

ДЗЯРЖАЎНАЯ УСТАНОВА “РЭСПУБЛІКАНСКІ НАВУКОВА-
ПРАКТЫЧНЫ ЦЭНТР АНКАЛОГІІ І МЕДЫЦЫНСКАЙ РАДЫЯЛОГІІ
ІМЯ М.М. АЛЯКСАНДРАВА”

УДК 616.351-006.6-08 (476)

ЮДЗІН
Антон Аляксандравіч

**ЛЯЧЭННЕ ПАЦЬЕНТАЎ, ХВОРЫХ НА РАК НІЗКААМПУЛЯРНАГА
АДЗЕЛА КУТНІЦЫ, З
УЖЫВАННЕМ НЕААД’ЮВАНТНАЙ ХІМІЯПРАМЯНЁВАЙ ТЭРАПІІ**

Аўтарэферат дысертацыі на саісканне вучонай ступені
кандыдата медыцынскіх навук
па спецыяльнасці 14.01.12 – анкалогія

Мінск 2022

Навуковая работа выканана ў дзяржаўнай установе «Рэспубліканскі навукова-практычны цэнтр анкалогіі і медыцынскай радыялогіі імя М.М. Аляксандрава»

Навуковы кіраўнік: **Кахнюк Віктар Ціханавіч**, доктар медыцынскіх навук, прафесар, намеснік дырэктара па хірургіі дзяржаўнай установы «Рэспубліканскі навукова-практычны цэнтр анкалогіі і медыцынскай радыялогіі імя М.М. Аляксандрава»

Афіцыйныя апаненты: **Канапля Наталля Яўгенаўна**, доктар медыцынскіх навук, прафесар, галоўны навуковы супрацоўнік лабараторыі фотадынамічнай тэрапіі і гіпертэрміі з групай хіміятэрапіі дзяржаўнай установы «Рэспубліканскі навукова-практычны цэнтр анкалогіі і медыцынскай радыялогіі імя М.М. Аляксандрава»

Варабей Аляксандр Уладзіміравіч, доктар медыцынскіх навук, прафесар, член-карэспандэнт НАН Беларусі, загадчык кафедры хірургіі дзяржаўнай установы адукацыі «Беларуская медыцынская акадэмія паслядыпломнай адукацыі»

Апаніруючая арганізацыя: установа адукацыі «Гродзенскі дзяржаўны медыцынскі ўніверсітэт»

Абарона адбудзецца «5» кастрычніка 2022 года а 14.00 г. на пасяджэнні савета па абароне дысертацый Д 03.12.01 пры дзяржаўнай установе «Рэспубліканскі навукова-практычны цэнтр анкалогіі і медыцынскай радыялогіі імя М.М. Аляксандрава» (223040, Мінскі р-н., агр. Лясны, Email: N.Artemova@omr.by, тэл. +375173899561).

З дысертацыяй можна азнаёміцца ў бібліятэцы дзяржаўнай установы «Рэспубліканскі навукова-практычны цэнтр анкалогіі і медыцынскай радыялогіі імя М.М. Аляксандрава»

Аўтарэферат разасланы «9» чэрвеня 2022 г.

Вучоны сакратар
савета па абароне дысертацый
доктар медыцынскіх навук, дацэнт

Н.А. Арцемава

УВОДЗІНЫ

Частата захворванняў на ўвесь коларэктальны рак (C18-C21) у Беларусі знаходзіцца ў межах рэгіянальнай нормы і ў 2018 годзе складала 31,8 на 100 000 насельніцтва (стандартызаваны World-паказчык), згодна з GLOBOCAN [Cancer today, 2018].

Грубый інтэнсіўны паказчык захворванняў на рак кутніцы (лакалізацыі C.19–C.21) у Беларусі павялічыўся з 19,7 у 2009 годзе да 24,5 на 100 000 насельніцтва ў 2018 годзе [Океанов А. Е. с соавт., 2019].

Больш паказальна, што з году ў год у сувязі з паляпшэннем вынікаў лячэння павялічваецца колькасць хворых на рак кутніцы, якія знаходзяцца на дыспансерным уліку 5 гадоў і больш: ад 4672 у 2009 годзе да 6165 у 2018 годзе [Океанов А. Е. с соавт., 2019].

Выбар метаду лячэння раку кутніцы і яго вынікі залежаць ад стадыі, на якой была выяўлена хвароба. Асноўны метады лячэння – хірургічны, што з’яўляецца дастатковым для паспяховага лячэння I стадыі хваробы. З павелічэннем стадыі, на якой выяўляецца рак, прагрэсіўна пагаршаецца агульная выжывальнасць і павялічваецца верагоднасць развіцця мясцовага рэцыдыву і аддаленых метастазаў. З мэтай зніжэння рызыкі ўзнікнення мясцовага рэцыдыву ў лячэнні раку кутніцы II–III стадыі ва ўсім свеце карыстаюцца неаад’ювантнай прамянёвай тэрапіяй. У Беларусі ў якасці стандартнага перадаперацыйнага лячэння ўжываецца кароткі курс прамянёвай тэрапіі (ПТ), 5 сеансаў па 5 Грэй (Гр) (што ізаэквівалентна 40 Гр звычайнымі фракцыямі) за 1–3 дні перад умяшальніцтвам [Аверкин Ю. И. с соавт., 2012.]. Гэтая схема даказала сваю эфектыўнасць у зніжэнні рызыкі мясцовага рэцыдыву і дазваляе завяршыць радыкальнае лячэнне ў кароткі час [Кохнюк В. Т. с соавт., 2010; François Y. et al., 1999; Kapiteijn E. et al., 2002; Vujko K. et al., 2004; Pettersson D. et al., 2015].

У большасці еўрапейскіх краін стандартная перадаперацыйная ПТ рэалізуецца шляхам падвядзення да пухліны і зоны рэгіянальнага метастазавання звычайных фракцый (1,8–2 Гр) да сумарнай ачаговай дозы (САД) 45–50 Гр, што патрабуе 25–28 працоўных дзён. З мэтай паляпшэння вынікаў лячэння да перадаперацыйнай ПТ стандартна далучаюць хіміятэрапію (ХТ). У стандартных схемах найчасцей ужываюць 2 ці 3 курсы монахіміятэрапіі (МХТ): 5-фторурацыл з лейкаварынам унутрывенна ці капецэтабін у капсулах [Bosset J. F. et al., 2005; Hofheinz R. D. et al., 2012; Gérard J. P. et al., 2012].

Больш агрэсіўныя схемы не знайшлі месца ў стандартным лячэнні II–III стадыі раку ў сувязі з тым, што інтэнсіфікацыя неаад’ювантнай тэрапіі прыводзіць да павелічэння яе кошту, росту таксічнасці неаад’ювантнай тэрапіі і

пасляаперацыйных ускладненняў, не адбіваючыся на анкалагічных выніках [Aschele C. et al., 2011; O'Connell M. J. et al., 2014; Gérard J. P. et al., 2015].

Акрамя анкалагічнай, рак кутніцы з'яўляецца і важнай сацыяльнай праблемай, бо нават паспяховае з анкалагічнага пункту гледжання лячэнне нясе ў сабе патэнцыйную рызыку канчатковай коластаміі і пагаршэння магчымасцей для сацыяльнай рэабілітацыі. Частата пастаяннай коластаміі і анкалагічныя вынікі залежаць, у тым ліку, і ад лакалізацыі пухліны. Пры іншых нязменных даных, найменш аптымістычнымі вынікамі лячэння застаюцца менавіта для раку нізкаампулярнага аддзела кутніцы: характэрна высокая частата развіцця мясцовага рэцыдыву [Wibe A. et al., 2004] і фарміравання пастаяннай коластомы [Bosset J. F. et al., 2005; Gérard J. P. et al., 2012].

На вынікі лячэння ўплывае не толькі прымяненне перадаперацыйнай хіміяпрамянёвай тэрапіі (ХПТ). Якасць хірургічнага ўмяшальніцтва, у прыватнасці выканання татальнай мезарэктумэктаміі (ТМЭ), застаецца асноўным складнікам добрых анкалагічных вынікаў [Engel A. F. et al., 2003; Maslekar S. et al., 2007].

