

Q. Lacy, Suzanne R. Hayman, Francis K. Buadi, Steven R. Zeldenrust, David Dingli, Stephen J. Russell, John A. Lust, Philip R. Greipp, Robert A. Kyle, and Morie A. Gertz // *Blood*. - 2008. - № 111. - P. 2516-2520.

31. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. / Hermann Brenner, Adam Gondos, and Dianne Pulte // *Blood*. - 2008. - № 111. - P. 2521-2526.

32. Blood levels of immune cells predict survival in myeloma patients: results of an Eastern Cooperative Oncology Group phase 3 trial for newly diagnosed multiple myeloma patients. / Neil E. Kay, Tracy L. Leong, Nancy Bone, David H. Vesole, Philip R. Greipp, Brian Van Ness, Martin M. Oken, and Robert A. Kyle // *Blood*. - 2001. - Vol. 98, № 1. - P. 23-28.

33. Impairments in immune cell function in B-cell chronic lymphocytic leukemia. / M. M. Bartic, D. Welleker, N. E. Kay // *Semin. Oncol.* - 1998. - Vol. 25, № 1. - P. 27-33.

34. CD4+ helper and CD8+ cytotoxic T-lymphocytes are equally sensitive to apoptosis induced by extracorporeal photopheresis. / J. Baladon, P. C. Taylor // *The Hematology journal*. - 2000. - Vol. 1 S. 1. - P. 14.

35. The role of CD4+ T cell responses in antitumor immunity. / Pardoll D.M., Topalian S.L. // *Curr. Immunol.* - 1998. - № 10. - P. 588-594

36. Kay N. T-helper phenotypes in the blood of myeloma patients on ECOG phase III trials E9486/E3A93. / N. Kay, T. Leong, R. Kyle, P. Greipp // *Br. J. Haematol.* - 1998. - Vol. 100, № 3. - P. 459-463.

37. Pratt G. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. / G. Pratt, O. Goodyear, P. Moss // *Br. J. Haematol.* - 2007. - Vol. 138, № 5. - P. 563-579.

38. Evidence that large granular lymphocytes from B-CLL patients with hypogammaglobulinemia down-regulate B-cell immunoglobulin synthesis. / N. E. Kay, R. T. Peri // *Blood*. - 1989. - № 73(8). - P. 1016-1019.

Бардяк Е.М.

Развитие инфекционных заболеваний у пациентов онкогематологического профиля: анализ причин и их предупреждение

Резюме. Опухолевый процесс у больных гемобластозами происходит на фоне значительных изменений со стороны клеточно-опосредованного и гуморального иммунитета. Комплекс нарушений функций иммунной системы и сопутствующих заболеваний,

развивающихся на этом фоне, представляют собой синдром вторичного иммунодефицита. Основные характеристики последнего при гемобластозах: недостаточность клеточного иммунитета, снижение фагоцитоза, комбинированный иммунологический дефицит. Диагностика требует всестороннего изучения иммунокомпетентной системы больных в динамике заболевания и в процессе цитостатической терапии. Проведенные обследования позволяют установить характер и степень иммунологических нарушений и имеют прогностическое значение в развитии бактериальных, вирусных, грибковых инфекций. Риск возникновения инфекционно-воспалительных процессов возрастает по мере прогрессирования заболевания, а также после цитостатического лечения, что свидетельствует о необходимости поисков воздействия на иммунокомпетентные клетки с целью разработки обоснованной иммунокоррекции.

Ключевые слова: гемобластозы, иммунодефицит, инфекционные заболевания.

Bardyak Ye.M.

Evolution of Infectious Diseases in Patients of Oncohematological Profile: Analysis of the Causes and Prevention

Summary: Tumor process in patients with hemoblastosis occurs against significant changes on the side of cell-mediated and humoral immunity. Complex disorders of the immune system and related diseases that progress on this background, represent a syndrome of secondary immunodeficiency. The main characteristics of the latter with hemoblastoses is the lack of cellular immunity, decreased phagocytosis, combined immune deficiency. Diagnosis requires a comprehensive study of immune system of patients in the dynamic of the disease and during cytostatic therapy. Examinations conducted allow to establish the nature and extent of immune disorders and obtain predictive value of bacterial, viral, fungal infections. The risk of infectious and inflammatory processes increases as the disease progresses, after cytostatic treatment as well, indicating the need for research the impact on immunocompetent cells to develop a reasonable immune correction.

