

**СПЕЦИАЛИЗИРАНА БОЛНИЦА ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ ПО ОНКОЛОГИЯ –
СОФИЯ**

Клиника по Лъчелечение

Д-р Иглика Спасова Михайлова

**ПРЕДОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ ЛОКАЛНО
АВАНСИРАЛ РЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ - САМОСТОЯТЕЛНО ИЛИ
ЕДНОВРЕМЕННО С ХИМИОТЕРАПИЯ**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на образователна и
научна степен „Доктор”

Област на висшето образование: „Здравеопазване и спорт”

Професионално направление: „Медицина” (шифър 7.1)

Научна специалност: „Онкология” (шифър 03.01.46)

Научен ръководител:

Доц. Д-р Веселина Методиева Първанова, д.м.

София 2013

**СПЕЦИАЛИЗИРАНА БОЛНИЦА ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ ПО ОНКОЛОГИЯ –
СОФИЯ**

Клиника по Лъчелечение

Д-р Иглика Спасова Михайлова

**ПРЕДОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕЛЕНИЕ ПРИ ЛОКАЛНО
АВАНСИРАЛ РЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ - САМОСТОЯТЕЛНО ИЛИ
ЕДНОВРЕМЕННО С ХИМИОТЕРАПИЯ**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на образователна и
научна степен „Доктор”

Научен ръководител:

Доц. Д-р Веселина Методиева Първанова, д.м.

Научни консултанти:

Проф. Д-р В. Димитров, д.м.н.

Доц. Д-р Г. Куртева, д.м.

Научно жури в състав:

Проф. Д-р Т. Хаджиева, д.м.н. - рецензент

Проф. Д-р М. Янева, д.м.н. - рецензент

Доц. Д-р Л. Маринова, д.м.н. - становище

Доц. Д-р Г. Куртева, д.м. - становище

Доц. Д-р В. Първанова, д.м. - становище

София 2013

Дисертационният труд е представен на 187 страници и съдържа 84 фигури, 30 таблици и 2 приложения. Литературната справка включва 220 заглавия, от които 16 на кирилица и 204 на латиница.

Проучванията по дисертационния труд са проведени в Клиниката по лъчелечение в Специализираната болница за активно лечение по Онкология - София.

Дисертационният труд е обсъден на разширен научен колегиум в СБАЛ по Онкология и е насочен за публична защита на заседание на Научния съвет на болницата.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на

от 14 часа в аудиторията на Специализираната болница за активно лечение по Онкология – ЕАД, София, ул. „Пловдивско поле” № 6.

Материалите по защитата на дисертационния труд са публикувани на страницата на СБАЛ по Онкология - <http://www.sbaloncology.bg>.

СЪДЪРЖАНИЕ

	Стр.
I. ВЪВЕДЕНИЕ.....	5
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	7
III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....	7
IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ.....	19
V. ИЗВОДИ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	52
VI. ПРИНОСИ.....	54
VII. СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	55
VIII. БЛАГОДАРНОСТИ.....	59

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

АРЛ – ано-ректална линия

ГИТ – гастроинтестинална токсичност

ДМ – далечни метастази

ЕРЕ – ендоректална ехография

КМО – клиничен мишенен обем

КТ – компютър томография

ЛАКР – локално авансирал карцином на ректума

ЛЛ – лъчелечение

ЛР – локални рецидиви

ЛХЛ –лъче-химиолечение

МРТ – магнито-резонансна томография

ОП – обща преживяемост

ПМО – планиран мишенен обем

СТР – степен на туморна регресия

ТО – туморен обем

ХТ – химиотерапия

ЦРЛ – циркулярна (циркумферентна) резекционна линия

СТСАЕ - Common Terminology Criteria for Adverse Events

ESTRO – European Society for Therapeutic Radiology and Oncology

LVI – лимфоваскуларна инвазия

RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Колоректалният карцином е заболяване, което заема трето място по честота от всички туморни локализации в развитите европейски страни и САЩ. Карциномът на ректума е в около 30% от случаите на колоректален карцином, като в последните години е налице трайна тенденция за нарастване на заболяемостта в световен мащаб.

В структурата на раковата заболяемост у нас за 2010 г., ректалният карцином заема 6-то място и съставлява – 7,5% при мъжете и 5% при жените. Стандартизираната заболяемост за изминалите 10 години (1999-2009 г.) се е повишила със 17,6%, като локално авансираният карцином на ректума достига до 50%. Това прави проблема за неговото комплексно лечение клинично и социално значим.

Значителният прогрес в лечението на рака на ректума през последните години е резултат от интегриране на няколко клинични дисциплини – хирургия, лъчелечение, лекарствено лечение и въвеждане на нови прецизни патоморфологични и диагностични методи. Съвременната онкология изисква индивидуален подход при всеки пациент, което налага точна диагноза, предлечебно стадиране, избор на подходящо лечение и алгоритъм за проследяване. Като резултат от тези обединени усилия през последните 10 - 15 години при локално авансирания ректален карцином е постигнато намаляване на 5 годишните локални рецидиви до 7,6%, 5 годишна обща преживяемост до 67% и подобро качество на живот.

До края на 80-те години на ХХ век, лечението на локално авансирания карцином на ректума IIВ и III стадий е свързано с висок риск от локални рецидиви и далечни метастази след самостоятелно хирургично лечение, което постига пълен контрол на заболяването единствено в I стадий. Във II и III стадий честотата на локалните рецидиви след радикална операция е от 30-50%, а 5 годишната преживяемост не превишава 50%. Последват мултицентрични проучвания насочени към интегриране на лечебни методи: хирургично лечение и лъчелечение в различно фракциониране на дозата, едновременно лъче-химиолечение приложено след, а по-късно предоперативно, нови схеми за неoadювантно и адювантно лекарствено лечение.

В хирургичното лечение е въведена тоталната мезоректална ексцизия през 1982 г, която допринася за понижаване честотата на локалните рецидиви под 10% за всички стадии, но общата преживяемост остава незадоволителна 63,5%. След въвеждането на следоперативно лъчелечение при локално авансирал карцином на ректума се постига намаляване честотата на локалните рецидиви с 35%, без да се повлиява общата преживяемост. В Европа започват проучвания с прилагането на предоперативно едротракционирано лъчелечение, поради по-добра поносимост, с което се постига понижаване на честотата на локалните рецидиви до 12% и подобряване на общата преживяемост с 10%.

В САЩ в началото на 90-те години се налага като стандарт следоперативното лъче-химиолечение при локално авансирал карцином на ректума поради постигнато намаляване на локалните рецидиви от 47% на 29% и подобряване на общата преживяемост от 37% на 60%. Проучванията сравняващи следоперативно лъче-химиолечение с предоперативно лъче-химиолечение, показват постигане на още по-ниска честота на локални рецидиви от 13% на 6%, по-ниска токсичност и възможност за сфинктеросъхраняващо оперативно лечение в групата с предоперативно лъчелечение.

Пет големи Европейски проучвания доказват, че добаването на базирана на 5-флуороурацил химиотерапия към предоперативното дребно фракционирано лъчелечение подобрява локалния контрол и повишава честотата на пълните патоморфологични ремисии с 12%, в сравнение със самостоятелно предоперативно дребнофракционирано лъчелечение.

Замяната на болусното приложение на 5-флуороурацила с продължителна венозна инфузия показва по-добър туморен отговор 22% срещу 11% и подобрена преживяемост. Capecitabine (Xeloda^R) - таблетната форма на 5-флуороурацила, приложен пер ос имитира продължителната венозна инфузия и води до по-висок процент пълни патоморфологични ремисии 25% срещу 13% при съпоставима токсичност.

Наличието на все още нерешени проблеми в лечението на ректалния карцином в световен мащаб от една страна и липсата на натрупан опит в България за едновременно предоперативно лъче-химиолечение при локално авансирания карцином на ректума, предопредели темата на нашето проспективно проучване с очаквано предимство от прилагане на два лечебни метода химиотерапия и лъчелечение, в сравнение със самостоятелно лъчелечение. Получените резултати могат да послужат, като научна основа за предлагане на нов предоперативен лечебен подход, дефиниране на включващи и изключващи критерии и създаване на алгоритъм за едновременно лъче-химиолечение при пациенти с локално авансирал карцином на ректума.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

1. ЦЕЛ

Цел на настоящата разработка е да се сравни дребнофракционирано предоперативно лъчелечение в комбинация с Capecitabine със самостоятелно лъчелечение при локално авансирани карциноми на ректума в средна и дистална трета по отношение на лечебни резултати, токсичност и прогностични фактори.

2. ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО:

1. Оптимизиране на диагностичния алгоритъм в предлечебното стадиране на болните в двете групи - самостоятелно лъчелечение и лъче-химиолечение.
2. Индивидуализиране на клиничния мишенен обем, съобразно препоръките на ESTRO от 2006 г. и оценка на влиянието на видовете клинични мишенни обеми върху лечебните резултати - локални рецидиви и токсичност.
3. Разработване и внедряване на протокол за включващи и изключващи критерии за провеждане на предоперативно лъче-химиолечение.
4. Оценка на постигнатия непосредствен следоперативен локален контрол по RECIST критериите в двете групи, повлияване на дисталната граница на тумора и вида на последващото оперативно лечение.
5. Хистопатологична оценка на туморната регресия, като е използвана скалата на Dworak.
6. Оценка на лечебните резултати в двете групи болни по отношение на: обща преживяемост, свободна от заболяване преживяемост, локални рецидиви и далечни метастази.
7. Проследяване на токсични ефекти от лечението по CTCAE.v.3. в хода на лъчелечението и следоперативно.
8. Оценка на общата преживяемост, локалните рецидиви и токсичност в зависимост от характеристиките на болния, на тумора и на лечебните методи в проучването - прогностични фактори.

III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ:

Основни изисквания за включване на пациенти в проучването.

Пациентите са включени в проучването след получаване на информираното им съгласие и информация за минали и придружаващи заболявания. Болните в двете групи са подбирани по определени включващи и изключващи критерии, които са посочени по-долу.

За периода 2006 - 2011 г. в Клиниката по лъчелечение на СБАЛ по Онкология е осъществено проспективно аналитично изследване. Това е

проучване „случаи-контроли” на пациенти пролежали в отделението или провеждали амбулаторно лечение.

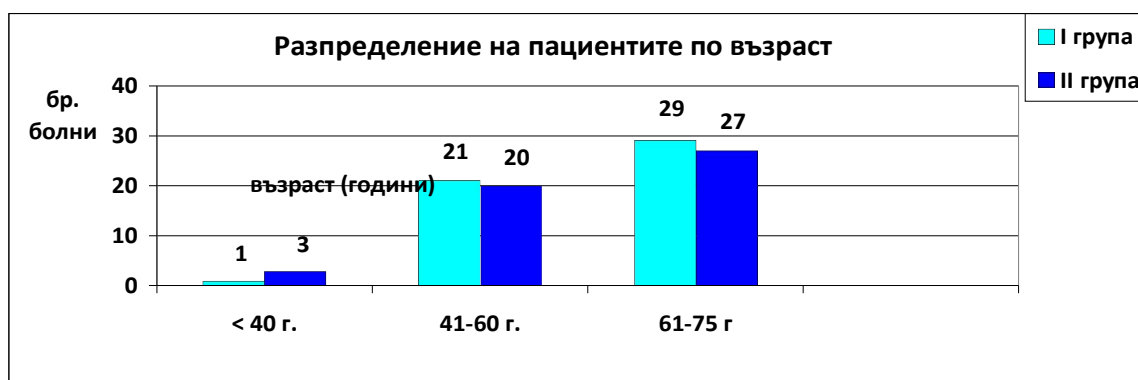
Обект на изследването са лечебните резултати и токсичност при 101 болни с локално авансирал карцином на ректума (ЛАКР) в cT3-4cN1 стадий в две сравними групи провели предоперативно лъчелечение (ЛЛ) или лъче-химиолечение (ЛХЛ) за областта на малкия таз.



Фиг. 1. Дизайн на клиничното проучване.

1. Клиничен материал

Пациентите са на средна възраст 57 г. (от 38 до 75 г.), от които 31 (30,7%) жени и 70 (69,3%) мъже. Разпределението по възраст в три групи е показано на Фиг. 2



Фиг. 2. Разпределение на пациентите по възраст общо в двете групи.

Основните клинични характеристики на тумора в двете групи са показани на таблица 1, а характеристиките на болните са представени на таблица 2.

Таблица 1. Характеристики на тумора.

Стадиране по TN и локализация на тумора	I група ЛЛ Брой болни и процент (51 болни)	II група ЛХЛ Брой болни и процент (50 болни)	p
cT3	21 (41,2%)	27 (54%)	0,195
cT4	30 (58,8%)	23 (46%)	
cN0	13 (25,5%)	7 (14%)	0,212
cN+	38 (74,5%)	43 (86%)	
Клиничен стадий IIB (cT4cN0)	13 (25,5%)	7 (14%)	0,174
Клиничен стадий IIIB (cT3-4cN1)	38 (74,5%)	43 (8%)	
Хистологичен вид: Аденокарцином	51	50	
G1	8 (15,7%)	6 (12%)	0,688
G2	31 (60,8%)	29 (58%)	
G3	12 (23,5%)	15 (30%)	
Средна трета над 6см от АРЛ	27 (52,9%)	19 (38%)	0,163
Дистална трета до 6см от АРЛ	24 (47,1%)	31(62%)	

Таблица 2. Характеристики на болните в двете групи.

Показател	I гр. - 51 болни (50,5%)	II гр. - 50 болни (49,5%)	p
Пол жени мъже	17 (33,3%) 34 (66,7%)	14 (28%) 36 (72%)	0,667
Възраст 40-60 години 61-75 години	22 (48,9%) 29 (51,8%)	23 (51,1%) 27 (48,2%)	0,842
WHO - performance status 0	42 (82,3%)	28 (56%)	0,612
1	9 (17,7%)	22 (44%)	
Придружаващи заболявания			0,466
• диабет	5 (9,8%)	8 (16%)	
• колит	1 (2%)	4 (8%)	
• артериална хипертония	11 (21,6%)	7 (14%)	
Обезитет без	39 (76,5%)	36 (72%)	0,654
със	12 (23,5%)	14 (28%)	
• минали опер. интервенции	1 (2%)	1 (2%)	

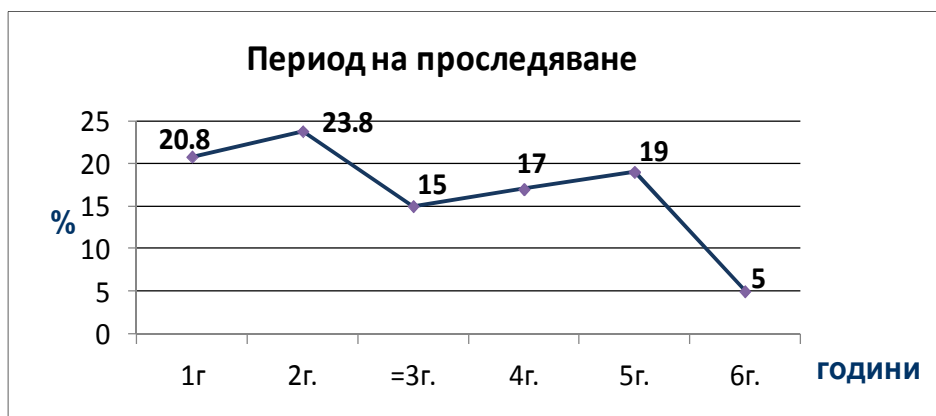
Видовете апарати за ЛЛ, клинични мишенни обеми (КМО) и данни за проведена адювантна химиотерапия (ХТ) са показани на таблица 3.

Таблица 3. Видовете апарати за ЛЛ, КМО и проведена адювантна ХТ.

Групи болни	I група ЛЛ Брой болни и % (51)	II група ЛХЛ Брой болни и % (50)	p
Видове апарати, КМО, адювантна ХТ			
Видове апарати			
⁶⁰ Co Terabalt (63)	34 (54%)	29 (46%)	0,183
Primus HE (38)	25 (52%)	23 (48%)	
Видове КМО			
КМО 1 (37)	19 (51,3%)	18 (48,7%)	0,128
КМО 2 (53)	26 (49%)	27 (51%)	
КМО 3 (11)	6 (54,5%)	5 (45,4%)	
Адювантна ХТ			
без адювантна ХТ	23	29	0,234
с адювантна ХТ	28	21	

Дескриптивният и аналитичният анализ установиха, че двете изследвани групи са съпоставими по характеристики на пациентите - възраст, пол и придружаващи заболявания и характеристики на тумора - стадий, хистологичен вид, степен на малигненост и туморна локализация.

Приложеният дизайн и използването на различни статистически методи позволяват изграждане на достоверна характеристика на групите болни и осигуряват надеждна информация за предимствата на лечебния метод ЛХЛ.



Фиг. 3. Период на проследяване на болните в двете групи.

Периодът за проследяване е от 8 месеца до 5 години (средно 34 месеца), показано на фиг. 3, като 50% от болните са наблюдавани за период по-дълъг от 3 години, което дава възможност за статистически достоверна оценка на 2 и 3 годишна обща преживяемост (ОП), свободна от заболяване преживяемост (СЗП), както и за оценка на късни лъчеви реакции.

Подбор на изследваните пациенти:

Групата на случаите включва пациенти лекувани с метода ЛХЛ, а групата на контролите (наблюдавана група) са болни лекувани със самостоятелно ЛЛ. Всички болни са подбрани чрез случаен подбор.

Свързаните със селекцията грешки са избегнати с еднаквостта на критериите, по които са подбрани случаите и контролите. Критериите за включване и изключване от проучването са еднакви и за двете групи пациенти. Спазени са правата на пациентите съгласно декларацията от Хелзинки и правилата за добра клинична практика, като е подписано информирано съгласие при метода ЛЛ, а при метода с прилагане на химиотерапия е получено устно съгласие.

Източници на данни и информация

История на заболяването, епикризи, терапевтичен документ за техническо изпълнение на лъчелечението, фиш за оперативен протокол и патологоанатомично изследване, амбулаторна карта за нанасяне на данните от контролния преглед при проследяване на пациентите, данни за смъртност от Националния Раков Регистър и др.

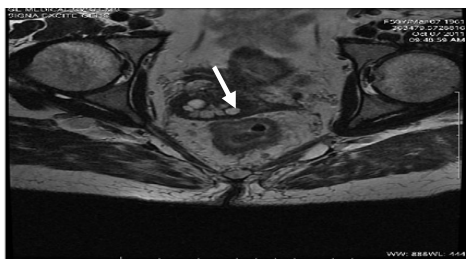
2. Методи

2.1. Диагностични методи:

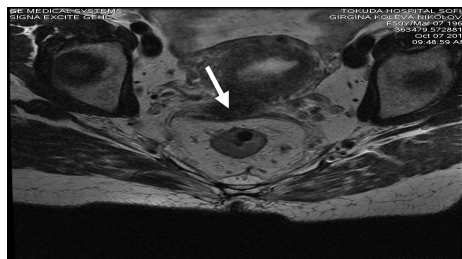
Всички пациенти са с хистологично потвърден карцином на ректума.

За установяване на локализацията на тумора, неговото разпространение и клинично стадиране са използвани следните методи:

- Диагностични (дигитално ректално изследване, фиброколоноскопия с биопсия, рентгенография на гръден кош, ехография на коремни органи и ендоректална ехография, КТ на абдомен и малък таз, МРТ за стадиране с критерии за инфилтриране на мезоректалната фасция (Фиг. 4 и Фиг. 5)



Фиг. 4. МРТ - Т3 ЦРЛ (+).



Фиг. 5. МРТ - Т3 ЦРЛ (-).

- Патоморфологични - хистологична верификация;
- Лабораторни - хематологични и биохимични показатели;

Всички данни са записани и съхранени в стандартен документ (История на заболяването).