Такім чынам, лячэнне раку нізкаампулярнага аддзела патрабуе асаблівага падыходу ў параўнанні з іншымі аддзеламі кутніцы ў сувязі з большай частатой выканання экстырпацыі кутніцы з пастаяннай коластаміяй і высокай частатой развіцця мясцовага рэцыдыву. Абедзве праблемы ўзаемазвязаны і на дадзены момант вынікі лячэння могуць быць палепшаны як за кошт ужывання дасканалай хірургічнай тэхнікі, так і за кошт ужывання найбольш эфектыўнай неаад'ювантнай тэрапіі.

АГУЛЬНАЯ ХАРАКТАРЫСТЫКА ПРАЦЫ

Сувязь працы з навуковымі праграмамі (праектамі), тэмамі

Праца падрыхтавана ў рамках навуковай тэмы, якая была выканана на базе Рэспубліканскага навукова-практычнага цэнтра анкалогіі і медыцынскай радыялогіі імя М.М. Аляксандрава, «Разработать и внедрить метод комплексного лечения рака нижнеампулярного отдела прямой кишки» падпраграмы «Онкология» Дзяржаўнай навукова-тэхнічнай праграмы «Новые технологии профилактики, диагностики и лечения», нумар дзяржрэгістрацыі 20112808, 2011–2015 гг.

Тэма дысертацыі адпавядае прыярытэтным напрамкам навукова-тэхнічнай дзейнасці ў Рэспубліцы Беларусь на 2016–2020 гады, зацверджанымі Указам Прэзідэнта Рэспублікі Беларусь ад 22.04.2015 №166 «О приоритетных направлениях научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 годы» (технологии профилактики, диагностики и лечения) і пастановай Савета Міністраў Рэспублікі Беларусь ад 12.03.2015 №190 «О

приоритетных направлениях научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 годы» (медицина и фармацевтика).

Мэта і задачы даследавання

Мэта даследавання – павысіць эфектыўнасць лячэння пацыентаў з нізкаампулярным ракам кутніцы шляхам павелічэння колькасці сфінктаразахавальных аперацый (СЗА) пры выкарыстанні распрацаванага метаду лячэння з ужываннем гіпафракцыянаванай 3D-канформнай ПТ (у тым ліку са спалучэннем з 2-ма курсамі МХТ капецытабінам) з адтэрміноўкай хірургічнага ўмяшальніцтва на 6 тыдняў.

Для дасягнення гэтай мэты павінны быць вырашаны наступныя **задачи**:

1. Распрацаваць метады лячэння раку кутніцы з выкарыстаннем неаад'ювантнай гіпафракцыянаванай 3D-канформнай ПТ (у тым ліку – са спалучэннем з 2-ма курсамі МХТ капецытабінам) з адтэрміноўкай хірургічнага ўмяшальніцтва на 6 тыдняў.
2. Ацаніць пераноснасць і частату развіцця поўнага гісталагічнага адказу пасля выкарыстання дадзенага метаду неаад'ювантнай тэрапіі.
3. Вывучыць магчымасць выканання СЗА пры лакалізацыі раку ў нізкаампулярным адзеле кутніцы пасля правядзення неаад'ювантнай тэрапіі, ацаніць частату і характар пасляоперацыйных ускладненняў.
4. Ацаніць функцыю анальнай кантыненцыі ў пацыентаў перад і пасля лячэння шляхам анкетавання.
5. Ацаніць частату развіцця мясцовых рэцыдываў, агульную, адкарэктаваную і беспадзейную выжывальнасць і параўнаць іх з вынікамі стандартнага лячэння раку дадзенай лакалізацыі.

Навуковая навізна

Упершыню на рэпрэзентатыўным матэрыяле ў праспектыўным рандамізаваным даследаванні атрыманы доказы магчымасці павелічэння частаты выканання СЗА пасля правядзення неаад'ювантнай тэрапіі з ужываннем гіпафракцыянаванай 3D-канформнай ПТ (у тым ліку са спалучэннем з 2-ма курсамі МХТ капецытабінам) з адтэрміноўкай хірургічнага ўмяшальніцтва на 6 тыдняў у лячэнні нізкаампулярнага раку кутніцы.

Распрацаваны новы спосаб комплекснага лячэння нізкаампулярнага раку кутніцы (патэнт № 18583 ад 27.05.2014).

Палажэнні, якія выносяцца на абарону:

1. Распрацаваны метады лячэння пацыентаў з нізкаампулярным ракам кутніцы з ужываннем гіпафракцыянаванай 3D-канформнай ПТ (у тым ліку са

спалучэннем з 2-ма курсамі МХТ капецытабінам) з адтэрміноўкай хірургічнага ўмяшальніцтва пераносіўся добра. Побочныя эфекты знаходзіліся ў межах I-II ступеняў таксічнасці і не патрабавалі заўчаснага спынення перадаперацыйнага курсу ХПТ. Павелічэння частаты пасляоперацыйных ускладненняў не адзначана. Пасляоперацыйнай лятальнасці не было.

2. Выкарыстанне метаду лячэння з ужываннем гіпафракцыянаванай 3D-канформнай ПТ (у тым ліку са спалучэннем з 2-ма курсамі МХТ капецытабінам) з адтэрміноўкай хірургічнага ўмяшальніцтва дазваляе ў пацыентаў з нізкаампулярным ракам кутніцы статыстычна значна павялічыць частату выканання СЗА ў параўнанні са стандартным лячэннем (з $41,3 \pm 7,3\%$ да $69,7 \pm 7,0\%$, $p < 0,01$, а са спалучэннем з 2-ма курсамі МХТ капецытабінам – да $77,5 \pm 6,6\%$, $p < 0,001$) без статыстычна значнага пагаршэння агульнай, адкарэктаванай і безрэцыдыўнай выжывальнасці ў параўнанні з групамі кантролю.

3. Поўны гісталагічны адказ (pCR) адзначаны ў 15% пацыентаў пасля ХПТ і ў 14,3% пасля ПТ з інтэрвалам у параўнанні з адсутнасцю дадзенага эфекту ў групе стандартнага лячэння (ПТ без інтэрвалу перад аперацыяй).

4. Функцыя анальнай кантынэнцыі згодна з данымі перад- і пасляоперацыйнага анкетавання ў пацыентаў з нізкаампулярным ракам пасля неад'ювантнай ПТ ці ХПТ і выканання СЗА ў параўнанні з іх перадаперацыйным статусам пагаршалася.

Асабісты ўклад саіскальніка вучонай ступені

Удзел аўтара ў выкананні дысертацыйнай працы заключаўся ў наступным:

- вивучэнні літаратуры па тэме дысертацыйнага даследавання;
- абгрунтаванні сумесна з навуковым кіраўніком тэмы даследавання, вызначэнні мэты і задач, распрацоўцы метаду і спосабаў рашэння пастаўленых задач, абрання метадаў даследавання;
- адборы пацыентаў, якія адпавядалі крытэрыям уключэння ў даследаванне; правядзенні рандамізацыі; кантролі за аб'ёмам і якасцю абследавання пацыентаў;
- самастойнай курацыі больш за 70% пацыентаў, у тым ліку – афармленні медыцынскай дакументацыі, кантролі і анкетавання пацыентаў у фіксаваны тэрмін;
- выкананні ў якасці хірурга-аператара 64% умяшальніцтваў, астатнія – з удзелам у якасці першага асістэнта;
- самастойнай першаснай апрацоўцы пасляоперацыйных прэпаратаў больш як у 90% выпадкаў;

- працы з архіўным матэрыялам: амбулаторнымі картамі і гісторыямі хваробы; самастойным фарміраванні камп'ютарнай базы даных, статыстычнай апрацоўцы і аналізе атрыманых даных;

- падрыхтоўцы публікацый па тэме дысертацыі.

Сумесна з праф. В.Ц. Кахнюком распрацаваны:

- новы спосаб комплекснага лячэння нізкаампулярнага раку кутніцы (патэнт № 18583 ад 27.05.2014).

