

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616.351-006.6-059

Н. А. Майстренко¹, В. Н. Галкин², Д. В. Ерыгин², А. А. Сазонов¹

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

¹ Кафедра факультетской хирургии им. С. П. Фёдорова (зав. — акад. РАН Н. А. Майстренко), Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург; ² Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба, филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (дир. — проф. В. Н. Галкин), г. Обнинск

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить эффективность и безопасность применения неоадьювантной химиолучевой терапии (ХЛТ) у больных раком прямой кишки пожилого и старческого возраста. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Проведен анализ результатов лечения 267 больных, которые были разделены на две группы. Первая группа (142 пациента) получили комбинированное лечение (продолжительный курс неоадьювантной ХЛТ с последующим оперативным вмешательством), 2-я группа (125 человек) были подвергнуты хирургическому лечению без использования химиолучевой терапии. Пациенты обеих групп были разделены на подгруппы по возрастному фактору. В подгруппу «А» вошли лица молодого и среднего возраста, а в подгруппу «В» — больные гериатрического профиля. Сравнительный анализ проводился между соответствующими возрастными подгруппами. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Риск развития осложнений неоадьювантной ХЛТ и степень её неблагоприятного влияния на исходы последующего хирургического лечения существенно не зависят от возраста. Применение предоперационной ХЛТ у пациентов гериатрического профиля сопровождается менее значимым приростом безрецидивной выживаемости, по сравнению с более молодыми пациентами. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Возрастной фактор не должен ограничивать использование неоадьювантной ХЛТ у пациентов с удовлетворительным общесоматическим статусом и отсутствием выраженных осложнений опухолевого процесса.

Ключевые слова: рак прямой кишки, неоадьювантная химиолучевая терапия, пациенты старших возрастных групп

N. A. Maistrenko¹, V. N. Galkin², D. V. Erygin², A. A. Sazonov¹

Neoadjuvant chemoradiotherapy in combined treatment of patients with rectal cancer

¹ S. P. Fedorov department of faculty surgery, S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg;

² A. F. Tsyba Medical Radiological Scientific Centre, National Medical Research Radiological Centre, Obninsk

OBJECTIVE. The article analyzed an efficacy and safety of application of neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) in elderly and senile patients with rectal cancer. **MATERIAL AND METHODS.** An analysis of treatment results was made in 267 patients, who were divided into two groups. The first group (n = 142) underwent combined treatment that included prolonged course of neoadjuvant CRT followed by surgery. The second group of 125 patients underwent surgery without application of CRT. The patients of both groups were subdivided according their age. The subgroup “A” consisted of young and middle age patients. The subgroup “B” included geriatric patients. Comparative analysis was made between the same age subgroups. **RESULTS.** The age factor didn’t significantly influence on the risk of complications of neoadjuvant CRT and its adverse effects on subsequent outcome of surgery. The application of preoperative CRT in geriatric patients accompanied by less significant growth of recurrence-free survival compared with young patients. **CONCLUSIONS.** The age factor shouldn’t restrict the application of neoadjuvant CRT in patients with satisfactory general health status and absence of tumor complication process.

Key words: rectal cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, elderly patients

Введение. На протяжении последних десятилетий в большинстве зарубежных стран и в России регистрируется рост заболеваемости раком прямой кишки (РПК) и смертности от него. По последним данным [3], на территории нашего государства РПК ежегодно выявляется у 26 000

человек и около 17 000 погибают от этого онкологического заболевания.

Неудовлетворенность результатами лечения РПК объясняет актуальность поиска новых и оптимизации уже имеющихся методов его лечения. В связи с этим совершенствование схем комбини-

рованного лечения больных РПК остаётся одним из приоритетных направлений современной онкологии [7]. Внедрение неoadъювантной химиолучевой терапии (ХЛТ) в стандарты лечения пациентов с локализованными и местнораспространёнными злокачественными новообразованиями прямой кишки, без сомнений, является важным этапом на пути решения этой проблемы [1, 7].

