

кута на прямой мышце живота (TDL-пластику) про-
водили 29 (22,0 %) больным.

В контрольной группе также преимущественно выполняли МЭ по Пейти, а на 2-м месте по числу операций была МЭ по Маддену. Небольшой части больных контрольной группы была выполнена радикальная резекция по Н.Н. Блохину.

В послеоперационном периоде проводилась ПХТ, преимущественно по схеме САФ. Также применяли схемы CMF и AC. Всего адъювантная ПХТ была проведена 115 (87,1 %) пациенткам основной группы и 190 (78,5 %) — контрольной.

Схемы послеоперационной ЛТ представлены в табл. 2.

В зависимости от гормонально-рецепторного статуса опухоли 66 (50,0 %) больных основной группы и 68 (28,1 %) — контрольной также получали гормонотерапию.

При изучении осложнений, возникших в ближайшем послеоперационном периоде, было показано, что у 7 пациенток, которым была выполнена транспозиция лоскута на двух мышечных ножках, некроза лоскута в послеоперационном периоде не наблюдалось.

При заборе TRAM-лоскута на одной питающей ножке эстетический результат оказался лучше, однако возрастала вероятность появления краевого некроза лоскута. Недостаточность кровообращения в лоскуте и, как следствие, краевой некроз мы отмечали в 10 (7,8 %) наблюдениях при TRAM-пластике. В случае TDL-пластики некроз лоскута отмечался у 3 (2,3 %) пациенток. Следует отметить, что у больных с реконструктивно-пластическими операциями не было характерных осложнений ЛТ по типу рубцовой деформации.

Развитие отдаленных послеоперационных рецидивов у больных РГЖ нами прослежено в сроки от 3 до 5 лет и более. В основной группе больных РГЖ отдаленные рецидивы были выявлены у 15 (11,4 %), в контрольной — у 28 (11,6 %) пациенток. Отдаленные метастазы в основной группе развились у 30 (22,7 %) пациенток, в то время как в контрольной — у 53 (21,9 %).

Общая 5-летняя выживаемость больных в основной группе при IIIa стадии заболевания составила 77,4 %, что примерно соответствовало таковой в контрольной группе — 78,6 %. При IIIb стадии величина этого показателя в основной группе составила 63,5 % и в контрольной — 64,0 %. Более низкие уровни показателей 5-летней выживаемости имели место при IIIc стадии — 40,1 % в основной и 39,3 % — в контрольной группе.

Пятилетняя безрецидивная выживаемость в основной группе при IIIa стадии заболевания составила 65,4 %, в контрольной группе — 67,0 %. При IIIb стадии величина данного показателя составила 58,2 % и 56,3 % соответственно. Более низкие уровни показателей 5-летней безрецидивной выживаемости обнаруживались при IIIc стадии — 36,4 % в основной и 35,1 % — в контрольной группе больных РГЖ.

В нашем исследовании показана возможность проведения реконструктивно-пластических операций у больных III стадией РГЖ в процессе комплексного химио- и лучевого лечения. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ЛТ не оказывает заметного негативного влияния на ближайшие и отдаленные результаты лечения больных с реконструктивно-пластическими операциями по сравнению с мастэктомиями пациентками.

Таким образом, показана возможность проведения реконструктивно-пластических операций у больных III стадией РГЖ в процессе комплексного химио- и лучевого лечения на примере 103 пациенток с TRAM-лоскутом и 26 — с TDL-лоскутом.

Проведение послеоперационной ЛТ на третьем месяце после радикальных операций с реконструктивной пластикой позволяет избежать возникновения рубцовой деформации восстановленной ГЖ.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ЛТ не оказывает заметного негативного влияния на ближайшие и отдаленные результаты лечения больных РГЖ III стадии, которым проводили реконструктивно-пластические операции по сравнению с мастэктомиями пациентками.