За оценка състоянието на изследваните болни (включващи и изключващи критерии)

Включващите критерии са: добро общо състояние на пациентите (< 2 степен по Zubrod-ECOG-WHO), болни в cT3,4 cN1 стадий на заболяването, липса на далечни метастази, запазени бъбречни и чернодробни функции. Изключени са пациенти с: предхождащо онкологично заболяване, болни с хроничен колит, хроничен улцеро-хеморагичен колит, болест на Крон, пациенти с активно протичащи инфекции, неконтролирани форми на захарен диабет, Хемоглобин < 100g/L, Тромбоцити < 100x10⁹/L и Неутрофили < 1,5x10⁹/L, тежка сърдечна недостатъчност и прекаран инфаркт на миокарда през изминалите 6 месеца, възраст >75 години.

2.2. Лечебни методи

2.2.1. Лъчелечебен метод

- Целта на предоперативното ЛЛ е въздействие върху първичния тумор, ректума с параректалните тъкани и регионалните лимфни възли в малкия таз.
- Целта на дребнофракционираното предоперативно ЛЛ е унищожаване на микрометастазите, намаляване на размера на тумора и снижаване на стадия на заболяването, постигане на операбилност при гранично операбилни болни.
- **ТО** - туморен обем. Определя се въз основа на клиничното стадиране по TNM - чрез диагностичните изследвания - ректоскопия, ендоректална ехография, КТ, МРТ.
- **КМО** - клиничен мишенен обем. Включва - целия ректум, мезоректалното, пресакралното пространство и регионалния лимфен басейн в зависимост от T стадия на заболяването и локализацията на първичния тумор (средна или дистална трета).
- **ПМО** - планиран мишенен обем. Съдържа КМО, към който се добавя 1см осигурителна зона.
- Критични органи – пикочен мехур, главички на бедрени кости, тънки черва.
- Предписана доза в ПМО: ООД 50Gy в 25 фракции за 5 седмици.
- Допустими дози в критичните органи: тънки черва 250cm³ < 45Gy, пикочен мехур V50 < 50%, главички на бедрени кости V50 < 50%.
- Планиране: три-измерно компютърно базирано клинично-биологично и дозиметрично.

Планирането на ЛЛ е осъществено чрез компютър томограф „Siemens” и планиращи системи ”Master plan” и „Helax”. При скенирането на пациентите са направени две топограми – фасова и латерална. Осъществени са трансверзални срезове през 1 см, започващи краниално от нивото на L5 с

включване на перинеума дистално. Като ориентир за отстоянието на тумора от аналния ръб е поставян рентген контрастен маркер (съчма) на ануса отвън. Предната стена на влагалището е отдиференцирана, при необходимост чрез поставяне на тампон с рентген контрастно вещество. За контрастиране на тънките черва е използван перорален контраст Урографин.

- Техники на облъчване - 3 или 4 поля на апарат ^{60}Co „Terabalt” или 3, 4 или 5 поля на линеен ускорител „PRIMUS HE” с 18MV фотонно лъчение.
- Изчисляване на дозата - изчисляването на дозата е осъществено с помощта на физични алгоритми по критериите на ICRU 50, 62 и оценката на плана е извършена с помощта на дозно-обемни хистограми (DVH). За телегаматерапия и спирано лъчение на ускорител е правено нормиране в точка. Критериите за избора на тази точка са описани в ICRU. В тази точка, която обикновено съвпада с изоцентъра на облъчването относителното тегло на всяко от полетата е минимум 95%, максимум 107%, а средната доза 100%. На всички пациенти при дозиметричното планиране са направени дозно-обемни хистограми с оглед представяне на дозното разпределение в ПМО и критичните органи.
- Позиция на пациента: пронация или супинация с ръце под главата. Позицията е избирана с цел хомогенно облъчване на ПМО и максимално щадене на критични органи.
- Дефиниране на клиничните мишенни обеми (КМО). В зависимост от туморния стадий по cTNM и локализацията на тумора спрямо АРЛ дистални или средни тумори, определяме три вида КМО.

КМО 1 при **cT3cN1M0** включва: целият ректум с мезоректални, пресакрални и вътрешни илиачни л.в.

КМО 1a = **КМО 1** + обтураторни л.в, когато туморите са до 10см от АРЛ.

КМО 1б = **КМО 1a** + **аналния сфинктер и перинеума с исшиоректалното пространство** при тумори ≤ 6 см от АРЛ.

КМО 2 = **КМО 1** + **външни илиачни л.в** при **cT4cN0-1M0** с *вентрално органно ангажиране на: матка, простата, пик. мехур, горната част на влагалище.*

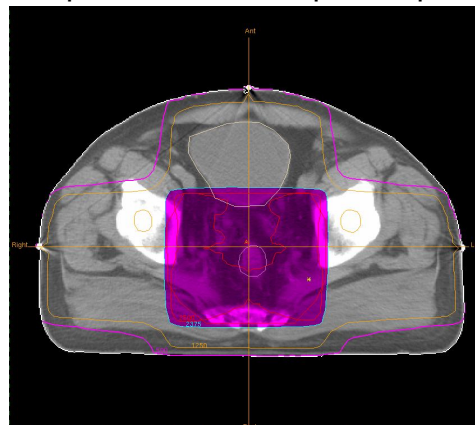
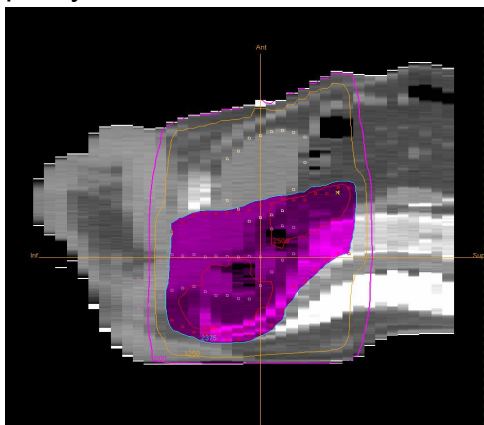
КМО 2a = **КМО 1** + **обтураторни л.в**, когато туморите са до 10см от АРЛ.

КМО 2б = **КМО 2a** + **аналния сфинктер и перинеума с исшиоректалното пространство**, когато туморите са на ≤ 6 см от АРЛ.

КМО 3 = **КМО 2** + **ингинални л.в.** при **cT4N0-1M0** с ангажиране на сфинктери или дистална трета на влагалище.

Видовете планиран мишенен обем (ПМО) според стадия на заболяването и локализацията на тумора спрямо АРЛ са показани на следващите фигури.

На Фиг. 6 и 7 е представен ПМО при cT3cN1 тумор в средна трета на ректума в две позиции – латерална и трансверзална.



Фиг. 6. ПМО 1a, дигитална реконструкция - латерална позиция при cT3cN1 тумор в средна трета на ректума (в обема за облъчване влизат само вътрешните и обтураторните лимфни възли).

Фиг. 7. ПМО 1a - трансверзален срез при cT3N1 тумор в средна трета на ректума.

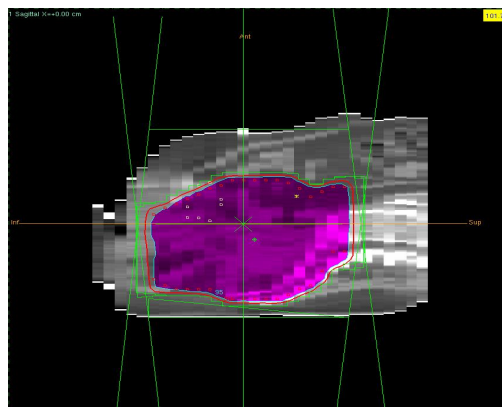
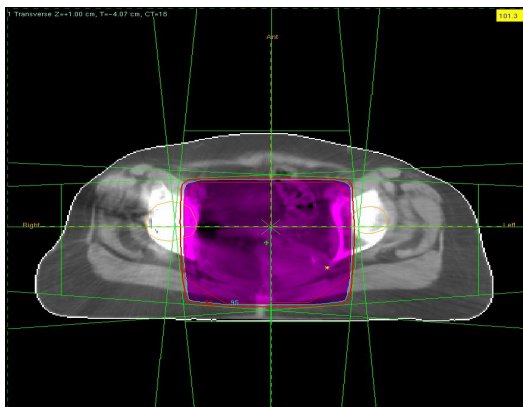
На Фиг. 8 и 9 са представени КМО при cT3cN1 карцином на ректума разположен в дистална трета.



Фиг. 8. ПМО 1b - cT3cN1 - дистална трета на < 6 см от АРЛ - латерална позиция - в обема влизат и аналния сфинктер и перинеума с исшиоректалното пространство.

Фиг. 9. ПМО 1b - cT3cN1 – дистална трета – предно-задна позиция – в обема влизат аналния сфинктер и перинеума с исшиоректалното пространство.

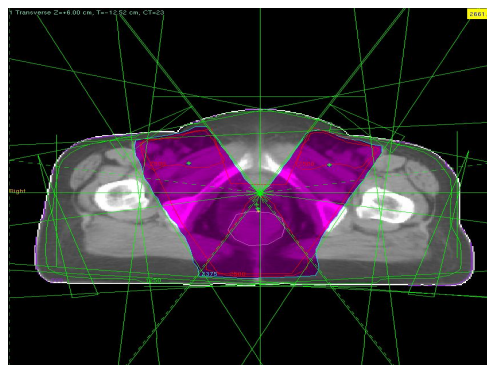
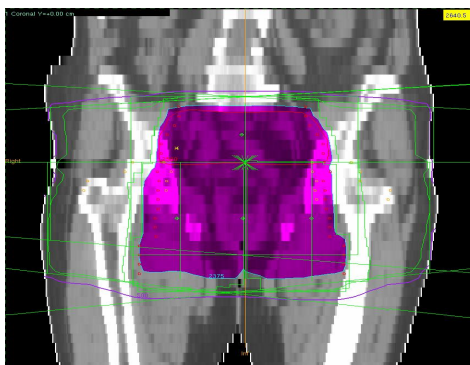
На Фиг. 10 и 11 са представени ПМО при cT4cN1 дистален карцином на ректума в 2 позиции - трансверзална и латерална.



Фиг. 10. ПМО 2б - трансверзален срез при сТ4сN1 тумор в дистална трета на ректум.

Фиг. 11. ПМО 2б - дигитална реконструкция - латерална позиция при сТ4сN1 тумор дистална трета. В ПМО влизат външните илиачни, obturatorни лимфни възли, анален сфинктер и перинеума с исхиоректалното пространство.

На Фиг. 12 и 13 са представени ПМО при сТ4сN1с ангажиране на аналния канал.



Фиг. 12. ПМО 3 при сТ4сN1 с ангажиране на аналния канал. В обема се включват и ингвиналните лимфни възли, дигитална реконструкция - предно задна позиция.

Фиг. 13. ПМО 3 при сТ4сN1 с ангажиране на аналния канал - трансверзален срез.

КМО са определени според препоръките на ESTRO, които са съобразени с клиничния стадий и туморната локализация. Съвременното очертаване на КМО се основава на натрупания клиничен опит за мястото и честотата на локалните рецидиви и метастази в тазовите лимфни възли.

2.2.2. Метод за предоперативно ЛЛ и химиотерапия с Capecitabine (Xeloda)^R

При болните на комбинирано лечение е приложена химиотерапия с Capecitabine (Xeloda)^R таблетки от 500mg. Дозировката е изчислявана по

телесна повърхност (BSA m²) или 1650mg/m². Приемът на Capecitabine е осъществяван в дните на облъчването през целия курс на ЛЛ. С оглед да бъде спазена фармакокинетичната и фармакодинамичната характеристика на лекарствения продукт пациентите са инструктирани да приемат медикамента с вода в 22 часа вечерта преди облъчването.

Планирането на ЛЛ е осъществявано по същия протокол, както в контролната група.

Представеният по-горе метод е внедрен чрез любезното съдействие на клиниката по химиотерапия - доц. д-р Куртева. Той съответства на най-съвременните стандарти и се прилага за първи път в страната.

2.2.3. Методи за отчитане, класифициране и оценка на ранните и късни лъчеви реакции

Метод за отчитане на ранни лъчеви реакции

Използвана е системата Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 3.0 версия на Националния Раков Институт на САЩ за отчитане и проследяване на лъчеви реакции по време на лъчелечението. (<http://ctep.info.nih.gov/CTC3/ctc.htm>)

Отчитат се следните групи реакции:

- Реакции на гастроинтестиналния тракт: загуба на апетит, гадене, повръщане, диария, инконтиненция, запек, развитие на хемороиди, слуз и кръв в изпражненията.
- Реакции от уrogenиталната система: парене при уриниране, повишена честота на уриниране, никтурия, инконтиненция на урина, пруритус, мукозити в областта на гениталиите.
- Дерматологичната токсичност включва еритем на кожата в областта на облъчването и по гениталната мукоза.
- Хематологичните реакции включват: промяна в лабораторните показатели – хемоглобин, левкоцити, неутрофили, лимфоцити, тромбоцити.
- Кардиологична токсичност: палпитации, суправентрикуларна и вентрикуларна аритмия, удължен Q-T интервал.
- Синдром „ръка-крак” - кожна реакция, палмарно-плантарна еритродизестезия, манифестираща се с червенина, подчертан дискомфорт, изтръпване и подуване на дланите на ръцете и ходилата на краката – в три степени.

Лъчевите реакции се вписват в „История на заболяването”, като е използвана пет степенна скала за отчитането им (0-5). Степента на изява на лъчевите реакции нараства във възходящ ред от 0 – липса на реакция до 5 смърт.

Метод за отчитане на късните лъчеви реакции. Изработване на индивидуален фиш за отчитане късните лъчеви реакции по CTCAE – 3.0 версия

За приложението на системата CTCAE 3.0 версия за целите на проучването се разработи фиш за оценка на късните ефекти след проведено лъчелечение в областта на малкия таз по отделно за мъже и за жени.

Индивидуалният фиш за пациента е изготвен с въпроси написани на достъпен на болния език. Той се попълва в присъствието и с помощта на лекар, като няколко от болните са интервюирани по телефона. След обработване на данните от фиша, се определят видовете и степените на късната токсичност.

За отчитане на късните реакции системата CTCAE беше използвана за първи път в нашата клиника.

Период на наблюдение на лъчевите реакции

Нежеланите лъчеви реакции, предизвикани от ЛЛ и лекарственото лечение се документират един път седмично, съответно при реализирани дози 10, 20, 30, 40, 50Gy в документ „История на заболяването”.

Изследването на хематологичните и биохимични параметри и в двете групи е извършвано в лабораторията на СБАЛ по Онкология по време на пет седмичния период на облъчване. Късните лъчеви реакции са отчитани от 6-12 средно 9 месеца след завършване на ЛЛ, чрез попълване на индивидуален фиш.

2.2.4. Методи за отчитане на ефекта на предоперативното лечение – клинични и диагностични

Клинични методи

Дигитално изследване на ректума

Преди оперативното лечение е извършван клиничен преглед - дигитално ректално изследване от лекуващия хирург и описаната находка е сравнена със същото изследване преди предоперативното лечение.

Диагностични методи - МРТ

Извършена е МРТ за оценка ефекта от проведеното лечение и преценка операбилността на пациентите с оглед планиране на предстоящо оперативно лечение. На Фиг. 14 и 15 е представена МРТ преди и след предоперативно ЛХЛ.



Фиг.14. МРТ преди лечение Т3N1 ЦРЛ(+)



Фиг. 15. МРТ - след предопер. химио-лъчелечение ypT2N0.

2.2.5. Хирургични методи и наблюдение на пациентите в ранния следоперативен период

След завършване на предоперативното лечение всички пациенти са оперирани. Срокът до оперативното лечение е от 28 до 42 дни средно 35 дни. Изборът на вида на операцията (абдоминоперианална екстирпация, ниска предна резекция, абдомино-анална резекция, операция на Hartmann) е преценяван от хирурга с оглед спазване на принципите на онкологичната радикалност.

В ранния следоперативен период болните са наблюдавани и са отчитани усложнения като: перфорация, кървене, дехисценция на анастомозата, инфекции и др.

2.2.6. Методи за определяне на следоперативния pTNM, стадия на заболяването и степента на туморна регресия

Използвана е pTNM класификацията AJCC и UICC, 6-то издание от 2002г.

За определяне на pTNM и стадия на заболяването са използвани:

- оперативен протокол описващ: разпространението на първичния тумор, състоянието на тазовите и парааорталните лимфни възли, вида на оперативната интервенция.
- Хистопатологичен протокол описващ: хистологичния вид на тумора, степен на малигненост (G), дълбочина на туморна инфилтрация през чревната стена, състояние на резекционните линии, наличие на лимфно-съдови туморни емболи (LVI), брой на изследваните лимфни възли и техния статус.

Туморна регресия

Преценката е направена по критериите на RECIST, чрез сравняване на данните на клиничния cTN стадий с данните за pTN от патологоанатомичния протокол. Приемат се 4 степени на туморна регресия (СТР): пълна регресия – липсва туморна формация, частична регресия – $\geq 30\%$ намаляване на размера на тумора, прогресия – $\geq 20\%$ нарастване на размера на тумора и стабилно заболяване – когато намаляването на размера не е достатъчно, за да се класифицира като частична регресия и има нарастване на тумора, но недостатъчно да се класифицира като прогресия.

Хистопатологична оценка на степента на туморна регресия определена по скалата на Dworak - в степени от 0-4, като степента на туморния отговор нараства във възходящ ред.

0 = лош отговор - минимална или липсваща туморна регресия/максимална резидуална туморна маса; **1 = минимален отговор** - доминираща туморна маса със съмнителна фиброза и или васкулопатия; **2 = умерен отговор** - доминиращи фиброзни промени с малко туморни клетки или групи туморни клетки; **3 = добър отговор** - много малко трудно откриваемы под микроскоп туморни клетки във фиброзна тъкан; **4 = пълен отговор** - липса на туморни клетки, наличие само на фиброзни промени, тотална регресия или пълен отговор;

2.2.7. Метод за следоперативно лекарствено лечение

При пациентите стадирано, като pT3,4N+ е прилагана адювантна ХТ по една от следните схеми, след преценка от лекуващия химиотерапевт: 5FU + Leucovorin, FOLFOX, FOLFIRI, стандартно 6 курса.

2.2.8. Методи за проследяване на болните за локални рецидиви, преживяемост без прогресия, далечно метастазиране, средна преживяемост.

Проследяването на болните е извършено на 3 месеца през първата година, на 6 месеца през втората година и веднъж годишно след това. Контролните прегледи включват: клиничен преглед, КТ на корем и малък таз или ехографско изследване на коремни органи.

2.2.9. Статистически методи

При анализа на получените данни са използвани следните методи:

Описателни методи и методи за оценка

1. Вариационен анализ на количествени променливи – средна стойност, стандартно отклонение, минимум, максимум.

2. Честотен анализ на качествени променливи (номинални и рангови), който включва абсолютни честоти, относителни честоти (в проценти), кумулативни относителни честоти (в проценти).

3. Графични изображения.

Методи за проверка на хипотези

1. Непараметрични методи.

1.1. Метод хи-квадрат (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – търсене на връзка между две качествени променливи.

Корелационен анализ

1.2. Непараметричен коефициент на линейна корелация – Спирман.

Други методи

1. Анализ на преживяемост - метод на Kaplan-Meier.

2. Лог-ранг тест – за оценка на статистическата значимост на разликите в преживяемостта.

3. Cox Regression анализ.

За обработка на данните от проучването, свързано с дисертационната работа, е използвана версията на SPSS – SPSS for Windows 13.0.

IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

1. Към задача №1

Предлечебното стадиране на всички 101 болни е извършено чрез използване на следните диагностични методи: дигитално ректално изследване, фиброколоноскопия с биопсия, рентгенография на гръдна клетка, ехография на коремни органи и КТ на малък таз при 100% от болните. ЕРЕ е извършена при 50% и МРТ при 16% от болните.

При съпоставянето на резултатите от ЕРЕ и КТ изследване по отношение на Т стадия имаме пълно съвпадение. По отношение на N стадия, чрез КТ изследване при 10 болни (10%) са установени уголемени тазови лимфни възли, интерпретирани, като N+, пациентите са стадираны в III клиничен стадий и са включени в проучването.

При 18 болни е извършено съпоставяне на изследванията от КТ и МРТ при определяне на предлечebния клиничен стадий. При анализа на резултатите се установява, че при 10 от болните клиничния Т стадий чрез КТ и МРТ съвпада (сТ3 стадий). Различие в стадирането по Т, чрез използване на двата диагностични метода се установява при 8 болни. Чрез МРТ се наблюдава рестадиране към по-ниско Т – от сТ4 с КТ в сТ3 с МРТ при 4 болни и от сТ3 с КТ в сТ2 с МРТ при 4 болни. По отношение на N стадия резултатите показват, че при 12 от пациентите чрез двата метода КТ и МРТ е налице съвпадение. Промяна към по-висок N стадий – сN+, след МРТ се установява при 6 болни. Разпределението на изследваните пациенти и промяната в сTN е показано на таблица 4.

Терминът циркулярна (циркумферентна) резекционна линия (ЦРЛ) се дефинира, като разстоянието между мезоректалната фасция и тумора при Т3 тумори или л.в. в мастната тъкан около ректума (мезоректум). От таблица 5 се вижда, че при 10 от болните след провеждане на МРТ е установена промяна в предоперативното стадиране по отношение на циркулярната резекционна линия. При 7 болни чрез КТ е отчетена отрицателна или неангажирана Т3 ЦРЛ (-), но МРТ с контраст показва отстояние между тумора и фасция мезоректалис < 1мм и интерпретира циркулярната резекционна линия, като ангажирана или Т3 ЦРЛ (+). При 3 от пациентите на КТ е отчетена ангажирана ЦРЛ, но МРТ ги определя, като Т3 ЦРЛ (-) и те отпадат от нашето проучване. При 8 от болните с Т3 тумори е установено съвпадение по отношение на определянето на ЦРЛ чрез двата метода.

Таблица 4. Промяна в сTNM стадий, чрез използване на КТ и МРТ.

КАТ	МРТ	Промяна
сTNM и бр. болни (18)	сTNM и бр. болни (18)	
сТ4 – 4 болни →	сТ3 - 4	Без промяна в сТ - 10 С промяна към по-малко сТ при 8 болни
сТ3 – 10 болни →	сТ3 - 10	
сТ3 – 4 болни →	сТ2 - 4	
сN1 – 8 болни →	сN1 – 8	Без промяна в сN - 12 С промяна към по-голям сN при 6 болни
сN0 – 6 болни →	сN1 - 6	
сN0 - 4 болни →	сN0 - 4	

Таблица 5. Предлечебно стадиране по отношение на Т3 ЦРЛ (+) или (-) чрез КТ и МРТ.

Стадиране на сТ3 ЦРЛ (+) или (-) в мм Брой болни 18
Съвпадение по отношение на Т3 ЦРЛ с КТ и МРТ при 8 болни
С промяна в Т3 ЦРЛ при 10 болни след МРТ
От Т3 ЦРЛ (-) с КТ към Т3 ЦРЛ (+) с МРТ (отстояние между тумора или лимфните възли в мезото и фасция мезоректалис ≤ 1 мм) - 7 болни
от Т3 ЦРЛ (+) с КТ стават с Т3 ЦРЛ (-) с МРТ - 3 болни и отпадат от проучването

Обобщено: Проучванията ни по задача 1 показват, че прилагането на МРТ с контраст води до по-екзактно предлечебно стадиране по Т, N стадий и определяне на състоянието на мезоректалната фасция в сравнение с КТ и ендоректалната ехография.

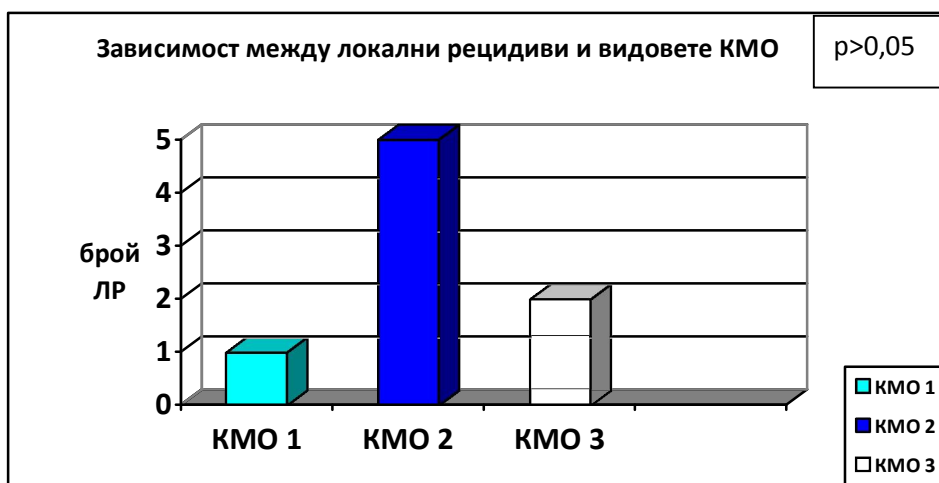
2. Резултати към задача №2

За очертаване на КМО е използван предхождащият опит на Клиниката по лъчелечение на СБАЛ по Онкология и съвременните препоръки на ESTRO за контуриране на КМО от 2006 г. Според тези препоръки са дефинирани 3 вида КМО – КМО 1, КМО 2 и КМО 3 описани в раздела методи.

Таблица 6. Видове КМО, апарати за ЛЛ, токсичност и лечебни резултати.

Видове КМО и брой болни	Апарати за ЛЛ	N бр	ЛЛ 51	ЛХЛ 50	Токсичност		ЛР брой
					Хематологична	ГИТ	
КМО 1 N = 37	Кобалт	24	19	18	1 степен	1 и 2 степен	1
	Ускорител	13					
КМО 2 N= 53	Кобалт	39	26	27	1 и 2 степен	1 и 2 степен	5
	Ускорител	14					
КМО 3 N= 11	Ускорител	11	6	5	1 и 2 степен	1 и 2 степен	2

На таблица 6 е показано разпределението на болните в двете групи според видовете КМО, апаратите за провеждане на ЛЛ, наблюдаваната хематологична и гастроинтестинална токсичност, брой ЛР и брой починали болни.



Фиг. 16. Локални рецидиви и видове КМО.

Установените общо 8 локални рецидива са диагностицирани при болни с трите вида КМО, като най-голям е техния брой при КМО 2 - 5. Анализът на възникналите ЛР според видовете КМО 1, 2, 3 показва, че при по-щадящия КМО 1 не се наблюдават по-голям брой ЛР. Това е показано на Фиг. 16.

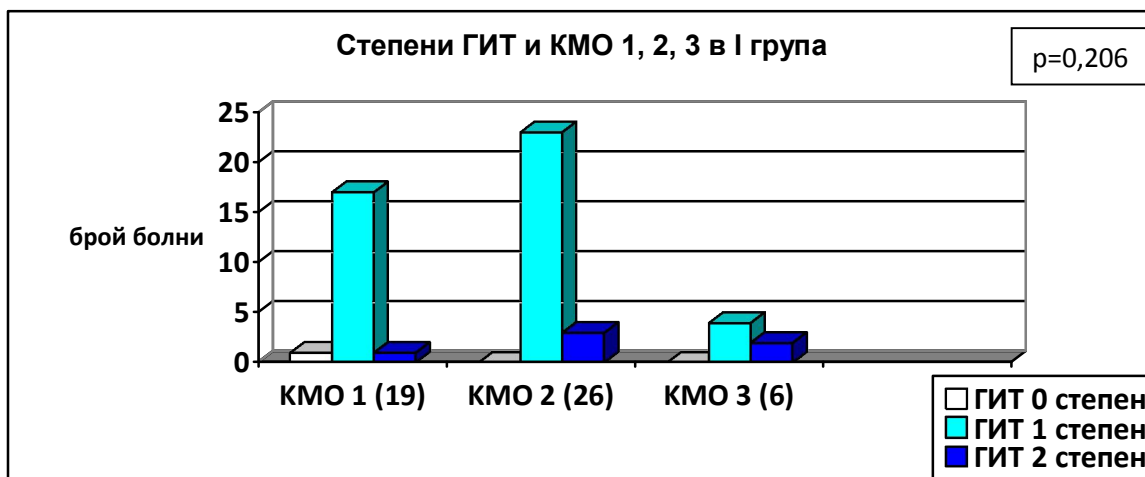
Таблица 7. Видове КМО и степени на туморна регресия по RECIST.

СТР \ КМО	пълен контрол	частичен контрол $\geq 30\%$	стабилно заболяване $\leq 20\%$
	брой болни и %	брой болни и %	брой болни и %
КМО 1 (37)	4 (20,8%)	27 (73,6%)	6 (5,6%)
КМО 2 (53)	3 (16,2%)	39 (73%)	11 (10,8%)
КМО 3 (11)	-	6 (54,5%)	5 (45,5%)

На таблица 7 е показано разпределението на болните според видовете КМО 1, 2, 3 и СТР по критериите на RECIST. Пълен контрол е установен при 4 болни (20,8%) с КМО 1 и при 3 болни (16,2%) с КМО 2. Броят на болните с постигнат частичен контрол $\geq 30\%$ е еднакъв при КМО 1 и КМО 2 - 73%. Стабилно заболяване $\leq 20\%$ е отчетено в най-голям процент при КМО 3 (45,5%).

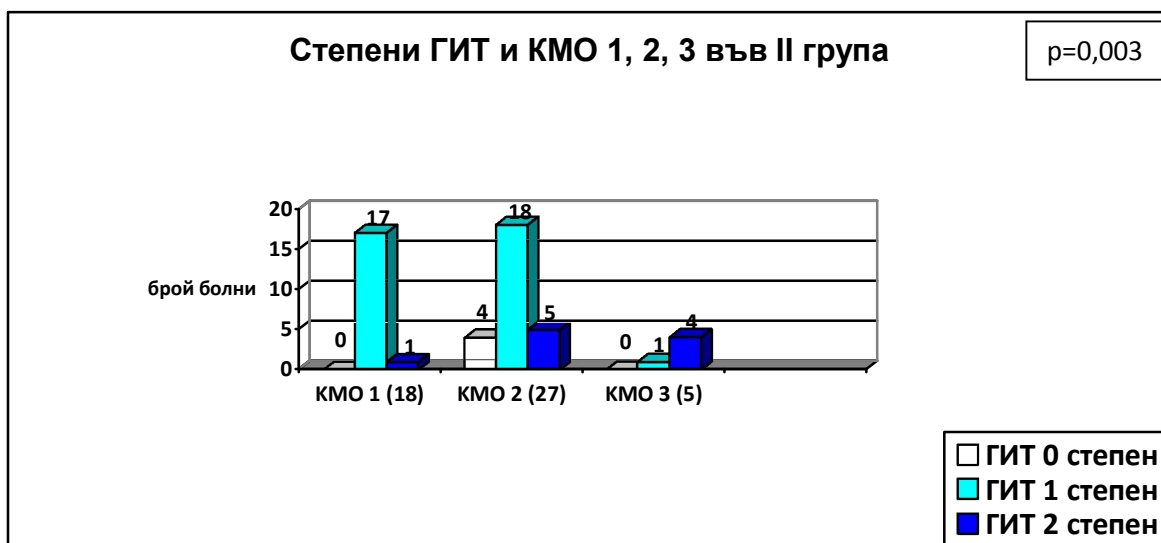
С цел установяване дали с промяна на КМО от КМО 1 към КМО 2, което е свързано с разширяване венстрално и венстрално и каудално при КМО 3, се повишава гастроинтестиналната токсичност (ГИТ) се направи изследване на връзката между двете величини, чрез използване на χ^2 тест.

Зависимостите между ГИТ и КМО 1, 2, 3 по групи са показани на Фиг. 15



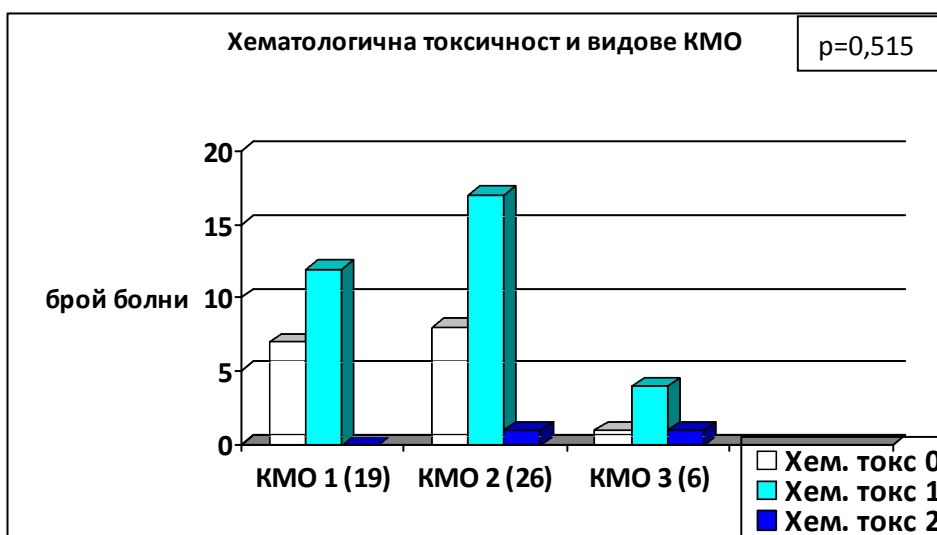
Фиг. 17. Зависимости между степени ГИТ и КМО 1, 2, 3 за I група.

Както се вижда от Фиг. 17 за I група и при трите вида КМО, най-голям е броят на болните с ГИТ 1 степен. Не се отчита статистически значима разлика между видовете КМО и ГИТ 1 степен за I група ($p=0,206$).



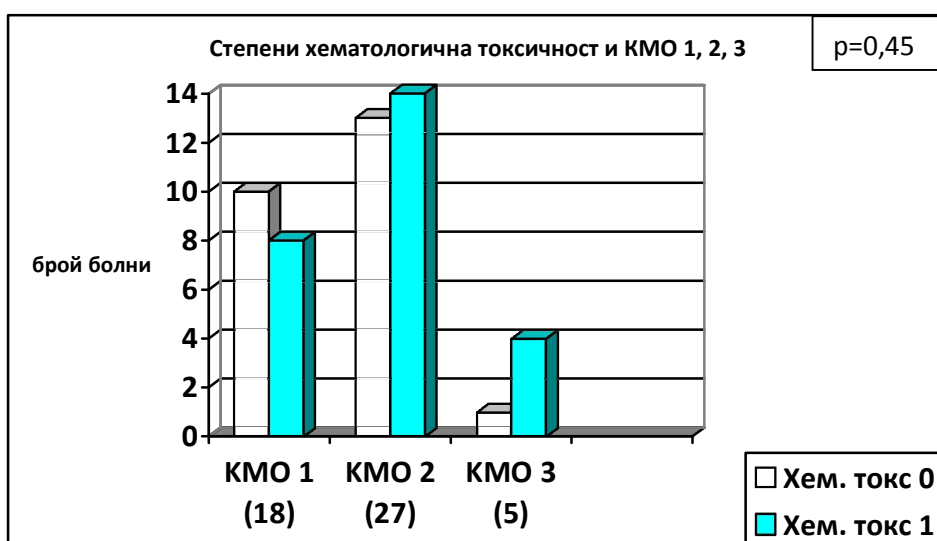
Фиг. 18. Зависимости между степени ГИТ и КМО 1, 2, 3 за II група.

При анализиране на резултатите във II група (Фиг. 18) се установява, че статистически значимо преобладава ГИТ 1 степен ($p=0,003$), в сравнение с останалите степени. ГИТ 2 степен е отчетена при малък брой болни - 5 болни с КМО 2 и при 4 болни с КМО 3.



Фиг. 19. Зависимост между хематологичната токсичност и КМО 1, 2 и 3 за I група.

На Фиг. 19 се вижда, че наблюдаваната хематологична токсичност в I група е главно 1 степен и тя е изявена при 17 болни с КМО 2. Хематологична токсичност 2 степен е отчетена при 1 болен с КМО 2 и КМО 3. Не се установява статистически значима зависимост ($p=0,515$), между хематологичната токсичност и видовете КМО 1, 2, 3.



Фиг. 20. Зависимост между хематологична токсичност и КМО 1, 2 и 3 за II група.

Във II група – ЛХЛ на Фиг. 20 отново се наблюдава само хематологична токсичност 1 степен, която е по-изразена при пациенти с КМО 2 без да достига статистически значими стойности ($p=0,458$). Не е отчетена хематологична токсичност 2 степен.

Обобщено: Анализът на локалните рецидиви в зависимост от облъчения клиничен мишенен обем показва, че при по-щадящия КМО 1 броят на локалните рецидиви е най-малък. Не се отчита зависимост между степените на туморна регресия и вида КМО. Наблюдаваната ГИТ и

хематологична токсичност е съпоставима и при трите вида КМО. Тя е главно 1 степен и не повлиява хода на предоперативното лечение.

3. Резултати към задача №3

Съвременните препоръки за определяне показанията за прилагане на предоперативно ЛЛ – едрофракционирано или дребнофракционирано при средни и дистални карциноми на ректума се основават на екзактно предоперативно стадиране чрез МРТ на малкия таз.

Преценката за включването на лекарствено лечение с Capecitabine към дребнофракционираното предоперативно ЛЛ, трябва да се базира на: стриктна оценка на общото състояние, наличната коморбидност, като диабет, колит, хемороидална болест, декомпенсирана сърдечна недостатъчност и предшестващи оперативни интервенции в корема.

На базата на международния и натрупан собствен клиничен опит дефинираме следните включващи и изключващи критерии за прилагане на предоперативно дребнофракционирано ЛХЛ:

Включващи критерии:

- Хистологично верифициран аденокарцином на ректума;
- сТ3 (ЦРЛ+) - МРТ данни за разстояние <1мм между тумора или лимфните възли в мезото и мезоректалната фасция, сТ4 сN0-1, сM0;
- Възраст < 70 години;
- Без предхождащо онкологично заболяване;
- Общо състояние по WHO - 0 и 1;

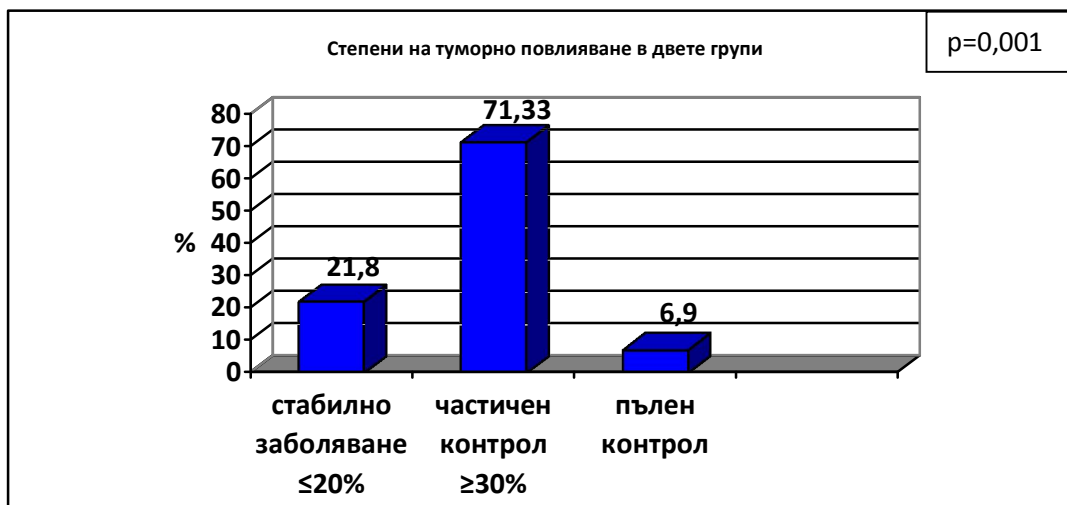
Изключващи критерии:

- Улцero-хеморагичен колит и други форми на хронични колити;
- Инфаркт на миокарда прекаран в последните 6 мес., некомпенсирани исхемична и хипертонична болест на сърцето;
- Остро протичащи инфекции;
- Хронична коморбидност – чернодробна, бъбречна и неконтролиран захарен диабет;

Обобщено: На базата на международния и придобит собствен клиничен опит надграждаме и внедряваме протокол за включващи и изключващи критерии за прилагане на предоперативно лъче-химиолечение.