Согласно результатам крупных мультицентровых исследований [2, 6, 12], проведение предоперационной химиолучевой терапии в большинстве случаев позволяет добиться выраженного патоморфоза опухоли, что приводит к снижению риска развития регионарных рецидивов. Однако, несмотря на использование современного оборудования, радиобиологическое воздействие на пациента не ограничивается локальными процессами в опухолевой ткани, а носит системный характер. Происходящий при использовании радиационной энергии регресс неопластического процесса имеет свою цену для организма больного. Применение ХЛТ нередко сопровождается лучевыми реакциями, которые не только существенно снижают качество жизни пациентов, но и могут негативно сказываться на результатах проводимого в дальнейшем оперативного лечения [1, 12]. В частности, по мнению некоторых авторов [4, 12], проведение предоперационной химиолучевой терапии приводит к возрастанию частоты несостоятельности колоректальных анастомозов. Таким образом, с хирургической точки зрения, данная методика не является безобидной, так как сопряжена с риском развития определённых осложнений. Тем не менее, целесообразность использования неoadъювантной ХЛТ как одного из основных компонентов комбинированного лечения больных с РПК, с онкологических позиций не подвергается сомнению, поскольку её применение позволяет рассчитывать на продление жизни пациентов. В то же время очевидно, что для реализации положительного потенциала химиолучевой терапии необходима индивидуализация подхода к её назначению, что позволит воспользоваться её преимуществами и минимизировать недостатки.

В последние годы проведены отдельные исследования, посвященные изучению эффективности предоперационной ХЛТ у больных с РПК. При этом в качестве основных критериев для сравнительного анализа используются, как правило, исходная стадия опухолевого процесса, степень лучевого патоморфоза и показатели выживаемости [1, 2, 6, 7]. Опубликовано недостаточно сведений о влиянии возрастного фактора на результаты

применения неoadъювантной ХЛТ. Вместе с тем, по нашему мнению, пациенты гериатрического профиля с присущими им особенностями общесоматического статуса нуждаются в отдельном рассмотрении. В первую очередь это связано с отягощенностью сопутствующими заболеваниями и ограниченными адаптационно-компенсаторными ресурсами их организма [5, 8]. Данные факторы неминуемо приводят к снижению толерантности к любому негативному воздействию, в том числе и к радиационному [10, 11]. Кроме того, согласно данным некоторых авторов [8, 10], выживаемость геронтологических больных превышает таковую пациентов молодого и среднего возраста, что является косвенным признаком меньшего инвазивного и метастатического потенциала аденокарцином прямой кишки в этой возрастной группе. Обобщая изложенные факты, можно прийти к выводу, что для людей гериатрического профиля неoadъювантная ХЛТ таит в себе угрозу избыточного лечения, поскольку вред от неблагоприятных последствий её применения может иметь большее значение для их организма, чем предполагаемая польза. Отсутствие единых взглядов на роль и место предоперационной ХЛТ в комплексном лечении больных РПК старших возрастных групп не позволяет осуществлять стандартизованный подход к её назначению и проведению, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения данного вопроса.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения неoadъювантной ХЛТ у больных РПК пожилого и старческого возраста.

Материал и методы. В основе исследования лежит ретроспективный анализ результатов лечения 267 пациентов с морфологически подтверждённой аденокарциномой прямой кишки за 10-летний период (с января 2005 г. по январь 2015 г.). У всех больных были диагностированы местнораспространённые или прогностически неблагоприятные формы рака прямой кишки, что соответствует стадиям Т3–4N0–2M0 по Международной классификации злокачественных новообразований 7-го пересмотра. В зависимости от вида полученного лечения больные были разделены на две группы. Пациентам 1-й группы (142 пациента) проведено комбинированное лечение (продолжительный курс неoadъювантной ХЛТ с последующим оперативным вмешательством). Во 2-й группе (125 человек) больным проводилось хирургическое лечение без использования ХЛТ. Пациенты обеих групп были разделены на подгруппы по возрастному фактору. В подгруппу «А» вошли люди молодого и среднего возраста, а в подгруппу «В» — гериатрического профиля. Необходимо отметить, что численность и доля пациентов пожилого и старческого возраста были сопоставимы в каждой из групп (примерно половина всех наблюдений).

Всем пациентам было проведено комплексное предоперационное обследование, целью которого было определение распространённости онкологического процесса и резекта-

бельности опухоли. Помимо лабораторно-инструментальных методов, входящих в стандарт обследования перед плановой операцией, диагностическая программа включала в себя пальцевое исследование прямой кишки, ректоскопию с забором и последующим гистологическим изучением биопсийного материала, колоноскопию, УЗИ, МРТ или КТ малого таза и брюшной полости, а также определение содержания онкомаркёров. У пациентов гериатрического профиля особое внимание уделяли определению их общесоматического статуса и функциональных резервов организма с использованием при необходимости дополнительных методов диагностики (эхокардиографии, спирометрии) для более детальной оценки состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем. При выявлении сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации назначали корректирующую терапию с привлечением специалиста соответствующего профиля, который в дальнейшем осуществлял контроль её эффективности и принимал участие в принятии решения о возможности выполнения оперативного вмешательства.

