симптом тяжистості по зовнішньому контуру кишки в зоні пухлинного ураження у всіх хворих. Дана променева ознака

являється патогномонічною у визначенні поширеності процесу T₃. На СКТ збільшені регіонарні лімфовузли виявлено у 42,1% випадках. Проростання в суміжні органи не визначали.

Таким чином, спіральна комп'ютерна томографія має переваги перед іншими методами обстеження хворих на рак прямої кишки з поширеністю процесу T₃ на доопераційному етапі, пов'язані з її можливістю визначати протяжність поширення пухлини по окружності та довжині кишки, проростання пухлини у параректальну клітковину, візуалізувати збільшені лімфатичні вузли.

Далі вивчали та проводили аналіз комплексного дослідження 26 хворих з поширеністю процесу T₄. Встановлено, що переважна кількість хворих на МПРПК (82,1%) за даними СКТ мали змішану та ендоефітну форму пухлини. При цьому як і при стадії T₃ протяжність ураження по довжині кишки не завжди вдавалося оцінити загальноприйнятими методиками, значною частиною через виражений стеноз просвіту кишки. При фіброколоноскопії відсоток позитивного результату склав 46,4%, при іригоскопії - 89,4%. За даними СКТ вдалося оцінити протяжність пухлинного ураження у 100% випадків, не залежно від вираженості стенозу просвіту кишки.

При визначенні симптому ураження пухлинним процесом стінки кишки по окружності при іригоскопії встановлено циркулярний ріст у 82,1% випадках. За даними ж СКТ виявлено циркулярний ріст у 75,0% хворих, а у 25,0% випадках це було асиметричне ураження по окружності стінки кишки.

Практично всі хворі мали стенозування просвіту, його ступінь і протяжність також оцінювалася вищеописаними методами. З тих же причин не вдалося візуалізувати проксимальний край пухлини у 53,6% хворих при фіброколоноскопії та у 10,7% – при іригоскопії.

При чому тим пацієнтам, у яких протяжність стенозу і пухлинного ураження загальноприйнятими методиками оцінити не вдалося, спіральна комп'ютерна томографія дозволила визначити дану ознаку.

Далі проводилася оцінка стінки кишки в зоні ураження, стан параректальної клітковини і суміжних органів, що дозволяла візуалізувати лише спіральна комп'ютерна томографія.

Так, потовщення стінки в зоні ураження до 15 – 20мм за даними СКТ виявлено у 35,8% хворих, потовщення більше 20мм констатовано у 64,2%.

У всіх пацієнтів було встановлено проростання пухлини в параректальну клітковину, що визначалось за наявністю тяжистості по зовнішньому контуру стінки кишки. До того ж, у 28,6% хворих діагностовано збільшені регіонарні лімфовузли більше 1,5см в діаметрі.

Патогномонічною променевою ознакою поширеності РПК T₄ являється проростання пухлинним процесом суміжних органів, що було виявлено у всіх хворих. Так, проростання пухлини в матку виявлено у 21,4% хворих, у сечовий міхур - у 35,8% хворих, у передміхурову залозу – у 32,1% і в кістки тазу — у 10,7% випадках.

Отже, при комплексному обстеженні пацієнтів тільки спіральна комп'ютерна томографія, не залежно від ступеню стенозування просвіту кишки, дозволила візуалізувати поширеність пухлини в параректальну клітковину та проростання в суміжні органи, що відповідає поширеності процесу T₄.

Слід відмітити, що залучення до патологічного процесу навколишніх органів і, як результат, формування пухлинного конгломерату, який включає в себе саму пухлину і сусідні органи, ускладнює проведення радикальних хірургічних втручань.

Таким чином, аналізуючи можливості комплексного променевого обстеження пацієнтів з МПРПК для діагностики та стадіювання процесу, встановлено, що візуалізувати пухлини локалізовані у всіх відділах прямої кишки, разом з можливістю проведення біопсій, дозволяє застосування ректороманоскопії. Разом з тим при значному стенозуванні просвіту прямої кишки проведення такого дослідження неможливе.

Застосування іригоскопії в обстеженні наших пацієнтів дозволило оцінити локалізацію, тип росту пухлини та протяжність ураження по довжині кишки. Але дана методика не дала можливості визначити розповсюдження процесу за межі стінки кишки та діагностувати метастази в регіонарні лімфатичні вузли.

За допомогою спіральної комп'ютерної томографії була правильно оцінена протяжність поширення пухлини по окружності та довжині кишки, проростання пухлин у параректальну клітковину та суміжні органи, наявність збільшених лімфовузлів.

Разом з тим цей метод дослідження не дозволяє візуалізувати проростання пухлини в окремі шари кишкової стінки, зокрема в м'язовий шар, що є визначним в диференціальній діагностиці локалізованого і місцевопоширеного раку прямої кишки. Це диктує необхідність доповнення метода спіральної комп'ютерної томографії трансректальним ультразвуковим дослідженням прямої кишки для стадіювання пухлинного процесу та контролю ефективності проведеного лікування.

З метою вивчення ролі трансректального ультразвукового дослідження в діагностиці та стадіюванні місцевопоширеного раку прямої кишки вивчали та аналізували дані 40 хворих, схему обстеження яких доповнювали проведенням трансректальної ультразвукової діагностики. Для характеристики місцевопоширеного раку прямої кишки оцінювали наступні ультразвукові ознаки:

- розташування пухлини відносно просвіту кишки;
- стан кишкової стінки;
- чіткість зовнішнього контуру кишки;
- диференціювання шарів кишкової стінки;
- стан параректальної клітковини;
- наявність чи відсутність проростання в суміжні органи;
- збільшення параректальних лімфовузлів.

Встановлено, що за даними ТРУЗД пухлинне ураження прямої кишки визначалось як потовщення кишкової стінки, що розташовувалося локально у 27,5% хворих, а у 72,5% - займало більше 2/3 окружності кишки.

Пухлина локувалась, як утворення неоднорідної ехогенності, де не візуалізувались шари кишкової стінки. Лише у 7,5% випадках визначено часткову диференціацію шарів стінки. Перифокальне запалення локувалось, як ділянки пониженої ехогенності.

Зовнішній контур пухлинного утворення локувався нечітким, нерівним у 70,0% хворих, через проростання пухлини в параректальну клітковину. Внутрішній контур, що щільно прилягає до датчика, визначався чітким, рівним.

Проростання пухлини в суміжні органи виявлено у 35,0% хворих, а ураження пухлинним процесом як зовнішнього, так і внутрішнього сфінктера визначалось у 17,5%. У 37,5% випадках у параректальній клітковині визначали збільшені (більше 0,3см) лімфатичні вузли, як округлі гіпоехогенні утворення.

Для визначення особливостей ультразвукової картини місцевопоширеного РПК була проаналізована частота виявлення кожної променевої ознаки в залежності від стадії захворювання по категорії Т. Щоб було видно, що променеві ознаки діагностовано за даними ультразвукового обстеження до символу Т додавали приставку u згідно ультразвукової класифікації, яку першим запропонував Н. Hildenbrandt із співавторми (1992) [134].

Встановлено, що у 26 хворих на РПК поширеності uT₃ за даними ультразвукового дослідження із застосуванням трансректального датчика в проекції стінки кишки локувалось пухлинне утворення неоднорідної ехогенності з відсутністю диференціації шарів стінки на всю глибину. Часткова диференціація шарів стінки визначалась тільки 11,5% випадках. У 42,3% осіб пухлина локалізувалась в стінці кишки локально. Збільшення параректальних лімфатичних вузлів виявлено у 38,5% пацієнтів. У 7,6%

хворих спостерігалася інвазія пухлини у внутрішній і зовнішній сфінктери, без проростання в суміжні органи - в 100% випадків.

При поширеності пухлинного процесу uT_4 у всіх 14 (100%) хворих візуалізувались циркулярне потовщення стінки кишки з порушенням диференціації шарів її стінки та інфільтрацією параректальної клітковини. Як наслідок, зовнішні контури кишкової стінки у цих хворих не візуалізувались.

Патогномонічною ультразвуковою ознакою поширеності процесу uT_4 являється проростання пухлини у суміжні органи (піхву, матку, передміхурову залозу, сечовий міхур та ін.), що визначалось у всіх випадках як відсутність зображення параректальної клітковини між прямою кишкою і вказаними органами.

Таким чином, при поширеності раку прямої кишки uT_3 за даними трансректального ультразвукового дослідження виявляли звуження просвіту кишки, частіше циркулярне (57,7%), за рахунок потовщення стінки кишки з порушенням диференціювання її шарів на всю глибину у 88,5 % випадків. При проростанні пухлини в параректальну клітковину зовнішній контур її був нечіткий, нерівний у 53,8% випадків. Проростання пухлинним процесом м'язового шару стінки ми визначали як поширеність uT_3 . Адже інфільтрація саме цього шару дозволяє диференціювати стадію T_2 і T_3 . Слід відмітити, що диференціювання шарів стінки прямої кишки дозволяє візуалізувати лише трансректальна ультразвукова діагностика.