Литература

1. Бурлаков А.С., Сороколетов А.В. Одномоментное восстановление груди TRAM-лоскутом при радикальных операциях по поводу рака грудной железы // *Матер. 5-го Всерос. съезда онкол.* — Казань, 2000. — С. 35.
2. Пак Д.Д., Евтягин В.В., Рассказова Е.А., Захарков Л.И. // *Рос. онкол. журн.* — 2005. — № 2. — С. 7–11.
3. Лактионов К.П., Блохин С.Н., Денисова А.Л. // *Мам-мол.* — 2006. — № 2. — С. 25–28.
4. Исмагилов А.Х., Гимранов А.М., Губайдуллин Х.М. // *Рос. онкол. журн.* — 2004. — № 3. — С. 28–32.
5. Bucholz T., Tucker S., Masullo L. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 20. — P. 17–23.
6. Петровский Д.А., Ермаков Н.В., Цветков А.Н. // *Анналы пласт., реконстр. и эстет. хирургии.* — 2002. — № 4. — С. 92–93.
7. Nicole E., Rogers B.A., Robert J.A. // *Seminars in plastic surgery.* — 2002. — Vol. 16, № 1. — P. 19–25.
8. Sitathane C., Puataweepong P. et al. // *J. Med. Assoc. Thai.* — 2005. — Vol. 88 (12). — P. 1861–1866.

Г.В. Бондар, Ю.В. Думанский, О.В. Борота, М.В. Бондаренко, О.Ю. Кияшко, И.В. Пасальский, О.О. Борота

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Лікування нерезектабельного місцево-поширеного раку прямої кишки з використанням регіонарної внутріартеріальної хемотерапії Treatment for inoperable local rectal cancer using regional intraarterial chemotherapy

Summary. Based on the clinical data (98 patients with inoperable local rectal cancer), a new solution of the problem is presented. The purpose is to improve immediate and long-term results of treatment of the patients with inoperable local rectal cancer by means of application of the original technique of regional intraarterial chemotherapy.

Key words: inoperable local rectal cancer, intraarterial regional chemotherapy.

Резюме. На основании клинического материала (98 пациентов с нерезектабельным местно-распространенным раком прямой кишки) представлено новое решение одной из проблем. Цель — улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения больных с нерезектабельным местно-распространенным раком прямой кишки путем использования в лечении регионарной внутриартериальной химиотерапии по разработанному в клинике способу.

Ключевые слова: нерезектабельный местно-распространенный рак прямой кишки, внутриартериальная регионарная химиотерапия.

Ключові слова: нерезектабельний місцево-поширений рак прямої кишки, внутріартеріальна регіонарна хемотерапія.

Протягом останнього десятиріччя відзначається стійка тенденція до збільшення захворюваності на рак прямої кишки (РПК). В Україні частість захворюваності на РПК у 2007 р. склала 18,8 на 100 000 населення, що на 20 % вище рівня показника 10-річної давності [1].

Особливе занепокоєння останнім часом викликає збільшення за давності нерезектабельних форм РПК. Згідно з останніми даними літератури, від 20 до 55 % уперше зареєстрованих хворих на РПК мають місцево-інфільтративне поширення на сусідні органи і тканини, що не дозволяє видалити патологічний осередок оперативним шляхом. Слід зазначити ще й іншу особливість негативного прояву місцево-поширеного РПК — понад 50 % цих хворих мають ускладнений перебіг пухлинного процесу: перифокальне запалення, розпад пухлини, кровотеча й анемія, кишкова непрохідність, проростання в сусідні органи і тканини. Наявність ускладнень, у свою чергу, обмежує можливість оперативного і хемопроменевого лікування. В результаті лікувальні методи не відрізняються великою різноманітністю — розвантажувальна колостомія з подальшим симптоматичним лікуванням [2, 3]. З цієї причини в Україні понад третина хворих на РПК в результаті давності процесу не піддається радикальному лікуванню. Основними методами лікування нерезектабельного місцево-поширеного РПК залишаються променева і хемотерапія. У зв'язку з дозозлімітуючою дією, можливості ПТ при поширених формах РПК обмежені. Поряд із ПТ розробляються методи лікарського лікування РПК. Існуючі протипухлинні препарати не справляють вибіркової дії на пухлинну тканину. Їх системне застосування, як правило, призводить до ураження не тільки пухлинних, але й нормальних тканин. Тому розробляються методи регіонарного внутріартеріального введення хемопрепаратів. Метою цих методів є створення підвищеної концентрації протипухлинної речовини в зоні пухлини, тривалий контакт ракової клітини з хемоагентом та одержання на цій основі максимального терапевтичного ефекту, а також зниження побічних явищ [4–8].