Key words: Hemoblastosis, immunodeficiency, infectious disease.

Надійшла 24.09.2012 року.

УДК: 616-08+616.351+616-006.6

Голотюк В.В.

Неоад'ювантна променева терапія в комбінованому лікуванні хворих на рак прямої кишки

Курс онкології (зав. курсом – доц. А.Є. Крижанівська) Івано-Франківського національного медичного університету

Резюме. У статті наведено огляд літератури, присвяченої особливостям доопераційного лікування хворих на рак прямої кишки із застосуванням променевої терапії. Проаналізовано результати рандомізованих контрольованих досліджень, які вивчали ефективність до- і післяопераційного опромінення. Наводяться переваги і недоліки різних режимів променевої терапії, описуються шляхи підвищення її ефективності.

Ключові слова: рак прямої кишки, променева терапія, неоад'ювантна терапія, комбіноване лікування.

Сучасною стратегічною метою лікування раку прямої кишки (РПК) є повне вилікування хворих зі збереженням основної функції кишки – контрольованої дефекації і задовільної роботи сечостатевого апарату [9, 20, 23]. Хірургічне лікування РПК є провідним методом, який визначає безпосередні і віддалені результати. Проте, у 20–52% радикально прооперованих хворих виникають метастази, а частота локального рецидивування складає від 6 до 52% [23, 25, 30, 49]. Незважаючи на розвиток хірургічних технологій, до теперішнього часу не знайдено надійних засобів попередження метастазування та локальних рецидивів, які би сильно впливали на виживання хворих після радикальних операцій при РПК. Прогрес у цьому напрямку слід пов'язувати із заходами, які забезпечують лікувальний вплив на пухлину ще до початку оперативного втручання [8, 19, 20, 36, 34]. Таке положення є науковою основою концепції комбінованого методу лікування з неоад'ювантним компонентом, метою якого є максимальне придушення або знищення найбільш агре-

сивних пухлинних клітин, а також вплив на мікрометастази в лімфатичних вузлах та зонах можливого поширення ракових клітин [16, 30]. Чисельні апробації різних методик нехірургічного лікування РПК показали, що єдиним методом, який достовірно впливає на ефективність лікування РПК, залишається променева терапія (ПТ), що застосовується самостійно або в поєднанні з хіміотерапією (ХТ) [5, 7, 8, 19].

У зв'язку з незадовільною ранньою діагностикою РПК упродовж останнього десятиліття досить популярним став термін «місцевопоширений РПК», що характеризує місцеве вrostання пухлини в сусідні органи й тканини, яке часто робить пухлину нерезектабельною [11, 15]. Встановлено, що за умови достатньої чутливості новоутвору до передопераційного антибластомного лікування можна досягнути так званого «down-staging», тобто зниження стадії пухлинного процесу [27]. Внаслідок часткової, або навіть повної резорбції пухлини зменшуються її розміри, ступінь інвазії в навколишні тканини і покращується її резектабельність [27]. Вказане дозволяє підвищити відсоток радикальних операцій при місцевопоширених первинно нерезектабельних пухлинах, і, що важливо, збільшити кількість сфінктерозберігаючих операцій при низькорозташованих РПК [36, 47].

Останні десятиліття активно дискутувалося питання стосовно більшої доцільності доопераційної (ДПТ) або післяопераційної променевої терапії (ППТ) в лікуванні початкових і місцевопоширених форм РПК [8, 37]. Поштовхом до хвилі поглибленого вивчення ДПТ стало усвідомлення вченими ряду