Доминирующей когортой больных во всех четырех исследуемых подгруппах были пациенты с умеренно-дифференцированной аденокарциномой прямой кишки, локализуемой в средне- и нижеампулярном её отделах с поражением регионарных лимфатических узлов и (или) признаками её экстраорганного распространения. Последний критерий подразумевал не только инвазию опухоли в соседние органы и структуры, но и вовлечение в опухолевый процесс мезоректальной фасции, что, согласно последним представлениям [1, 2], является одним из значимых факторов риска развития местных рецидивов. У значительной части пациентов были диагностированы паратуморальные осложнения, существенно ухудшавшие их общее состояние, при этом наиболее тяжёлые из них несколько чаще встречались у пациентов 2-й группы, что следует считать закономерным, поскольку их наличие ограничивает применение предоперационной ХЛТ. Статистически достоверных различий между группами при оценке физического статуса по шкале ASA не отмечено. При этом как в 1-й, так и во 2-й группе прослеживалась существенная разница по данному признаку между подгруппами больных, что связано с высокими показателями коморбидности у людей пожилого и старческого возраста: около 90 % больных в подгруппах «В» страдали сопутствующими заболеваниями. Более подробная клиническая характеристика больных приведена в *табл. 1*.

Оперативные вмешательства выполняли в плановом порядке в соответствии с основными принципами хирургического лечения РПК: мезоректумэктомии, преимущественно острый способ диссекции, высокое лигирование брыжеечных сосудов, осуществление расширенной лимфодиссекции при поражении лимфатических коллекторов II и III порядка и максимальная органосохраняющая направленность. Во всех включённых в исследование наблюдениях хирургическое пособие отвечало критериям радикальности: резекционный этап был выполнен в объёме R0. Сфинктеросохраняющие операции у подавляющего большинства пациентов обеих групп завершали формированием превентивной колостомы для защиты межкишечного анастомоза и профилактики последствий его несостоятельности. Значительную долю вмешательств как в 1-й, так и во 2-й группе выполняли с использованием лапароскопического доступа. Следует отметить, что при сравнительном анализе структуры оперативных пособий не выявлено статистически значимой

разницы между показателями в исследуемых подгруппах больных (*табл. 2*).

Неoadъювантную химиолучевую терапию проводили всем пациентам 1-й группы с методикой классического фракционирования дозы в РОД 2 Гр до СОД 50 Гр в течение 5 нед. В качестве химиотерапевтических средств использовали 5-фторурацил в сочетании с лейковорином или капецитабин в монорежиме. Хирургический этап лечения осуществляли через 8–10 нед после завершения курса предоперационной ХЛТ. Пациенты обеих групп с гистологически подтверждённым поражением регионарных лимфатических узлов получали адъювантную химиотерапию по схемам Мейо или XELOX (оксалиплатин + капецитабин).

Оценку значимости различий в исходных характеристиках клинического материала и результатах лечения проводили между группами пациентов с учетом их возраста. При статистической обработке материала использовали: для категориальных значений — точный тест Фишера и критерий χ^2 , для количественных показателей — t-критерий Стьюдента. Расчёты показателей выживаемости производили с помощью метода Каплана — Мейера. Проведённое клиническое исследование по основным характеристикам является рандомизированным, мультицентровым и ретроспективным.

Результаты. Соблюдение алгоритмов комплексного обследования больных и их надлежащей предоперационной подготовки позволило реализовать намеченный план лечения в обеих группах пациентов. Оценка показателей ближайшего послеоперационного периода произведена у всех больных, включённых в исследование, в сроки до 30 сут с момента выполнения оперативного вмешательства. Развитие осложнений было отмечено у 34 пациентов 1-й группы и у 26 — во 2-й, что соответствует 24 и 21 % от их общего числа. При этом частота развития осложнений у людей молодого и среднего возраста в обеих группах была практически одинакова, в то время как среди пациентов гериатрического профиля данный показатель был выше у больных, прошедших курс неoadъювантной ХЛТ (1-я группа). Однако статистически достоверной разницы по этому признаку не отмечено (*табл. 3*).