Вихід пухлинного процесу за межі кишкової стінки та проростання пухлини в суміжні органи діагностували як поширеність uT_4 . За даними трансректального ультразвукового дослідження поширеність раку прямої кишки uT_4 визначалась як виражене звуження просвіту кишки за рахунок новоутворення з нечітким, нерівним зовнішнім контуром, відсутністю диференціації шарів кишкової стінки та поширеністю в суміжні органи у всіх випадках.

Разом з тим, оцінювали діагностичну значимість методів досліджень за параметрами інформативності: точність, чутливість, специфічність. При

аналізі показників діагностичної інформативності СКТ виявлено, що чутливість СКТ дещо вища у хворих з поширеністю РПК T₄ і складає 91,3% проти 86,3% при поширеності T₃ ($p>0,05$).

Однак, специфічність даного методу знаходиться на низькому рівні (66,7% при T₃ та 60,0% при T₄ відповідно), що обґрунтовує необхідність доповнення його методом ТРУЗД для більш точної діагностики та ефективності стадіювання МПРПК.

Точність методу складає 84,2% та 85,8% в залежності від поширеності процесу ($p>0,05$).

Чутливість ТРУЗД при стадії T₃ становила 94,8%, при T₄ – 83,3% відповідно ($p>0,05$). Специфічність ТРУЗД при T₃ складала 85,8% проти 50,0% при T₄, що демонструє статистично значимі відмінності ($p<0,05$). Нижчі показники діагностичної інформативності ТРУЗД при T₄ пов'язані з інвазією пухлинним процесом всіх шарів кишкової стінки і проростанням за її межі, а також, певною мірою, з технічними труднощами виконання дослідження у разі значного стенозування просвіту прямої кишки. Точність методу при T₃ також вища, ніж при T₄ – 92,3% та 78,6% відповідно.

Слід відмітити, що, за даними СКТ, цей показник при поширеності T₄ був значно вищим (91,3%). Таким чином, досить актуальним постає питання необхідності обстеження хворих на МПРПК з одночасним застосуванням методів СКТ та ТРУЗД.

При проведенні порівняльного аналізу діагностичної інформативності методів СКТ та ТРУЗД в залежності від стадії МПРПК встановлено, що при МПРПК T₃ стадії чутливість СКТ та ТРУЗД становила 86,3% і 94,8% відповідно, специфічність – 66,7% і 85,8%, точність – 84,2% і 92,3%.

Таким чином, показники специфічності при МПРПК T₃ статистично значимо відрізнялися ($p<0,05$). Разом з тим, додаткове застосування ТРУЗД при МПРПК T₃ стадії на статистично значимому рівні ($p=0,0021$, критерій χ^2 Пірсона) підвищило діагностичну інформативність в 1,4 рази.

При стадії МПРПК T₄ чутливість СКТ та ТРУЗД складала – 91,3% і 83,3%, специфічність – 60,0% і 50,0%, точність – 85,8% і 78,6%. Показники чутливості та специфічності при МПРПК T₄ статистично вірогідно відрізнялися (p<0,05).

Таким чином, при вивченні та оцінці результатів діагностичної інформативності згідно показників точності, чутливості та специфічності при місцевопоширеному раку прямої кишки встановлено, що поєднане застосування методів ТРУЗД та СКТ у досліджуваних хворих дало більш об'єктивні результати, на відміну від окремого застосування даних методів обстеження. Тому постає очевидною потреба в комбінації методів ТРУЗД та СКТ для підвищення якості первинної діагностики МПРПК.

Визначення регресії пухлини після НХПТ проводили згідно критеріїв RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor), як повну регресію, часткову регресію, стабілізацію та прогресування процесу. Зникнення пухлин у досліджуваних хворих на МПРПК, що відповідає повній регресії за критеріями RECIST за даними СКТ в динаміці не спостерігалось. Не відмічалось серед обстежених хворих і прогресування процесу. При поширеності T₃ у 26 (83,9%) хворих з МПРПК після НХПТ було визначено часткову регресію, при поширеності T₄ – у 11 (78,6%) хворих. Стабілізацію процесу визначено у 5 (16,1%) пацієнтів з поширеністю T₃ та у 3 (21,4%) пацієнтів з поширеністю РПК T₄.

Разом з тим проводилась оцінка регресії пухлини шляхом різниці її розмірів при первинному дослідженні та в динаміці з застосуванням розрахунку об'єму пухлини за еліпсоїдною формулою Ланге: $X \times Y \times Z \times 0,525$, де X – протяжність пухлини; Y – ширина пухлини; Z – глибина інвазії пухлини.

Для оцінки реакції пухлини на проведену неоад'ювантну ХПТ проводили розрахунок об'єму пухлини до та після лікування. При первинному визначенні об'єму пухлини прямої кишки він складав у середньому при поширеності T₃ $28,70 \pm 1,14 \text{ см}^3$, при поширеності T₄ –

43,02±2,11см³. Після проведеного лікування визначали зменшення середніх об'ємів пухлин в залежності від стадії.

Так, при поширеності пухлинного ураження T₃ вони склали 28,70 ±1,14 см³, що у 1,5 раз менше, ніж при T₄ (43,02±2,11 см³). Проведення НХПТ вірогідно призводило до зменшення середніх об'ємів пухлин у 1,6 раз, як при T₃ так і T₄ стадії захворювання: 17,41±0,86 та 26,68±1,33 см³ відповідно стадіям. Зменшення об'ємів пухлин склало в середньому при T₃ на 11,29±0,69 см³ і при T₄ - на 16,34±1,47 см³, що відповідало 39,3% та 38,0% відповідно стадіям. Порівняння значень середніх об'ємів пухлинного ураження до і після лікування статистично значимо відрізняються.

Таким чином, визначення динаміки середніх об'ємів пухлин у хворих на МПРПК являється більш точним показником регресії.

В результаті аналізу зміни середніх об'ємів пухлин у 37 хворих на МПРПК визначили відповідь пухлин на НХПТ як часткову регресію і у 8 хворих як стабілізацію процесу. При цьому у хворих з частковою регресією пухлини середні об'єми її до лікування склали 33,01±1,43 см³, після лікування - 18,71±0,85 см³. Таким чином, регресія пухлин - 43,3%. У хворих зі стабілізацією пухлинного ураження дані показники склада відповідно: 35,34±2,55 см³ та 28,65±1,70 см³ до та після проведеного лікування. А регресія склала 18,9%, що вірогідно менше, ніж у хворих із частковою регресією і відповідає критеріям RECIST, де часткова регресія визначається як зменшення розмірів пухлин більше, ніж на 30%. Ці показники статистично значимо відрізняються.

Таким чином, застосування визначення у хворих на МПРПК динаміки середніх об'ємів пухлинного ураження, у відповідь на НХПТ, являється більш точним показником його регресії.

Разом з тим на контрольних комп'ютерно-томографічних зображеннях з метою оцінки проведеного лікування проводили аналіз симптомів регресії пухлинного ураження. Так, після проведеного лікування зменшення пухлинного стенозу було діагностовано у 53,3% випадках; зменшення

внутрішньокишкового компоненту пухлини – у 42,2 % хворих. Чіткість зовнішнього контуру кишки в ділянці пухлини на СКТ визначали у 32,5 % випадках. У 11 (24,5 %) пацієнтів виявлено променеві ознаки зменшення або зникнення позаорганного компоненту пухлини та зменшення тяжистості в навколишній клітковині. Зникнення збільшених лімфатичних вузлів діагностовано у 20,0% хворих.

Отже, оцінка регресії пухлини при місцевопоширеному раку прямої кишки за даними спіральної комп'ютерної томографії дозволяє об'єктивно оцінити реакцію пухлини на передопераційне хіміопроменеве лікування. Але даний метод не дає можливості вірогідно оцінити глибину інвазії пухлини в стінку прямої кишки, що утруднює остаточне визначення об'єму подальшого оперативного лікування. Разом з тим, при визначенні зміни об'єму пухлини після лікування СКТ включає також і зменшення запального компоненту, який обов'язково присутній при поширеному процесі.

У подальшому схема обстеження 40 пацієнтів була доповнена трансректальним ультразвуковим дослідженням (II група). Після застосування передопераційної хіміопроменевої терапії у пацієнтів досліджуваної групи визначали об'єм пухлин та ультразвукові ознаки регресії пухлинного ураження. Під час ультразвукового дослідження за налаштуваннями апарату визначали об'єм пухлин до та після лікування. Середні об'єми пухлин у хворих II групи за даними СКТ корелювали з аналогічними показниками у хворих I групи. Так, при МПРПК T₃ до лікування вони склали 30,03±1,57 см³ проти 28,70±1,14 см³ відповідно в II та I групах. Після проведення НХПТ ці показники відповідали 16,89±1,26 см³ у хворих II групи проти 17,41±0,86 см³ у хворих I групи. Регрес пухлин у хворих II групи склав 43,8% проти 39,3% у I групі. При МПРПК T₄ середні об'єми пухлин до лікування в II групі склали 49,12±3,04 см³ проти 43,02±2,11 см³ в I групі. Після проведеного лікування ці показники відповідали 30,16±1,81 см³ у хворих II групи проти 26,68±1,33 см³ у хворих I

групи. А регрес пухлинного ураження склав 38,6% у II групі та 38,0% у I групі.