- інструкцыя па прымяненні «Метод комплекснаго лечения пациентов, страдающих раком прямой кишки», № 135–1115 ад 27.11.2015.

Апрабацыя вынікаў дысертацыі і інфармацыя аб выкарыстанні яе вынікаў

Матэрыялы дысертацыі былі абмеркаваны на наступных навуковых з'ездах, кангрэсах і канферэнцыях:

1. IV з'езд анколагаў Рэспублікі Беларусь, 3-5 лістапада 2011, г. Мінск, Беларусь;
2. Рэспубліканскі семінар «Актуальные вопросы диагностики, лечения онкологических заболеваний и реабилитации онкологических пациентов», 28 лютага 2013, г. Мінск, Беларусь;
3. IV балта-беларускі кангрэс коларэктальных хірургаў, 10 мая 2013 г., г. Рэзэкснэ, Латвія;
4. Канферэнцыя з міжнародным удзелам «Перспективы лечения опухолей желудочно-кишечного тракта», 5-6 верасня 2013 г., г. Адэса, Украіна;
5. Навуковая сесія УА «Беларускі дзяржаўны медыцынскі ўніверсітэт», 27 студзеня 2015 г., г. Мінск, Беларусь;
6. IX з'езд анколагаў і радыёлагаў краін СНД і Еўразіі, 16 чэрвеня 2016 г., г. Мінск, Беларусь;
7. Рэспубліканская навукова-практычная канферэнцыя з міжнародным удзелам «Лапароскопические технологии в хирургическом лечении колоректального рака», 19-20 чэрвеня 2018 г., г. Мінск, Беларусь;
8. Расійскі кангрэс па коларэктальным раку, 29-30 лістапада 2019 г., г. Масква, Расійская Федэрацыя;
9. Рэспубліканская навукова-практычная канферэнцыя з міжнародным удзелам «Актуальные проблемы лечения и диагностики колоректального рака», 13 снежня 2019 г., а/г Лясны, Беларусь.

Распрацаваны метады лячэння ўкаранёны ў ДУ «РНПЦ анкалогіі і медыцынскай радыялогіі імя М.М. Аляксандрава», Брэсцкім і Пінскім анкалагічных дыспансерах.

Апублікаванне вынікаў дысертацыі

Па тэме дысертацыі апублікавана 17 навуковых прац, з іх 4 артыкулы ў навуковых часопісах, якія рэцэнзуюцца і ўключаны ў пералік ВАК Рэспублікі Беларусь (агульным аб'ёмам 2,4 аўтарскія аркушы), 11 артыкулаў у зборніках навуковых прац, матэрыялаў канферэнцый і з'ездаў, якія адпавядаюць пункту 18 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь», 1 інструкцыя па прымяненні і 1 патэнт на вынаходства.

Структура і аб'ём дысертацыі

Агульны аб'ём даследавання складае 97 старонак, з іх асноўны тэкст займае 73 старонкі, уключае 18 табліц, 21 малюнак і складаецца з уводзінаў, агульнай характарыстыкі працы, 5 глаў, заключэння, бібліяграфічнага спісу, які змяшчае 116 крыніц (8 – на рускай мове, 1 – на французскай, 107 – на англійскай; 17 – уласных публікацый саіскальніка), 5 дадаткаў.

АСНОЎНЫ ЗМЕСТ НАВУКОВАЙ ПРАЦЫ

Матэрыялы і метады даследавання

Аб'ектам даследавання з'явіліся 129 хворых на першасны рак кутніцы ва ўзросце ад 18 да 75 год з лакалізацыяй ніжняга полюса пухліны ў нізкаампулярным адзеле. Усе пацыенты атрымалі спецыяльнае радыкальнае лячэнне ў РНПЦ АМР імя М.М. Аляксандрава. Групы пацыентаў сфарміраваны ў перыяд з 17 лютага 2010 года па 10 ліпеня 2015 года ў рамках праспектыўнага рандамізаванага даследавання.

У групах рандамізацыі пацыенты атрымлівалі неаад'ювантнае лячэнне, кожнае з якіх адрознівалася ад папярэдняга на адзін элемент:

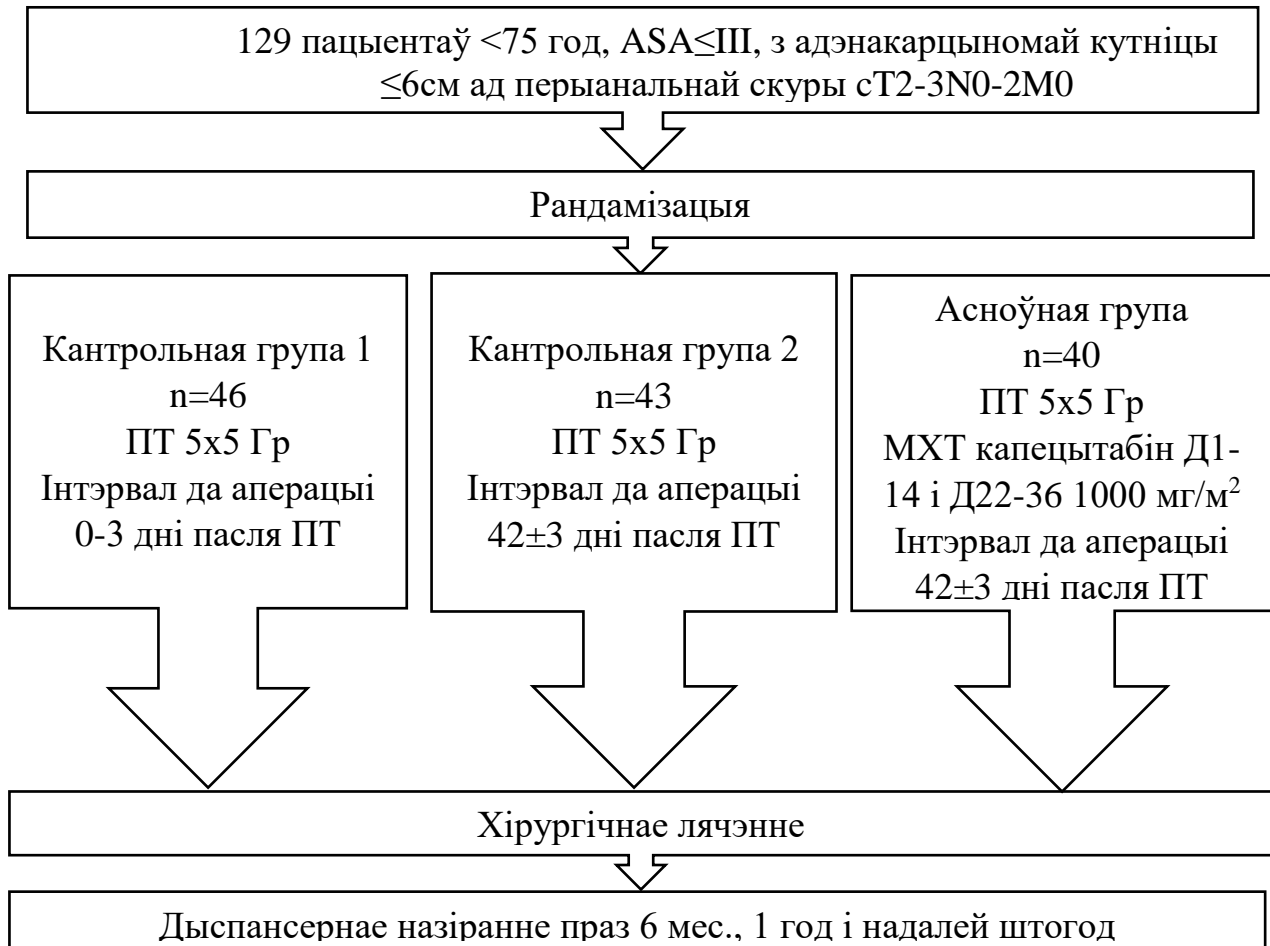
- у групе I – 1-й кантрольнай (46 пацыентаў) праводзілася лячэнне згодна з існуючым стандартам лячэння ў Беларусі: «кароткая» дыстанцыйная ПТ буйнымі фракцыямі. ПТ праводзілася з прымяненнем 3-х ці 4-х палёў апраменьвання ва ўмовах 3D-канформнага планавання з выкарыстаннем тормазнага апраменьвання лінейнага паскаральніка, разавай ачаговай дозай 5 Гр, сумарнай – 25 Гр на працягу 5-ці працоўных дзён. Хірургічнае лячэнне – праз 0–3 дні пасля завяршэння ПТ.