При детальном анализе структуры послеоперационных осложнений можно констатировать, что их удельный вес был сопоставим во всех возрастных подгруппах. Исключением является только нагноение промежностной раны, которое достоверно чаще фиксировалось у пациентов 1-й группы. Видимо, развитие данного осложнения напрямую связано с предшествовавшим проведением ХЛТ, которая, как известно, замедляет темп регенерации тканей. Однако это, хотя и негативно сказывалось на течении раннего послеоперационного периода, не угрожало жизни. Как правило, при этом требовалось неоперативное лечение. Что касается наиболее актуального с позиции колоректальной хирургии и существенного с точки

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Признаки	1-я группа (n=142)		2-я группа (n=125)		P
	Моложе 60 лет (n=72)	60 лет и старше (n=70)	Моложе 60 лет (n=60)	60 лет и старше (n=65)	
Средний возраст (диапазон)	53 (30–59)	68 (60–90)	51 (39–59)	70 (60–87)	>0,05
Пол:					
мужской, n (%)	41 (57)	44 (63)	28 (47)	35 (54)	>0,05
женский, n (%)	31 (43)	36 (37)	32 (53)	30 (46)	>0,05
Локализация опухоли:					
верхнеампулярный отдел, n (%)	4 (6)	2 (3)	8 (13)	9 (14)	<0,05
среднеампулярный отдел, n (%)	31 (43)	32 (46)	30 (50)	29 (45)	>0,05
нижнеампулярный отдел, n (%)	37 (51)	36 (51)	22 (37)	27 (41)	>0,05
Степень дифференцировки:					
G1, n (%)	18 (25)	17 (24)	12 (20)	17 (26)	>0,05
G2, n (%)	48 (67)	49 (70)	39 (65)	43 (66)	>0,05
G3, n (%)	6 (8)	4 (6)	9 (15)	5 (8)	>0,05
Клиническая стадия по TNM:					
T3N0M0, n (%)	6 (8)	9 (13)	7 (12)	9 (14)	>0,05
T4N0M0, n (%)	2 (3)	2 (3)	6 (10)	14 (22)	>0,05
T3N1M0, n (%)	22 (31)	24 (34)	15 (25)	15 (23)	>0,05
T3N2M0, n (%)	15 (21)	6 (9)	10 (17)	7 (11)	>0,05
T4N1M0, n (%)	16 (22)	18 (25)	14 (23)	16 (25)	>0,05
T4N2M0, n (%)	11 (15)	11 (16)	8 (13)	4 (6)	>0,05
Физический статус по шкале ASA:					
II, n (%)	43 (60)	29 (41)	38 (63)	20 (31)	>0,05
III, n (%)	29 (40)	41 (59)	22 (37)	41 (63)	>0,05
IV, n (%)	–	–	–	4 (6)	>0,05
Осложнения опухолевого процесса:					
нарушение проходимости, n (%)	28 (39)	29 (41)	27 (45)	30 (46)	>0,05
параканкротный абсцесс, n (%)	3 (4)	1 (1)	4 (7)	4 (6)	>0,05
анемия, n (%)	14 (19)	15 (21)	13 (22)	14 (22)	>0,05
опухолевый свищ, n (%)	–	–	2 (3)	3 (5)	>0,05
распад опухоли, n (%)	–	–	1 (2)	2 (3)	>0,05

зрения последствий для организма пациента осложнения, то несостоятельность межкишечного соустья несколько чаще наблюдалась в 1-й группе. Однако различия между соответствующими подгруппами не имеют статистической значимости. Таким образом, в нашем исследовании не отмечено достоверной корреляции между проведением неoadъювантной ХЛТ и возникновением несостоятельности колоректального анастомоза, о которой сообщают некоторые авторы [1, 4]. Возможно, это связано с рутинным применением превентивной колостомии, которая не только снижает риск развития данного осложнения, но и существенно нивелирует его клинические про-

явления, а также значимость его последствий для пациента.