При застосуванні ТРУЗД у хворих з T₃ стадією визначено початковий об'єм пухлин, що відповідав $28,45 \pm 1,65$ см³. Після проведення НХПТ фіксували його зниження до $15,26 \pm 1,28$ см³, що відповідало регресії пухлин на 47,7%. При T₄ початковий об'єм пухлин складав $46,97 \pm 3,03$ см³. А після лікування відмічали його зниження до $28,35 \pm 1,78$ см³, що відповідало регресії пухлин на 36,9%. Порівняння значень середніх об'ємів пухлинного ураження до і після лікування статистично значимо відрізняються.

Порівняння середніх розмірів пухлин за даними СКТ та ТРУЗД показало, що СКТ показує більший об'єм, ніж ТРУЗД. Значною мірою це пов'язане з тим, що СКТ не дозволяє візуалізувати проростання пухлинного ураження у стінці кишки і включає в вимірюваний об'єм наявність до лікування та зменшення після його закінчення запального компоненту, що завжди присутній при поширеному пухлинному процесі.

В результаті аналізу динаміки середніх об'ємів пухлин у 36 хворих визначили відповідь пухлин на НХПТ як частковий регрес і у 4 хворих як стабілізацію процесу. У хворих з частковою регресією середні об'єми пухлинного процесу, за даними СКТ, зменшились з $36,40 \pm 2,13$ см³ до $19,90 \pm 1,30$ см³ і регрес пухлин склав 45,3%. При стабілізації процесу об'єми пухлинного ураження зменшились з $34,28 \pm 2,19$ см³ до $27,98 \pm 2,10$ см³, що відповідало регресії пухлини на 18,3%.

За даними ТРУЗД, у хворих на МПРПК при частковій регресії початковий об'єм пухлинного ураження зменшився з $34,56 \pm 2,12$ см³ до $18,18 \pm 1,28$ см³, а регрес пухлин склав 47,4%. При стабілізації процесу об'єми пухлинного процесу, за даними ТРУЗД, зменшились з $32,87 \pm 2,46$ см³ до $26,56 \pm 2,12$ см³, що відповідало регресії пухлини на 19,2%.

Таким чином, визначення динаміки середніх об'ємів пухлин у хворих на МПРПК після проведеної НХПТ, за даними ТРУЗД, показує дещо менші початкові та кінцеві показники через можливість візуалізувати структуру

тканин в зоні пухлинного ураження, зокрема перифокальне запалення до лікування та ділянки склерозу після його закінчення.

З метою оцінки проведеного лікування визначали ультразвукові ознаки реакції пухлинного ураження на проведену НХПТ. Після проведеного лікування зменшення розмірів пухлини та перифокального компоненту відмічалось у всіх обстежених хворих. Після проведеної НХПТ зменшення розмірів пухлини визначалось за рахунок появи в межах стінки кишки зон склерозування, що на ТРУЗД-зображеннях локувались як множинні ділянки підвищеної ехогенності неоднорідної структури.

Слід відмітити, що СКТ не дозволяє визначати ущільнення сполучнотканинних структур через обмежені можливості візуалізації глибини ураження кишкової стінки згідно її шарів. Ультразвуковою ознакою проростання пухлини в параректальну клітковину була наявність нечіткого її зовнішнього контуру. Після НХПТ зменшення проростання пухлинного процесу у параректальну клітковину діагностовано у 37,5% хворих.

Крім цього, у 12,5 % хворих після проведеної хіміотерапії змінилися дані при контрольному ТРУЗД. В цих випадках відмічено відновлення диференціювання шарів кишкової стінки та появу чіткого, рівного зовнішнього контуру прямої кишки.

Отже, в результаті динамічного нагляду за даними ТРУЗД встановлено зменшення розмірів пухлини після проведеної НХПТ, що обумовлено декількома причинами:

1. Зменшенням компоненту перифокального запалення, який завжди присутній при поширеному пухлинному процесі.
2. Зменшенням параректального компоненту пухлини за рахунок цитостатичного ефекту від лікування.
3. Зменшенням розмірів пухлини за рахунок заміщення пухлинної паренхіми сполучною тканиною.

Поєднання методів СКТ та ТРУЗД дає змогу максимально точно визначити відповідь пухлини на лікувальні заходи, зокрема на НХПТ.

Значною мірою тому, що, крім визначення об'єму пухлини на СКТ, з'являється можливість візуалізувати за даними ТРУЗД зміни пухлинного компоненту в стінці кишки: перифокального компоненту до початку лікування та появи ділянок склерозу після НХПТ.

Отже, запропонована методика поєднаного застосування спіральної комп'ютерної томографії та трансректального ультразвукового дослідження для оцінки ефективності НХПТ МПРПК дозволила об'єктивно визначити розповсюдженість пухлинного процесу як за розмірами, так і по глибині інвазії в стінці кишки, що сприяло підвищенню резектабельності та збільшенню відсотка сфінктерозберігаючих оперативних втручань.

Таким чином, поєднання методів СКТ та ТРУЗД дає змогу максимально точно визначити відповідь пухлини на проведені лікування, зокрема хіміопроменеве та визначити метод та об'єм оперативних втручань на доопераційному етапі.

Після обстеження та проведення НХПТ всі хворі були прооперовані. Визначальними показниками до виконання оперативних втручань після проведеної передопераційної терапії слугували зменшення інфільтрації пухлиною параректальної клітковини та навколишніх структур, зменшення розмірів пухлини до 30,0%, поширеність процесу до м'язового шару та відсутність метастазів у параректальних лімфовузлах. При чому проростання пухлинним процесом шарів стінки кишки, зокрема м'язового, визначали за даними трансректального ультразвукового дослідження.

Проведено аналіз оперативних втручань у групах хворих в залежності від попереднього обстеження. Встановлено, що у хворих на МПРПК першої групи виконано у 62,3% випадках сфінктерозберігаючі операції: передня резекція у 20,0%, черевно-анальна резекція – у 42,3% випадках. У хворих другої групи, що на доопераційному етапі обстежувались поєднаним застосуванням методів СКТ та ТРУЗД, передню резекцію виконано у 25,0% випадках, черевно-анальну резекцію – у 50,0%. Отже, частота

сфінктерозберігаючих операцій у хворих II групи склала 75% проти - 62,3% у першій групі.

Таким чином, поєднання методу спіральної комп'ютерної томографії та трансректального ультразвукового дослідження дозволяє адекватно діагностувати променеві ознаки регресії пухлинного процесу, визначити зміну його об'єму, чітко візуалізувати шари стінки прямої кишки та глибину інвазії пухлини. Тому сумісне застосування цих методів до та після НХПТ дає можливість вірогідно об'єктивізувати відповідь пухлини на лікування з метою визначення розширення операбельності МППК та можливості виконання сфінктерозберігаючих операцій.

Для дослідження морфометричних змін нами було відібрано гістологічні препарати з видалених пухлин 85 пацієнтів, які отримали неoad'ювантну хіміопроменеву терапію.

Після застосування терапевтичних заходів мітотичний індекс зменшувався після протипухлинного впливу НХПТ з $29,1 \pm 4,3$ до $12,3 \pm 1,8$ ($p < 0,05$), що майже у 2,5 рази менше за показник мітотичної активності до лікування. Відсоток патологічних мітозів після НХПТ збільшився з $30,2 \pm 2,5$ до $39,4 \pm 2,2$ ($p < 0,05$). Відсоток К-мітозів збільшувався пропорційно до кількості патологічних мітозів взагалі і складав $34,6 \pm 2,6$ ($p < 0,05$). Слід відмітити, що показник ЯЦВ реагував не так відчутно на протипухлинну терапію, хоча і відбувалось його зниження. При розгляді морфометричних змін в інтенсивності клітинних інфільтратів визначалась наявність досить високої клітинної інфільтрації пухлин прямої кишки навіть до лікування ($124,2 \pm 2,1$).

У досліджуваному матеріалі пухлин прямої кишки початковий (до протипухлинного впливу) об'єм паренхіми більш, ніж у 3 рази переважає об'єм стромы при помірній васкуляризації. Вивчаючи співвідношення паренхіми та стромы після проведення протипухлинної терапії, ми визначили, що НХПТ зменшує об'єм паренхіми в 1,8 разів (з $69,7 \pm 2,1$ до $38,9 \pm 2,8$), $p < 0,05$, збільшуючи об'єм стромы в 2,6 рази (з $19,3 \pm 1,4$ до

49,6±2,4), $p < 0,05$. Об'єм некрозів після проведеного лікування вірогідно збільшувався практично в 2 рази (з 2,7±1,7 до 4,6±1,8), $p < 0,05$.