перевага, які базуються на особливостях її клінічного і радіобіологічного впливу [1]. Встановлено, що ДПТ має здатність знижувати біопотенціал і ступінь злоякісності пухлини за рахунок інактивації її низькодиференційованих елементів, тотально ушкоджувати субклінічні вогнища росту в зонах, що не підлягають хірургічному видаленню. Радіобіологічний ефект аналогічної в фізичному вимірі дози опромінення буде більшим порівняно з ад'ювантним режимом ПТ, оскільки до операції оксигенація клітин РПК є суттєво кращою – вони мають значно більшу чутливість до радіації, ніж резидуальні клітини після операції, що перебувають в стані гіпоксії внаслідок розвитку фіброзу і порушень тканинного кровотоку. Відповідь пухлини на опромінення обернено пропорційна числу клітин, тому вплив на мікрометастази в оточуючих пухлину тканинах дозволяє девіталізувати їх відносно невеликими дозами променів. Таким чином, ДПТ зменшує дисемінацію злоякісних клітин в операційному полі і їх гематогенне метастазування. Сама пухлина з ділянками некрозу і великими скупченнями аноксичних, як правило, радіорезистентних клітин у цих ситуаціях може бути вилучена тільки оперативним шляхом при відповідній наявності резектабельності [4, 7, 18].

Напрогивагу, доцільність ППТ, як фактора пригнічення резидуальних пухлинних комплексів в разі успішного хірургічного видалення місцевопоширеної пухлини є досить неоднозначною. З одного боку, радикально виконана операція позбавляє сенсу проведення ППТ. З іншого боку, дисеміновані під час умовно-радикальної операції клітини вже залишили зону колишньої пухлини і їх радіочутливість є значно зниженою. Фактор гіпоксії клітинних дисемінантів у ложі пухлини вимагає підведення набагато більших доз опромінення порівняно з тими, які є ефективними в доопераційному періоді [10]. Ця обставина підсилює небезпеку ускладнень, пов'язаних з ушкоджувальною дією променевої енергії на нормальні тканини, в тому числі і на петлі тонкого кишківника через їх фіксацію петель в малому тазі [10, 33].

В 90-х роках минулого сторіччя був виконаний ряд так званих скринінгових досліджень з вивчення ДПТ, які продемонстрували її аналогічну або вищу ефективність у порівнянні з ППТ в сенсі локального контролю, нижчу токсичність і вказали на перспективність подальших досліджень в цьому напрямку [13, 38, 39, 40]. Перше рандомізоване контрольоване дослідження (РКД) стосовно оцінки ефективності тривалого курсу ДПТ (СВД опромінення 45 Гр упродовж 5 тижнів з наступною операцією) було проведене European Organisation for Research and Treatment of Cancer – дослідникам вдалося знизити частоту місцевого рецидивування з 30% до 15%, порівняно з суто хірургічним лікуванням, проте переконливих даних щодо покращення загального виживання хворих отримано не було [43]. Першим масштабним РКД, яке доказало ефективність комбі-

нованого лікування хворих на РПК II-III стадій, що включало інтенсивний курс ДПТ, у порівнянні з хірургічним лікуванням, було Swedish Rectal Cancer Trial (табл. 1). Такий підхід дозволив скоротити частоту локального рецидивування з 27% до 11% і на 10% покращити показник 5-ти річного виживання [29]. Проте, недоліком цього дослідження стало те, що не проводилась стандартизація хворих по хірургічній техніці (виконання тотальної мезоректумектомії). В 2001 році Dutch colorectal group опублікували результати порівняння аналогічних схем лікування, проте хворі вже були стандартизовані згідно застосування мезоректумектомії [44]. На відміну від попередників, вплинути на показник загального 2-річного виживання хворих авторам не вдалося, хоча локальний контроль покращився в разі.

В 2000 і 2001 роках були опубліковані 2 метааналізи, що підсумовують дані 36 рандомізованих досліджень [45, 22]. Була констатована безперечна перевага ДПТ над ППТ за рахунок зниження ризику розвитку місцевих рецидивів на 50-70% проти 30-40% при ППТ, а також встановлена можливість ДПТ сприяти підвищенню загального 5-річного виживання в середньому на 10% при відсутності такого у разі ППТ. Дослідження стосувались як інтенсивних, так і тривалих курсів ПТ, при цьому біологічно ефективною сумарною вогнищевою дозою була визначена 30 Гр.