- у групе II – 2-й кантрольнай (43 пацыенты) праводзілася аналагічная «кароткая» ПТ буйнымі фракцыямі 5 Гр, САД 25 Гр, але хірургічнае лячэнне ажыццяўлялася з інтэрвалам 42 ± 3 дні пасля яе сканчэння.

- у групе III – асноўнай (40 пацыентаў) праводзілася аналагічная «кароткая» ПТ буйнымі фракцыямі 5 Гр САД 25 Гр, але спалучаная з 2-ма курсамі монахіміятэрапіі капецэтабінам 1000 мг/м^2 : з 1 па 14-ы дзень і з 22-

га па 36-ы дзень ад пачатку лячэння. Хірургічнае лячэнне ажыццяўлялася праз 12 ± 3 дні пасля сканчэння другога курса хіміятэрапіі (ці праз 42 ± 3 дні пасля сканчэння ПТ, захоўваючы той самы інтэрвал, што і ў 2-й кантрольнай групе).

Дызайн даследавання прадстаўлены на малюнку.



Малюнак. – Дызайн даследавання

У сувязі з лакалізацыяй пухліны ў нізкаампулярным адзеле кутніцы варыянтаў хірургічнага ўмяшальніцтва ў рамках пратакола было чатыры:

1. Празбрушная рэзекцыя кутніцы з фарміраваннем нізкага трансабдамінальнага механічнага анастамозу;
2. Брушна-анальная рэзекцыя (БАР) кутніцы з фарміраваннем колаанальнага ручнога анастамозу;
3. БАР кутніцы з частковай ці поўнай рэзекцыяй унутранага сфінктара і фарміраваннем колаанальнага ручнога анастамозу (інтэрсфінктарныя рэзекцыі);
4. Экстырпацыя кутніцы.

Абдамінальны этап выконваўся стандартна для ўсіх відаў умяшальніцтваў у рамках пратакола, доступ быў лапаратамічны ва ўсіх пацыентаў. Ацэнка пасляоперацыйных ускладненняў ажыццяўлялася паводле найбольш ужывальнай класіфікацыі *Clavien-Dindo* [Clavien P. A. et al., 2009].

Патамарфалагічнае даследаванне праводзілася паводле крытэрыяў, прапанаваных Quirke [Quirke P., 1988, 2007]. Посттэрапеўтычныя змяненні ў тканках пухліны ацэньваліся згодна са шкалай RCRG [Bateman A. C. et al., 2009].

Ацэнка функцыі анальнай кантынэнцыі праводзілася шляхам анкетавання пацыентаў перад хірургічным умяшальніцтвам, праз 6 месяцаў і 2 гады па ўзоры мадыфікаванай шкалы, прапанаванай Wexner'ам: у лічбах ад 0 (адсутнасць нетрымання) да 16 (поўнае анальнае нетрыманне) [Jorge J. M., Wexner S. D., 1993].

Таксічныя рэакцыі, спецыфічныя для капецэптабіну, улічваліся згодна з практычнымі рэкамендацыямі па лячэнні [Орел Н. Ф., 2010].

Эмпірычнае размеркаванне колькасных пераменных у даследаванні правяралі на адпаведнасць размеркаванню Гаўса (нармальнаму размеркаванню, аднавыбарачнага крытэрыю Калмагорова-Смірнова). Данія аб размеркаванні якасных параметраў, таксама як і згрупаваных колькасных даных, прадстаўляліся ў выглядзе частотных размеркаванняў з указаннем удзельнай вагі катэгорыі параметра, калі колькасць назіранняў была дастаткова вялікая і/або ў выглядзе абсалютнай колькасці назіранняў [Гланц С., 1999]. Для ацэнкі выжывальнасці выкарыстоўваўся метада Каплан-Меера [Гланц С., 1999, Lee E. T., 2003]. Былі ацэнены паказчыкі аднагадовай, трохгадовай і пяцігадовай выжывальнасці (агульная, скарэктаваная і беспадзейная). Давяральныя інтэрвалы ацэнкі выжывальнасці разлічваліся на падставе ацэнкі стандартнай памылкі згодна з формулай Грынвуда [Океанов А. Е., 2015; Lee E. T., 2003].

Нулявая гіпотэза, пры параўнанні паказчыкаў выжывальнасці ў трох групах рандамізацыі, заключалася ў тым, што прапанаваны метада лячэння ў асноўнай групе прывядзе да павелічэння колькасці СЗА без пагаршэння анкалагічных вынікаў (агульнай, адкарэктаванай і беспадзейнай выжывальнасці) у параўнанні з 1-й і 2-й групамі кантролю. Для праверкі гіпотэзы выкарыстаны лагранжавы тэст у параўнанні 2-х крывых выжывальнасці і тэст *Breslow* у параўнанні 3-х і больш крывых выжывальнасці. Параўнанне дзвюх груп па якасных прыкметах выконвалася згодна з крытэрыем χ^2 Пірсана.

У даследаванні быў прыняты ўзровень значнасці $p=0,05$. Падчас вырашэння пытання аб адхіленні нулявой гіпотэзы на карысць альтэрнатыўнай лічылася, што адхіленне разліковай статыстыкі ад адпаведнага размеркавання з крытычным узроўнем 0,05 і ніжэй лічылася значным і нулявая гіпотэза абвяргалася. У адваротным выпадку меркавалася, што дастатковага статыстычнага абгрунтавання для адхілення нулявой гіпотэзы няма.

З мэтай фарміравання базы даных аб пацыентах і далейшай лічбавай апрацоўкі, выкарыстана праграма MS Excel. Статыстычная апрацоўка даных зроблена з дапамогай праграмы IBM SPSS STATISTICS 23.

ВЫНІКІ ДАСЛЕДАВАННЯ

Непасрэдныя вынікі

Перадаперацыйная ХПТ пераносілася пацыентамі здавальняюча. У часткі пацыентаў з асноўнай і 2-й кантрольнай груп адзначаліся клінічныя праявы ранняга радыяцыйнага практыту I–II ступені цяжкасці згодна з класіфікацыяй *Radiation Therapy Oncology Group* і EORTC, што не патрабавала шпіталізацыі і спецыяльнай тэрапіі [Do N. L., 2011].

Пасляоперацыйнай лятальнасці ў пацыентаў, уключаных у даследаванне, не было. Працягласць аператы ці пасляоперацыйнага ложка-дня ў групах рандамізацыі статыстычна не адрозніваліся. Дасягнута асноўная мэта даследавання: частата СЗА ў асноўнай групе складала $77,5 \pm 6,6\%$, што статыстычна дакладна вышэй, чым у 1-й кантрольнай групе ($41,3 \pm 7,3\%$, $p < 0,001$). Частата СЗА у 2-й кантрольнай групе таксама была вышэйшая, чым у 1-й кантрольнай: $69,7 \pm 7,0\%$ супраць $41,3 \pm 7,3\%$, $p < 0,01$. Статыстычнай перавагі паміж асноўнай і 2-й групай кантролю не выяўлена: $77,5 \pm 6,6\%$ супраць $69,7 \pm 7,0\%$ ($p = 0,51$). Даня аб характары хірургічнага ўмяшальніцтва прадстаўлены ў табліцы 1.