Отже, проведене дослідження терапевтичного патоморфозу місцевопоширеного РПК підтверджує дані, отримані при ТРУЗД, про появу ділянок склерозу у зоні пухлинного ураження внаслідок комбінованого впливу опромінення та хіміопрепаратів.

Таким чином, запропонована методика поєднаного застосування спіральної комп'ютерної томографії та трансректального ультразвукового дослідження для оцінки ефективності НХПТ МПРПК дозволила об'єктивно визначити розповсюдженість пухлинного процесу як за розмірами, так і по глибині інвазії в стінці кишки, що сприяло підвищенню резектабельності та збільшенню відсотка сфінктерозберігаючих оперативних втручань

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі подано нове наукове вирішення актуального завдання сучасної радіології – підвищення якості променевої діагностики місцевопоширеного раку прямої кишки шляхом поєданого застосування спіральної комп'ютерної томографії та трансректальної ультразвукової діагностики для оцінки первинної поширеності пухлини та ступеня її регресії після курсу неoad'ювантної хіміопроменевої терапії для визначення операбельності процесу та можливості виконання органозберігаючих оперативних втручань у хворих на місцевопоширений рак прямої кишки.

1. Спіральна комп'ютерна томографія на доопераційному етапі дозволяє визначити локалізацію та поширеність раку прямої кишки по окружності та довжині кишки, проростання пухлин у параректальну клітковину та суміжні органи, наявність збільшених лімфовузлів. Визначено, що точність, чутливість та специфічність СКТ при РПК T₃ складає 84,2%, 86,3% та 66,7% відповідно, при T₄ – 85,8%, 91,3% та 60,0% відповідно.

2. Встановлено, що застосування методу трансректальної ультразвукової діагностики для раку прямої кишки з поширеністю T₃ є інформативним: точність, чутливість та специфічність відповідає 92,3%, 94,8% та 85,8%. При T₄ ці показники склали 78,6%, 83,3%, та 50,0%, що пов'язано з інвазією пухлинним процесом всіх шарів кишкової стінки і значним проростанням за її межі, а також зі стенозуванням просвіту прямої кишки.

3. Доведено, що динаміка об'ємів пухлинного ураження після неoad'ювантної хіміопроменевої терапії за даними трансректальної ультразвукової діагностики у порівнянні зі спіральною комп'ютерною томографією є більш точним показником регресії: при T₃ – на 47,7%, при T₄ – на 36,9% від початкового об'єму пухлини. Незалежно від стадії раку прямої

кишки при частковій регресії пухлини об'єм зменшився на 45,3%, при стабілізації процесу – на 18,3%.

4. Поєднане застосування спіральної комп'ютерної томографії та трансректального ультразвукового дослідження при місцевопоширеному раку прямої кишки після неoad'ювантної хіміопроменевої терапії дозволило об'єктивізувати відповідь пухлини на лікування як за розмірам, так і за глибиною інвазії у стінці кишки, що сприяло підвищенню резектабельності та збільшенню відсотка сфінктерозберігаючих оперативних втручань на 12,7%.

5. Застосування неoad'ювантної хіміопроменевої терапії дозволяє зменшити об'єм паренхіми в 1,8 разів, збільшити об'єм строми у 2,6 разів і об'єм некрозів – у 2,0 рази, що підтверджує дані, отримані при трансректальному ультразвуковому дослідженні про появу ділянок склерозу в зоні пухлинного ураження внаслідок комбінованої дії хіміопроменевої терапії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

На основі результатів проведеного дослідження розроблено наступні практичні рекомендації:

1. Для визначення поширеності раку прямої кишки на доопераційному етапі доцільно застосовувати поєднане обстеження хворих методами спіральної комп'ютерної томографії та трансректальної ультразвукової діагностики.

2. Для оцінки ефективності неоад'ювантної хіміопроменевої терапії способом визначення кількісних змін об'єму пухлини та можливістю диференціації шарів кишкової стінки доцільно поєднане застосування спіральної комп'ютерної томографії та трансректальної ультразвукової діагностики (патент).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Агавелян М.А. Результаты хирургического лечения при раке дистального отдела прямой кишки / М. А. Агавелян // Врач. – 2014. – № 7. – С. 52–54.
2. Абдуллаев Р. Я. Особенности ультразвуковой диагностики рака желудка и ободочной кишки / Р. Я. Абдуллаев, И. В. Крыжановская, О.Б.Дынник // Променева діагностика, променева терапія. – 2014. – № 4. – С. 27-33.
3. Балясникова С. С. Современная тактика лучевой диагностики в оценке местной распространенности рака прямой кишки и его рецидивов : автореф. дис. на соискание учен. степ. канд. мед. наук : спец. 14.01.12 «Онкология», 14.01.13 «Лучевая диагностика и лучевая терапия» / С. С. Балясникова. – М., 2014. – 26 с.
4. Барсуков Ю. А. Полирадиомодификация в комбинированном лечении рака прямой кишки: обоснование и результаты лечения / Ю. А. Барсуков, С. И. Ткачев // Вопросы онкологии. – 2010. – Т. 56, № 1. – С. 66–69.
5. Барсуков Ю. А. Современные возможности лечения колоректального рака / Ю. А. Барсуков, В. И. Кныш // Современная онкология. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 7–16.
6. Батюк С. І. Вдосконалений метод трансректального ультразвукового дослідження раку прямої кишки / С. І. Батюк, Л. М. Бриндіков, М. М. Табола // Новоутворення. – 2009. – № 3/4. – С. 221–222.
7. Батюк С. І. Діагностичні можливості ультразвукового дослідження при метастазах раку прямої кишки в регіонарні лімфатичні вузли / С. І. Батюк, О. В. Венгер, Л. М. Бриндіков // Вісник наукових досліджень : Наук.- практ. журн. – 2007. – № 3. – С. 89–90.

8. Беляева А. В. Современные представления о прогностических факторах колоректального рака / А. В. Беляева, А. Б. Моисеенко, А. В. Гуляев // Вопросы онкологии. – 2011. – Т. 57, № 3. – С. 279–285.
9. Бердов Б. А. Химиолучевая терапия местно-распространенного рака прямой кишки / Б. А. Бердов, Д. В. Ерыгин // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2013. – № 2. – С. 60–65.
10. Бондарь Г. В. Непосредственные результаты комплексного лечения резектабельного рака прямой кишки дистальной локализации / Г. В. Бондарь // Клінічна хірургія. – 2013. – № 2. – С. 5–8.
11. Бондар Г. В. Лікування хворих на місцево-поширений нерезектабельний рак прямої кишки з використанням регіонарної внутріартеріальної хемотерапії / Г. В. Бондар // Укр. радіол. журнал. – 2013. – Т. 21, № 2. – С. 165–166.
12. Бондарь Г. В. Неоадьювантная химиотерапия и лучевая терапия резектабельного рака прямой кишки дистальной локализации / Г. В. Бондарь // Клінічна хірургія. – 2013. – № 1. – С. 44–47.
13. Бондарь Г. В. Перспективы развития хирургии рака прямой кишки / Г. В. Бондарь // Клінічна хірургія. – 2013. – № 10. – С. 5–9.
14. Бондарь Г. В. Сохранение продольной мышцы прямой кишки при брюшнонаданальной резекции / Г. В. Бондарь, В. Х. Башеев, О. В. Совпель // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2013. – Т.14, № 1. – С. 13–20.
15. Боровиков В. П. Искусство анализа данных на компьютере (для профессионалов) / В. П. Боровиков. – 3-е изд. – СПб. : Питер, 2003. – 688 с.
16. Ванцинова Е. В. Место предоперационной лучевой терапии в лечении низкого рака прямой кишки / Е. В. Ванцинова, А. И. Абелевич // Сборник научных трудов «Избранные страницы истории и актуальные вопросы современной хирургии», посвященный 80-летию кафедры общей хирургии им. А. И. Кожевникова Нижегородской государственной

медицинской академии / под общей ред. В. А. Овчинникова. – Н. Новгород : Ремедиум Приволжье, 2013. – С. 78–82.

17. Винник Ю. А. Возможности компьютерной томографии и ультразвуковой диагностики в дооперационной оценке внутривенной инвазии при раке желудка / Ю. А. Винник, Р. Я. Абдуллаев, И. В. Крыжановская // Международный медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С 89–92.

18. Винник Ю. А. Комбинированное лечение больных колоректальным раком с метастазами в печень / Ю. А. Винник, Т. Н. Поповская // Онкология. – 2011. – № 2. – С. 43 – 47.