Переваги поєднаної хіміопроменевої терапії (ХПТ) над ПТ в монорежимі стали передумовою подальших РКД (табл. 1). Вони стосувались різних варіантів комплексного лікування місцево-поширеного РПК, при якому ад'ювантні і неоад'ювантні курси ПТ доповнювались ХТ [31, 41, 46, 47]. Більшість схем ХПТ при цьому базувались на препаратах 5-ФУ. Була доказана більша ефективність (в сенсі локального контролю) тривалого курсу ХПТ над коротким у хворих з резектабельними формами РПК T₃₋₄, різниці в термінах виживання хворих не було [31]. Дослідники German Rectal Cancer Study Group у хворих з місцево-поширеним РПК T₃₋₄N₀₋₂ продемонстрували перевагу неоад'ювантних режимів над ад'ювантними в сенсі локального контролю, але не показників виживання [47]. Крім того, вони вказали на нижчу токсичність саме доопераційного курсу ПТ і визначили оптимальний інтервал – 6 тижнів – між останнім сеансом опромінення і операцією, при дотриманні якого кількість післяопераційних ускладнень залишається незмінною. Слід підкреслити, що домінуючим щодо ефективності виявився режим проведення ПТ. Зокрема, у дослідженні Medical Rectal Council-National Cancer Institute of Canada за 2009 рік показано, що навіть короткий курс ДПТ без потенціювання ХТ у хворих з операбельним РПК є ефективнішим, порівняно з тривалим курсом ХПТ в ад'ювантному режимі [46].

Слід зазначити, що в більшості РКД не вдалося досягти якогось значного покращення показника загального 5-річного виживання хворих [35]. Дискутабельним на сьогоднішній день

Таблиця 1. Рандомізовані контрольовані дослідження різних методик ДПТ при лікуванні хворих на РПК.

Дослідження	К-кість хворих	Час спостереження (міс)	Схема лікування	Загальне виживання	Місьцеве рецидивування
Swedish Rectal Cancer Trial (1997) [18]	1168	60	ДПТ 5x5 Гр до СВД 25 Гр+ операція через 7 днів проти суто хірургічного лікування	58% проти 48% (P = 0,004)	11% проти 27% (P < 0,001)
Dutch TME Trial (2001) [20]	1861	24	ДПТ 5x5 Гр до СВД 25 Гр проти суто хірургічного лікування	82% проти 81,8% (P = 0,84)	2,4% проти 8,2% (P < 0,001)
German Rectal Cancer Study Group (2004) [38]	799	60	ДПТ 28x1,8 Гр до СВД 50,4 Гр+ дві 120 годинні інфузії 5-ФУ 1г/м ² /добу на 1 і V тижнів + операція через 6 тижнів проти аналогічного тривалого курсу ППТ	76% проти 74% (P = 0,80)	6% проти 13% (P = 0,006)
Polish Colorectal Group (2006) [2]	312	48	ДПТ 5x5 Гр до СВД 25 Гр + операція до 7 днів проти тривалого курсу ДПТ 28x1,8 Гр до СВД 50,4 Гр+ ХТ (5-ФУ+лейковорин) + операція через 4-8 тижнів	67,2% проти 66,2% (P = 0,96)	14,2% проти 9% (P = 0,17)
MRC-NCIC (2009) [39]	1350	60	ДПТ 5x5 Гр до СВД 25 Гр + операція до 7 днів проти тривалого курсу ППТ (25x1,8 Гр до СВД 45 Гр на фоні 5-ФУ)	70% проти 67,9% (P = 0,40)	4% проти 11% (P < 0,0001)
NSABP R-03 (2009) [26]	267	60	Тривалий курс ДПТ + ХТ проти тривалого курсу ППТ+ХТ	74,5% проти 65,6% (P = 0,065)	10,7% проти 10,7% (P = 0,69)

залишається питання переваги тривалого доопераційного курсу ПП/ХПТ (різні варіанти кількатижневого курсу дрібними (1,8-2 Гр) чи середніми (3 Гр) фракціями до СВД від 30 до 62 Гр над інтенсивним (4-5 сеансів по 5 Гр щодня до СВД 20-25 Гр) і навпаки [8, 12, 37] той же час доказано, що поряд з хірургічною технікою інтерсфінктерних резекцій, тривалий курс ДПТ є одним з визначальних факторів, які дозволяють виконати сфінктерозберігаючу операцію при низькому (до 6 см від ануса) місцево-поширеному РПК [50]. Недавно проведені дослідження продемонстрували, що у випадках місцево-поширеного РПК досягнення факту «down-staging» є єдиною ознакою, яка достовірно і незалежно корелює із збільшенням терміну життя хворих після проведеної операції [24, 28]. Напротивагу, короткі курси ДПТ володіють значно меншим потенціалом стосовно забезпечення «down-staging», тому у випадках, коли йдеться мова про забезпечення умов для сфінктерозберігаючих операцій, перевагу слід надавати тривалим схемам лікування з більшою СВД опромінення [16, 47].