Табліца 1. – Характар хірургічнага ўмяшальніцтва ў групах

Характарыстыкі ўмяшальніцтва	Групы рандамізацыі		
	1-я кантрольная	2-я кантрольная	асноўная
Экстырпацыя	27 (58,7%)	13 (30,2%)	9 (22,5%)
БАР з частковай ці поўнай інтэрсфінктарнай рэзекцыяй	16 (34,8%)	24 (55,8%)	26 (65,0%)
Празбрушная рэзекцыя	3 (6,5%)	6 (14,0%)	5 (12,5%)
Доля СЗА у працэнтах	$41,3 \pm 7,3\%$	$69,7 \pm 7,0\%$	$77,5 \pm 6,6\%$
Працягласць умяшальніцтва, (медыяна±станд. адхіленне), хв.	195,4 (190,0±42,1)	202,1 (187,5±54,7)	203,6 (200,0±34,2)
Сярэдні пасляоперацыйны ложка-дзень, сут	14,8	12,9	11,7
Усяго пацыентаў	46	43	40

Пасляаперацыйныя ўскладненні

Пасляаперацыйныя ўскладненні ўзніклі ў 35 са 129 пацыентаў (27%). Большасць з іх ацэнена па шкале *Clavien-Dindo* як ускладненні I-II ступені. У 6-ці з 35-ці пацыентаў адзначана III ступень ускладненняў (спаечная кішэчная непраходнасць у аднаго пацыента; атанія капшука, якая патрабавала эпідыстастамію; крывацёк з прамежнаснай раны ў 2-х пацыентаў; крывацёк з язвы дванаццаціперснай кішкі; рэктавагінальны свішч, які патрабаваў пластыку рэктавагінальнай перагародкі). Даныя аб пасляаперацыйных ускладненнях у групам прадстаўлены ў табліцы 2.

Табліца 2. – Характар і частата пасляаперацыйных ускладненняў у групам

Характарыстыкі	Групы параўнання		
	1-я група кантролю	2-я група кантролю	асноўная група
Пнеўманія	-	2 (4,7%)	-
Свішч анастамозу	1 (2,2%)	1 (2,3%)	6 (15,0%)
Нагнаенне ці працяглае загойванне прамежнаснай раны	12 (26,0%)	4 (9,3%)	2 (5,0%)
Крывацёк з прамежнаснай раны	1 (2,2%)	1 (2,3%)	-
Атанія капшука	1 (2,2%)	1 (2,3%)	-
Іншыя (крывацёк з язвы дванаццаціперснай кішкі, спаечная кішэчная непраходнасць)	2 (4,3%)	-	1 (2,5%)
Усяго:	17 (36,9%)	9 (20,9%)	9 (22,5%)

Функцыянальныя вынікі

Амаль заўсёды падчас выканання СЗА (80 пацыентаў) фарміравалася прэвентыўная кішэчная стома. У 71 пацыента гэта была трансверзастома, у 4-х пацыентаў – прэвентыўная ілеастома і ў 5-ці выпадках прэвентыўная стома не фарміравалася. Ілеастомы ліквідаваны ва ўсіх пацыентаў; закрыццё прэвентыўнай трансверзастомы ў тэрмін больш за 3 месяцы не зроблена ў 9 (12,7%) пацыентаў па розных прычынах, у тым ліку з-за нязгоды пацыента, (у 1 – з 1-й групы, у 4 – з 2-й групы і ў 4 – з асноўнай).

Перад аперацыяй сярэдняе значэнне ацэненай па 16-бальнай шкале функцыі анальнай кантынэнцыі ў 80 пацыентаў, якім былі зроблены СЗА, складала $1,4 \pm 0,2$ бала. Праз 6 месяцаў пасля аперацыі (адпаведна, праз 2-3,5 месяцы пасля ліквідацыі прэвентыўнай стомы) анкеты запоўнілі толькі 38

пацыентаў, сярэдняе значэнне па шкале *Wexner* ў якіх склала $10,6 \pm 0,7$ балаў. Праз 2 гады, згодна з анкетаваннем, сярэдняе значэнне ў балах склала $12,6 \pm 1,1$.

Аднак функцыянальныя вынікі, атрыманыя пасля БАР з інтэрсфінктарнымі рэакцыямі былі праз 6 месяцаў статыстычна не горшыя, чым пасля нізкіх празбрушных рэзекцый: $10,9 \pm 0,8$ супраць $10,6 \pm 1,6$ балаў.

Марфалагічныя вынікі

Частата поўнага гісталагічнага адказу (pCR), вызначанага як адсутнасць ці наяўнасць некалькіх мікраскапічных ачагоў адэнакарцыномы, у тым ліку ў даследаваных лімфавузлах, у 2-й кантрольнай групе адзначана ў $14,3\%$, без статыстычна значнай розніцы ў параўнанні з асноўнай (15%). У 1-й кантрольнай групе поўнага гісталагічнага адказу не выяўлена. Асобна вымяралася цыркулярная мяжа рэзекцыі (ЦМР) як паказнік якасці хірургічнага ўмяшальніцтва. Данія аб прагнастычных фактарах пасля марфалагічнага даследавання ў групах прадстаўлены ў табліцы 3.

Табліца 3. – Характарыстыкі цыркулярнай мяжы рэзекцыі і поўнага гісталагічнага адказу ў групах

Параметр патамарфалагічнага даследавання	Групы параўнання			Усяго выпадкаў
	1-я група кантролю	2-я група кантролю	асноўная група	
Колькасць адпаведных патамарфалагічных даследаванняў	42	42	40	124
ЦМР ≤ 1 мм	7 (16,6%)	1 (2,4%)	8 (20%)	16 (12,9%)
Сярэдняе значэнне ЦМР, мм (без выпадкаў pCR)	$4,4 \pm 0,8$	$7,9 \pm 1,3$	$4,7 \pm 0,7$	111
ypT0N0 (pCR)	-	6 (14,3%)	6 (15%)	12 (14,6%)

Адаленыя вынікі

Медыяна назірання пацыентаў у даследаванні склала 46,0 месяцаў.

Адзначана 2 выпадкі мясцовага рэцыдыву ($1,6 \pm 0,9\%$): у 2-й кантрольнай групе ў 1 пацыента праз 7 месяцаў пасля інтэрсфінктарнай рэзекцыі быў канстатаваны рэцыдыў у анальным канале і зроблена брушна-прамежнасная экстырпацыя, пасля якой ён жыве без рэцыдыву і ў 1 пацыента з 1-й групы праз

2,5 гады пасля экстырпацыі дыягнаставаны нерэзектабельны локарэгіянарны рэцыдыў.

Ад асноўнай хваробы памерлі 13 пацыентаў (10,1±2,7%), па іншых прычынах – 10 (7,8±2,4%). На момант кантролю пад назіраннем заставаліся 11 пацыентаў (8,5±2,5%) з мясцовым ці метастатычным рэцыдывам захворвання.

Агульная 5-гадовая выжывальнасць, вылічаная метадам Каплана-Мейера для ўсіх пацыентаў у даследаванні, склала 77,8±4,5%, адкарэктаваная – 89,7±3,7% і беспадзейная – 81,2±4,1%.

Паказчыкі выжывальнасці у групах рандамізацыі прадстаўлены ніжэй ў табліцы 4.

Табліца 4. – Пагадовая выжывальнасць у групах рандамізацыі

Выжывальнасць		Групы рандамізацыі		
		1-я кантрольная	2-я кантрольная	асноўная
Агульная (%)	3-гадовая	87,8±5,1	97,7±2,3	87,4±5,3
	5-гадовая	84,9±5,7	79,6±7,0	69,1±9,2
Адкарэктаваная (%)	3-гадовая	94,9±3,5	91,4±4,8	92,3±4,3
	5-гадовая	91,7±4,6	91,4±4,8	82,1±8,0
Беспадзейная (%)	3-гадовая	89,1±4,6	87,6±5,3	84,7±5,8
	5-гадовая	89,1±4,6	83,8±6,3	70,8±9,1

Статыстычна значная розніца паміж паказчыкамі выжывальнасці ў групах рандамізацыі адсутнічае.

Асобна падлічана выжывальнасць у падгрупе пацыентаў з pCR і ў падгрупе так званых «*non responders*», у якіх першапачатковая стадыя не змянілася пасля неаад'ювантнай ХПТ і аперацыі. Адкарэктаваная 5-гадовая выжывальнасць у пацыентаў з pCR дасягае 100%, але статыстычна значнай розніцы ў параўнанні з паказчыкамі ў падгрупе без гісталагічнага адказу няма (малая колькасць назіранняў); адпаведныя даныя прадстаўлены ў табліцы 5.