У дослідження ввійшло 98 пацієнтів з нерезектабельним місцево-поширеним РПК, які отримали лікування в Донецькому обласному протипухлинному центрі за період 2000–2007 рр., Т4N0-2M0 за 5-ю

класифікацією Міжнародного протиракового товариства, з іммобільними пухлинами прямої кишки без віддалених метастазів, які проростають стінки малого таза, магістральні судини, устя сечоводів, шийку сечового міхура, передміхурову залозу в чоловіків, піхву у жінок, іноді — з утворенням нориць між прямою кишкою та піхвою і сечовим міхуром.

До контрольної групи ввійшло 50 пацієнтів, які отримали лікування в об'ємі ПТ і оперативного лікування (розвантажувальна колостомія, системна хемотерапія).

До дослідної групи ввійшло 48 пацієнтів, які отримали лікування, яке складається з ПТ, оперативного лікування у вигляді катетеризації верхньої прямокишкової артерії, у частини хворих доповнених розвантажувальною колостомаю або колопексією, регіонарною внутріартеріальною хемотерапією.

Проведений порівняльний аналіз за найбільш важливими прогностичними ознаками: стать, вік, гістологічна структура пухлини, локалізація, супровідна патологія, ускладнений перебіг РПК контрольної й основної груп — показав однорідність ($p > 0,05$) досліджуваних, що свідчить про правомірність порівняння цих контингентів.

У Донецькому обласному протипухлинному центрі хворим контрольної і дослідної груп лікування починали за виробленою тактикою з проведенням інтенсивно-розщепленого курсу ПТ: перший етап великими фракціями разовою осередковою дозою (РОД) — 5 Гр, сумарною осередковою дозою (СОД) — 25 Гр, через 3 тижні проводили повторну оцінку пухлини, після чого виконували другий етап ПТ середніми фракціями РОД — 2,0–2,5 Гр, СОД — 25–30 Гр.

При первинному зверненні хворих до клініки у зв'язку з наростаючими явищами кишкової непрохідності були піддані оперативному втручанням до початку ПТ 9 ($18,0 \pm 5,4$ %) пацієнтів контрольної групи, 15 ($31,3 \pm 6,7$ %) — дослідної.

Після першого етапу ПТ РОД — 5 Гр, СОД — 25 Гр піддані оперативному втручанням 19 ($38,0 \pm 6,9$ %) хворих контрольної групи, 15 ($31,3 \pm 6,7$ %) — дослідної.

Після двох етапів інтенсивно-розщепленого курсу ПТ: на першому етапі РОД — 5 Гр, СОД — 25 Гр, на другому РОД — 2–3 Гр, СОД — 25–30 Гр піддані оперативному втручанням 22 ($44,0 \pm 7,0$ %) пацієнти контрольної групи, 18 ($37,5 \pm 7,0$ %) — дослідної.

У зв'язку з наростанням явищ кишкової непрохідності хворим контрольної групи виконували лапаротомію, ревізію органів черевної порожнини, розвантажувальну колостому. У дослідній групі, крім того, проводили катетеризацію верхньої прямокишкової артерії за розробленим у клініці способом, частині — формували розвантажувальну колостому або колопексію [9, 10].

У перший день після оперативного втручання у хворих контрольної групи починали проведення тради-

ційної антибіотикотерапії, дослідної групи — внутріартеріальної антибіотикотерапії; у хворих із явищами кровотечі — у контрольній групі — системної, у дослідній — регіонарної гемостатичної терапії.

Потім у контрольній групі на 5–7-му добу після операції розпочинали проведення системної внутрішньої хемотерапії. Введення хемопрепарату здійснювали 1 раз на добу краплинним методом протягом 3–4 годин. Усім хворим вводили 5-фторурацил за схемою Мейо у разовій дозі 425 мг/м² на фоні лейковорину 20,0 мг/м².