4. Резултати към задача №4

На Фиг. 21 са показани степените на туморно повлияване по критериите на RECIST общо в двете групи.



Фиг. 21. Степени на туморно повлияване по критериите на RECIST общо в двете групи.

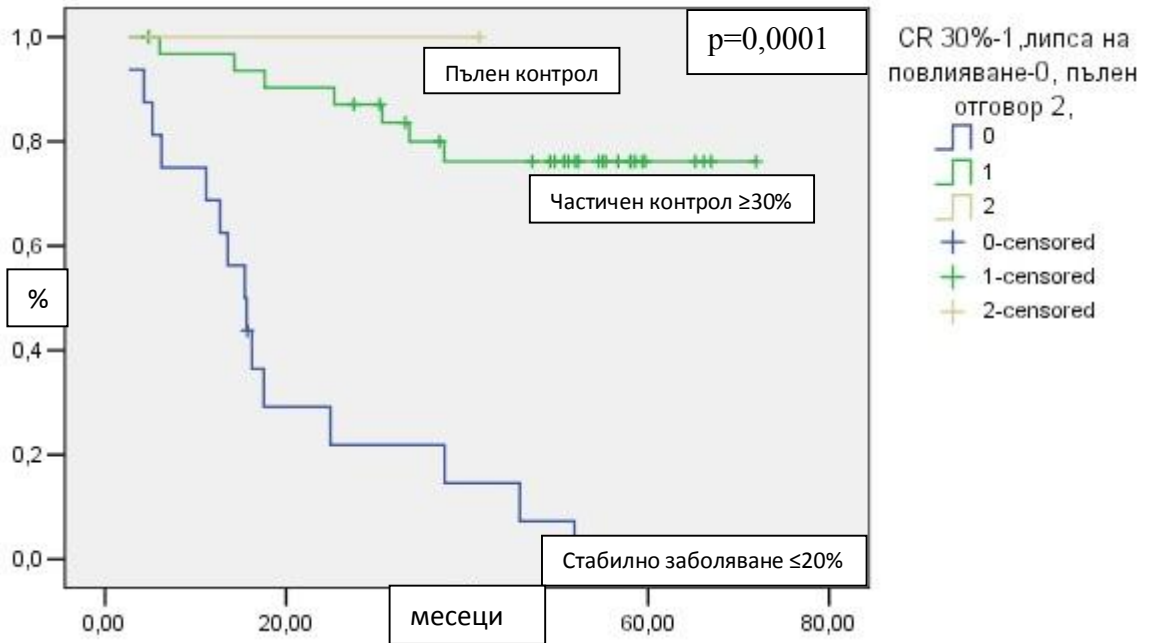
За двете групи е наблюдавана пълна туморна регресия при 7 болни (6,9%), частична регресия с $\geq 30\%$ намаляване на тумора при 72 пациенти (71,3%) и стабилно заболяване при 22 болни (21,8%). Степените на туморна регресия по критериите на RECIST по групи са показани на таблица 8.

Таблица. 8 Степени на туморна регресия по критериите на RECIST.

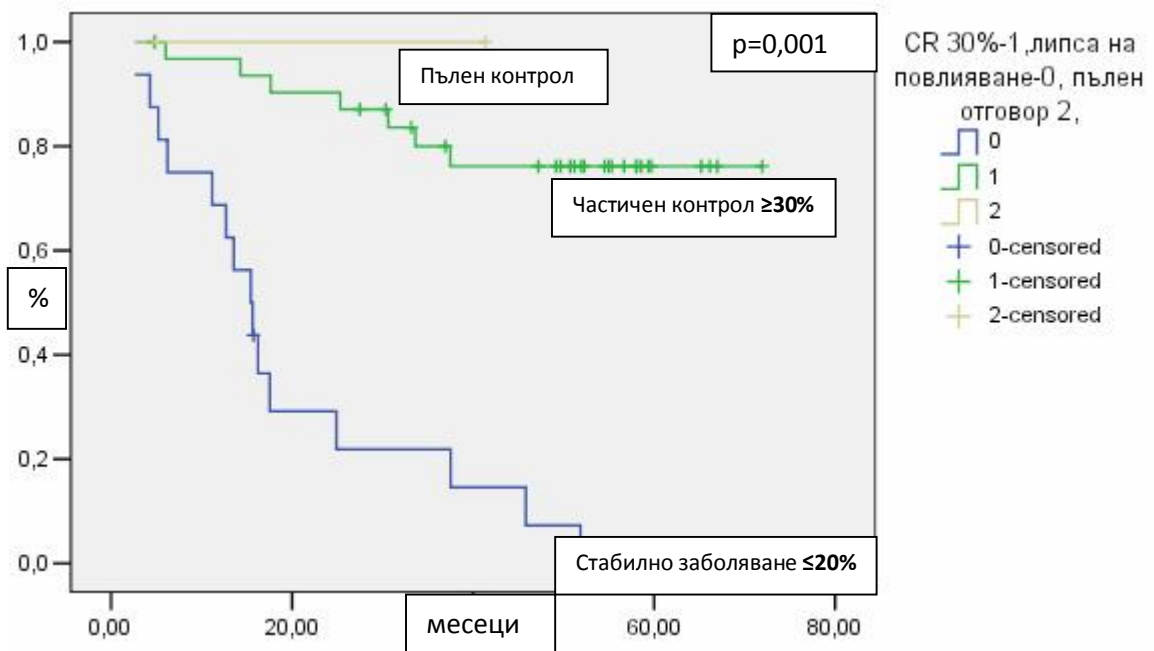
Локален туморен контрол	Първа група (брой болни и %) ЛЛ 51 (50,5%)	Втора група (брой болни и %) ЛХЛ 50 (49,5%)	p
пълен контрол	2 (3,9%)	5 (10%)	p=0,042
частичен контрол с $\geq 30\%$	33 (64,7%)	39 (78%)	
стабилно заболяване $\leq 20\%$	16 (31,4%)	6 (12%)	

От данните в таблица 8 се вижда, че броят на болните с пълен и частичен контрол $\geq 30\%$ е статистически значимо по-голям в групата с ЛХЛ ($p=0,042$), в сравнение с контролната група. Пациентите със стабилно заболяване $\leq 20\%$ са по-малко във II група. Данните категорично показват, че при 35 от 50 болни - 70% предоперативното ЛЛ постига туморна регресия. При групата с ЛХЛ този процент е 88%.

При изчисляване на ОП в зависимост СТР се установяват следните резултати.



Фиг. 22. ОП според степените на туморна регресия в I група ЛЛ.



Фиг. 23. ОП според степените на туморна регресия във II група ЛХЛ.

Отчита се статистически значима разлика в ОП според СТР и в двете групи. Най-висока е преживяемостта при болните с пълен контрол следвани

от тези с частичен контрол $\geq 30\%$ и най-ниска при пациенти със стабилно заболяване ($p=0,001$).

Таблица 9. Повлияване на дисталната граница на тумора.

Разстояние от аноректална линия	I група ЛЛ брой и %	II група ЛХЛ брой и %
дистални тумори (до 5см) общо	Преди ЛЛ 24 болни (48%)	Преди ЛЛ 31 болни (60,7%)
дистална трета - до 5см	След ЛЛ 16 (66,7%)	След ЛХЛ 20 (64,5%)
средна трета – над 5см	След ЛЛ 8 (33,3%) $p=0,008$ Тест на Мак Немар (тест на промяната)	След ЛХЛ 11 (35,5%) $p=0,006$ Тест на Мак Немар (тест на промяната)

От таблица 9 се вижда, че в I група от 24 болни с тумори разположени в дистална трета на ректума от 2 до 5 см от АРЛ след проведено предоперативно лечение при 8 болни туморът се е оттеглил над 5 см от АРЛ. Във II група от 31 болни с дистални тумори, при 20 от тях туморът си остава в дистална трета, а при 11 в следствие на постигнатото намаляване на размера се е оттеглил в средна трета. Тестът на Мак Немар показва статистически значима разлика в повлияването на дисталната граница на тумора и в двете групи ($p=0,008$) и ($p=0,006$).

В срок 4 - 6 (средно 5 седмици) след завършване на предоперативното лечение болните претърпяват оперативно лечение. Всички са оперирани радикално, чрез използване на съвременни техники. На таблица 10 са показани видовете извършени операции в двете групи.

Таблица 10. Видове операции в двете групи.

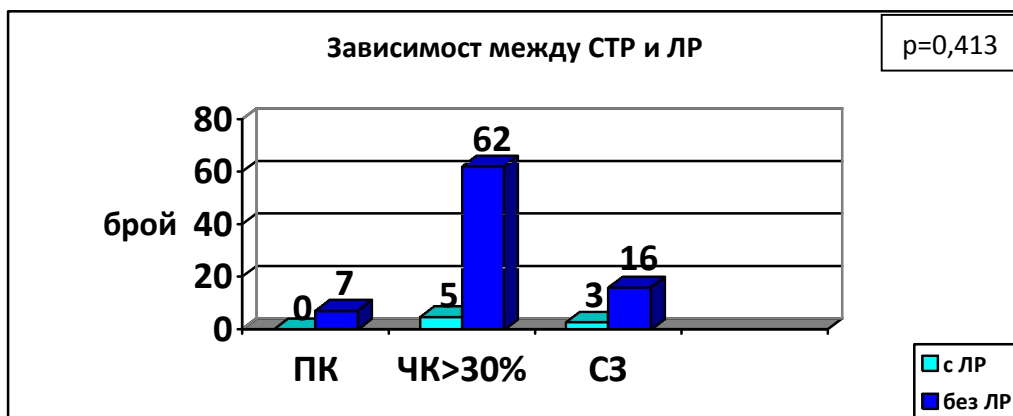
видове операции	I група ЛЛ (51) брой и %	II група ЛХЛ (50) брой и %	p
1. абдоминоперианална екстирпация	19 (37,2%)	24 (48%)	$p=0,212$
2. ниска предна резекция	22 (43,1%)	19 (38%)	
3. абдомино-анална резекция	9 (17,6%)	5 (10%)	
4. други	1 (2%)	2 (4%)	

Абдоминоперинеална екстирпация е извършена при 19 пациенти (37,2%) в I група и при 24 болни (48%) във II група. Органосъхраняващи операции ниска предна и абдомино-анална резекция са извършени при 31 болни от I група и при 24 болни от II група. Други видове операции – трансректална микроскопска микрохирургия и операция на Hartmann са извършени при 1 болен от I група и 2 болни от II група.

При статистическата обработка на резултатите не се установява сигнификантна разлика между видовете оперативни интервенции в двете групи ($p=0,212$).

Направи се анализ на зависимостта между броя на ЛР при дистални тумори и постигнато или не повлияване на дисталната граница. При 19-те болни в двете групи, с постигнато оттегляне на дисталната граница проксимално, ЛР са диагностицирани при двама от тях, а при останалите 36 пациенти с дистални тумори, но с неповлияна дистална граница броя на ЛР е 3. Не се установява зависимост между честотата на ЛР и постигнатата промяна в дисталната граница на тумора ($p=0,413$).

При изследване зависимостта между СТР и брой ЛР се установява, че при болните с постигнат ПК на заболяването липсват локални рецидиви. При пациентите с частичен контрол $\geq 30\%$ броят на ЛР е 5, а при тези със стабилно заболяване ЛР са установени при трима от тях. Съотношението е показано на Фиг. 24.



Фиг. 24. Зависимост между СТР и поява на ЛР.

Обобщено: Степента на туморно повлияване по критериите на RECIST е статистически значимо по-висока в групата с ЛХЛ ($p=0,042$). Това се отразява и на преживяемостта, която е най-висока при болни с пълен контрол, следвана от тези с частичен контрол $\geq 30\%$ и стабилно заболяване $\leq 20\%$. Тестът на Мак Немар показва статистически значима разлика в повлияването на дисталната граница на тумора и в двете групи ($p=0,008$ и $p=0,006$). За периода на проследяване при болните с пълен туморен контрол липсват локални рецидиви.

5. Резултати към задача №5

При 8 болни в I група и при 12 болни във II група е извършено хистологично изследване на степента на патоморфологичната туморна регресия по скалата на Dworak. Характеристиките на болните в двете групи са представени на таблици 11 и 12.

Таблица 11. Характеристики на тумора преди и след предоперативно ЛЛ (I група).

№	Хистол. вид	G	usT	ctT	yR	ypT	СТР Dworak	usN	ctN	ypN	сTNM	pTN M	LVI
1	Аденок.	2	3	3	0	2	2	1	0	0	IIIB	I	не
2	Аденок.	2	3	3	0	0	4	0	1	0	IIIA	0	не
3	Аденок.	1	4	3	0	3	1	1	1	1	IIIB	IIIA	да
4	Аденок.	2	3	3	0	2	3	1	0	0	IIIB	I	не
5	Аденок.	2	3	3	0	0	4	1	0	0	IIIB	0	не
6	Аденок.	2	4	4	0	2	2	0	0	0	IIB	I	да
7	Аденок.	3	3	3	0	2	3	1	0	0	IIIB	I	не
8	Аденок.	1	3	3	0	2	3	1	1	0	IIIB	I	не

Най-общо хистологичните промени след ЛЛ или ЛХЛ се характеризират освен чрез промяна или липса на туморната инвазия в дълбочина на чревната стена - ypT и с различен тип настъпила некроза, фиброза, специфични съдови и клетъчни промени, които липсват при тумори без проведено предоперативно лечение, определяно чрез СТР по Dworak.

Постигнатият пълен туморен контрол е двукратно по-висок в групата с предоперативно ЛХЛ, показано на табл. 13. При пет (41%) от болните с предлечебно usT3 е постигнато пълно туморно повлияване ypT0, при трима (25%) от пациентите usT3 преминава в ypT2, при двама (17%) usT4 преминава в ypT2 и при двама болни (17%) липсва туморно повлияване. В групата със самостоятелно ЛЛ постигнатият туморен контрол ypT0 е наблюдаван при двама (25%) от болните.

Таблица 12. Степен на туморна регресия по Dworak (0-4) в двете групи.

Степен на туморна регресия по Dworak 0 - 4 (СТР)	0 липсва туморна регресия	1 доминираща туморна маса със съмнителна фиброза и или васкулопатия	2 доминиращи фиброзни промени с групи туморни клетки	3 много малко туморни клетки във фиброзна тъкан	4 тотална регресия или пълен отговор
I група ЛЛ 8 болни	0	1	2	3	2 (25%)
II група ЛХЛ 12 болни	0	3	4	1	5 (42%)

При двама болни с частичен контрол 2 в хода на проследяването са установени ДМ. При четирима (50%) е наблюдавано преминаване от usT3 в урT2, при един (12,5%) от usT3 в урT2 и при един болен (12,5%) липсва туморно повлияване.

По отношение на степента на туморна регресия СТР по Dworak липса на туморни клетки или тотална регресия на тумора - пълен отговор, имаме пълно съответствие СТР - 4 и резултатите от урT0 при пет (42%) болни от II-та и при двама (25%) от I-та група. При останалите пациенти се наблюдават в различна степен туморна регресия от липсваща 0 до 3 степен. При шест (67%) болни от I-та група с предлечебно usN1 се установява преминаване към урN0, а при един болен usN1 остава без повлияване на метастатичните лимфни възли и следоперативното стадиране е урN1.

Таблица 13. Характеристики на тумора преди и след предоперативно ЛХЛ (II група).

№	Хистол. вид	G	usT	cT	yR	ypT	СТР Dworak	usN	cN	ypN	cTN	pTN	LVI
1	Аденок.	2	3	3	0	2	1	1	1	0	IIIB	I	не
2	Аденок.	3	4	4	R1	4	0	0	1	0	IIIB	IIB	да
3	Аденок.	3	3	3	0	0	4	1	1	0	IIIB	0	не
4	Аденок.	2	3	2	0	2	2	1	1	1	IIIB	IIIA	не
5	Аденок.	3	3	3	0	0	4	0	0	0	IIIB	0	не
6	Аденок.	2	-	4	0	3	2	0	1	0	IIIB	IIA	да
7	Аденок.	2	2	3	0	0	4	1	1	0	IIIA	0	не
8	Аденок.	3	4	4	0	4	0	1	1	0	IIIB	IIB	да
9	Аденок.	2	3	3	0	2	1	0	1	0	IIIB	I	не
10	Аденок.	3	4	4	0	3	1	0	1	0	IIIB	IIA	не
11	Аденок.	3	3	3	0	0	4	0	1	0	IIIB	0	не
12	Аденок.	1	3	2	0	0	4	1	0	0	IIIB	0	не

Във II група при 5 (41,6%) болни с предлечебно usN1 се наблюдава преминаване към урN0 и само при един болен липсва промяна в статуса на лимфните възли след проведеното ЛХЛ.

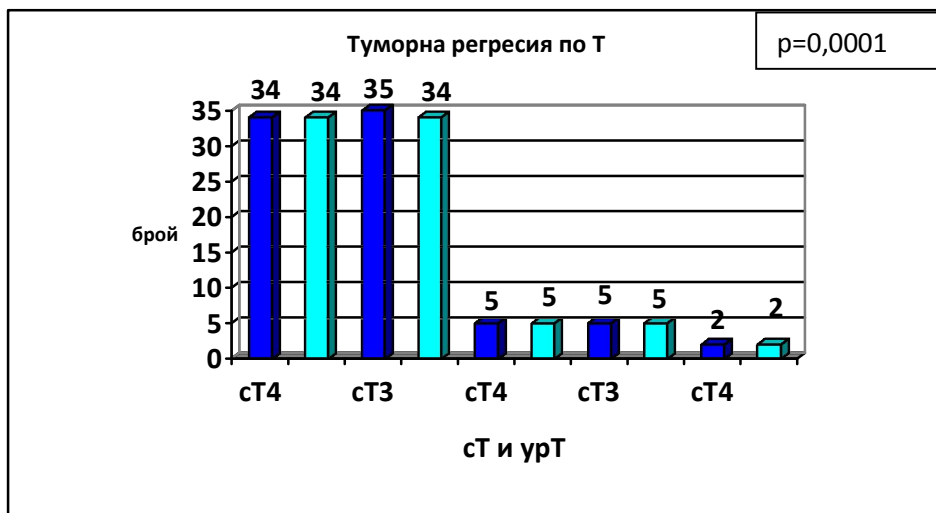
Наблюдава се пълно съответствие между настъпилата СТР - 4, пълна туморна регресия и стадия на заболяването оценен като 0 стадий, защото при всички болни с урT0 се установява и пълен контрол в регионалните лимфни възли като урN0.