19. Воробьев Г. И. Предоперационная химиолучевая терапия как фактор, способствующий выполнению сфинктерсохраняющих операций при нижнеампулярном раке прямой кишки / Г. И. Воробьев, Ю. А. Шедыгин // Российский онкологический журнал. – 2009. – № 6. – С. 9–16.

20. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – Пер. с англ. – М. : Практика, 1998. – 459 с.

21. 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.

22. Гублер Е. В. Вычислительные методы распознавания патологических процессов / Е. В. Гублер. – Л. : Медицина, 1970. – 319 с.

23. Демченко В. М. Використання магнітнорезонансної томографії для стадіювання та оцінки ефективності передопераційного курсу хемопроменевої терапії місцево-поширеного раку прямої кишки / В. М. Демченко // Укр. радіол. журнал. – 2013. – Т. 21, № 2. – С. 171–173.

24. Дикан І. М. Стандарти променевої діагностики колоректального раку / І. М. Дикан, Г. В. Лаврик, О. О. Колесник // Онкология. – 2008. – Т.10, № 1. – С.130–132.

25. Досвід хіміорадіомодифікації та імунокорекції під час передопераційної променевої терапії у хворих на рак середньо- та нижньоампулярного відділів прямої кишки / М. А. Добровольський, Н. В. Тюєва, Л. П. Іванова [та ін.] // Променева діагностика, променева терапія. – 2008. – № 2. – С. 25–27.

26. Ефетов В. М. Рецидивы рака прямой кишки / В. М. Ефетов, С. В. Ефетов, О. Н. Черипко // Онкология. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 176–180.

27. Ефремова И. Ю. Ультразвуковая диагностика в оценке местной распространенности опухолевого процесса при раке прямой кишки / И. Ю. Ефремова // Онкология. Журнал имени П. А. Герцена. – 2012. – № 1. – С. 39–43.

28. Ефремова И. Ю. Усиление туморального кровотока при раке прямой кишки - как признак распространения опухолевого роста за пределы органа / И. Ю. Ефремова // Морфологические ведомости. – 2013. – № 3. – С. 36–42.

29. Ефремова И. Ю. Эффективность предоперационного ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии в диагностике рака прямой кишки / И. Ю. Ефремова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2013. – № 3. – С. 11–22.

30. Застосування ПЕТ/КТ для стадіювання, контролю ефективності лікування, діагностики рецидивів у хворих на колоректальний рак : матеріали V з'їзду Українського товариства фахівців з ядерної медицини / А. В. Ашихмін [та ін.] // Український радіологічний журнал. – 2014. – Т. 22, № 3. – С. 57–59.

31. Золотухін С. Е. Розповсюджений рак прямої кишки. Шляхи підвищення ефективності лікування : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.00.14 "Онкологія" / С. Е. Золотухін. – Донецьк, 2005. – 31 с.

32. Іванкова В. С. Види та особливості резистентності пухлин / В. С. Іванкова, Е. А. Дьоміна, Т. М. Козаренко // Лікарська справа. – 2006. – № 4. – С. 3–9.
33. Іванкова В. С. Променева терапія в лікуванні хворих на колоректальний рак / В. С. Іванкова // Онкологія. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 141–144.
34. Івчук В. П. Лікування на лінійному прискорювачі раку прямої кишки II-III стадій / В. П. Івчук // Український радіологічний журнал. – 2014. – Т. 22, № 2. – С. 93–95.
35. Илясова Е. Б. Диагностические возможности лучевых методов в оценке параметров рака прямой кишки / Е. Б. Илясова // Невский радиологический форум 2009, 6-9 апреля 2009 г. : сборник научных работ / Санкт-Петербургское радиологическое о-во ; [под ред. В. И. Амосова]. – Санкт-Петербург : Изд-во СПб ГМУ, 2009. – С. 230–299.
36. Калінін Є. В. Обґрунтування вибору тактики лікування хворих з ранніми формами раку прямої кишки : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.00.14 "Онкологія" / Є. В. Калінін. – К., 2007. – 19 с.
37. Кит О. И. Пути улучшения результатов применения аппаратного анастомоза в хирургии рака прямой кишки / О. И. Кит, Ю. А. Геворкян, Н. В. Солдаткина // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. – 2013. – № 12. – С. 37–42.
38. Клінічні протоколи спеціалізованої допомоги хворим на злоякісні новоутворення. Рекомендації щодо стандартизації медичної допомоги хворим на злоякісні новоутворення. – Київ, 2006. – Вип. 1. – 120 с.
39. Ковалев Е. А. Скрининг колоректального рака / Е. А. Ковалев // Онкологія. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 145–148.
40. Ковальов О. О. Локорегіонарна електрогіпертермія у комплексному лікуванні первинно операбельного раку прямої кишки /

О. О. Ковальов, М. П. Мельничук // Променева діагностика, променева терапія. – 2008. – № 2. – С. 45–47.

41. Колесник А. П. Клинико-морфологические критерии прогрессирования рака прямой кишки : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.14 "Онкология" / А. П. Колесник. – Донецк, 2007. – 19 с.

42. Колесник Е.А. Результаты использования целенаправленной терапии молекулярного действия при метастатическом колоректальном раке / Е. А. Колесник, Р. Р. Хворостовский, К. П. Гордиенко // Онкология. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 151-154.

43. Комплексная лучевая диагностика новообразований ободочной и прямой кишки и их осложнений / Б. А. Минько, В. С. Пручанский, А. И. Кушнеров [и др.] – СПб. : Издат. дом СПбМАПО, 2005. – 163 с.

44. Комплексна ультразвукова діагностика ураження внутрішніх органів у онкопроктологічних хворих / О. І. Гречаник, Р. Я. Абдуллаєв, Р. Г. Красильніков, Г. В. Цвігун // Науково-практична конференція «Променеві методи дослідження як діагностичний та лікувальний супровід в онкології». – Київ, 2012. – С. 79–81.

45. Комбінована і комплексна терапія раку прямої кишки / Р. В. Сенютович, А. О. Гонца, П. Штерк [та ін.]. – Чернівці : Місто, 2002. – 225 с.

46. Компьютерная томография в онкопроктологии / Н. К. Силантьева, А. Ф. Цыб, Б. А. Бердов [и др.]. – М. : Медицина, 2007. – 144 с.

47. КТ-оценка эффектов химио- и лучевой терапии злокачественных опухолей / Н. К. Силантьева, Т. Д. Агабабян, Т. П. Березовская, О. Г. Гришина // Медицинская визуализация. – 2014. – № 6. – С. 59–74.

48. Кушнеров А. И. Ультразвуковая диагностика воспалительных и опухолевых заболеваний ободочной и прямой кишки / А. И. Кушнеров, В. С. Пручанский, Б. А. Минько. – Минск : Бел-МАПО, 2006. – 353 с.

49. Лаврик Г. В. Променеві методи в діагностиці та оцінці ефективності лікування метастазів колоректального раку в печінку / Г. В. Лаврик, І. М. Дикан, О. О. Колесник // Променева діагностика, променева терапія. – 2007. – № 3. – С. 25–29.
50. Лакин Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. – М. : Высшая школа, 1990. – 352 с.
51. Леоненкова Н. В. Роль трансректального ультразвукового исследования в выборе тактики лечения больных при раке прямой кишки / Н. В. Леоненкова // Амбулаторная хирургия. – 2006. – № 22 (2). – С. 49–51.
52. Ліщишина О. М. Колоректальний рак: стан медичної допомоги хворим в Україні та особливості смертності / О. М. Ліщишина, А. В. Журбенко // Онкологія. – 2008. – Т.10, № 1. – С. 161–163.
53. Мазаев А.П. Компьютерная томография в диагностике опухолей малого таза / А. П. Мазаев, Г.В. Молчанов, Е. Л. Ожиганов. // Советская медицина. – 1986. - №1. – С. 26-33.
54. Машкин А. М. Роль эндоскопических методов в ранней диагностике колоректального рака / А. М. Машкин, Н. А. Шаназаров, К. У. Батырбеков // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7. – С. 843–847.
55. Методика трансректального ультразвукового исследования прямой кишки с контрастированием / А. Е. Денисов, В. А. Иванов, Р. Н. Малушенко [и др.] // Колопроктология. – 2014. – № 1. – С. 22–26.
56. Мониторинг состояния больных раком прямой кишки методом сонографии / Р. Р. Абрамчик, А. И. Кушнеров, Г. Е. Тур [и др.] // Военная медицина. – 2013. – № 1. – С. 37–39.
57. Мультиспиральная компьютерная томография в уточняющей диагностике внекишечного распространения рака прямой кишки / О. Г. Гришина, Н. К. Силантьева, А. А. Невольских, Т. А. Агабабян // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – Приложение № 2. – С. 24.

58. Инновационные технологии в хирургическом лечении рака прямой кишки / С. Н. Наврузов, С. Б. Абдужаннаров, Б. С. Наврузов [и др.] // *Вопр. онкологии.* – 2013. – Т. 59, № 3. – С. 624–625.