У дослідній групі проведення регіонарної внутріартеріальної хемотерапії починали на 2–5-ту добу після операції. Введення хемопрепарату здійснювали 1 раз на добу за допомогою електромеханічного ін'єктора «ДІШ-07». Усім хворим вводили 5-фторурацил у разовій дозі 250–750 мг/м² до сумарної дози 5000–7500 мг.

Один курс хемотерапії отримали 12 (27,3 ± 6,7 %) хворих контрольної групи, 14 (29,2 ± 6,6 %) дослідної; 2 курси — 10 (22,7 ± 6,3 %) контрольної і 10 (20,8 ± 5,9 %) дослідної; 3 курси — 21 (47,7 ± 7,5 %) хворих контрольної і 22 (45,8 ± 7,2 %) дослідної; 5 курсів — 1 (2,1 ± 2,1 %) дослідної; 6 курсів — 1 (2,3 ± 2,2 %) контрольної; 7 курсів — 1 (2,1 ± 2,1 %) дослідної (розбіжність не є статистично значущою, $p > 0,05$). Інтервал між циклами становив від 14 до 21 дня.

Ефект від внутріартеріальної регіонарної медикаментозної терапії визначався через 2–3 дні від початку лікування. Значно зменшувався або купірувався больовий синдром, знижувалася або нормалізувалася температура тіла, значно знижувалася кількість гнійного виділення з порожнини малого таза. Використання внутріартеріальної регіонарної антибіотикотерапії протягом 4–5 днів практично завжди виявлялося достатнім для купірування гострої фази гнійного процесу в навколопрямокишковій клітковині та стимуляції репаративної, відновної фази запального процесу клітковини малого таза. Локальне введення гемостатичних засобів сприяло швидкому припиненню кровотечі. У хворих контрольної групи поліпшення стану відзначалося на 8–10-ту добу, що статистично значуще відрізнялося від результатів основної групи ($p < 0,001$).

У післяопераційному періоді при внутрішньому введенні медикаментозних препаратів зменшення бо-

льового синдрому відзначено на 8–10-й день від початку лікування і зареєстровано у 9 (18,0 ± 5,4 %) хворих контрольної групи. При регіонарному внутріартеріальному введенні медикаментозних препаратів пацієнти відзначали зменшення больового синдрому на 2–3-й день від початку лікування й зареєстровано воно в 41 (85,4 ± 5,1 %) хворого дослідної групи (розбіжність статистично значуща, $p < 0,001$).

У хворих контрольної групи під час наростання явищ кишкової непрохідності в усіх випадках виконано розвантажувальну колостому.

У дослідній групі у 50,0 % (ВІ 35,7 % — 64,3 %) удалося зберегти природний пасаж мас випорожнення кишечника. У 29,2% (ВІ 17,0 % — 43,1 %) хворих дослідної групи виконували катетеризацію верхньої прямокишкової артерії без формування колостоми, у 20,8% (ВІ 10,4 % — 33,7 %) хворих формували превентивну колопексію за розробленим у клініці способом (деклараційний патент на корисну модель 5442 UA, МПК А 61 В 17/00), надалі просвіт не розтинали. Проведення внутріартеріальної регіонарної антибіотико-хемотерапії дозволило зменшити відносний ризик виникнення колостомованих хворих у 2 рази (ВІ 1,5–2,7), $p < 0,001$.

Ускладнення, пов'язані з проведенням хемотерапії, розділені на локальні і системні.

До локальних ускладнень контрольної і дослідної груп слід віднести періодичне тромбування як внутрішнього, так і внутріартеріального катетера. В обох групах такому ускладненню запобігали промиванням катетера розчином гепарину 1 : 20.

У контрольній групі в 6 випадках спостерігався хемічний флебіт підшкірних вен передпліччя.

У дослідній групі у 2 випадках констатовано цистит у вигляді хемічного опіку слизової сечового міхура.

Оцінка системної токсичності лікування контрольної і дослідної груп проведена за СТС АЕ.