Всички болни в групата, при която сме отчитали СТР са диагностицирани като cIII стадий. След проведеното ЛЛ и последващото оперативно лечение в I група, 25% преминават в 0 стадий, 62,5% в I стадий, 11% във II стадий и 12,5% остават в III стадий.

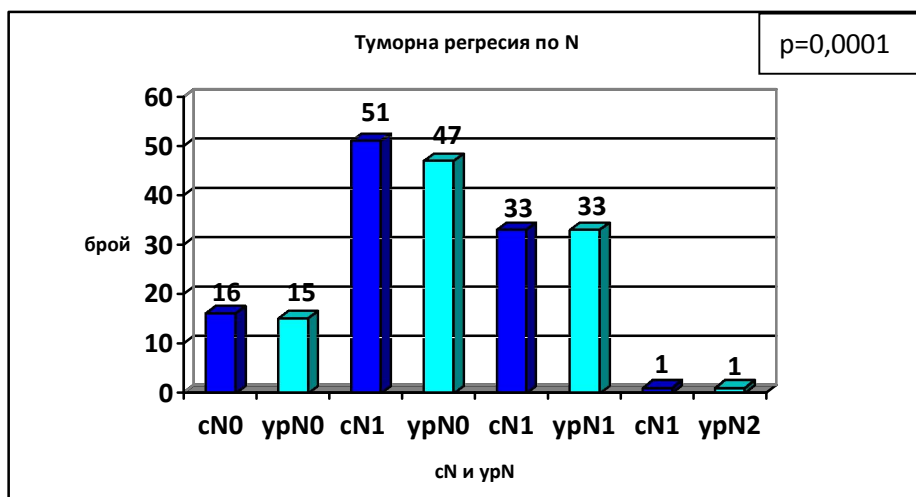
Във втората група след проведено ЛХЛ разпределението е следното: 41% преминават в 0 стадий, 17,5% в I стадий, 33,5% във II стадий и 8 % III стадий.

Лимфоваскуларна инвазия (LVI) е наблюдавана при 2 (22%) болни от първата група, 3 (25%) от болните в втората група, като при нито един от тях не е постигната пълна туморна регресия.

Сравнителен анализ на променения T стадий от cT до ypT е показан на Фиг. 25. След обработка на данните е отчетена статистически значима СТР – към по-ниско T и в двете групи ($p=0,0001$).



Фиг. 25. Туморна регресия по T от cT в ypT общо в двете групи.



Фиг. 26. Туморна регресия от cN в ypN общо в двете групи.

Отчетена е туморната регресия и по N стадия на болните в двете групи. СТР след проведено предоперативно лечение по N стадия на заболяването, показва статистически значима стойност ($p=0,0001$) изразена чрез преминаване на cN1 в ypN0 – показано на Фиг. 26.

От анализа на резултатите за туморна регресия по стадий се установява, че болните от cIIB и cIIIB стадий, след проведеното предоперативно лечение ЛЛ или ЛХЛ преминават в 0, I, IIA, IIIA и IIIB стадий. Разпределението болните според туморна регресия по стадии за двете групи е показано на таблица 14.

Таблица 14. Туморна регресия по клиничен стадий в двете групи съгласно 6-то издание на TNM класификацията.

Стадий по TNM	0 ст. T0N0	I ст. T2N0	IIA ст. T3N0	IIB ст. T4N0	IIIA ст. T2N1	IIIB ст. T3,4N1
I група ЛЛ						
сTNM брой и %				37 (72,5%)		14 (27,5%)
рTNM брой и %	2 (4%)	7 (14%)	18 (35%)	2 (4%)	8 (15,6%)	14 (27,4%)
II група ЛХЛ						
сTNM брой и %				7 (14%)		43 (86%)
рTNM брой и %	5 (10%)	15 (30%)	17 (34%)	1 (2%)	4 (8%)	8 (16%)

От табл. 14 се вижда, че във II група са налице по-голям брой болни в 0 стадий 10% и I стадий 30% и по-малък брой в IIIA стадий 8% и IIIB стадий 16%, в сравнение с контролната група. В група с ЛХЛ е налице по-изразена СТР към по-нисък стадий.

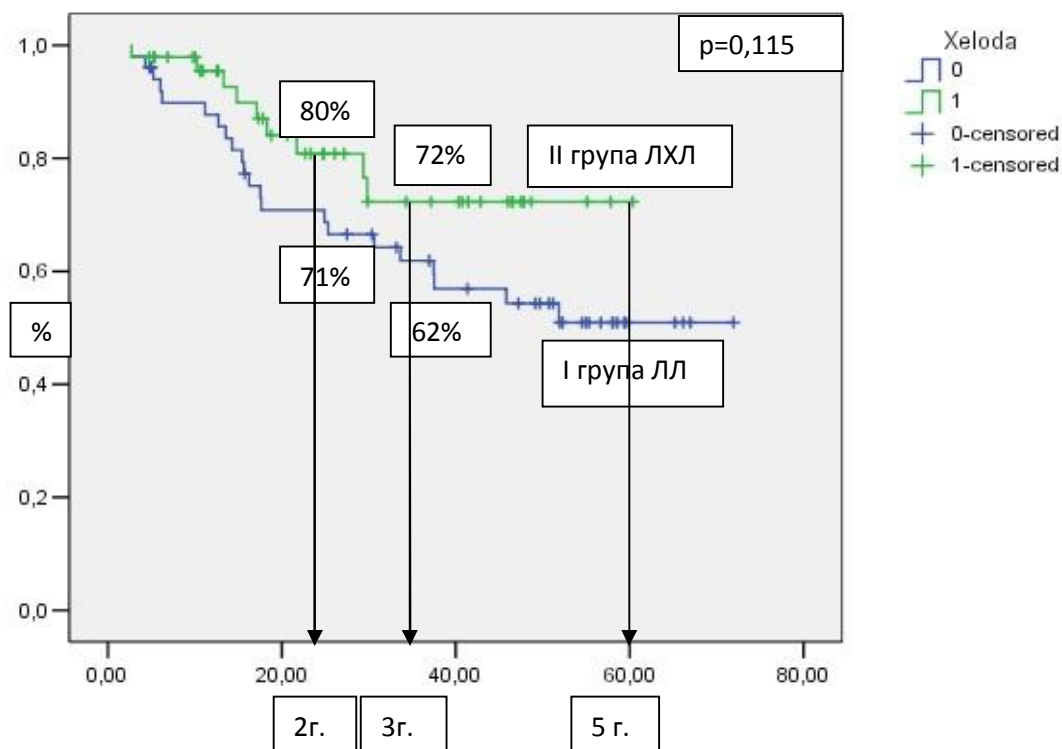
Хистопатологичната оценка на туморната регресия по Dworak 4 степен, която отговаря на липса на туморни клетки съвпада с конвенционалната хистопатологична оценка на туморния отовор. И двата метода отчитат пълна туморна регресия - 4 степен в групата с ЛХЛ в 42% срещу 25% в другата група.

Необходимо е по-дългосрочно проследяване, за да се установи дали ниските степени на туморна регресия 0, 1 и 2 ще се открият, като прогностичен фактор за ЛР.

Обобщено: Налице е статистически значима туморна регресия по T и N стадий ($p=0,0001$) и в двете групи, като туморната регресия е по-изразена в групата с ЛХЛ. Броят на болните с пълна патоморфологична туморна регресия по Dworak е в по-голям в групата с ЛХЛ.

6. Резултати към задача №6

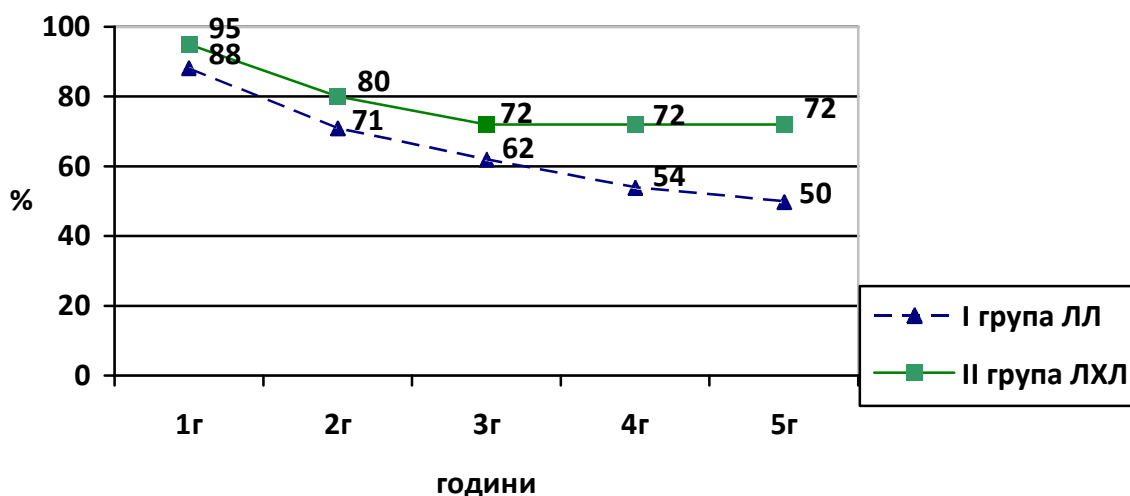
Анализът на лечебните резултати при болните от двете групи включва наблюдаване на ОП, ЛР и ДМ в двете групи. ОП в двете групи е показана на Фиг. 27.



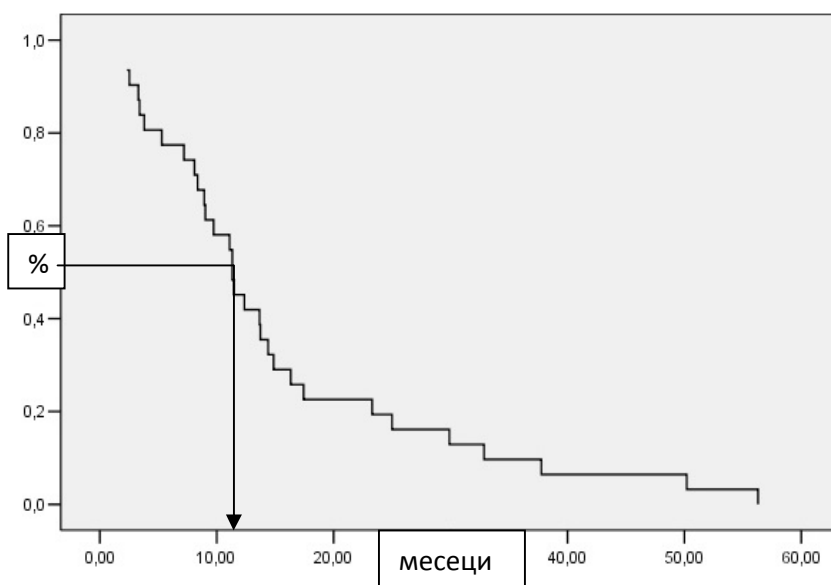
Фиг. 27. Обща преживяемост в двете групи.

При сравняване на ОП в двете групи се установява, че наблюдаваната ОП във II група е 48,9 месеца 95% CI (42,5 - 55,4), а в I група 47,3 месеца 95% CI (39,5 - 55,1). При сравнителен анализ на преживяемостта на Фиг. 25 е показано, че няма статистически значима разлика между двете групи болни ($p=0,115$). На втората година наблюдаваната ОП е 80% в групата с ЛХЛ срещу 71% в групата с ЛЛ. След третата година двете криви се разделят и на петата година ОП е 72% във II група срещу 50% в I група. Тенденцията за по-висока преживяемост във II група се запазва трайно. На Фиг. 28 е показана разликата в ОП между двете групи за 5 годишен период на проследяване.

ОП в двете групи за 5 годишен период

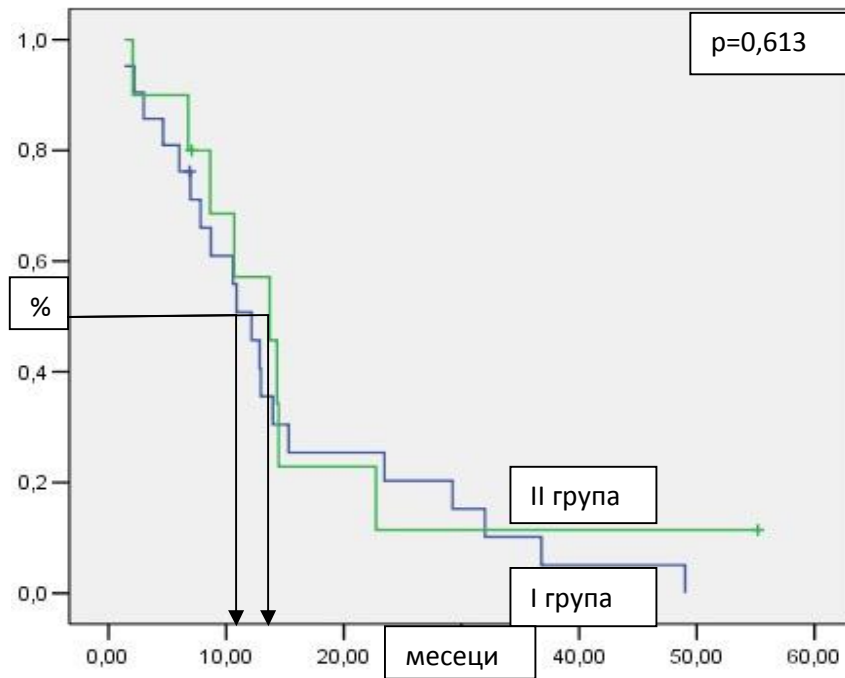


Фиг. 28. Обща преживяемост за 5 годишен период на проследяване в двете групи.



Фиг. 29. Свободна от заболяване преживяемост за всички болни.

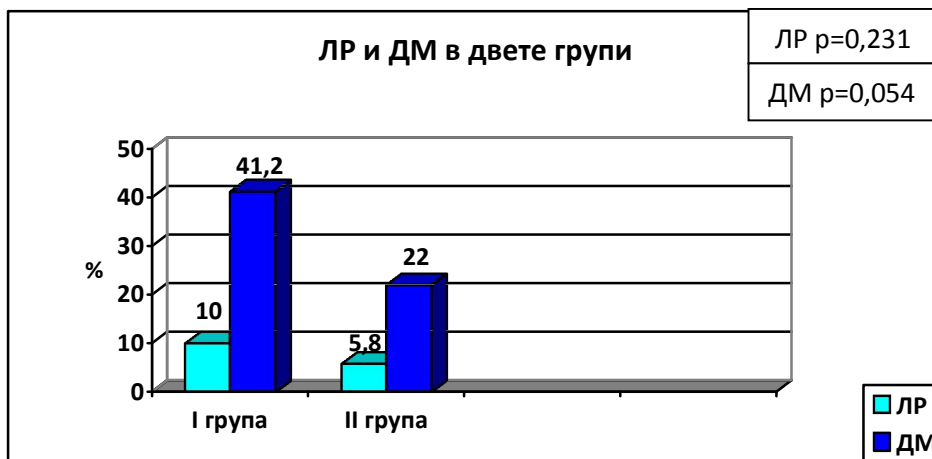
Отчетената свободна от заболяване (локални рецидиви и далечни метастази) преживяемост за двете групи болни показано на Фиг. 29 е 14,9 месеца 95% CI (10,2-19,5). Тук може да се намери оценка на медианата, а тя е 11,3 месеца 95% CI (8,5-14,2).



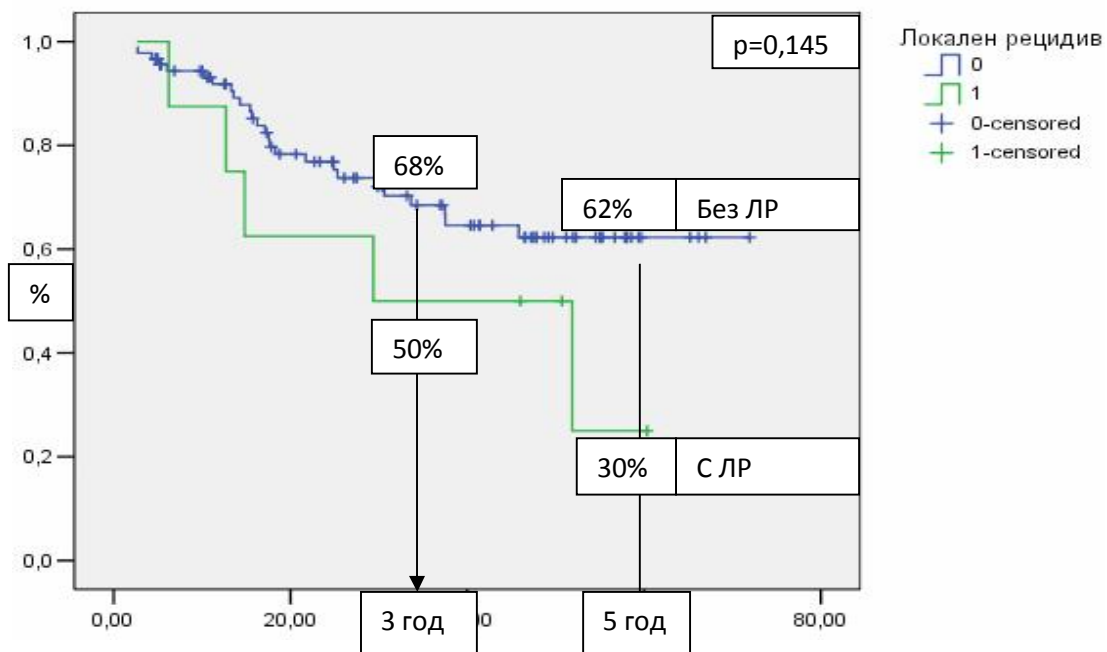
Фиг. 30. Свободна от заболяване преживяемост по групи.

На Фиг. 30 е показана свободната от заболяване преживяемост в двете групи. Медианата на свободната от заболяване преживяемост в I група е 12,2 мес. с CI 95% (8,9 – 15,4), а медианата на свободната от заболяване преживяемост във II група е 13,7 мес. с CI 95% (8,5 – 18,9)

На Фиг. 31 са показани честотата на ЛР и ДМ в двете групи. Отчетена е по-ниска честота на ЛР 6% във II група срещу 10% в I група ($p=0,231$) и ДМ 22% във II група срещу 41,2% в I група ($p=0,054$).

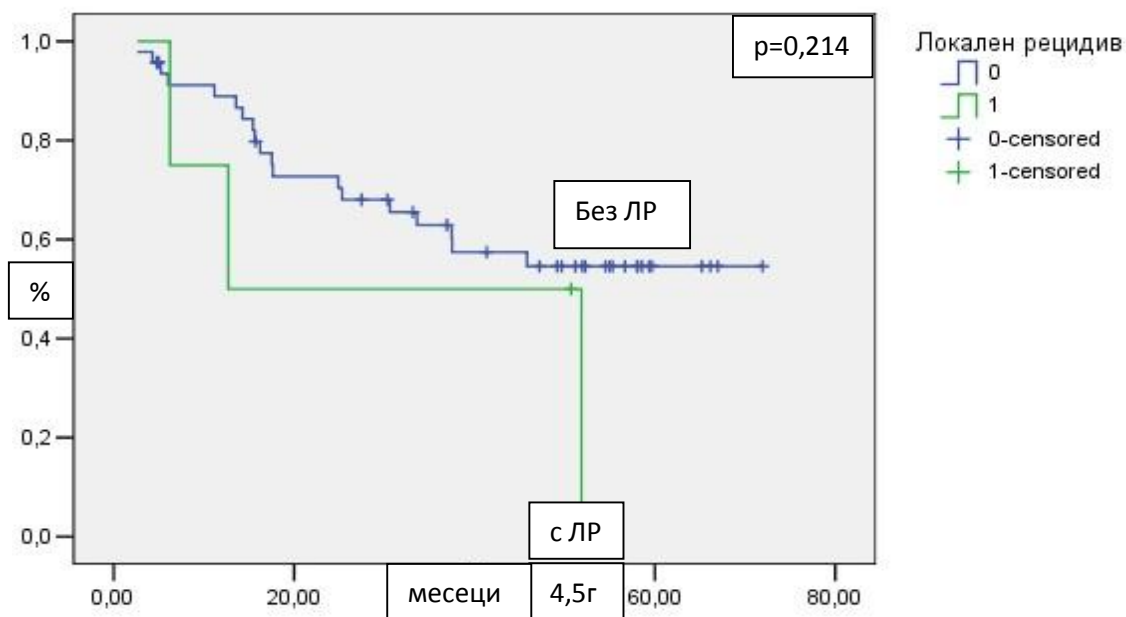


Фиг. 31. Локални рецидиви и далечни метастази в двете групи.