До 30 дней с момента выполнения оперативного вмешательства в 1-й группе больных был один летальный исход. Причиной его развития стал острый инфаркт миокарда. Необходимо отметить, что он был у пациента подгруппы «А». В подгруппе «В», куда входили люди пожилого и старческого возраста, госпитальной летальности не было. Во 2-й группе, напротив, оба летальных исхода были у больных старшего возраста. Причиной их наступления стали позднее профузное послеоперационное кровотечение из сакрального венозного сплетения и сепсис

Таблица 2

Структура оперативных вмешательств

Вид операции	1-я группа (n = 142)		2-я группа (n = 125)		p
	Моложе 60 лет (n=72)	60 лет и старше (n=70)	Моложе 60 лет (n=60)	60 лет и старше (n=65)	
Брюшно-промежностная экстирпация, n (%)	31 (43)	34 (48)	21 (35)	22 (34)	>0,05
из них лапароскопических, n (%)	6 (20)*	2 (6)*	8 (38)*	5 (23)*	>0,05
Обструктивная резекция прямой кишки, n (%)	–	–	–	2 (3)	>0,05
Брюшно-анальная резекция прямой кишки, n (%)	4 (6)	5 (7)	5 (8)	7 (11)	>0,05
из них лапароскопических, n (%)	4 (100)*	– (0)*	3 (60)*	3 (43)*	>0,05
Передняя резекция прямой кишки, n (%)	37 (51)	31 (45)	29 (48)	29 (44)	>0,05
из них лапароскопических, n (%)	24 (65)*	13 (42)*	12 (41)*	10 (35)*	>0,05
Задняя экзентерация малого таза, n (%)	–	–	4 (7)	3 (5)	>0,05
Комбинированная брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки с резекцией предстательной железы, n (%)	–	–	1 (2)	2 (3)	>0,05

* Долю лапароскопических операций рассчитывали не от общего числа всех вмешательств, а от операций данного вида.

Таблица 3

Структура послеоперационных осложнений

Послеоперационные осложнения	1-я группа (n = 142)		2-я группа (n = 125)	
	Моложе 60 лет (n=72)	60 лет и старше (n=70)	Моложе 60 лет (n=60)	60 лет и старше (n=65)
Нагноение промежностной раны, n (%)*	5 (16)	9 (27)	1 (6)	1 (5)
Несостоятельность анастомоза, n (%)**	4 (8)	3 (7)	1 (3)	2 (6)
Некроз низведенной кишки, n (%)	1 (1)	2 (3)	1 (2)	1 (2)
Нагноение послеоперационной раны, n (%)	1 (1)	1 (1)	3 (5)	3 (5)
Ранняя спаечная непроходимость, n (%)	1 (1)	–	–	–
Эвентрация, n (%)	–	1 (1)	1 (2)	1 (2)
Урологические осложнения, n (%)	2 (2)	3 (4)	4 (6)	4 (6)
Свищи (промежностно-вагинальный, уретеро-промежностный), n (%)	–	3 (4)	–	1 (2)
Инфаркт миокарда, n (%)	1 (1)***	–	–	–
Тромбоэмболические осложнения, n (%)	1 (1)	2 (3)	–	3 (5)
Пневмония, n (%)	2 (2)	–	1 (2)	1 (2)
Позднее профузное послеоперационное кровотечение, n (%)	–	–	–	1***
Сепсис, n (%)	–	–	–	1***
Число больных с осложнениями, n (%)	15 (21)	19 (27)	12 (20)	14 (22)
Всего, n (%)	34 (24)		26 (21)	

* Для больных после экстирпации прямой кишки.

** Для больных после передней резекцией прямой кишки.

*** Осложнение привело к летальному исходу.

с полиорганной недостаточностью. Таким образом, применение неoadъювантной ХЛТ не было сопряжено с увеличением показателей послеоперационной летальности.

Средняя продолжительность пребывания в стационаре после хирургического пособия

у пациентов 1-й группы для лиц моложе и старше 60 лет составила 14 и 15 койко-дней. Для больных, не получавших предоперационную ХЛТ, данный показатель равнялся 12 и 14 соответственно (разница статистически не достоверна). Аналогичная тенденция была отмечена и при анализе длитель-

ности лечения пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Важной задачей проведённого исследования, наряду с анализом показателей ближайшего послеоперационного периода в двух группах больных, было сравнение частоты развития осложнений и выраженности лечебного патоморфоза после неоадьювантной ХЛТ у пациентов различного возраста. Лучевые реакции были у 32 пациентов подгруппы «А», и у 33 — в подгруппе «В», что соответствует 44 и 47 % от их численности. Данные, представленные в табл. 4, не демонстрируют статистически достоверной разницы как в структуре, так и в степени тяжести токсических реакций между возрастными подгруппами больных.