У хворих контрольної групи відзначалися системні ускладнення в 7 (14,0 %) випадках (ВІ 5,7 % — 25,2 %): у всіх 7 пацієнтів лейкопенія (СТС-1-0), яка супроводжувалася нудотою і блюванням (СТС-1-0) — у 6, стоматитом (СТС-1-0) — в 1 хворого. У дослідній групі системні ускладнення відзначалися у 3 (6,3 %) випадках (ВІ 1,2 % — 15,0 %): у всіх 3 — лейкопенія (СТС-1-0), яка супроводжувалася нудотою і блюванням (СТС-1-0). Всі ускладнення були зняті консервативними заходами

Параметри отриманої моделі оцінки ступеня впливу факторних ознак на результати виживання

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі	Стандартна помилка	Статистика Вальда	Рівень значущості, p
Методика лікування	-1,19	0,28	18,1	<0,001
Вік пацієнта	0,011	0,012	0,92	0,338
Стать пацієнта	0,59	0,26	5,3	0,021
Основний діагноз	-1,34	0,770	3,0	0,082
Наявність ускладнень	0,43	0,27	2,6	0,107
Супровідний діагноз	-0,27	0,30	0,8	0,375
Гістологічна структура пухлини	1,83	0,78	5,5	0,019

і не спричиняли переривання програми комплексної терапії.

Загальна післяопераційна летальність хворих із нерезектабельним місцево-поширеним РПК склала 12,0 % (ВІ 4,4 % — 22,6 %) хворих контрольної групи і 2,1% (ВІ 0 % — 8,2 %) — дослідної.

Застосування регіонарної внутріартеріальної хемотерапії в лікуванні дає ефект у 87,5 % (ВІ 76,5 % — 95,4 %) пацієнтів дослідної групи (часткова регресія у 52,1 ± 7,2 % пацієнтів, стабілізація процесу у 33,3 ± 6,8 %, повна регресія пухлини у 2,1 ± 2,1 %). Резектабельність у групі дослідження склала 6,3 ± 3,5 %. У контрольній групі застосування системної хемотерапії дає ефект у 28,0% (ВІ 16,3 % — 41,5 %) (часткова регресія пухлини у 18,0 ± 5,4 % пацієнтів, стабілізація процесу у 10,0 % ± 4,2 %, розбіжність статистично значуща $p < 0,001$).

Розроблений спосіб із використанням внутріартеріальної регіонарної хемотерапії дозволив підвищити однорічне виживання до 66,1 ± 7,1 % у дослідній групі, у порівнянні з 35,8 ± 7,3 % у контрольній, медіана виживання склала 16,6 і 8,8 міс., відповідно ($p < 0,001$ з використанням лог-рангового критерію).

Для кількісної оцінки ступеня впливу факторних ознак на результати виживання використаний метод побудови моделі пропорційних інтенсивностей Кокса. Було проаналізовано 7 факторних ознак: методика лікування, вік і стать пацієнта, основний діагноз, наявність ускладнень, супровідний діагноз та гістологічна структура пухлини. Адекватність побудованої моделі встановлена за критерієм χ^2 (таблиця).

Аналіз результатів свідчить, що найбільший вплив на виживання пацієнтів справляє методика лікування (шанси пережити певний період часу для хворих, пролікованих за пропонованою методикою, вищі в середньому у 3,2 (ВІ 1,9 — 5,6) рази, $p < 0,001$. Виявлено вплив статі на виживання хворого (для жінок шанси підвищуються, в середньому, в 1,8 (ВІ 1,1 — 3,0) рази, $p = 0,021$) і гістологічної структури пухлини (у випадку аденокарциноми шанси нижчі, ніж для плоскоклітинного раку в середньому в 1,7 (ВІ 1,2 — 2,4) рази, $p = 0,019$).