Поряд з численними перевагами слід відзначити і недоліки, притаманні ДПТ: можливі неточності в стадіюванні пухлинного процесу до операції, відбувається затримка у виконанні хірургічного втручання – від 1-2 до 4-8 тижнів; можуть виникати додаткові технічні труднощі і підвищена кровочисність тканин під час операції; проблеми, пов'язані з загоєнням післяопераційної рани; токсичні ускладнення [10, 48].

Цікаво, що стандартом лікування II-III стадій РПК в Сполучених Штатах є 5-6 тижневий курс ДПТ сумарною дозою 45-55 Гр на фоні ХТ (препарати 5-ФУ + лейковорин) з наступною операцією через 6-8 тижнів і ад'ювантним курсом ХТ [42, 52]. На відміну, європейські схеми відрізняються меншою тривалістю і більшою інтенсивністю опромінення. Зокрема, європейський консенсус щодо ректального раку констатував, що ДПТ за інтенсивною програмою (5x5 Гр), особливо на фоні ХТ препаратами 5-ФУ, покращує локальний контроль у пацієнтів з місцево-поширеним РПК [32]. При цьому, хоча тривалий курс ДХПТ в сенсі «down-staging» є більш ефективним, ніж короткий, віддалені результати лікування хворих є співставлювані. Крім того, вартість лікування, токсичність і кількість побічних ефектів під час інтенсивного курсу ДПТ є значно меншими, ніж при тривалому [31, 48], а комплайєнс для хворих є вищим [51], що є аргументами для більш широкого застосування в Європі саме його.

На даний час вивчаються можливості підвищення і ефективності ДПТ. Застосування ДПТ на фоні радіосенсибілізаторів і радіомодифікаторів дозволяє збільшити регрес пухлини. Накопичений позитивний досвід щодо застосування ДПТ в поєднанні з локальною НВЧ-гіпертермією, гіперглікемією, кріодеструкцією, гіпербаричною оксигенацією, синглетно-кисневою терапією [3, 6, 15, 17]. Оскільки поєднання ДПТ з доведеною введенням 5-ФУ не показало суттєвого впливу на загальне виживання хворих і має обмежену ефективність [2, 35] ведуться пошуки більш ефективного введення препарату. Зокрема, в Донецькому обласному протипухлинному центрі розроблено метод крупнофракційної ДПТ СВД 25 Гр при лікуванні резектабельного РПК, яку проводили на фоні щоденних ендолімфальних інфузій 5-ФУ, що дозволило збільшити 5-річне виживання хворих на 18% [21].

Сьогодні активно ведеться апробація нових хіміопрепаратів в якості радіомодифікаторів в комплексному лікуванні хворих на РПК. Є позитивні результати застосування з цією метою капецитабіну, іринотекану, оксаліплатину [26, 34]. Неоднозначними і часто спірними є результати застосування при неоад'ювантній ХПТ препаратів таргетної терапії – інгібіторів рецепторів епідермального фактора росту, фактора росту ендотелію судин [26, 36].

Таким чином, на сучасному етапі проведення ДПТ дозволяє:

- 1) знизити ризик місцевого рецидивування і покращити терміни виживання для пацієнтів з резектабельними пухлинами;
- 2) зробити можливим і курабельним оперативне втручання при первинно нерезектабельних пухлинах;
- 3) сприяти виконанню

- 4) підвищити ефективність паліативного лікування при високому хірургічному ризику або при дрібних пухлинах [8, 19]. У свою чергу, прийняті на сьогоднішній день схеми ППТ ректального раку доцільно застосовувати здебільшого у випадках нерезектабельних пухлин, при сумнівній радикальності проведеного хірургічного втручання чи існуванні невилученого пухлинного інфільтрату.