Табліца 5. – Пагадовая выжывальнасць у падгрупах з поўным гісталагічным адказам і без яго

Выжывальнасць		Варыянты гісталагічнага адказу	
		поўны	адсутнасць адказу
Агульная (%)	3-гадовая	90,9±8,7	86,8±3,3
	5-гадовая	90,9±8,7	76,3±4,8

Працяг табліцы 5

Адкарэктаваная (%)	3-гадовая	100,0	92,2±2,7
	5-гадовая	100,0	85,8±4,1
Беспадзейная (%)	3-гадовая	100,0	85,7±3,3
	5-гадовая	100,0	78,9±4,6

Параўноўваюся ўплыў асобных патамарфалагічных фактараў анкалагічнага прагнозу: выжывальнасць у падгрупах з мяркуемым горшым (ЦМР≤1мм), лепшым (pCR) і стандартным прагнозам пасля хірургічнага ўмяшальніцтва згодна з тэхнікай ТМЕ (ЦМР>1 мм). Даныя прыведзены ніжэй у табліцы 6.

Табліца 6. – Пагадовая выжывальнасць у падгрупах з патамарфалагічнымі фактарамі анкалагічнага прагнозу

Выжывальнасць		Патамарфалагічны крытэрыі		
		ЦМР≤1 мм	ЦМР>1 мм	pCR
Агульная (%)	3-гадовая	83,0±9,0	88,6±3,4	90,9±8,7
	5-гадовая	83,0±9,0	76,0±5,5	90,9±8,7
Адкарэктаваная (%)	3-гадовая	83,0±9,0	94,2±2,6	100,0
	5-гадовая	83,0±9,0	86,5±4,5	100,0
Беспадзейная (%)	3-гадовая	77,4±10,0	87,3±3,5	100,0
	5-гадовая	77,4±10,0	79,3±5,0	100,0

Выжывальнасць у падгрупе пацыентаў з інвазіяй ЦМР (16 пацыентаў, або 12,9%) была асобна ацэнена ў залежнасці ад тыпу аперацыі, даныя прадэманстраваны ў табліцы 7.

Табліца 7. – Выжывальнасць пацыентаў праз 5 гадоў у залежнасці ад тыпу аперацыі і інвазіі ЦМР

Пяцігадовая выжывальнасць	Тыпы аперацый			
	экстырпацыя		СЗА	
	ЦМР≤1	ЦМР>1	ЦМР≤1	ЦМР>1
Агульная (%)	80,0±12,6	69,2±8,7	87,5±11,7	79,6±6,9
Адкарэктаваная (%)	80,0±12,6	75,1±8,4	87,5±11,7	92,6±5,1
Беспадзейная (%)	80,0±12,6	72,7±8,0	80,0±12,6	83,3±6,3

Літаратурныя даныя аб дрэнным анкалагічным прагнозе наяўнасці інвазіі ЦМР пацвярджаюцца ў даследаванні толькі пры аналізе ў падгрупах: адзначана статыстычна значнае пагаршэнне адкарэктаванай выжывальнасці пацыентаў з ЦМР \leq 1 мм пасля СЗА (87,5 \pm 11,7%) у параўнанні з ЦМР $>$ 1 мм (92,6 \pm 5,1%, $p=0,024$) без сувязі з характарам неаад'ювантнай тэрапіі.

Анкалагічны прагноз прасочаны ў падгрупах у залежнасці ад тыпу аперацыі (экстырпацыя ці СЗА). Статыстычна значнай розніцы ў 5-гадовай агульнай і беспадзейнай выжывальнасці не выяўлена, хаця ў пацыентаў пасля СЗА ёсць тэндэнцыя да паляпшэння анкалагічных вынікаў. Пры аналізе ў падгрупах высветлена, што 5-гадовая адкарэктаваная выжывальнасць была статыстычна значна вышэйшая ў падгрупе з СЗА ў параўнанні з падгрупай пасля экстырпацыі: 92,9 \pm 4,2% супраць 77,9 \pm 6,6% ($p=0,009$).

Магчымае тлумачэнне факта, што 5-гадовая адкарэктаваная выжывальнасць была вышэйшая пасля СЗА заключаецца ў тым, што рашэнне аб выкананні экстырпацыі ці СЗА згодна з крытэрыямі даследавання рабілася пасля заканчэння ХПТ, што пры іншых роўных умовах давала пацыентам з лепшым клінічным адказам на ХПТ ці меншай мясцовай распаўсюджанасцю (а значыць – і лепшым анкалагічным прагнозам) больш шанцаў атрымаць СЗА.

ЗАКЛЮЧЭННЕ

Асноўныя навуковыя вынікі дысертацыі

1. Побочныя эфекты распрацаванага метаду лячэння пацыентаў з нізкаампулярным ракам кутніцы знаходзіліся ў межах I-II ступеняў таксічнасці і не патрабавалі заўчаснага спынення неаад'ювантнай тэрапіі. У 15% пацыентаў пасля ХПТ адзначаны рСР і ў 14,3% – пасля ПТ з інтэрвалам 6 тыдняў у параўнанні з адсутнасцю дадзенага эфекту ў 1-й кантрольнай групе [1, 2, 8, 12, 13, 15].

2. Распрацаваны метады лячэння з ужываннем гіпафракцыянаванай 3D-канформнай ПТ (у тым ліку са спалучэннем з 2-ма курсамі МХТ капецэтабінам) з адтэрміноўкай хірургічнага ўмяшальніцтва на 6 тыдняў дазволіў статыстычна значна павялічыць частату выканання СЗА: з 41,3 \pm 7,3% у пацыентаў 1-й групы кантролю да 77,5 \pm 6,6% ($p<0,001$) у пацыентаў асноўнай групы. Частата СЗА у 2-й кантрольнай групе таксама была вышэйшая, чым у 1-й кантрольнай: 69,7 \pm 7,0% супраць 41,3 \pm 7,3%, $p<0,01$. Статыстычнай перавагі паміж асноўнай і 2-й групай кантролю не выяўлена: 77,5 \pm 6,6% супраць 69,7 \pm 7,0%, $p=0,51$. Пасляаперацыйнай лятальнасці не было. Частата пасляаперацыйных ускладненняў у групах рандамізацыі статыстычна не адрознівалася і складала для ўсіх пацыентаў у даследаванні 27%. Працягласць аперацыі і ложка-дня ў групах статыстычна не адрозніваліся. У групе з

дадатковым прызначэннем 2-х курсаў МХТ адзначана тэндэнцыя да павелічэння частаты СЗА і pCR без статыстычнага ўплыву на аддаленыя вынікі лячэння [1, 2, 7, 11, 12, 13, 15, 16, 17].

3. Адзначаны 2 выпадкі ізаляванага мясцовага рэцыдыву (па аднаму пацыенту ў 1-й і 2-й кантрольных групах). Агульная 5-гадовая выжывальнасць для ўсіх пацыентаў у даследаванні склала $77,8 \pm 4,5\%$, адкарэктаваная – $89,7 \pm 3,7\%$ і беспадзейная – $81,2 \pm 4,1\%$. Статыстычна значнай розніцы ў агульнай, адкарэктаванай і беспадзейнай выжывальнасці паміж групамі рандамізацыі не выяўлена. Падчас аналізу ў падгрупах высветлена, што ў падгрупе з поўным гісталагічным адказам 5-гадовая адкарэктаваная выжывальнасць склала 100%. Інвазія ЦМР з'яўлялася неспрыяльным фактарам прагнозу: 5-гадовая адкарэктаваная выжывальнасць у падгрупе з ЦМР ≤ 1 мм статыстычна значна пагаршалася пасля СЗА ў параўнанні з аналагічнай падгрупай пасля экстырпацыі ($87,5 \pm 11,7\%$ супраць $92,6 \pm 5,1\%$, $p=0,024$). Выкананне СЗА ў параўнанні з экстырпацыяй паляпшала анкалагічны прагноз: 5-гадовая адкарэктаваная выжывальнасць была статыстычна значна вышэйшая ў падгрупе з СЗА ($92,9 \pm 4,2\%$) ў параўнанні з падгрупай пасля экстырпацыі ($77,9 \pm 6,6\%$), $p=0,009$ [3, 4, 13, 14].