После предоперационной ХЛТ у большинства пациентов наблюдали II и III степень лучевого патоморфоза. При этом следует отметить, что наиболее выраженный регресс опухоли достоверно чаще регистрировали у больных молодого и среднего возраста (табл. 5).

Оценка отдалённых результатов лечения произведена у всех больных по двум основным критериям: 3-летняя общая выживаемость и безрецидивная выживаемость за аналогичный период времени, при расчёте которой учитывали как местные рецидивы, так и случаи прогрессирования. Общая 3-летняя выживаемость в 1-й группе составила: 83,3 % среди лиц моложе 60 лет и 86,7 % среди геронтологических больных. Во 2-й группе данный показатель равнялся 81,4 и 80,2 % соответственно. Статистически значимая разни-

ца при сравнительном анализе 3-летней общей выживаемости между подгруппами пациентов не прослеживается.

Безрецидивная 3-летняя выживаемость у больных, прошедших курс неоадьювантной ХЛТ, составила 74,9 % для людей моложе 60 лет и 85,3 % для лиц старшего возраста, во 2-й группе её величина равнялась 56,7 и 78,5 % соответственно. Таким образом, применение ХЛТ обеспечило прирост показателей 3-летней безрецидивной выживаемости, причем наибольшая и достоверная разница отмечена у пациентов молодого и среднего возраста ($p < 0,05$). У больных гериатрического профиля отличия выражены в гораздо меньшей степени и не имели статистической значимости.

Для более обстоятельной оценки влияния предоперационной ХЛТ на безрецидивную выживаемость был проведен подробный анализ структуры случаев возврата заболевания. Так, в 1-й группе частота развития местных рецидивов и прогрессирования составила 4,2 % и 18,1 % соответственно среди больных моложе 60 лет, и 2,9 % и 10 % — у больных старшего возраста. Во 2-й группе регионарный рецидив был диагностирован у 13,4 % пациентов молодого и среднего возраста и у 4,6 % геронтологических больных, а прогрессирование — в 16,6 % и 12,3 % наблюдений соответственно. Приведённые данные не показывают существенного влияния неоадьювантной ХЛТ на прогрессирование заболевания, наступление которого имело место у сопоставимой доли больных соответствующих возрастных

Таблица 4

Структура токсических реакций после ХЛТ

Тип реакции	Подгруппа «А» (n = 72)			Подгруппа «В» (n = 70)			p
	I степень	II степень	III степень	I степень	II степень	III степень	
Тромбоцитопения, n (%)	2 (3)	2 (3)	2 (3)	1 (1)	—	1 (1)	>0,05
Анемия, n (%)	—	2 (3)	—	—	—	—	>0,05
Лейкопения, n (%)	—	1 (1)	—	—	—	—	>0,05
Нейтропения, n (%)	—	2 (3)	—	—	1 (1)	—	>0,05
Стоматит, n (%)	—	3 (4)	—	2 (3)	4 (6)	1 (1)	>0,05
Тошнота, рвота, n (%)	1 (1)	—	—	1 (1)	—	—	>0,05
Дизурия, n (%)	—	3 (4)	—	1 (1)	5 (7)	—	>0,05
Ректит, n (%)	2 (3)	17 (24)	—	4 (6)	13 (19)	—	>0,05
Лучевой эпидермит, n (%)	3 (4)	5 (7)	1 (1)	1 (1)	4 (6)	—	>0,05
Диарея, n (%)	2 (3)	3 (4)	1 (1)	—	3 (4)	1 (1)	>0,05
Ишемия миокарда, n (%)	—	1 (1)	—	—	1 (1)	—	>0,05
Всего больных с лучевыми реакциями, n (%)	32 (44)			33 (47)			>0,05

Таблица 5

**Лучевой патоморфоз у пациентов
различного возраста**

Степень лучевого патоморфоза	Подгруппа «А», n = 72	Подгруппа «В», n = 70	p
I, n (%)	–	3 (4)	>0,05
II, n (%)	26 (36)	27 (39)	>0,05
III, n (%)	35 (49)	37 (53)	>0,05
IV, n (%)	11 (15)	3 (4)	<0,05

подгрупп. Что касается частоты развития местных рецидивов, то она была выше у больных 2-й группы. Однако статистически значимая разница имелаась только между подгруппами пациентов молодого и среднего возраста: проведение предоперационной ХЛТ позволило более чем в 3 раза сократить у них частоту развития регионарных рецидивов. Среди пациентов гериатрического профиля данная тенденция была выражена в существенно меньшей степени: у больных, получивших комбинированное лечение, было отмечено уменьшение частоты развития местных рецидивов лишь в 1^{1/2} раза, по сравнению с пациентами, подвергнутыми только хирургическому лечению, что находится в рамках статистической погрешности.