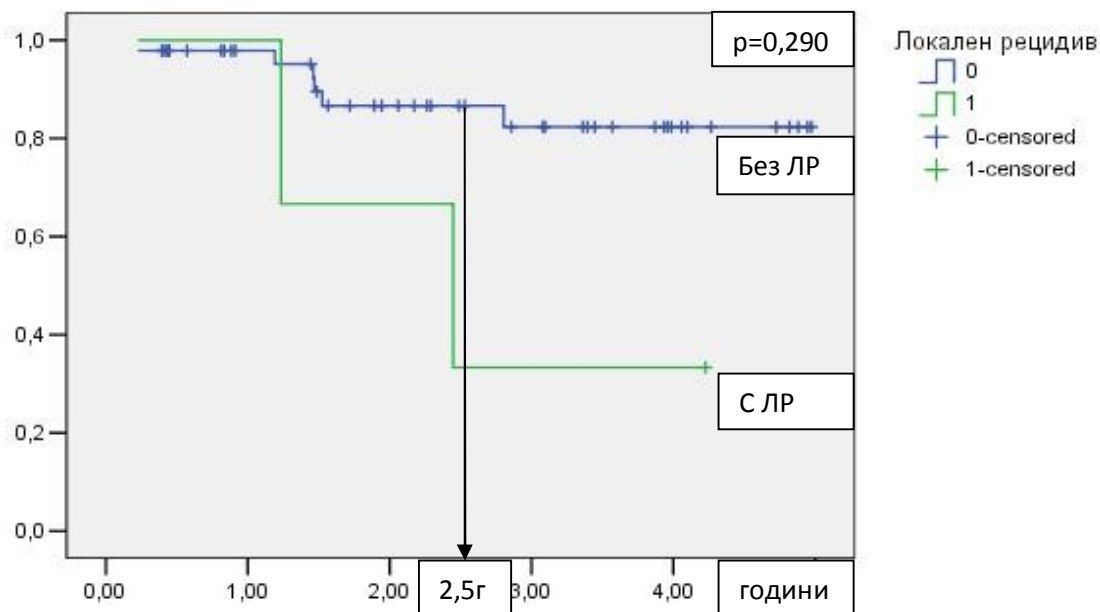
Фиг. 32. Зависимост между ОП и ЛР общо в двете групи.

От Фиг. 32 се вижда, че ОП на болните без ЛР общо в двете групи на 3 година е 68%, а на болните с ЛР е 50%. След 5-тата година двете криви се разделят и разликата в ОП е значителна 62% срещу 30%.



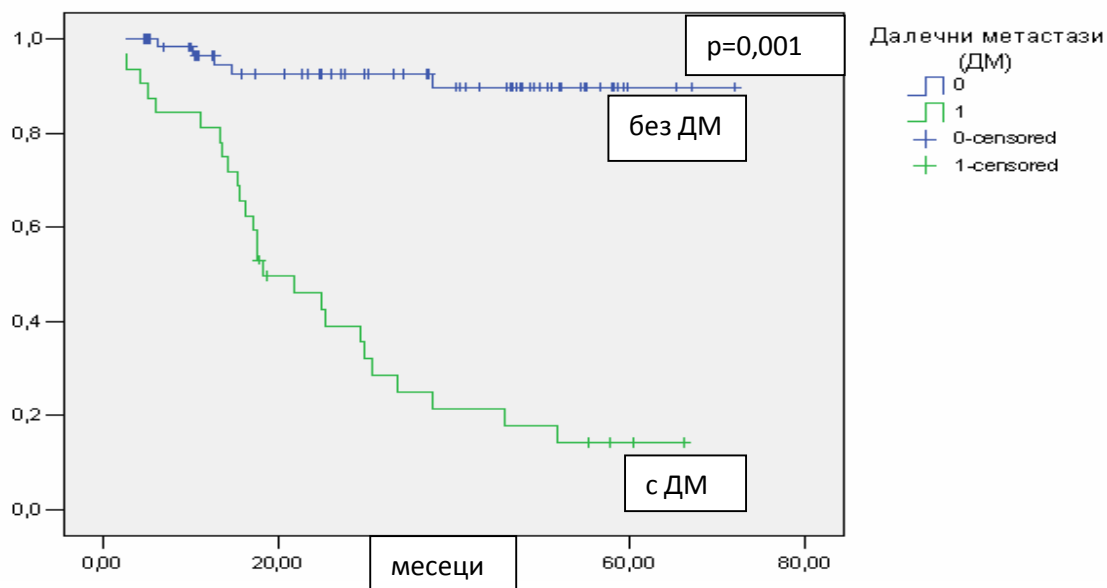
Фиг. 33. ОП и ЛР в I група ЛЛ.

В групата със самостоятелно ЛЛ след 4,5 години кривите на ОП се разделят – Фиг. 33 и е налице тенденция за по-добра преживяемост на болните без ЛР.



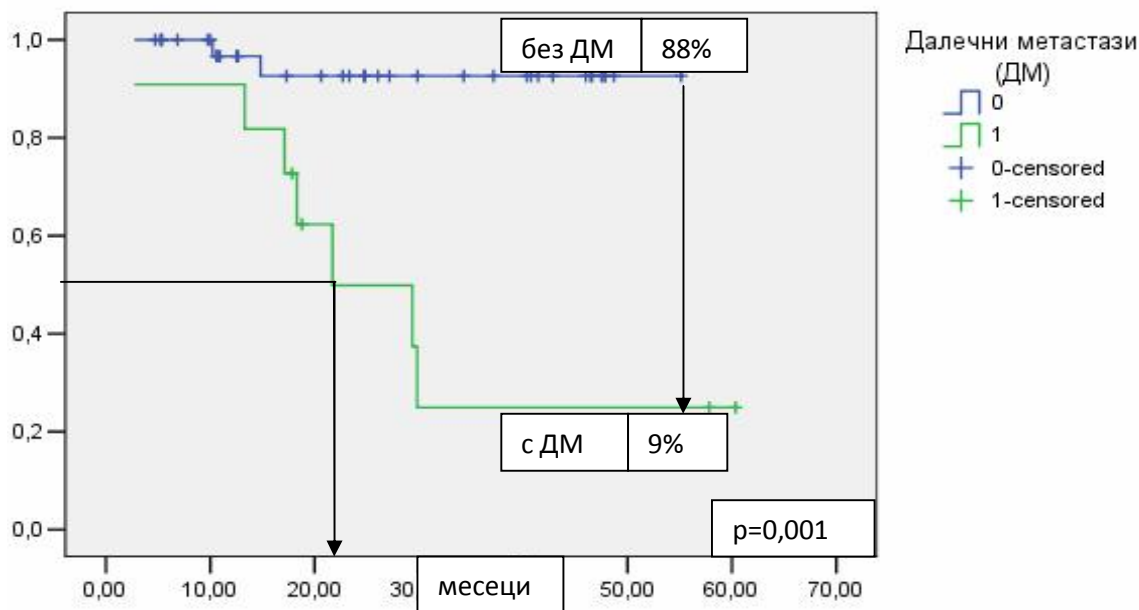
Фиг. 34. ОП и ЛР във II група ЛХЛ.

В групата с ЛХЛ след период 2,5 години двете криви на преживяемостта се разделят и разликата без и с наличие на ЛР става статистически значима показано на Фиг. 34.



Фиг. 35. ОП и ДМ общо за всички болни.

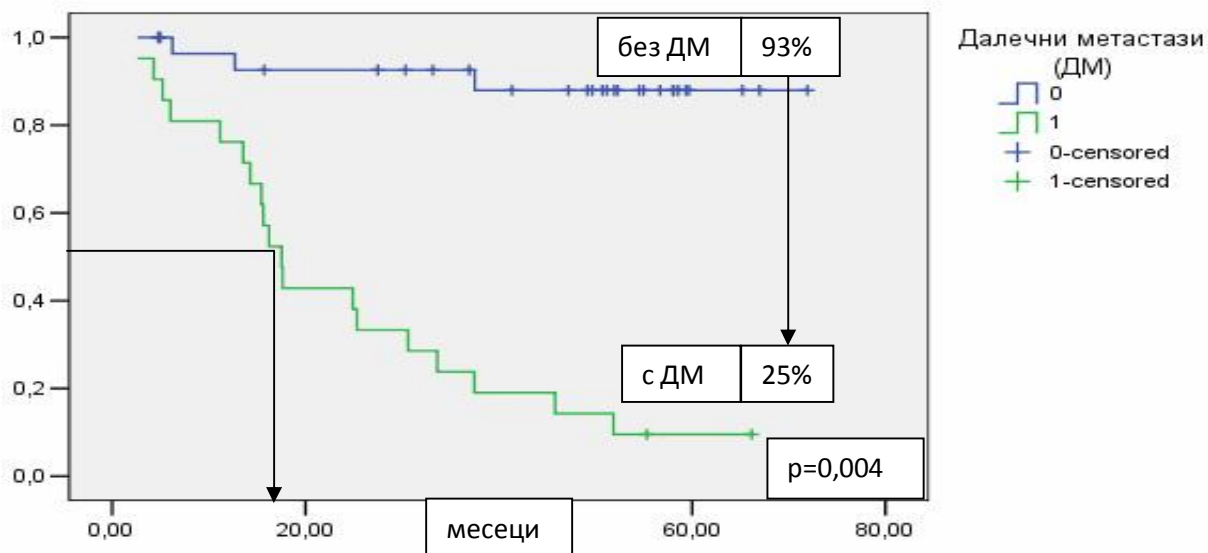
От Фиг. 35 се вижда, че двете криви на преживяемост без и с ДМ след 18 месеца (1,5 год.) се разделят и разликата в преживяемостта става статистически значима ($p=0,001$).



Фиг. 36. ОП и ДМ I група.

На Фиг. 36 е показано, че средната ОП без далечни метастази в I група е 52,0 месеца с 95% CI (47,8 – 56,2). Медианата на ОП с далечни метастази е 21,7 месеца с 95% CI (7,5 – 36,0).

При болните без далечни метастази едногодишна преживяемост е 96%, пет годишната 88%. При наличие на далечни метастази едногодишната преживяемост е 76%, а петгодишната преживяемост пада на 9%.



Фиг. 37. ОП и ДМ II група.

На Фиг. 37 се вижда, че средната ОП без далечни метастази във II група е 65,7 месеца с 95% CI (59,0 - 72,5), а медианата на ОП с далечни метастази е 17,5 месеца с 95% CI (14,5 - 20,5).

Едногодишната преживяемост без далечни метастази е 97%, а пет - годишната преживяемост е 93%. При болните с далечни метастази -

едногодишна преживяемост е 81%, а петгодишна преживяемост пада на 25%.

При сравнителен анализ на ОП без ДМ в двете групи се установява тенденция за по-висока ОП във II група 65,7 месеца срещу 52 месеца без да е достигната статистическа значимост ($p=0,698$) за периода на наблюдение.

Обобщено: При всички болни от проучването 5 год. ОП е 66% и е в полза на болните без ЛР, срещу 5 год. ОП 30% при тези с ЛР ($p=0,145$). Проследяването е кратко за да се изрази в статистически значима разлика при двата метода. Наблюдава се тенденция за предимство на едновременното ЛХЛ по отношение на ОП след третата година на проследяване 72% срещу 62%, като на петата година става 72% срещу 50% ($p=0,115$). Локалните рецидиви, общо 8 на брой показват предимство на лечебния метод ЛХЛ - 6% срещу 10% в групата с ЛЛ и това е по-изразено след 2,5 година ($p=0,231$). Статистически значим е приносът на ЛХЛ в сравнение с ЛЛ по отношение на ДМ, съответно 22% срещу 41,2% ($p=0,054$).

7. Резултати към задача №7

При болните в двете групи е извършено проследяване на нехематологична (гастроинтестинална, урогенитална) и хематологична токсичност по Common Terminology Criteria for Adverse Events (общи критерии за токсичност за отчитане на страничните ефекти) СТСАЕ.v.3 в хода на предоперативното лечение и в хода на проследяването 6-12 месеца след приключване на лечението.

Наблюдаваната ГИТ проявяваща се с диарийен синдром, ентерит и проктит общо в двете групи е показана на таблица 15.

Таблица 15. Гастроинтестинална токсичност в двете групи.

Степен	I група	II група	Общо	p
0	1 (2%)	4 (8%)	5	p=0,158
1 (<4 изхождания дневно, дискомфорт в ректума)	44 (86,3%)	36 (72%)	80	
2 (4-6 изхождания дневно, кръв и слуз в изпражненията, анална инконтиненция)	6 (11,8%)	10 (20%)	16	

При сравняване на ГИТ в двете групи се вижда, че няма статистически значима разлика ($p=0,158$) между тях. Във втората група при 20% (10) болни е отчетена по-висока ГИТ 2 степен. Проявената ГИТ е имала транзитoren характер и не е довела до прекъсване на предоперативното лечение. Болните са лекувани със симптоматични средства и токсичността е била овладяна в хода на лечението.

С цел анализиране на причините за проявената ГИТ 2 степен, се направи подробен анализ на болните в двете групи по възраст, клиничен стадий на заболяването и налична коморбидност. Характеристиките на пациентите са показани на следващата таблица 16.

Таблица 16. Характеристики на болните с ГИТ 2 степен в двете групи.

Възраст, стадий и придружаващи заболявания	Брой болни	ЛЛ 6 болни	ЛХЛ 10 болни
Възраст			
възраст – над 60 или под 60г.	16	4<60г. 2>60г.	6>60г. 4<60г.
стадий			
II В	6	2	4
III В	10	4	6
Придружаващи заболявания			
диабет	6	2	4
артериална хипертония	1	1	0
колит	3	0	3
операции преди	2	1	0
с коморбидност - общо	11	4	7

След анализа на факторите възраст, клиничен стадий на заболяването и придружаващи заболявания се установи, че и в двете групи проявената ГИТ 2 степен е свързана, освен с коморбидност (диабет, колит, артериална хипертония) - изявена при 11 болни, с по-напреднал IIIВ стадий на заболяването и възраст >60 г.

Таблица 17. Урогенитална токсичност в двете групи.

Степен	I група	II група	Общо	p
0 (липсва)	40 (78%)	35 (70%)	75	p=0,370
1 (цистит, уринарна инконтиненция, 2 х по-често уриниране)	11 (21.6%)	15 (30%)	26	

От таблица 17 се вижда, че при 78% (40) от болните в I група и при 70% (35) от болните във II група не е наблюдавана урогенитална токсичност. Не е отчетената статистически значима разлика по отношение на урогениталната токсичност в двете групи ($p=0,370$). Проявените циститни оплаквания 1 степен при 21,6% в I група и 30% във II група са преодоляни със симптоматични средства. Не е прилагано антибиотично лечение и предоперативното лечение не е прекъсвано.

Таблица 18. Хематологична токсичност в двете групи.

Степен	I група	II група	Общо	p
0 (липсва)	16 (31%)	24 (48%)	40	p= 0,096
1 (Hb-10g/dL, Leu $3 \times 10^9/L$, Plt $75 \times 10^9/L$)	33 (65%)	26 (52%)	59	
2 (Hb 8-10g/dL, Leu 2, <3, Plt $50-75 \times 10^9/L$)	2 (4%)	0	2	

Не се установява статистически значима разлика по отношение на хематологичната токсичност в двете групи ($p=0,096$) показано на таблица 18.

Отчетена е хематологична токсичност 1 степен при 33 болни (65%) в I група и при 26 болни (52%) във II група.

Проявената хематологичната токсичност е имала транзитoren характер и при нито един от болните не е довела до прекратяване на ЛЛ или редукция на дозата на Capecitabine. Не се е налагало извършване на хемотрансфузия за корекция на анемията или прилагане на растежни фактори по повод левкопения.

При един болен от II група с приложение на Capecitabine е наблюдавана 1 степен кожна реакция изразена чрез синдрома „ръка-крак” (палмарно-плантарна еритродисестезия) с преходен характер и при един пациент е установена перманентна хипертония в хода на предоперативното ЛХЛ. Тези оплаквания са овладяни след консултация с дерматолог и кардиолог, медикаментозно без да повлияват на ритъма на ЛЛ.

Обобщено: От анализа на токсичността свързана с прилагането на предоперативно ЛЛ или ЛХЛ – ГИТ, урогенитална и хематологична при наблюдаваните от нас болни не се установява статистически значима разлика между двете групи. Пациентите реализирали ООД 50Gu за областта на малкия таз са проявявали само 1 и 2 степен ГИТ, урогенитална и хематологична токсичност без проява на тежки лъчеви реакции 3 и 4 степен. Приемането на Capecitabine – табл. 500mg не е довело до по-изразена хематологична и ГИТ.

Оперативни усложнения след предоперативно лечение

Пациентите от двете групи са проследени по време на операцията и в ранния следоперативен период. Следоперативният престой на болните е от

9 до 18 средно 9 дни. Наблюдаваните следоперативни усложнения са показани на таблица 19.

Операцията е отложена за срок по-дълъг от 6 седмици при двама болни в двете групи по субективни причини. Интраоперативна фиброза е установена при 2 (4%) от пациентите в I група и при един болен във II група. Супурация на оперативната рана в следоперативния период е установена при 2 (4%) болни в групата с ЛХЛ и инсуфициенция на анастомозата е настъпила също при 2 болни (4%) във II група.

Таблица 19. Оперативни усложнения след предоперативно лечение.

Оперативни усложнения след предоперативно лечение	ЛЛ I група N=51	ЛХЛ II група N=50
операция		
• в срок	50	49
• отложена >6 седмици	1 (2%)	1 (2%)
интраоперативни		
• фиброза	2 (4%)	1 (2%)
следоперативни усложнения до 30 ден		
супурация на оперативната рана	0 (0%)	2 (4%)
микционни смущения с ретенция на урина	2 (4%)	1 (2%)
субилеус	1 (2%)	0%
инсуфициенция на анастомозата	1 (2%)	2 (4%)
абсцес в малкия таз	0 (0)%	1 (2%)
белодробна емболия	1 (2%)	0%
смъртност	0%	0%

При един от пациентите във II група е настъпило усложнение - абсцес в малкия таз, който е излекуван консервативно. Белодробна емболия е диагностицирана при един от болните в I група, която е овладяна за 10 дни. Не е наблюдавана постоперативна смъртност за периода 30-60 ден след операцията.

Проследяване на късни лъчеви реакции в двете групи

За отчитане и оценка на късната токсичност след проведено предоперативно ЛЛ или ЛХЛ са използвани въпросници адаптирани по СТСАЕ 3, версия 2009 г. Въпросниците са попълнени от пациентите в периода от 6 - 12 месеца средно 9 месеца след края на лечението. Отчетени са гастроинтестинална токсичност проявена с диария, колит, проктит, анална инконтиненция и урогенитална токсичност проявена с цистит, уринарна инконтиненция и вагинит при жените. Разпределението на степените лъчеви реакции е показано на таблица 20.