59. Неoad'ювантне лікування хворих на місцево-поширений 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.

60. Одарченко С. П. Топографоанатомічні взаємозв'язки органів малого таза після черевно-анальної резекції прямої кишки / С. П. Одарченко, В. І. Півторак, П. Я. Одарченко // *Онкология.* – 2008. – Т.10, № 1. – С. 172–175.

61. Орлова Л. П. Предоперационная эндоректальная ультразвуковая оценка распространения рака прямой кишки / Л. П. Орлова // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* – 2004. – № 4. – С. 40–45.

62. Орлова Л. П. Роль ультразвукового метода исследования в дифференциальной диагностике новообразований прямой кишки / Л. П. Орлова, Т. В. Самсонова, Е. М. Абашина // *Колопроктология.* – 2015. – № 1. – С. 81–84.

63. Орлова Л. П. Современные возможности ультразвуковой диагностики рака прямой кишки / Л. П. Орлова, И. В. Калинина, О. А. Майновская // *Колопроктология.* – 2014. – № S1. – С. 48–52.

64. Патоморфоз рака прямой кишки, индуцированный неoad'ювантной химиолучевой терапией / Г. В. Бондарь, В. Х. Башеев, С. Э. Золотухин [и др.] // *Український журнал хірургії.* – 2013. – № 1. – С. 86–90.

65. Патоморфоз рака прямой кишки при неад'ювантной химиолучевой терапии / А. Ю. Абросимов, Б. А. Бердов, Д. В. Ерыгин [и др.] // *Архив патологии.* – 2013. – Т. 75, № 6. – С. 27–31.

66. 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.

67. Позитрон-емісійна томографія як інноваційний напрям розвитку радіаційної медицини (наукометричний аналіз) / Н. О. Артамонова, О. В. Масіч, Ю. В. Павліченко [та ін.]// Український радіологічний журнал. – 2009. – № 1. – С. 221–229.

68. Порівняльний аналіз результатів діагностики та лікування хворих на колоректальний рак / І. Й. Галайчук, В. І. Дрижак, М. І. Домбрович [та ін.] // Онкологія. – 2008. – Т.10, № 1. – С. 125–129.

69. Портной Л. М. Современная лучевая диагностика опухолей толстой кишки / Л. М. Портной, Г. А. Сташук // Медицинская визуализация. – 2000. – № 6. – С. 4–19.

70. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика / под ред. В. В. Митькова. – М. : Издательский дом Видар-М, 2006. – 720 с.

71. Протоколи надання медичної допомоги хворим на злоякісні новоутворення / Л. Я. Васильєв, О. А. Міхановський, І. М. Пономарьов [та ін.] ; за ред. М. І. Пилипенка. – Харків, 2005. – 118 с.

72. Рак в Україні, 2013-2014. Бюлетень Національного канцер-реєстру України. – 2015. – № 16. – Київ. – 93 с.

73. Рак прямой кишки с выраженным дистальным распространением / А. А. Невольских, Т. П. Березовская, Н. А. Горбань [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Т. 22, № 5. – С. 69–75.

74. Результати застосування нетрадиційного хрономодульованого режиму радіохемотерапії як нового методу неoad'ювантного лікування місцевопоширених форм раку прямої кишки / А. В. Свиначенко, О. М. Сухіна, Т. П. Грищенко [та ін.] // Променева діагностика, променева терапія. – 2008. – № 2. – С. 61–66.

75. Результаты хирургического и комбинированного лечения рака прямой кишки / В. И. Чиссов, Г. А. Франк, Д. В. Сидоров [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2012. – № 3. – С. 4–7.

76. Рентгенопометричне планування передопераційного курсу променевої терапії раку прямої кишки / Н. Г. Куква, В. П. Фефелова, Ю. В. Тюменцева [та ін.] // Український радіологічний журнал. – 2005. – № 3. – С. 326–328.

77. Ретроспективний аналіз результатів комбінованих ^{18}F -ФДГ ПЕТ/КТ-досліджень при злоякісних новоутворах / А. Абрамюк, К. Цюфель, А. Кох [та ін.] // Український радіологічний журнал. – 2007. – № 15. – С. 408–412.

78. Роль компьютерной томографии в уточняющей диагностике рака прямой кишки / А. Ф. Цыб, Н. К. Силантьева, Б. А. Бердов [и др.] // Материалы 4-го Российского научного форума "Радиология 2003". – М., 2003. – С. 334–335.

79. Роль трансректального ультразвукового исследования в выборе тактики лечения больных при раке прямой кишки / Н. В. Леоненкова, Г. И. Гафтон, В. В. Егоренков [и др.] // Амбулаторная хирургия. – 2006. – № 2. – С. 49.

80. Сандриков В. А. Трансректальное ультразвуковое исследование как метод диагностики местнораспространенного рака прямой кишки / В. А. Сандриков, П. В. Царьков, Л. Е. Беляева // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2011. – № 4. – С. 131.

81. Свиначенко А. В. Неоадьювантна хіміолучева терапія при місцево-розповсющеному раку прямої кишки низької локалізації / А. В. Свиначенко, В. Н. Демченко // Український радіологічний журнал. – 2015. – Т. 23, № 2. – С. 43–47.

82. Силантьева Н. К. Значение компьютерной томографии в изучении рентгеновской анатомии малого таза после комбинированного лечения больных раком прямой кишки / Н. К. Силантьева, Б. А. Бердов,

3. Н. Шавладзе // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – № 5. – С.17–23.

83. Силантьева Н. К. Компьютерная томография и рак прямой кишки : автореф. дис. на соискание учен. степени докт. мед. наук / Н. К. Силантьева. – Обнинск, 2003. – 38 с.

84. Славин М. Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях / М. Б. Славин. – М. : Медицина, 1989. – 302 с.

85. Современные методы диагностики и оценки степени распространенности рака ободочной и прямой кишки / В. П. Земляной, Т. Н. Трофимов, С. Л. Непомнящая [и др.] // Практическая онкология. – 2005. – Т. 6, № 2. – С. 71–80.

86. Сорокін Б. В. Лікування хворих з місцевими рецидивами раку прямої кишки : автореф. дис. . на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.00.14 "Онкологія" / Б. В. Сорокін. – Київ, 2006. – 39 с.

87. Сравнительная оценка ультразвукового и рентгенологического методов исследования в диагностике неполных внутренних свищей прямой кишки / Н. А. Полякова, Л. П. Орлова, А. А. Тихонов, М. О. Черножукова // Колопроктология. – 2015. – № 1 (51). – С. 38–43.

88. Стаценко Е. А. Сонография в диагностике колоректального рака / Е. А. Стаценко // Променева діагностика, променева терапія. – 2011. – № 1/2. – С. 123.

89. Сухіна О. М. Результати лікування резектабельних форм раку прямої кишки із застосуванням неoad'ювантної хрономодульованої радіохемотерапії / О. М. Сухіна, А. В. Свиначенко, Є. Б. Радзішевська // Український радіологічний журнал. – 2009. – № 3. – С. 359–361.

90. Терапія супроводу при лікуванні хворих з нерезектабельними місцевими рецидивами раку прямої кишки / Б. В. Сорокін, В. О. Чорний, О. Г. Югринов [та ін.] // Онкологія. – 2007. – Т. 9, № 3. – С. 286.

91. Тюрин И. Е. Лучевая диагностика в онкологии / И. Е. Тюрин // Практическая онкология. – 2005. – Т. 6, № 1. – С. 6–10.

92. Ультразвуковая диагностика опухолей абдоминальных органов : учебное пособие / Р. Я. Абдуллаев, Т. С. Головки, Г. В. Лаврик [и др.]. – Х. : Нове слово, 2012. – 171 с.

93. Ультразвуковая диагностика опухолей органов малого таза : учебное пособие / Р. Я. Абдуллаев, В. Н. Лесовой, Ю. В. Думанский, Ю. А. Винник ; МОЗ Украины, Харьк. мед. акад. последиплом. образования, Харьк. нац. мед. ун-т, Донецкий нац. мед. ун-т. – Х., 2012. – 152 с.

94. Ультразвуковая диагностика и дооперационное определение стадии рака прямой кишки / В. П. Сажин, В. П. Жаболенко, П. А. Госткин, Д. А. Сяткин // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2008. – № 9. – С. 73–78.

95. Ультразвуковое исследование внутриволокнистым датчиком при местнораспространенном раке прямой кишки / В. И. Казакевич, Л. А. Митина, Л. А. Вашакмадзе [и др.] // Колопроктология. – 2004. – № 1 (7). – С. 11–14.

96. Хананаєв Л. І. Клініко-морфологічні співставлення у хворих на колоректальний рак / Л. І. Хананаєв, Т. І. Терен // Галицький лікарський вісник. – 2009. – Т.16, № 1. – С. 73–75.