Обсуждение. Согласно современным представлениям, аденокарцинома прямой кишки относится к категории радиорезистентных опухолей, поэтому адъювантная доза облучения, даже в сочетании с химиотерапией, «a priori» не является радикальной [1, 7, 9]. Исходя из этого, оперативное вмешательство остаётся ключевым и основополагающим методом лечения больных РПК, с точки зрения онкологической эффективности. В свою очередь, применение по показаниям неоадъювантной ХЛТ позволяет рассчитывать на улучшение отдалённых результатов хирургического лечения пациентов с прогностически неблагоприятными формами РПК [2, 6, 12].

Полученные нами результаты соответствуют выводам, полученным в результате крупных клинических исследований за рубежом, которые свидетельствуют о снижении частоты местных рецидивов при использовании предоперационной ХЛТ без изменения показателей общей выживаемости [1, 9, 12]. Однако основная задача данной работы заключалась в изучении влияния возрастного фактора на эффективность и безопасность ХЛТ, поскольку на данный момент нет единых представлений относительно показаний к её назначению у больных РПК гериатрического профиля. Об этом свидетельствуют и принятые в 2013 г. международным сообществом гериатрических онкологов (SIOG) рекомендации, в которых констатируется как факт, что у больных РПК старших возрастных групп предоперационная ХЛТ используется существенно реже, чем у более молодых пациентов [10]. При этом конкретных причин, объясняющих такое положение дел, авторы не приводят.

Видимо, основным фактором, лимитирующим применение данного метода лечения у геронтологических больных, является ограниченность их функциональных резервов, что, по мнению ряда

специалистов, увеличивает риск развития осложнений ХЛТ и усиливает степень её негативного влияния на последующее хирургическое лечение [5, 10]. Однако результаты нашего исследования свидетельствуют об удовлетворительной переносимости ХЛТ больными пожилого и старческого возраста, что подтверждается данными сравнительного анализа структуры и степени тяжести лучевых реакций. Значимого увеличения частоты послеоперационных осложнений, связанных с отсроченными побочными радиобиологическими эффектами у пациентов старших возрастных групп также не прослежено. Стоит отметить, что в подгруппу геронтологических больных, прошедших курс предоперационной ХЛТ, не вошли пациенты с тяжёлыми паратуморальными осложнениями и декомпенсированными сопутствующими патологическими состояниями.

Таким образом, применение неоадъювантной ХЛТ у пациентов пожилого и старческого возраста при их надлежащем отборе не сопровождается значимым увеличением спектра и степени тяжести её побочных эффектов, по сравнению с больными моложе 60 лет. Следовательно, возрастной фактор не должен ограничивать использование данного метода у пациентов с удовлетворительным общесоматическим статусом и отсутствием выраженных осложнений опухолевого процесса. В то же время полученные нами данные свидетельствуют об относительно невысокой эффективности предоперационной ХЛТ у больных РПК гериатрического профиля, поскольку её проведение дало достоверно меньшей прирост безрецидивной выживаемости, по сравнению с пациентами молодого и среднего возраста.

Обобщая результаты нашего исследования, следует отметить, что пожилой и старческий возраст не приводит к существенному снижению толерантности организма к неблагоприятным эффектам неоадъювантной ХЛТ, однако негативно сказывается на отдалённых результатах данного вида лечения. Исходя из этого, применение предоперационной ХЛТ у пациентов гериатрического

профиля с осложненными формами колоректального рака и выраженными сопутствующими патологическими процессами не является обоснованным, поскольку польза от её проведения менее очевидна, чем возможные неблагоприятные последствия, связанные как с самим радиобиологическим воздействием, так и с увеличением сроков до запланированного хирургического вмешательства. В других клинических ситуациях возрастной фактор не должен препятствовать проведению неoadъювантной ХЛТ.

Выводы. 1. Риск развития осложнений неoadъювантной ХЛТ, так же как и степень её неблагоприятного влияния на результаты последующего хирургического лечения больных РПК, не имеют существенной зависимости от возрастного фактора.