Таблица 20. Късни лъчеви реакции по СТСАЕ v. 3.0.

Видове късни лъчеви реакции	Степени на изявеност на лъчевите реакции по СТСАЕ v.3.0 N (%)			
	0	1	2	3, 4 и 5
Гастроинтестинални				
диария		(<4 изх. над нормалните)	(4-6 изх.над нормалните)	
I група	48 (94%)	3 (6%)	0 (%)	0 (%)
II група	45 (90%)	5 (10%)	2 (4%)	
ентеро - колити		асимптоматичен доказан ендоскопски (лек дискомфорт)	коремна болка, кръв и слуз в изпражненията	
I група	37 (72,5%)	11 (21,6%)	3 (5,9%)	0 (%)
II група	41 (82%)	8 (16%)	2 (4%)	
проктит		дискомфорт в рект., който не налага медик. лечение	по-изразен дискомфорт в рект. изискващ мед. лечение	
I група	46 (90%)	4 (8%)	1 (2%)	0 (%)
II група	44 (88%)	6 (12%)	0 (%)	
анална инконтиненция		инцидентно изпускане по голяма нужда	постоянно изпускане	
I група	46 (90%)	5 (10%)		
II група	48 (96%)	2 (4%)		
Урогенитални				
цистит		асимптоматичен слабо изразен дискомфорт	дизурия и макроскопска хематурия	
I група	41 (80,4%)	10 (19,6%)	1 (2%)	0 (%)
II група	45 (90%)	8 (16%)	2 (4%)	
уринарна инконтиненция		изпускане при кашлица и кихане	спонтанно изпускане на урина	
I група	49 (96%)	4 (8%)	0 (0%)	0 (%)
II група	50	5 (10%)		
вагинити		слабо изразен дискомфорт, не налагащ лечение	умер. изразен дискомфорт, налагащ лечение	
I група	41 (80,4%)	10 (19,6%)	2 (4%)	0 (%)
II група	38 (76%)	12 (24%)	2 (4%)	

При 80-90% от болните не е отчетена късна токсичност. От таблица 20 се вижда, че проявената късна ГИТ е основно 1 степен, като диария и проктит преобладават при болните във II група, докато ентероколит и анална инконтиненция в I група. ГИТ 2 степен е отчетена при малък брой болни в 4% - 6% и в двете групи. Не са наблюдавани ГИТ 3, 4 и 5 степен.

Късна уrogenитална токсичност изразена с цистит 1 степен и уринарна инконтиненция е по-висока в I група, а по-голям брой вагинити 4% са наблюдавани във II група. Липсва уrogenитална токсичност 3, 4, 5 степен.

Регистрираната късна токсичност е напълно съпоставима в двете групи. Тя е основно 1 степен и само при 4% от болните 2 степен.

При двама от пациентите непосредствено след операцията за възстановяване на пасажа, 3 месеца след края на лечението, поради проявена късна ГИТ 2 степен с диария и ентероколит се е наложило отново извеждане на протективна илеостома. При микробиологично изследване на фецес е доказана бактериална инфекция. След лечение с антибиотик, рехидратация и симптоматични средства в ренимационно отделение за 15 дневен период ентероколитът е преодолян. След 30 дни успешно е осъществена операцията за възстановяване на пасажа.

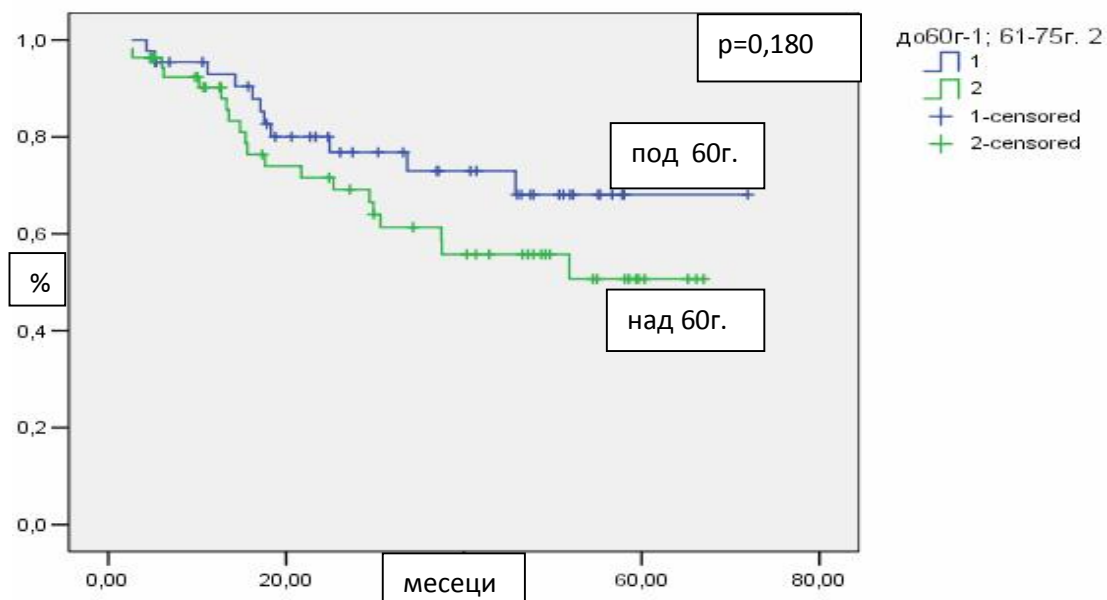
При описаните пациенти с проявена късна ГИТ, след проведеното предоперативно ЛХЛ е отчетен патоморфологично пълен туморен контрол на заболяването. За периода на проследяване болните са живи и са без данни за ЛР и ДМ. След подробен анализ на причините за проявената ГИТ 2 степен, довели до усложнения по време на операцията за възстановяване на пасажа се установява наличие на придружаващи заболявания. Едната болна е с анамнестични данни за хроничен колит, а при втория пациент е доказан диабет тип II и прекарана в миналото оперативна интервенция в коремна област.

При сравняване на нехематологичната, ранна ГИТ и уrogenитална токсичност в двете групи не се установява статистически значима разлика ($p=0,158$ и $p=0,96$). ГИТ 2 степен е по-висока в групата с ЛХЛ 20% срещу 11,8% в другата група. При по-задълбочено проучване на причините за тази разлика установяваме връзка с придружаващи заболявания (диабет, колит, артериална хипертония), III стадий на заболяването и възраст над 60 г. Този анализ ни помогна да дефинираме по-точно включващите и изключващите критерии.

Обобщено: Ранната, постоперативната и късна токсичност са съпоставими в двете групи. Наличието на придружаващи заболявания, като диабет, колит, артериална хипертония и възраст над 60 г. са рискови фактори, които трябва да се имат в предвид при включване на химиотерапия в хода на предоперативното дребнофракционирано ЛЛ.

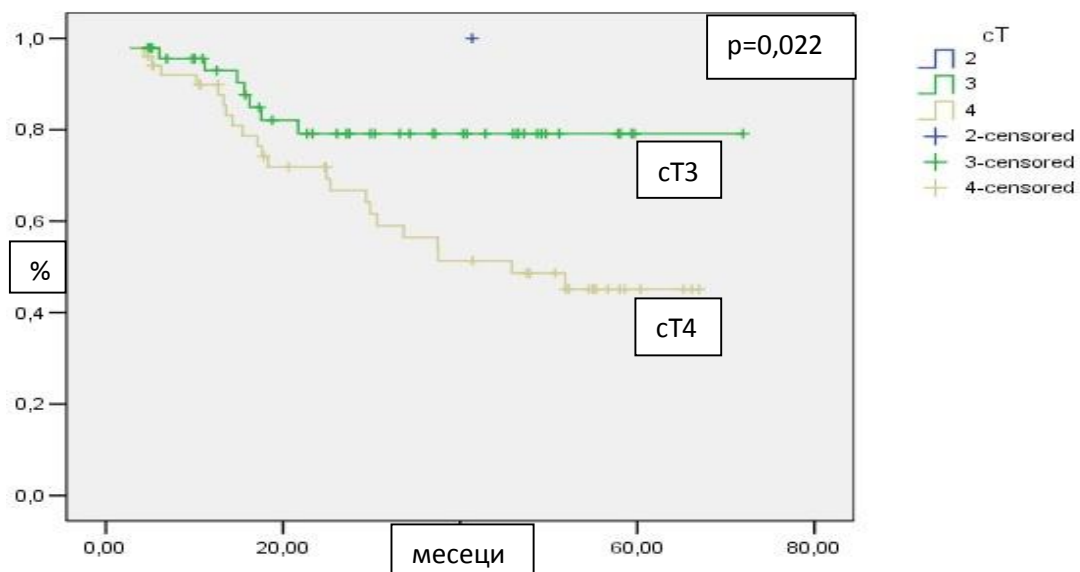
8. Резултати към задача № 8

В нашето проучване не е наблюдавана статистически значима разлика в ОП според фактора възраст на пациентите под и над 60 г. Резултатите показват тенденция за по-висока преживяемост на болните под 60 г. възраст, без достигане на статистическа значимост ($p=0,180$). Това е показано на Фиг. 38

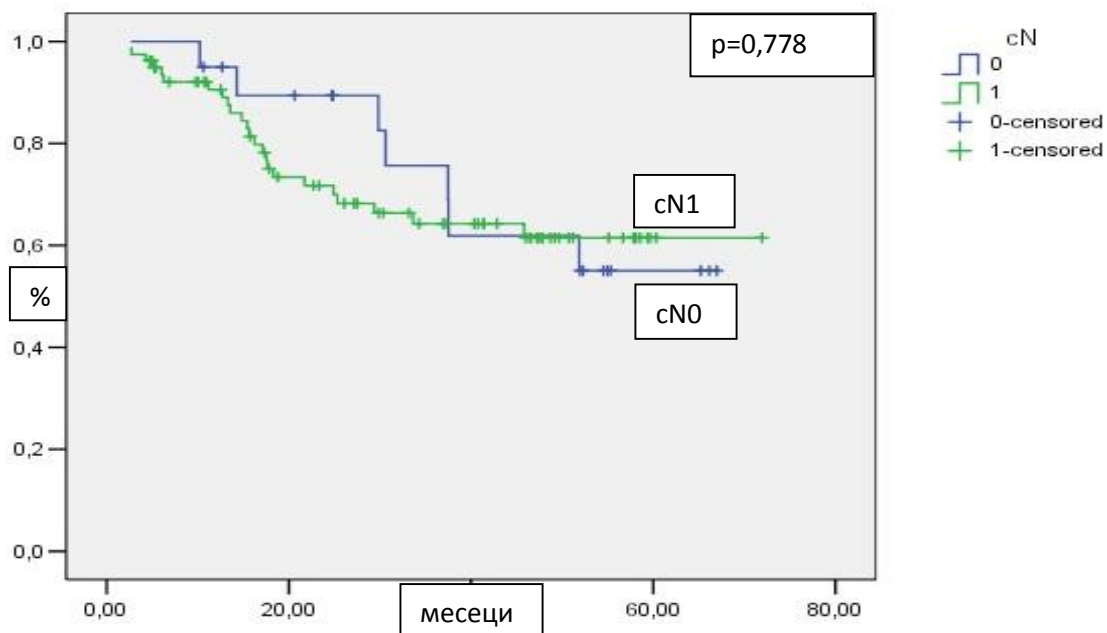


Фиг. 38. Зависимост между ОП и фактор възраст под и над 60 г.

При изследване зависимостта между ОП и туморен стадий Т се установява, че болните в cT3 стадий имат статистически значимо по-висока ОП в сравнение с болните в cT4 стадий ($p=0,022$), показано на Фиг. 39.



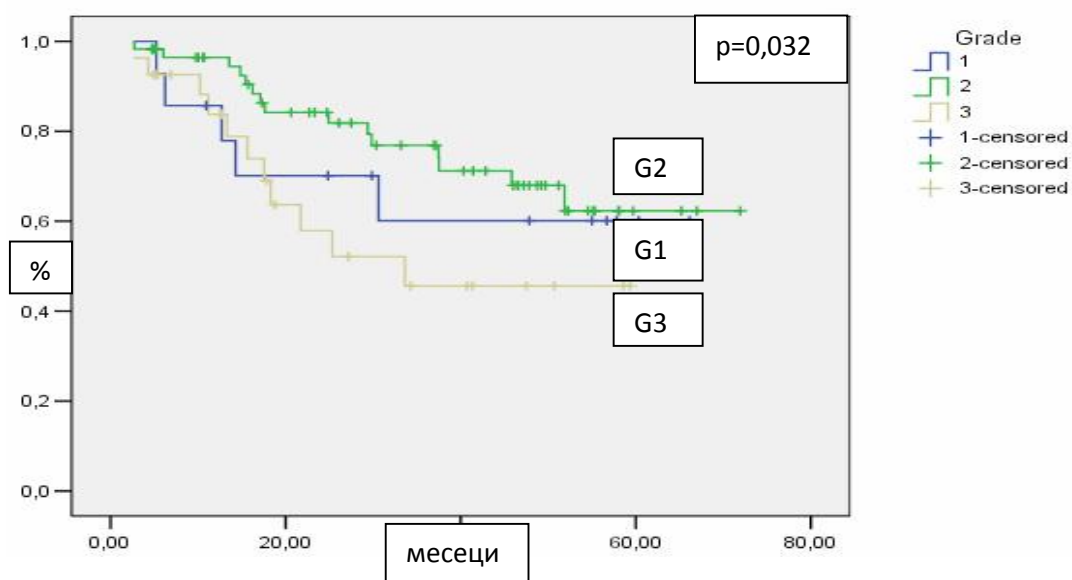
Фиг. 39. Зависимост между cT стадий и ОП за всички болни.



Фиг. 40. Зависимост между ОП и cN.

На Фиг. 40 се вижда, че при проследяване на ОП в зависимост от клиничния N стадий не се установява статистическа значимост между двете величини ($p=0,778$).

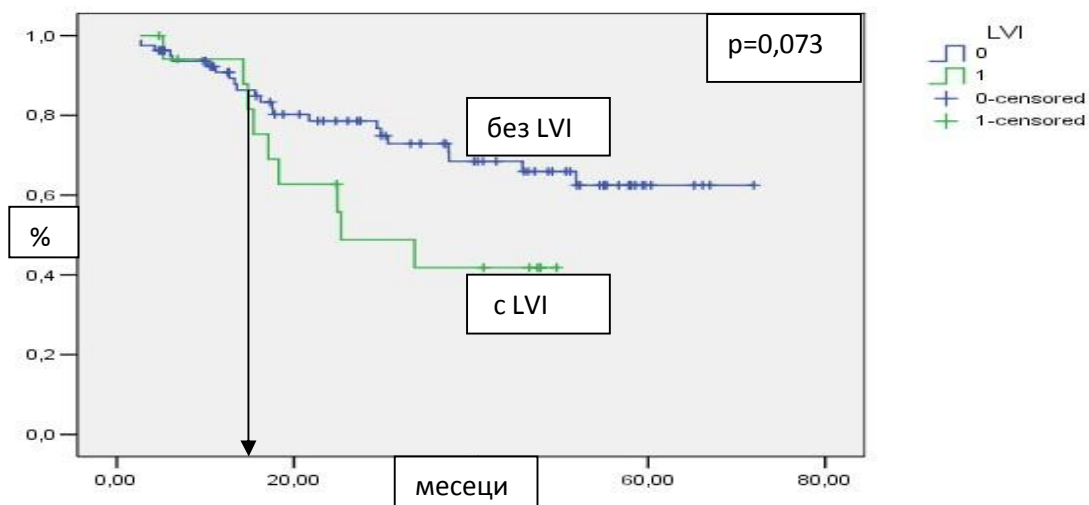
На Фиг. 41 е показана зависимостта на ОП и степента на малигненост G.



Фиг. 41. Зависимост между ОП и фактор степен на малигненост G.

Пациентите с G1 и G2 тумори имат статистически значимо по-висока ОП, в сравнение с тези с G3 тумори ($p=0,032$).

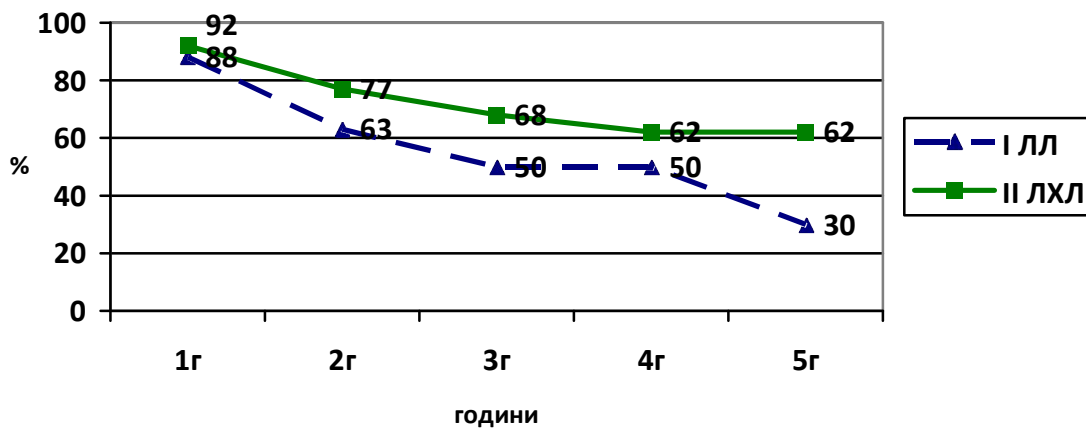
При проследяване на ОП в зависимост от наличието на LVI се установява, че след осемнадесетия месец двете криви се разделят и в групата без LVI е налице тенденция за по-висока преживяемост ($p=0,073$), която се запазва трайно за целия период на проследяването - Фиг. 42.



Фиг. 42. ОП в зависимост от наличие на LVI.

При проследяването на ОП в зависимост от наличието на ЛР на Фиг. 43 е демонстрирано, че ОП за 5 годишен период на наблюдение е по-висока във II група (ЛХЛ) 62%, срещу 30% в I група (ЛЛ). Разликата се дължи на по-ниската честота на локални рецидиви в тази група.

ОП в зависимост от наличие на ЛР за 5 г. период



Фиг. 43. ОП в зависимост от наличието на ЛР в двете групи за пет годишен период.

Времето до появата на ЛР е от 5 до 22 месеца средно 13,5 месеца, а на ДМ от 20 до 24 месеца средно 22 месеца след операцията.

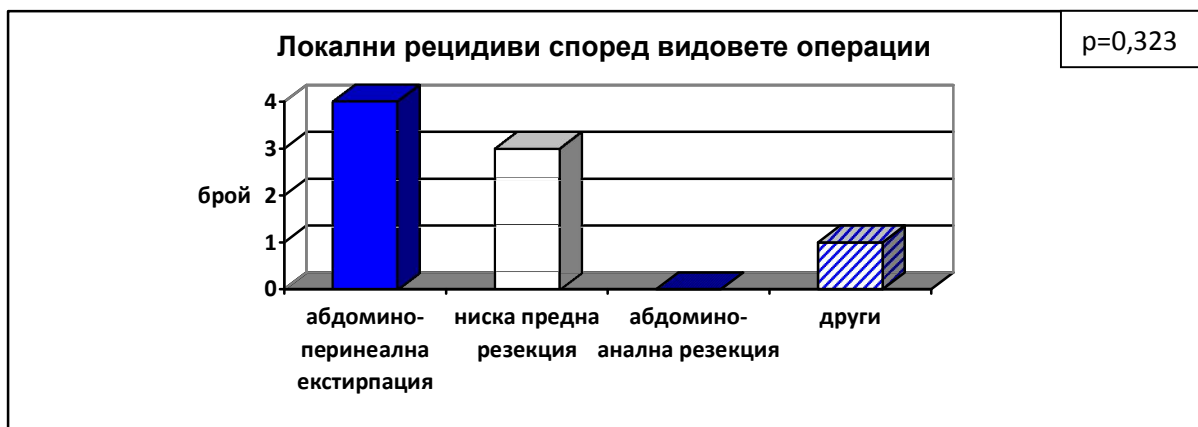
Наблюдаваните от нас болни с диагностицирани локални рецидиви са реоперирани радикално, а тези с ДМ са провели адювантна ХТ от 6 до 8 курса.