Література

1. Алджуні М. Роль лучевой терапии как дополнительного метода лечения рака прямой кишки / М. Алджуні // Международный медицинский журнал. - 2002. - № 5. - С. 26-26.
2. Башеев В.Х. Оптимізація тактики лікування раку нижньоампулярного відділу прямої кишки: Автореф. Дис. д-ра мед. наук: 14.01.07 / Донецький державний медичний університет. Донецьк, 2003; 32 с.
3. Бердов Б. А. Влияние гипертермии и гипергликемии на эффективность лучевой терапии онкологических больных / Б.А. Бердов, О.К. Курпешев, Ю.С. Мардынский // Российский онкологический журнал. - 1996. - № 1. - С. 15-18.
4. Бердов Б.А. Диагностика и комбинированное лечение рака прямой кишки / Б.А. Бердов, А.Ф. Цыб, Н.И. Юрченко // М.: Медицина, 1986. - 271 с.
5. Бердов Б.А. Использование радиотерапии в современном лечении резектабельного рака прямой кишки / Б.А. Бердов, А.А. Невольских, Д.В. Ерыгин // Вопросы онкологии. - 2008. - Т. 54, № 3. - С. 354-359.
6. Бердов Б.А. Комбинированное лечение местнораспространенного рака прямой кишки с использованием локальной гипертермии / Б.А. Бердов, А.А. Невольских // Российский онкологический журнал. - 1999. - № 6. - С. 4-9.
7. Бердов Б.А. Лучевая терапия в комбинированном лечении рака прямой кишки / Б.А. Бердов, Н.И. Юрченко // Хирургия. - 1989. - № 5. - С. 39-43.
8. Дворниченко В.В. Лучевая терапия в комбинированном лечении рака прямой кишки / В.В. Дворниченко, С.Г. Афанасьев, А.В. Шелехов // Сибирский онкологический журнал. - 2009. - № 1 (31). - С. 72-77.
9. Захараш М.П. Сучасні принципи лікування колоректального раку / М.П. Захараш // Здоров'я України. - 2012. - № 2 (8). - с. 10-12.
10. Канаев С.В. Химиолучевое лечение рака прямой кишки / С.В. Канаев // Практическая онкология. - 2002. - Т.3, № 2. - С. 123-129.
11. Кикоть В.А. Принципы хирургического и комбинированного лечения начального, операбельного и местно-распространенного рака прямой кишки / В.А. Кикоть // Матеріали науково-практичної конференції „Нове в діагностиці та лікуванні онкологічних захворювань органів травлення” (10-12 вересня 2003 р.), м. Київ. - Київ, 2003. - С. 32-34.
12. Кикоть В.А. Сравнительная характеристика эффективности применения различных методов хирургического, комбинированного и комплексного лечения больных раком прямой кишки / В.А. Кикоть // Клиническая хирургия. - 2003. - № 2. - С. 112-117.
13. Кныш В.И. Рак ободочной и прямой кишки / В.И. Кныш // М.: Медицина, 1997. - 304 с.
14. Ковальов О.О. Неоад'ювантна електрогіпертермія як модифікатор променевої терапії в аспекті впливу на неоангіогенез / О. О. Ковальов, М. П. Мельничук // Онкологія. - 2008. - № 1. - С. 149-151.
15. Комплексное лечение местнораспространенного рака прямой кишки / К.В. Семиконов, А.В. Важенин, Е.А. Надвикова и др. // Сибирский онкологический журнал. - 2008. - №2 (26). - С. 72-75.
16. Лечение больных раком прямой кишки / И.Б. Щепотин, Е.А. Колесник, В.В. Приймак и др. // Онкология. - 2010. - Т.12, №2 (44), приложение. - С. 72-76.
17. Приоритетные направления в лечении больных раком прямой кишки / В. Кикоть, Е. Колесник, Б. Сорокин, Ю. Кондрацкий // Матеріали II съезда онкологов стран СНГ. - К., 2000. - № 737.
18. Тенденції хірургічного лікування раку прямої кишки / Д.М. Шиян, М.М. Йоліч, О.Д. Довганик, Р.Д. Шиян // Матеріали X з'їзду онкологів України (Крим, 10-12 жовтня 2001 р.). - К., 2001. - С. 141.
19. Тюрєва Е.И. Химиолучевое лечение рака прямой кишки / Е.И. Тюрєва // Практическая онкология. - 2008. - Т. 9, № 1. - С. 31-38.
20. Успехи и проблемы в лечении рака прямой кишки (40-летний опыт клиники) / Г.В. Бондарь, В.Х. Башеев, Ю.В. Думанский и др. // Новообразование. - 2009. - № 3-4. - С. 19-24.
21. Эффективность предоперационного облучения на фоне эндолімфатической химиотерапии в лечении резектабельного рака прямой кишки / Г.В. Бондарь, В.Х. Башеев, С.Э. Золотухин и др. // Онкология. - 2010. - Т. 12, № 2 (44), Приложение. - С. 8-10.
22. Adjuvant therapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507