4. Функцыя анальнай кантынэнцыі згодна з данымі перад- і пасляаперацыйнага анкетавання пагаршалася ў пацыентаў з нізкаампулярным ракам пасля СЗА ў параўнанні з іх перадаперацыйным статусам (сярэдняе значэнне інкантынэнцыі па шкале *Wexner* павялічылася з $1,4 \pm 0,2$ да $10,6 \pm 0,7$ балаў). Але згодна з вынікамі анкетавання, розніцы ў анальнай кантынэнцыі паміж пацыентамі пасля празбрушной рэзекцыі ($10,9 \pm 0,8$ балаў) і варыянтамі БАР ($10,6 \pm 1,6$ балаў) не выяўлена [1, 2].

Рэкамендацыі па практычным выкарыстанні вынікаў

З мэтай пазбегнуць пажыццёвага фарміравання коластомы ў пацыентаў з неўскладненай нізкакалізаванай адэнакарцыномай кутніцы II-III ст. можа быць выкарыстана неаад'ювантная гіпафракцыянаваная 3D-канформная ПТ 5 сеансаў па 5 Гр у спалучэнні ці без з 2-ма курсамі капецэтабіну 1000 мг/м^2 на працягу 14-ці дзён з інтэрвалам паміж курсамі 7 дзён і інтэрвалам 6 тыдняў паміж заканчэннем ПТ і хірургічным умяшальніцтвам.

Такая схема скарачае агульны час лячэння ў параўнанні з неаад'ювантнай ПТ звычайнымі фракцыямі мінімум на 20-23 працоўныя дні без пагаршэння анкалагічных і функцыянальных вынікаў.

Інтэрвал у 6 тыдняў перад аперацыяй неабходны для затухання вострых прамянёвых рэакцый і для магчымай рэалізацыі эфекту ад неаад'ювантнай тэрапіі: памяншэння пухліны ў памерах ці ўзнікнення pCR, што дазваляе пашырыць паказанні да сфінктаразахавальных аперацый [16].

СПІС ПУБЛІКАЦІЙ САІСКАЛЬНІКА НАВУКОВАЙ СТУПЕНІ

Артыкулы ў часопісах, якія ўключаны ў пералік ВАК

1. Юдин, А. А. Непосредственные результаты комбинированного и комплексного лечения пациентов с низколокализированным раком прямой кишки / А. А. Юдин, В. Т. Кохнюк, Г. И. Колядич // Онколог. колопроктология. – 2015. – Т. 5, № 4. – С. 19–23.

2. Юдзін, А. А. Непасрэдняя рэзультаты лячэння пацыентаў, хворых на рак нізкаампулярнага аддзелу кутніцы / А. А. Юдзін, В. Ц. Кахнюк // Онколог. журн. – 2018. – Т. 12, № 1. – С. 63–68.

3. Юдин, А. А. Отдаленные результаты лечения пациентов с низколокализированным раком прямой кишки / А. А. Юдин, В. Т. Кохнюк, Г. И. Колядич // Онколог. колопроктология. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 26–33.

4. Юдзін, А. А. Лячэнне пацыентаў з нізкаампулярным ракам кутніцы з выкарыстаннем схемы прамянёвай тэрапіі 5x5 Гр / А. А. Юдзін, В. Ц. Кахнюк, Г. І. Калядзіч // Онколог. журн. – 2020. – Т. 14, № 2–3. – С. 75–81.

Тэзісы дакладаў і матэрыялы канферэнцый

5. Юдин, А. А. Непосредственные результаты комплексного лечения рака нижнеампулярного отдела прямой кишки / А. А. Юдин, В. Т. Кохнюк, Г. И. Колядич // IV съезд онкологов Республики Беларусь : материалы съезда, Минск, 3–5 нояб. 2011 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2011. – Т. 5, № 3. – С. 135–136.

6. Юдин, А. А. Сфинктеросохраняющие операции в комплексном лечении рака нижнеампулярного отдела прямой кишки / А. А. Юдин, Г. И. Колядич, В. Т. Кохнюк // VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ : материалы съезда, Астана, 5–7 сент. 2012 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2012. – Т. 6, № 4. – С. 70.

7. Юдин, А. А. Непосредственные результаты комплексного лечения пациентов, страдающих раком прямой кишки / А. А. Юдин, Г. И. Колядич, В. Т. Кохнюк // Первый конгресс Общества специалистов по онкологической колопроктологии : материалы конгресса, Москва, 1–2 нояб. 2012 г. / О-во специалистов по онколог. колопроктологии. – М., 2012. – С. 28–29.

8. Посттерапевтические изменения в опухоли прямой кишки после проведения комбинированного и комплексного лечения рака прямой кишки

(предварительные результаты) / В. Т. Кохнюк, П. Ч. Вильбик, А. А. Юдин, М. А. Возмитель, И. А. Карась // Онкология XXI века: от научных исследований – в клиническую практику : материалы VIII Всерос. съезда онкологов, Санкт-Петербург, 11–13 сент. 2013 г. – [Опубл. в журн.] Вопр. онкологии. – 2013. – Т. 59, № 3, прил. в 2-х томах. – Т. 2. – С. 605–606.

9. Сфинктеросохраняющие операции в комплексном лечении пациентов с низлокализированным раком прямой кишки / А. А. Юдин, В. Т. Кохнюк, Г. И. Колядич, И. В. Ануфреенок // Актуальные вопросы диагностики и лечения онкологических заболеваний : материалы Респ. науч.-практ. конф. с международным участием, Минск, 20 декабря 2013 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн.– 2013. – Т. 7, № 4, прил. – С. 65.

10. Юдин, А. А. Комплексное лечение пациентов с низлокализированным раком прямой кишки / А. А. Юдин, В. Т. Кохнюк, Г. И. Колядич // Российская школа колоректальной хирургии : материалы VIII Международной конференции, Москва, 22–23 мая 2014 г. / Первый Моск. гос. мед. ун-т им. И. М. Сеченова, О-во хирургов колопроктологов и гастроэнтерологов. – М., 2014. – С. 28.

11. Юдин, А. А. Сфинктеросохраняющие операции в лечении пациентов с низлокализированным раком прямой кишки / А. А. Юдин, В. Т. Кохнюк, Г. И. Колядич // Актуальные проблемы колоректальной хирургии : тезисы VI Балто-Белорусской и VII Республиканской научно-практической конференции с международным участием, Витебск, 15 мая 2015 г. – Витебск, 2015. – С. 62–63.

12. Юдин, А. А. Сфинктеросохраняющие операции у пациентов с низлокализированным раком прямой кишки / А. А. Юдин, В. Т. Кохнюк, Г. И. Колядич // IX съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии : тезисы съезда, Минск, 15–17 июня 2016 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2016. – Т. 4, № 2. – С. 289–290.

13. Метод комплексного лечения рака нижнеампулярного отдела прямой кишки [Электронный ресурс] / В. Т. Кохнюк, А. А. Юдин, Г. И. Колядич, И. В. Ануфреенок, Н. Л. Чайка, В. П. Яценко, Т. М. Михалевская // Достижения медицинской науки Беларуси, Минск, 2016 г. – Режим доступа: http://med.by/dmn/book.php?book=16-11_2. – Дата доступа: 12.04.2019.

14. Юдин, А. А. Непосредственные результаты лечения пациентов с нижнеампулярным раком прямой кишки / А. А. Юдин // V съезд онкологов и радиологов Республики Беларусь, посвященного 100-летию Н. Н. Александрова : материалы съезда, Минск, 9 июня 2017 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2017. – Т. 11, № 2, прил. – С. 91.

15. Юдин, А. А. Результаты лечения пациентов, страдающих нижнеампулярным раком прямой кишки, с использованием неоадьювантной

терапии / А. А. Юдин // V съезд онкологов и радиологов Республики Беларусь, посвященного 100-летию Н. Н. Александрова : материалы съезда, Минск, 9 июня 2017 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2017. – Т. 11, № 2, прил. – С. 91–92.