2. Применение предоперационной ХЛТ у больных РПК гериатрического профиля сопровождается менее значимым приростом безрецидивной выживаемости, по сравнению с более молодыми пациентами.

3. Возрастной фактор не должен ограничивать использование неoadъювантной ХЛТ у пациентов с удовлетворительным общесоматическим статусом и отсутствием выраженных осложнений опухолевого процесса.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCE]

- Гордеев С.С., Расулов А.О., Барсуков Ю.А. и др. Возможно ли сужение показаний к предоперационной лучевой терапии у больных раком прямой кишки? // Колопроктология. 2014. Т. 48, № 2. С. 39–47 [Gordeev S.S., Rasulov A.O., Barsukov Yu.A. et al. Vozmozhno li suzhenie pokazanii k predoperatsionnoi luchevoi terapii u bol'nykh rakom pryamoi kishki? // Koloproktologiya. 2014. Vol. 48, № 2. P. 39–47].
- Ерыгин Д.В., Бердов Б.А., Невольских А.А. Неoadъювантная химиолучевая терапия местнораспространенного рака прямой кишки // Онкология. 2015. № 1. С. 13–20 [Erygin D.V., Berdov B.A., Nevol'skikh A.A. Neoad'yuvantnaya khimioluchevaya terapiya mestno-rasprostranennogo raka pryamoi kishki // Onkologiya. 2015. № 1. P. 13–20].
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2016. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 g. (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena, 2016. 250 p.].
- Черданцев Д.В., Поздняков А.А., Шпак В.В. и др. Несостоятельность колоректального анастомоза. Современное состояние проблемы (обзор литературы) // Колопроктология. 2015. № 4. С. 57–62 [Cherdantsev D.V., Pozdnyakov A.A., Shpak V.V. et al. Nesostoyatel'nost' kolorektal'nogo anastomoz. Sovremennoe sostoyanie problemy (obzor literatury) // Koloproktologiya. 2015. № 4. P. 57–62].
- Audisio R.A., Papamichael D. Treatment of colorectal cancer in older patients // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2012. Vol. 9, № 12. P. 716–725.
- Ciara R., Boselli D., Hill J.S., Salo J.C. Optimal timing of surgical resection after radiation therapy in locally advanced rectal adenocarcinoma: an analysis of the National Cancer Database (NCDB) // J. Clin. Oncol. 2015. Vol. 33. P. 510.
- Folkesson J., Birgisson F.I., Pahlman L. et al. Swedish Rectal Cancer Trial. Long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23, № 24. P. 5644–5650.
- Goi T., Kawasaki M., Inoue T. et al. Clinicopathological analysis of colorectal cancers in the elderly // Intern. Surg. 2009. Vol. 94, № 3. P. 189–195.
- Larsen S.G., Wiig J.N., Tretli S. et al. Surgery and preoperative irradiation for locally advanced or recurrent rectal cancer in patients over 75 years of age // Colorectal Dis. 2006. Vol. 8, № 3. P. 177–185.
- Papamichael D., Audisio R.A., Glimelius B. et al. Treatment of colorectal cancer in older patients. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) consensus recommendations 2013 // Ann. Oncol. 2015. Vol. 26, № 3. P. 463–476.
- Pedrazzani C., Cerullo G., De Marco G. et al. Impact of age-related comorbidity on results of colorectal cancer surgery // World J. Gastroenterol. 2009. Vol. 15, № 45. P. 5706–5711.
- Van Gijn W., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomized TME trial // Lancet Oncol. 2011. Vol. 12, № 6. P. 575–582.

Поступила в редакцию 12.04.2017 г.

Сведения об авторах:

Майстренко Николай Анатольевич (e-mail: nik.m.47@mail.ru), акад. РАН, зав. каф.; Сазонов Алексей Андреевич (e-mail: sazonov_alex_doc@mail.ru), канд. мед. наук, нач. отделения клиники факультетской хирургии; кафедра факультетской хирургии им. С. П. Фёдорова, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6;

Галкин Всеволод Николаевич, д-р мед. наук, проф., дир. МРНЦ им. А. Ф. Цыба; Ерыгин Дмитрий Валерьевич (e-mail: erigind@mail.ru), канд. мед. наук, ведущий научн. сотр. абдоминального отделения; Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба, филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр», 249031, г. Обнинск, Калужская область, ул. Маршала Жукова, 10.