Література

1. Бюлетень національного канцер-реєстру України / З.П. Федоренко, Л.О. Гулак, Є.Л. Горох [та ін.]. — К., 2008. — Вид. № 9. — 123 с.
2. Определение, классификация и комплексное лечение местнораспространенного рака прямой кишки / В.И. Кныш, Ф.П. Ким, Г.В. Голдобенко [и др.] // Хир. — 1994. — № 10. — С. 20–23.
3. Rothenberger D.A. // J. Gastrointest. Surg. — 2004. — Vol. 8, № 3. — P. 259–261.
4. Віддалені результати використання неoad'ювантної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії в комбінованому лікуванні колоректального раку / В.О. Кикоть, В.О. Чорний, Б.В. Сорокін [та ін.] // X з'їзд онкологів України: тези доповідей. — К., 2001. — С. 111–112.
5. Эндоартериальная полихимиотерапия в лечении нерезектабельных форм рака прямой кишки / Э.Т. Акбаров, А.В. Белоножка, К.Г. Мамонтов [и др.] // V съезд онкологов и радиологов СНГ, 14–16 мая 2008 г. — Ташкент, 2008. — С. 276.
6. Эндоваскулярная радиосенсибилизация рака прямой кишки / А.А. Захарченко, Е.В. Галкин, Ю.А. Дыхно

[и др.] // Актуальные проблемы колопроктологии: научно-практ. конф., 2–4 февраля 2005 г. — М., 2005. — С. 216–218.

7. Koide Y., Maeda K., Hanai T. et al. // Gan To Kagaku Ryoho. — 2005. — Vol. 32, № 11. — P. 1718–1720.
8. Simmonds P.S. // BMJ. — 2000. — Vol. 321, № 7260. — P. 531–535.
9. Деклараційний патент на винахід 69945 UA, МПК А 61 В 17/00. Спосіб лікування неоперабельного місцеворозповсюдженого раку прямої кишки / Г.В. Бондар, О.В. Борота, Г.Г. Псарас, О.В. Бондар, С.Е. Золотухін, О.Ю. Кияшко; патентовласник Донецький державний медичний університет ім. М. Горького, Донецький обласний протипухлинний центр. — № 20031211706; заявл. 16.12.03; опубл. 15.09.04, Бюл. № 9.
10. Деклараційний патент на корисну модель 5442 UA, МПК А 61 В 17/00. Спосіб формування постійної превентивної колостоми у разі неоперабельного раку прямої кишки / Г.В. Бондар, О.В. Борота, С.Е. Золотухін, М.В. Бондаренко, Г.Г. Псарас, О.Ю. Кияшко; патентовласник Донецький державний медичний університет ім. М. Горького, Донецький обласний протипухлинний центр. — № 20040604377; заявл. 07.06.04; опубл. 15.03.05, Бюл. № 3.

Г.В. Бондар, Ю.В. Думанський, І.Є. Сєдаков, Р.В. Іщенко, М.Л. Тараненко

Комунальний клінічний лікувально-профілактичний заклад
«Донецький обласний протипухлинний центр»

Поєднане застосування променевої терапії і внутріартеріальної поліхемотерапії при метастатичному ураженні печінки

Combined use of radiation therapy and intraarterial polychemotherapy in metastatic liver lesions

Summary. A method of treatment for liver metastases including intraarterial polychemotherapy and radiation therapy, which allows to improve immediate and long-term results, was worked out and introduced into the work of Donetsk Regional Antitumor Center. The novelty of the suggested solution is delivery of radiation therapy with dose superfractionation as well as formation of a mobilized vessel stump for catheterization.

Key words: liver metastases, intraarterial chemotherapy, radiotherapy.

Резюме. В Донецькому обласному противоопухелевом центре разработан и внедрен в клиническую практику способ лечения больных с метастазами в печень, включающий проведение внутриаартериальной полихимиотерапии и лучевой терапии и позволяющий улучшить непосредственные и отдаленные результаты. Новым в предложенном решении является проведение лучевой терапии в режиме суперфракционирования дозы, а также формирование мобилизованной культи сосуда для катетеризации.

Ключевые слова: метастазы в печень, внутриаартериальная химиотерапия, лучевая терапия.

Ключові слова: метастази в печінку, внутріартеріальна хемотерапія, променева терапія.

Вторинні ураження печінки виявляються майже в третині хворих на злоякісні новоутвори і особливо часто — при пухлинах органів шлунково-кишкового тракту.

Найпоширенішим методом лікування метастазів у печінку є хемотерапія, яка дозволяє домогтися суб'єктивного ефекту в 10–14 % хворих, а середня тривалість життя при цьому становить 7–9 місяців.