Інструкцыя па прымяненні

16. Метод комплексного лечения пациентов, страдающих раком прямой кишки : инструкция по применению № 135–1115 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 27.11.2015 / ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова» ; В. Т. Кохнюк, А. А. Юдин, И. В. Ануфреенок, Г. И. Колядич. – Минск, 2016. – 5 с.

Патэнт

17. Способ комплексного лечения рака нижнеампулярного отдела прямой кишки : пат. ВУ 18583 / А. А. Юдин, В. Т. Кохнюк. – Опубл. 30.08.2014.

РЭЗІЮМЭ

Юдзін Антон Аляксандравіч
ЛЯЧЭННЕ ПАЦЬЕНТАЎ, ХВОРЫХ НА РАК НІЗКААМПУЛЯРНАГА
АДДЗЕЛА КУТНІЦЫ, З УЖЫВАННЕМ НЕААД'ЮВАНТНАЙ
ХІМІЯПРАМЯНЁВАЙ ТЭРАПІІ

Ключавыя словы: нізкаампулярны рак кутніцы, неаад'ювантная хіміяпрамянёвая тэрапія, сфінктаразахавальныя аперацыі, хірургічнае і комплекснае лячэнне.

Мэта даследавання: павысіць эфектыўнасць лячэння пацыентаў з нізкаампулярным ракам кутніцы (РК) шляхам павелічэння колькасці сфінктаразахавальных аперацый (СЗА) пры ўжыванні распрацаванага метаду комплекснага лячэння без пагаршэння анкалагічных вынікаў у параўнанні са стандартным метадам.

Матэрыялы даследавання паслужылі даныя аб 129 хворых на першасны нізкаампулярны РК. Неаад'ювантнае лячэнне адрознівалася ў групах рандамізацыі: у 1-й кантрольнай групе (n=46) праводзілася дыстанцыйная прамянёвая тэрапія (ПТ) РАД 5 Гр, САД 25 Гр на працягу 5 дзён; хірургічнае лячэнне – праз 0–3 дні пасля завяршэння ПТ. У 2-й кантрольнай групе (n=43) пасля аналагічнай ПТ хірургічнае лячэнне ажыццяўлялася з інтэрвалам 42 ± 3 дні пасля яе сканчэння. У асноўнай групе (n=40) праводзілася аналагічная ПТ, але спалучаная з 2-ма курсамі МХТ капецытабінам 1000 мг/м^2 ; хірургічнае лячэнне ажыццяўлялася праз 42 ± 3 дні пасля сканчэння ПТ. Вывучаны таксічнасць неаад'ювантнай тэрапіі, уплыў яе на частату выканання СЗА і іх функцыянальныя вынікі, пасляоперацыйныя ўскладненні, патамарфоз тканак пухліны, выжывальнасць.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: распрацаваны намі метады неаад'ювантнага лячэння дазволіў павялічыць частату выканання СЗА: з $41,3 \pm 7,3\%$ у пацыентаў 1-й групы да $77,5 \pm 6,6\%$ ($p < 0,001$) у асноўнай групе. Частата пасляоперацыйных ўскладненняў паміж групамі рандамізацыі статыстычна не адрознівалася, складаючы ў даследаванні 27%. У 15% пацыентаў пасля ХПТ адзначаны поўны гісталагічны адказ. Анальная кантынэнцыя ў пацыентаў пасля СЗА пагаршалася ў параўнанні з іх статусам перад лячэннем. Статыстычна значнай розніцы ў агульнай, адкарэктаванай і беспадзейнай выжывальнасці паміж групамі рандамізацыі не выяўлена.

Ступень выкарыстання: матэрыялы дысертацыйнай работы выкарыстоўваюцца ў РНПЦ АМР імя М.М. Аляксандрава, Брэсцкім і Пінскім анкалагічных дыспансерах.

Галіна прымянення: анкалогія.

РЕЗЮМЕ

Юдин Антон Александрович

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ НИЖНЕАМПУЛЯРНЫМ
РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ
ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Ключевые слова: нижеампулярный рак прямой кишки, неоадьювантная химиолучевая терапия, сфинктеросохраняющие операции, хирургическое и комплексное лечение.

Цель исследования: повысить эффективность лечения пациентов с нижеампулярным раком прямой кишки (РПК) путём увеличения количества сфинктеросохраняющих операций (ССО) при использовании разработанного метода комплексного лечения без ухудшения онкологических результатов в сравнении со стандартным методом.

Материалом исследования послужили данные о 129 пациентах с первичным нижеампулярным РПК. Неоадьювантное лечение отличалось в группах рандомизации: в 1-й контрольной группе (n=46) проводилась дистанционная лучевая терапия (ЛТ) РОД 5 Гр, СОД 25 Гр на протяжении 5 дней, хирургическое лечение выполнялось через 0-3 суток после окончания ЛТ. Во 2-й контрольной группе (n=43) после аналогичной ЛТ интервал до операции составил 42 ± 3 дня. В основной группе (n=40) проводилась аналогичная ЛТ в сочетании с 2 курсами МХТ капецитабином 1000 мг/м^2 , хирургическое лечение осуществлялось через 42 ± 3 дня после окончания ЛТ. Изучены токсичность неоадьювантной терапии, влияние её на частоту выполнения ССО и их функциональные результаты, послеоперационные осложнения, патоморфоз тканей опухоли, выживаемость.

Полученные результаты и их новизна: разработанный метод неоадьювантного лечения позволил увеличить частоту выполнения ССО с $41,3 \pm 7,3\%$ у пациентов 1-й группы до $77,5 \pm 6,6\%$ ($p < 0,001$) в основной группе. Частота послеоперационных осложнений между группами рандомизации статистически не отличалась, составляя 27%. У 15% пациентов после ХЛТ отмечен полный гистологический ответ. Анальная континенция у пациентов после ССО ухудшалась в сравнении с их предоперационным статусом. Статистически значимой разницы в общей, скорректированной и бессобытийной выживаемости между группами рандомизации не выявлено.

Степень использования: материалы диссертационной работы используются в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, Брестском и Пинском онкологических диспансерах.

Область применения: онкология.

SUMMARY

Yudzin Anton Aliaxandrovitch

NEOADJUVANT RADIOCHEMOTHERAPY IN LOW RECTAL CANCER
MANAGEMENT

Key words: low rectal cancer, neoadjuvant radiochemotherapy, sphincter-preserving surgery, surgical and combined-modality treatment

Study objective: to assess the possibility to improve low rectal cancer management options by increasing sphincter-preserving surgery rate as a result of proposed combined-modality treatment regimen with no affect on oncological outcomes compared to conventional approach.

Study material: Data on 129 patients with primarily diagnosed low rectal cancer was analyzed. Patients were randomized to receive different neoadjuvant treatment options: in the 1st control group (n=46) patients received short course radiotherapy (total dose of 25 Gy, delivered as 5 Gy daily for 5 days) with subsequent surgery, performed in 0-3 days after completion of radiotherapy (RT). Patients in the 2nd control group (n=43) received identical RT but the interval before surgery was extended to 42±3 days. Patients in the study group (n=40) received treatment identical to 2nd control group with 2 additional courses of monochemotherapy with capecitabine 1000 mg/m², surgery was performed in 42±3 days after completion of RT. Neoadjuvant treatment toxicity and its' effect on sphincter-preserving surgery rate, functional outcomes, postoperative complications rate, pathological response rate and survival were assessed.

The results obtained and their novelty: Proposed neoadjuvant treatment regimen resulted in sphincter-preserving surgery rate increase from 41.3±7.3% in the 1st group to 77.5±6.6% (p<0.001) in study group. Overall postoperative complications rate was 27% with no statistically significant differences between groups. Complete histological response was achieved in 15% of patients. Anal continence was impaired following sphincter-preserving surgery comparing with preoperative status. No statistically significant differences in overall, tumor-specific or event-free survival rates between groups were registered.

Extent of use: The materials of the thesis are used at N.N. Alexandrov National Cancer Centre, Brest and Pinsk oncologic dispensaries.

Application area: oncology.