97. Хирургия рака прямой кишки / Г. В. Бондарь, В. Х. Башеев, С. Д. Васильев [и др.] // Новоутворення. – 2007. – № 1. – С. 88–90.

98. Хофер М. Ультразвуковая диагностика. Базовый курс / М. Хофер. – М. : Мед. лит., 2003. – 104 с.

99. Хронорадіосенсибілізація променевої терапії раку прямої кишки / А. В. Свиначенко, О. М. Сухіна, В. П. Старенький [та ін.] // Український радіологічний журнал. – 2014. – Т. 22, № 2. – С. 89–92.

100. Царьков П. В. Факторы риска развития несостоятельности аппаратного анастомоза после выполнения передней низкой резекции прямой кишки / П. В. Царьков, Д. Ф. Ермаков, И. А. Тулина // Пироговская хирургическая неделя : материалы форума. – СПб., 2010. – С. 416–417.

101. Чанышев Ф. З. Диагностическая эффективность трансректального ультразвукового исследования при ворсинчатых опухолях прямой кишки / Ф. З. Чанышев, С. А. Панфилов, В. С. Хабицов // Казан. мед. журнал. – 2008. – Т. 89, № 5. – С. 669–670.

102. Чиссов В. И. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / В. И. Чиссов, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – М. : ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. – 260 с.

103. Чернобай А. В. Комп'ютерна томографія в оцінці ефективності неoad'ювантної ендолімфатичної поліхемотерапії раку прямої кишки / А. В. Чернобай, В. К. Югов // Український радіологічний журнал. – 2005. – № 1. – С. 30–32.

104. Шкондина М. Л. Ультразвуковая томография (В-режим) при опухолях кишечника / М. Л. Шкондина // Укр. мед. альманах. – 2013. – Т. 16, № 6. – С. 126.

105. Шолохов В. Н. Эндоректальная ультразвуковая томография, как метод определения степени местного распространения при раке прямой кишки / В. Н. Шолохов, В. Ф. Царюк, В. Ю. Торопов // Невский радиологический форум : материалы. – СПб., 2003. – С. 2.

106. Эффективность предоперационного ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии в диагностике рака прямой кишки / И. Ю. Ефремова, Л. А. Митина, П. Д. Беспалов, А. А. Попов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2013. – № 3. – С. 11–22.

107. Яковенко Я. А. Трудности при проведении колоноскопии / Я. А. Яковенко // Therapia. Український медичний вісник. – 2014. – № 10. – С. 32.

108. Abdominal wall recurrence after colorectal resection for cancer / J. B. Koea, N. Lanouette, P. B. Paty [et al.] // Dis Colon Rectum. – 2000. – Vol. 43, № 5. – P. 628–632.

109. Accuracy of Endorectal Endoscopic Ultrasound (EUS) for Locally Advanced Rectal Cancer (LARC) Restaging After Neoadjuvant Chemoradiotherapy (NAT): A Meta-Analysis / Y. L. Zhao, D. M. Cao, Q. C. Zhou [et al.] // *Hepato-gastroenterology*. – 2014. – Vol. 61(132). – P. 978–983.

110. Applications of computed tomography pelvimetry and clinical-pathological parameters in sphincter preservation of mid-low rectal cancer / X. Zhou, M. Su, K. Hu [et al.] // *International journal of clinical and experimental medicine*. – 2015. – Vol. 8 (2). – P. 2174–2181.

111. A phase II study of capecitabine (CAP) and preoperative radiation therapy in unresectable, locally advanced rectal cancer (LARC) / A. De Paoli, S. Chiara, G. Luppi [et al.] : *ASCO Annual Meeting Proceedings (Post Meeting Edition)* // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 3540.

112. American Cancer Society: *Cancer Facts & Figures, 2005*. – Atlanta: ACS, 2005. – 64 p.

113. Assessing tumor perfusion and treatment response in rectal cancer with multisection CT: initial observations / D.V. Sahani, S. P. Kalva, L. M. Hamberg [et al.] // *Radiology*. – 2005. – Vol. 234, № 3. – P. 785–792.

114. Beets-Tan R. G. H. Rectal cancer: Review with emphasis on MR imaging / R. G. H. Beets-Tan, G. L. Beets // *Radiology*. – 2004. – Vol. 232, № 2. – P. 335–336.

115. Bridging the Gap with an ileocolonic Grafter after Extensive Colorectal Resections / B. Dauser, S. Riss, A. Stopfer [et al.] // *World J. Surg.* – 2012. – Vol. 36. – P. 186–191.

116. Chang G. J. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review / G. J. Chang // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2007. – Vol. 99, № 6. – P. 433–441.

117. 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.

118. Colon cancer in Iceland--a nationwide comparative study on various pathology parameters with respect to right and left tumor location and patients age / P. Snaebjornsson, L. Jonasson, T. Jonsson [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2010. – Vol. 127, № 11. – P. 2645–2653.

119. Colorectal neoplasia: performance characteristics of CT colonography for detections in 300 patients / J. Yee, G. A. Akerkar, R. K. Hung [et al.] // *Radiology.* – 2001. – Vol. 219, № 3. – P. 685–692.

120. Colorectal polyps and cancers in asymptomatic average-risk patients: evaluation with CT colonography / M. Macari, E. J. Bini, S. L. Jacobs [et al.] // *Radiology.* – 2004. – Vol. 230, № 3. – P. 629–636.

121. Comparison of supine and prone scanning separately and in combination at CT colonography / J. Yee, N. N.Kumar, R. K. Hung [et al.] // *Radiology.* – 2003. – Vol. 226, № 3. – P. 653–661.

122. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults / P. J. Pickhardt, J. R. Choi, I. Hwang [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349, № 23. – P. 2191–2200.

123. CT colonography: feasibility of substantial dose reduction – comparison of medium to very low doses in identical patients / R. E. Gelder, H. W. Venema, J. Florie [et al.] // *Radiology.* – 2004. – Vol. 232, № 2. – P. 611.

124. Diagnostic Performance of Multidetector Row Computed Tomography for Assessment of Lymph Node Metastasis in Patients with Distal Rectal Cancer / Hirotoshi Kobayashi, Akifumi Kikuchi, Satoshi Okazaki [et al.] // *Annals of Surgical Oncology.* – 2015. – Vol. 22, № 1. – P. 203–208.

125. Dunst J. Phase-II study of preoperative chemoradiation with capecitabine in rectal cancer / J. Dunst, T. Reese, J. Debus // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2004. – № 23. – P. 3559.

126. Endorectal ultrasound in the diagnosis of rectal cancer: accuracy and criticisms / A. Surace, A. Ferrarese, S. Marola [et al.] // *International journal of surgery (London, England).* – 2015. – Vol. 12, Suppl 2. – P. 99–102.

127. Feasibility of modified short-course radiotherapy combined with a chemoradiosensitizer for T3 rectal cancer / N. Beppu, N. Matsubara, A. Kakuno [et al.] // *Diseases of the colon and rectum*. – 2015. – Vol. 58 (5). – P. 479–487.

128. Filling defects at CT colonography: pseudo- and diminutive lesions (the good), polyps (the bad), flat lesions, masses, and carcinomas (the ugly) / M. Macari, E. J. Bini, S. L. Jacobs [et al.] // *RadioGraphics*. – 2003. – Vol. 23, № 5. – P. 1073–1091.

129. Fu K. K. A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003 / K. K. Fu // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000. – Vol. 48. – P. 7–16.

130. Gan S. Surveillance of patients following surgery with curative intent for colorectal cancer / S. Gan, K. Wilson, P. Hollington // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13, № 28. – P. 3816–3823.

131. Glimelius B. Neo-adjuvant radiotherapy in rectal cancer / B. Glimelius // *Article Language: English // World journal of gastroenterology*. – 2013. – Vol. 14, № 19 (46). – P. 8489–8501.

132. Goldstein N. S. Lymph node recoveries from 2427 pT3 colorectal resection specimens spanning 45 years: recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities / N. S. Goldstein // *Am J Surg Pathol.* – 2002. – Vol. 26, № 2. – P. 179–189.

133. Hellinger M. D. Reoperation for recurrent colorectal cancer / M. D. Hellinger, C. A. Santiago // *Clin. Colon. Rectal. Surg.* – 2006. – Vol. 19, № 4. – P. 228–236.

134. Hildebrandt U. Preoperative staging of rectal cancer by intrarectal ultrasound / U. Hildebrandt, G. Feifel // *Dis Colon Rectum*. – 1985. – Vol. 28. – P. 42-46.