- patients from 22 randomised trials / Colorectal Cancer Collaborative Group // *Lancet*. – 2001. – Vol.358, Issue 9290. – P.1291-1304.
23. Bertagnolli M.M. Doing our best: surgery for rectal cancer / M.M. Bertagnolli // *Gut*.- 2008.- Vol. 57, N. 12.- P. 1643-1645.
24. Downstaging without complete pathologic response after neoadjuvant treatment improves cancer outcomes for cIII but not cII rectal cancers / L.F. de Campos-Lobato, L. Stocchi, A. da Luz Moreira et al. // *Ann Surg Oncol*.- 2010.- Vol. 17, N.7.- P.1758–1766.
25. Ferlay J. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008 / J. Ferlay, D.M. Parkin, E. Steliaroka-Foucher // *Eur J Cancer*.- 2010.- Vol. 46, N. 4.- P. 765–781.
26. Glynne-Jones R. Cetuximab and chemoradiation for rectal cancer – is the water getting muddy? / R. Glynne-Jones, S. Mawdsley, M. Harrison // *Acta Oncol*.- 2010.- Vol. 49, N. 3.- P. 278-286.
27. Histologic response after neoadjuvant therapy in rectal adenocarcinoma: own experience and review of the literature / Z. Mótai, J. Lúve, E. Hitre et al. // *Orv Hetil*.- 2006.-Vol. 147, N.42.- P. 2011-2020.
28. Impact of tumor response on survival after radiochemotherapy in locally advanced rectal carcinoma / A. Rullier, C. Laurent, M. Capdepon et al. // *Am J Surg Pathol*.- 2010.- Vol. 34, N. 4, P.562–568.
29. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer / Swedish Rectal Cancer Trial // *N Engl J Med*.- 1997.- Vol. 336, N. 14.- P. 980–987.
30. Lange M.M. One hundred years of curative surgery for rectal cancer: 1908-2008 / M.M. Lange // *EJSO*.- 2009.- Vol. 35, N5.- P. 456-463.
31. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer / K. Bujko, M.P. Nowacki, A. Nasierowska-Guttmejer et al. // *Br J Surg*.- 2006.- Vol. 93, N. 10.- P. 1215–1223.
32. Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2) / V. Valentini, C. Aristei, B. Glimelius et al. // *Radiother Oncol*.- 2009.- Vol.92, N.2.- P.148–163.
33. Myerson R.J. Rectal cancer / Myerson R.J., Mohiuddin M., Rich T.A. // *Clinical Radiation Oncology*.- Ed. Gunderson L.L. and Tepper J.E..- N.Y.: Churchill Livingstone, 2000. - P. 728-747.
34. Neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer: is more better? / A. Patel, A. Puthillath, G. Yang, M.G. Fakih // *Oncology (Williston Park)*.- 2008.- Vol. 22, N. 7.- P. 814-826.
35. Neoadjuvant radiochemotherapy for rectal cancer / W. Hohenberger, G. Lahmer, R. Fietkau et al. // *Chirurg*.- 2009.- Vol. 80, N. 4.- P. 294-302.
36. Neoadjuvant therapy of rectal cancer new treatment perspectives / A. De Paoli, R. Innocente, A. Buonadonna et al // *Tumori*.- 2004.- Vol. 90, N. 4.- P. 373-378.
37. Popek S. Neoadjuvant vs adjuvant pelvic radiotherapy for locally advanced rectal cancer: Which is superior? / S. Popek, V.L. Tsikitis // *World J Gastroenterol*.- 2011.- Vol. 17, N. 7.- P. 848–854.
38. Preliminary results of preoperative 5-fluorouracil (5-FU), low dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for resectable T3 rectal cancer / A. Grann, B.D. Minsky, A.M. Cohen et al. // *Dis Colon Rectum*.- 1997.- Vol. 40, N. 5.- P. 515-522.
39. Preoperative chemoradiation, for stage II and II rectal carcinoma / S.J. Stryker, K.D. Kiel, A. Rademaker et al. // *Arch. Surg*.- 1996.- Vol.131, N.5.- P. 514-519.
40. Preoperative combined irradiation (XRT) and chemotherapy (CT) in resectable T3 rectal cancer / V. Magnin, J.F. Bosset, G. Manton, E. Pelissier // *Europ. J. Surg. Oncol*.- 1998.- Vol. 24.- P. 199.
41. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03 / M.S. Roh, L.H. Colangelo, M.J. O'Connell et al. // *J Clin Oncol*.- 2009.- Vol. 27, N. 31.- P. 5124–5130.
42. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma / R.K. Wong, V. Tandan, S. De Silva, A. Figueredo // *Cochrane Database Syst Rev*.-2007.- CD002102.
43. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) / A. Gijard, M. Buyse, B. Nordlinger et al. // *Ann Surg*.- 1988.- Vol. 208, N. 5.- P. 606–614.
44. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer / E. Kapiteijn, C.A. Marijnen, I.D. Nagtegaal et al. // *N Engl J Med*.- 2001.- Vol. 345, N. 9.- P. 638–646.
45. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis / C. Camma, M. Giunta, F. Fiorica et al. // *JAMA*.- 2000.- Vol. 284, N. 8.- P. 1008–1015.
46. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial / D. Sebag-Montefiore, R.J. Stephens, R. Steele et al. // *Lancet*.- 2009.- Vol. 373, Issue 9666.- P. 811–820.
47. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer / R. Sauer, H. Becker, W. Hohenberger et al. // *N Engl J Med*.- 2004.- Vol. 351, N. 17.- P. 1731–1740.
48. Quality of life, anorectal and sexual functions after preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial / L. Pietrzak, K. Bujko, M.P. Nowacki et al. // *Radiother Oncol*.- 2007.- Vol. 84, N. 3.- P. 217–225.
49. Randomized clinical trials in rectal and anal cancers / J. Park, H.B. Neuman, M.R. Weiser et al. // *Surg Oncol Clin N Am*.- 2010.- Vol.19, N. 1.- P. 205-223.
50. Sphincter preservation in low rectal cancer is facilitated by preoperative chemoradiation and intersphincteric dissection / M.R. Weiser, H.M. Quah, J. Shia et al. // *Ann Surg*.- 2009.- Vol. 249, N. 2.- P. 236–242.
51. Treatment interruption and discontinuation in radiotherapy for rectal cancer / B. Leibold, L. Ballas, Y. Cao et al. // *Cancer Invest*.- 2010.- Vol.28, N.3.- P. 289–294.
52. Wagner J. Management of stage II/III rectal cancer / T.D. Wagner, M.G. Fakih, G.Y. Yang // *Gastrointest Oncol*.- 2010.- N. 1(2).- P. 112–119.

Голотюк В.В.

Неoadьювантна лучева терапія в комбінованому ліченні больових раком прямої кишки

Резюме. В статті приведено огляд літератури, присвяченої особливостям доопераційного лічення больових раком прямої кишки з використанням лучевої терапії. Проаналізовані результати рандомізованих контрольованих досліджень, ізучавших ефективність до- і післяопераційного облучення. Приводяться переваги та недоліки різних режимів лучевої терапії, описуються можливі шляхи підвищення її ефективності.

Ключові слова: рак прямої кишки, лучева терапія, неoadьювантна терапія, комбіноване лічення.

Golotiuk V.V.

Neoadjuvant Radiation Therapy in the Combined Treatment of Patients with Colorectal Cancer

Summary. The article provides an overview of the literature on the preoperative treatment of patients with colorectal cancer using radiotherapy. The results of randomized controlled trials which studied the effectiveness of pre- and postoperative irradiation are analyzed. The advantages and disadvantages of different modes of neoadjuvant radiation therapy are listed and the possible ways of its effectiveness increasing are described.

Key words: rectal cancer, radiation therapy, neoadjuvant therapy, combined modality therapy.

Надійшла 24.09.2012 року.