135. Husband J. E. S. Практичне використання МРТ в онкології / J. E. S. Husband, R. J. Johnson, R. H. Reznek // Рентгенологія-практика. – 2007. – № 4. – С. 41–95.
136. Irinotecan improves the activity of the AIO regimen in metastatic colorectal cancer: Results of EORTC study 40986 / C. H. Kohne, E. van Cutsem, J. A. Wils [et al.] // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 22. – P. 254.
137. Kim S. Depiction and local staging of rectal tumors: comparison of transrectal US before and after water instillation / S. Kim, H. K. Lim, S. J. Lee [et al.] // Radiology. – 2004. – Vol. 231, № 1. – P. 117–122.
138. Kwok H. Preoperative staging of rectal cancer / H. Kwok, L. P. Bissett, G. L. Hill // Int. J. Colorect. Dis. – 2000. – Vol. 15, № 2. – P. 9–20.
139. Laks S. Positional change in colon polyps at CT colonography / S. Laks, M. Macari, E. J. Bini // Radiology. – 2004. – Vol. 231, № 3. – P. 761–766.
140. Lymph node evaluation in colorectal cancer patients: a population-based study / N. N. Baxter, D. J. Virnig, D. A. Rothenberger [et al.] // J. Natl. Cancer. Inst. – 2005. – Vol. 97, № 3. – P. 219–225.
141. Luboldt W. Colonography: current status, research directions and challenges. Update 2002 / W. Luboldt, J. G. Fletcher, T. J. Vog // Europ. Radiol. – 2002. – Vol. 12, № 3. – P. 502–524.
142. Metal stents for malignant colorectal obstruction / A. Repici, N. Pagano, C. M. Hervoso [et al.] // Minim. Invasive Ther. Allied Technol. – 2006. – Vol. 15, № 6. – P. 331–338.
143. Mirnezami A. H. Surgery for recurrent rectal cancer: technical notes and management of complications / A. H. Mirnezami, P. M. Sagar // Tech. Coloproctol. – 2010. – Vol. 14, № 3. – P. 209–216.
144. Multimodal imaging evaluation in staging of rectal cancer / S. H. Heo, J. W. Kim, S. S. Shin [et al.] // World journal of gastroenterology. – 2014. – Vol. 21, № 20 (15). – P. 4244–4255.

145. Neither FDG-PET Nor CT can distinguish between a pathological complete response and an incomplete response after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a prospective study / J. G. Guillem, J. A. Ruby, T. Leibold [et al.] // *Annals of surgery*. – 2013. – Vol. 258 (2). – P. 289–295.

146. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumours / Therasse P., ArbuckS.G., Eisenhauer E.A. [et al.] // *J. Nat. Cancer Inst.* – 2000. – Vol. 92, № 3. – P. 805–813.

147. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer / L. Sarli, G. Bader, D. Iusco [et al.] // *Eur. J. Cancer*. – 2005. – Vol. 41, № 2. – P. 272–279.

148. Operative salvage for locoregional recurrent colon cancer after curative resection: an analysis of 100 cases / W. B. Bowne, B. Lee, W. D. Wong [et al.] // *Dis. Colon. Rectum*. – 2005. – Vol. 48, № 5. – P. 897–909.

149. Oral capecitabine compared intravenous fluorouracil plus leucovorin patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study / E. Van Cutsem, C. Twelves, J. Cassidy [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 19. – P. 4097–4106.

150. PET: revolution in medical imaging / A. Alavi, P. Lakbani, A. Mavi [et al.] // *Radiol. Clin. North. Amer.* – 2004. – Vol. 42. – P. 983–989.

151. Pickhardt P. J. Differential diagnosis of polypoid lesions seen at CT colonography (virtual colonoscopy) / P. J. Pickhardt // *RadioGraphics*. – 2004. – Vol. 24, № 6. – P. 1535–1559.

152. Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin and radiation for rectal cancer / C. Rodel, G. G. Grabenbauer, T. Papadopoulos [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – № 21. – P. 3098–3104.

153. Potentially curative resection for locoregional recurrence of colorectal cancer / M. Fuzun, C. Terzi, S. Sokmen [et al.] // *Surg. Today*. – 2004. – Vol. 34, № 11. – P. 907–912.

154. Preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high dose radiation and oxaliplatin containing regimen: the Lyon R04

phase II trial / J.-P. Gerard, O. Chapet, C. Nemoz [et al.] // *J.Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 1119–1124.

155. 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.

156. Preoperative radiotherapy improves survival for patients undergoing total mesorectal excision for stage T3 low rectal cancers / C. P. Delaney, A. Brenner, J. Hammel [et al.] // *Ann. Surg.* – 2002. – Vol. 236. – P. 203–207.

157. Preoperative radiotherapy in combination with total mesorectal excision improves local control in respectable rectal cancer. Report from a multicenter randomized trial. For the Dutch Colo Rectal Cancer Group and other cooperative investigators / E. Kapiteijn, A. M. Marijne, I. D. Noguea [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 638–646.

158. Preoperative radiotherapy (RT) ± 5 FU/folinic acid (FA) in T_{3,4} rectal cancers: results of the FFCD 9203 randomized trial / J.-P. Gerard, F. Bonnetain, T. Conroy [et al.] // *ASCO Meeting Abstracts.* – 2005. – Vol. 23. – P. 3504.

159. Preoperative T and N staging of colorectal cancer: accuracy of contrast-enhanced multi-detector row CT colonography – initial experience / A. Filippone, A. Ambrosini, M. Fuschi [et al.] // *Radiology.* – 2004. – Vol. 231, № 1. – P. 83–90.

160. Preoperative Uracil, Tegafur, and Concomitant Radiotherapy in Inoperable Rectal Cancer: A Phase II Multicenter Study With 3 Years' Follow Up / F. Martos, J. Aparicio, C. Bosch [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 3016–3022.

161. Prochotsky A. Diagnosis and management of local and locoregional recurrence of colorectal carcinoma / A. Prochotsky, R. Okolicany, J. Sekac // *Bratisl. Lek. Listy.* – 2009. – Vol. 110, № 9. – P. 569–573.

162. Prognostic factors for locoregional recurrences in colon cancer / M. A. Elferink, O. Visser, T. Wiggers [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 19, № 7. – P. 2203–2211.

163. Radiology of colorectal cancer / M. E. J. Pijl, A. S. Chaoui, R. L. Wahl [et al.] // *Europ. J. Cancer.* – 2002. – Vol. 38. – P. 887–898.
164. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging – a meta-analysis / S. Bipat, A.S.Glas, F. J. M. Slors [et al.] // *Radiology.* – 2004. – Vol. 232, № 3. – P. 773–783.
165. Rectal cancer: mesorectal lymph nodes at MR imaging with USPIO versus histopathologic findings-initial observations / D. M. Koh, G. Brown, L. Temple [et al.] // *Radiology.* – 2004. – Vol. 231, № 1. – P. 91–99.
166. Scheer A. Surveillance after curative resection of colorectal cancer / A. Scheer, R. A. Auer // *Clin. Colon. Rectal. Surg.* – 2009. – Vol. 22, № 4. – P. 242–250.
167. Smith J. J. Advances and challenges in treatment of locally advanced rectal cancer / J. J. Smith, J. Garcia-Aguilar // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* – 2015. – Vol. 1, № 33(16). – P. 1797–1808.
168. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined / R. S. Swanson, C. C. Compton, A. K. Stewart [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2003. – Vol. 10, № 1. – P. 65–71.
169. Trends in colorectal cancer in the south of the Netherlands 1975–2007: rectal cancer survival levels with colon cancer survival / V. Lemmens, L. van Steenberghe, M. Janssen-Heijnen [et al.] // *Acta. Oncol.* – 2010. – Vol. 49, № 6. – P. 784–796.
170. Treatment of rectal adenocarcinoma with endocavitary and external beam radiotherapy: results for 199 patients with localized tumors / K. Peeters, C. Marijnen, I. Nogtegaal [et al.] // *Ann. Surg.* – 2007. – Vol. 246. – P. 693–701.
171. Various approaches for CT-guided percutaneous biopsy of deep pelvic lesions: Anatomic and technical considerations / S. Gupta, H. L. Nguen, F. A. Morello [et al.] // *RadioGraphics.* – 2004. – Vol. 24. – P. 175–189.

172. Varker K. A. Salvage of pelvic recurrence of colorectal cancer / K. A.Varker, H. J. Wanebo // *J. Surg. Oncol.* – 2010. – Vol. 101, № 8. – P. 649–660.

173. Veit-Haibach P. Diagnostic accuracy of colorectal sstaging with whole-body PET/CT colonography / P.Veit-Haibach // *JAMA.* – 2006. – Vol. 6. – P. 2590–2600.

174. Zbar Andrew P. *Coloproctology (Springer Specialist Surgery Series)* / Andrew P. Zbar, Steven D. Wexner. – London : Springer-Verlag London, 2010. – 221 p.

175. Zhou X. Diagnostic value of endorectal ultrasonography for rectal carcinoma: a meta-analysis / X. Zhou, W. Shao, W. Lu // *Journal of cancer research and therapeutics.* – 2014. – Vol. 10, Supp 1. – P. 319–322.