При анализиране на зависимостта между туморната локализация - дистална или средна трета на ректума и възникването на ЛР се установява, че от общо 8 локални рецидива 6 (85,7%) от тях са при тумори разположени в дистална трета на ректума и 2 (14,3%) в средна трета - Фиг. 44.



Фиг. 44. ЛР според локализацията на тумора.

При проучване на зависимостта между видовете извършени операции и появата на ЛР, не се установява статистически значима зависимост ($p=0,323$) - Фиг. 45. От общо осем ЛР, четири са след абдомино-перинеална екстирпация, два след ниска предна резекция и един след други видове операции, като трансанална микроскопска микрохирургия.



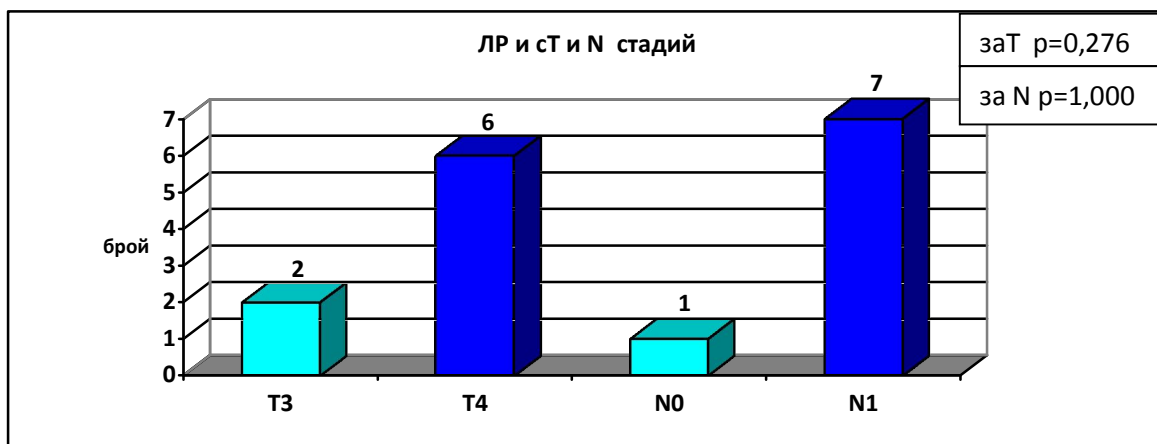
Фиг. 45. ЛР в зависимост от видовете извършени операции.

За изпълнение на задача 8 се потърси зависимост между:

- ЛР и туморни фактори (туморен стадий по Т и N);
- ЛР и фактор възраст;
- Токсичност (хематологична и ГИТ) и фактор възраст.

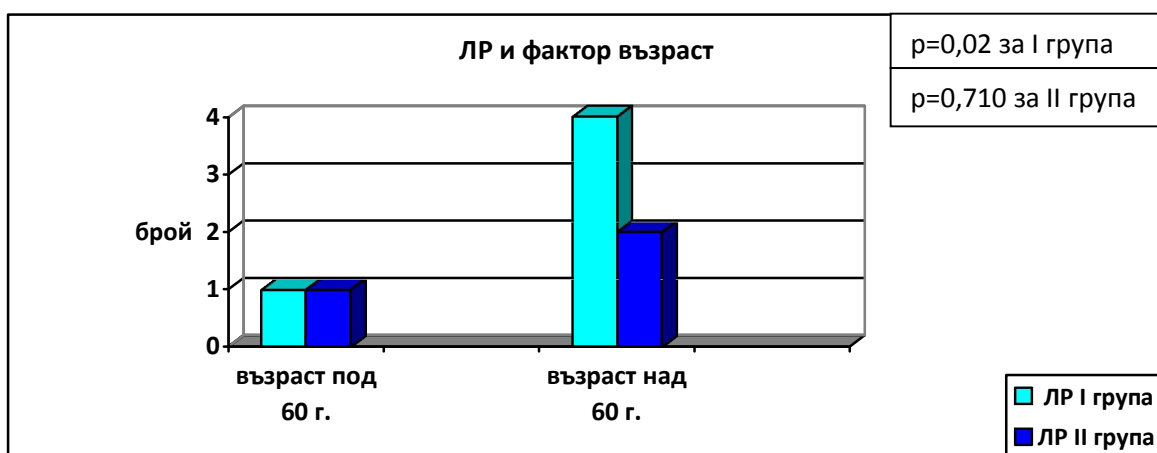
При проучване на зависимостта между броя на ЛР и Т и N стадий на заболяването се установява по-голям брой ЛР при болни в cT4cN1 стадий. При прилагане на теста на Фишер не се установява статистически значима разлика ($p=0,276$) между двете величини, но от общо 8 ЛР в двете групи, 6 са

при пациенти в cT4 стадий, 2 при T3 стадий, 7 от ЛР са при болни в cN1 стадий. Разликата не е статистически значима, поради малкия брой болни.



Фиг. 46. Брой ЛР според cT и N стадия на заболяването.

При проучване зависимостта между ЛР и фактор възраст се установява, че шест от ЛР са при болни на възраст над 60 год., а два от тях при пациенти под 60 год. възраст, което е показано на Фиг. 47.



Фиг. 47. Зависимост между поява на ЛР и фактор възраст.

При анализиране на зависимостта между хематологична и ГИТ токсичност и фактор възраст се установява тенденция за по-висока хематологична и ГИТ при пациенти над 60 г. възраст и в двете групи болни, без достигане на статистическа значимост ($p=0,427$ и $p=0,591$ за I група и $p=0,573$ и $p=0,521$ за II група).

Обобщено: Влиянието на факторите: туморен стадий T и степен на малигненост G по отношение на ОП е статистически значимо в полза на T3 към T4 тумори ($p=0,022$), G2 към G3 ($p=0,032$) за всички болни в проучването.

Влиянието на факторите: статус на лимфни възли N, наличие на LVI, възраст и токсичност към ОП не показва сигнификантна зависимост.

Пет годишната ОП без ЛР е по-висока в групата с ЛХЛ – 62% срещу 30% в другата група.

Влиянието на фактор възраст по отношение на токсичност показва тенденция за по-изразена токсичност при възраст над 60 г. ($p=0,573$). Влиянието на Т и N стадия върху появата на ЛР показва по-голям брой ЛР при болни в cT4N1 стадий ($p=0,276$).

ОБСЪЖДАНЕ

Един от начините за разширяване на **терапевтичния интервал** в ЛЛ и очаквано подобряване на лечебните резултати при ЛАКР е комбинирането на предоперативно дребнофракционирано ЛЛ с ХТ (J. Bosset и сътр. 2006). Според редица автори добавянето на ХТ към предоперативното ЛЛ цели повишаване ефекта на йонизиращата радиация и води до подобряване на локалния контрол. При постигнато подобряване на локалния контрол може да се очаква повлияване и на преживяемостта (N. Suit и сътр. 1992). Радиосенсибилизиращият ефект на приложената ХТ се проявява чрез ограничаване на туморната репопулация и намаляване на способността за възстановяване на сублеталните лъчеви увреждания по време на лъчелечението (Z. Daniel 2009).

За прилагане предоперативно лечение самостоятелно ЛЛ или ЛХЛ при болни с карцином на ректума е необходимо екзактно предлечебно стадиране.

Съвременен диагностичен метод, с който се постига тази задача е МРТ с контраст, която дава информация както за Т и N стадия и за ангажираността на ЦРЛ (R. Beets Tan 2005). Наличието на ЦРЛ < 1мм е свързано с висок риск от ЛР и по-кратка ОП. На всички болни с МРТ данни за близки ≤ 1 мм или ангажирани ЦРЛ, cT4, cN+ трябва да се предложи предоперативно дребнофракционирано ЛЛ или ЛХЛ с цел постигане на чисти резекционни граници след операцията (V. Valentini 2009).

Дефинирането на КМО при лъчелечението на карцинома на ректума в зависимост от туморния стадий и локализацията на процеса средна или дистална трета е удачно за клиничната практика. Такова заключение правят и други европейски автори (A. Barrett 2009 и K. Haustermans 2010).

Получените от нас резултати за частична туморна регресия – пълен контрол и частичен контрол $\geq 30\%$ при 70% в групата със самостоятелно ЛЛ и 88% в групата с ЛХЛ съвпадат с данните в литературата (W. Elshazly et al. 2009 г.). Степента на туморна регресия може да бъде използвана, като независим прогностичен фактор за туморен контрол и предиктивен фактор за преживяемост (C. Rodel 2007).

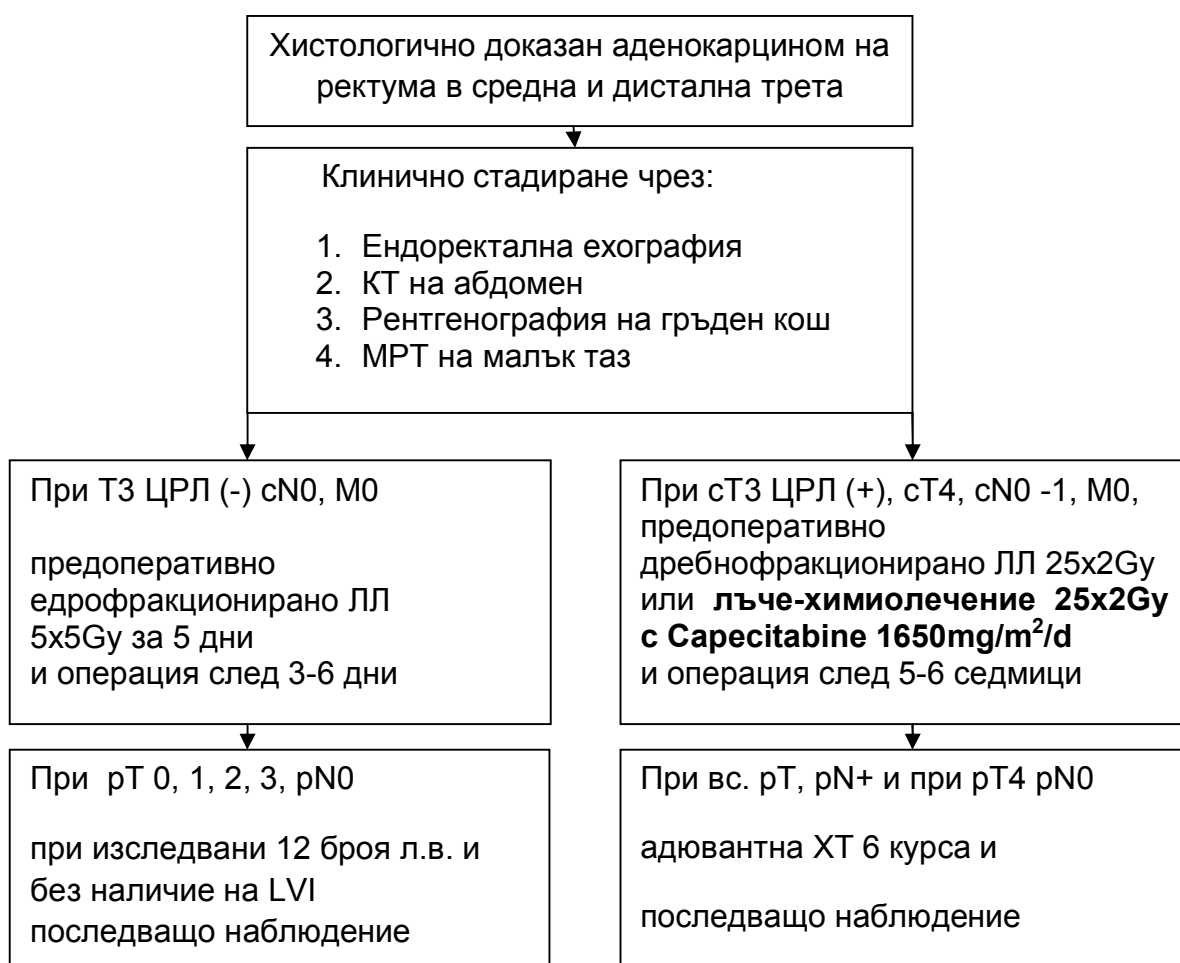
Броят на възникналите локални рецидиви в нашето проучване е съпоставим с докладваните в литературата (J. Bosset 2006 и J. Gerard 2006).

Отчетената от нас 5 - годишна ОП в двете групи болни 62% е съизмерима с наблюдаваната 5 – годишна обща преживяемост в големите Европейски проучвания за предоперативно ЛЛ и ЛХЛ (J. Bosset 2006, J. Gerard 2006, K. Vujko 2006), която е варира от 65% до 67%.

Видовете извършени операции - абдоминоперинеална екстирпация, ниска предна резекция и абдомино-анална резекция са съпоставими при наблюдаваните от нас болни в двете групи (p=0,212). Резултатите на големите мултицентрични проучвания показват извършени само в 3% по-голям брой сфинктеро-съхраняващи операции - предни резекции и ниски предни резекции в групата с ЛХЛ, в сравнение с групата със самостоятелно ЛЛ.

Добавянето на ХТ към предоперативното ЛЛ, води до незначително повишаване на ранната и късната токсичност, без повлияване на постоперативните усложнения (J. Bosset 2006, J. Gerard 2006, V. Valentini 2009).

В резултат на обзора на литературата и анализа на получените собствени резултати се изгради алгоритъм за прилагане на предоперативно **лъче-химиолечение** показан на фигура 48.



Фиг. 48. Алгоритъм за прилагане на предоперативно лъче-химиолечение при локално авансирал карцином на ректума в средна и дистална трета.

V. ИЗВОДИ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИЗВОДИ

1. МРТ с контраст като стадиращ диагностичен метод след КТ, показва тенденция за промяна, както на Т и N стадия, така и за определяне ангажираността на мезоректалната фасция, което най-точно селектира болните за провеждане на едрофракционирано или дребнофракционирано предоперативно ЛЛ. (1)
2. Лечебните резултати и токсичност не са статистически повлияни от видовете КМО. Контурирането на КМО според туморния стадий Т и локализацията на процеса дистален или среден ректум, осигурява рационален мишенен обем, включващ само ректума и вероятните области на туморно разпространение. Това не променя локалния контрол, но води до понижаване на токсичността. (2)
3. Съчетаването на факторите възраст > 60г, III стадий на тумора и коморбидност (диабет, колит) води до по-изразена ГИТ 2 степен в групата с ЛХЛ. (3)
4. ЛХЛ осигурява статистически значим ($p=0,042$) по-добър локален туморен контрол в сравнение със самостоятелното ЛЛ. (4)
5. Оттеглянето на дисталната граница на тумора е статистически значимо и за двете групи, но е по-изразено след прилагане на предоперативно ЛХЛ в 35,5% срещу 33,3% ($p=0,006$). Това не е довело до по-висок процент сфинктеро-съхраняващи операции. (4)
6. Постигнатите пълни патоморфологични ремисии са в по-висок процент в групата с ЛХЛ 41% срещу 25%. Хистопатологичната оценка на туморната регресия по Dworak в изследвания период не дава основание за предимство пред конвенционалната хистопатологична оценка на туморния отовор. (5)
7. Локалните рецидиви (общо 8 на брой) показват предимство на лечебния метод предоперативно ЛХЛ - 6% срещу 10% в групата с ЛЛ и това е по-изразено след 2 години и 5 месеца ($p=0,231$). Статистически значим е приносът на ЛХЛ в сравнение с ЛЛ по отношение на ДМ, съответно 22% срещу 41,2% ($p=0,054$). (6)
8. При всички болни от проучването 5 г. ОП е 66%, и е в полза на болните без ЛР, срещу 5 г. ОП 30% при тези с ЛР ($p=0,145$). Съобразно предишния извод, считаме, че проследяването е кратко за да се изрази в статистически значима разлика при двата метода. Наблюдава се тенденция за предимство на едновременното ЛХЛ по отношение на ОП след третата година на проследяване ($p=0,115$). (6)
9. Налице е съпоставима гастроинтестинална ($p=0,158$) и хематологична токсичност ($p=0,096$) в двете групи болни, като курсът на лечение не е прекъсван. Таблетната форма на 5-FU - Capecitabine е удобна за приложение и се избягват процедурите за интравенозна апликация. (7)

10. Влиянието на факторите: T и G по отношение на ОП е статистически значимо в полза на T3 към T4 тумори ($p=0,022$), G2 към G3 ($p=0,032$) за всички болни в проучването. Влиянието на факторите: статус на лимфни възли N, възраст и токсичност към ОП не показва сигнификантна зависимост. (8)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нашето организирано като проспективно проучване върху 101 болни с ЛАКР е породено от необходимостта от създаване на протокол за прилагане на предоперативно лъче-химиолечение. То надгражда и доразвива съществуващите традиции и опит на Клиниката по лъчелечение.

Разделени на две групи, болните са съпоставими по характеристики на пациентите, на тумора и на лечебните методи. Пациентите са проследени за период от 8 месеца до 5 години, като по-голяма част от тях са наблюдавани повече 3 години. Дизайнът на проучването предвижда то да продължи с отчитане на ОП, свободна от заболяване преживяемост, ЛР и токсичност в двете групи за по-дълъг период на наблюдение.

Предимството на метода предоперативно ЛХЛ пред ЛЛ е изразено сигнификантно по отношение на подобряване на локалния контрол ($p=0,04$), оттеглянето на тумора над 5 см от АРЛ ($p=0,006$), намаляване на далечните метастази ($p=0,001$) и с принос от 10% към общата преживяемост след 3-та година, макар и с гранична статистическа значимост ($p=0,11$). Подобряването на лечебните резултати не е с цената на по-висока токсичност от съчетаване на двата лечебни метода. Установена е съпоставима хематологична ($p=0,09$), гастроинтестинална ($p=0,15$) и уrogenитална токсичност ($p=0,370$) в двете сравнявани групи.

За провеждане на предоперативно ЛХЛ е наложително прецизиране на предоперативното стадиране с МРТ, което рефлектира към схемите на фракциониране в ЛЛ и индивидуализиране на лечението.

Детайлната оценка на факторите възраст и налична коморбидност, трябва да станат съществени параметри в алгоритъма за включването на лекарствено лечение към предоперативното дребнофракционирано ЛЛ, с цел добра поносимост и минимална ранна и късна токсичност.

Направените в проучването констатации и изводи на базата на натрупан клиничен опит, създаденият протокол за включващи и изключващи критерии, могат да намерят практическо приложение във всекидневната клинична практика.

Изследванията могат да продължат в посока:

1. Отчитане прогностичното значение на степените на туморна регресия по Dworak – пълна регресия 4, междинна регресия 2 и 3 и ниска регресия 0 и

1 по отношение на локални рецидиви, свободна от заболяване преживяемост и обща преживяемост.

2. Включване на повече от един противотуморен препарат или таргетна терапия в хода на предоперативното ЛЛ.

3. Включване на генетични изследвания с цел определяне на индивидуалната чувствителност към предоперативно лечение – ЛЛ и ХТ.

VI. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

I. ФУНДАМЕНТАЛНО-ТЕОРЕТИЧНИ ПРИНОСИ

Потвърждаване и доразвиване на концепцията за повишаване ефективността от предоперативното лъчелечение след сенсибилизация с прилагане на химиотерапия и замяна на венозния 5 – флуороурацил с Capecitabine.

II. НАУЧНО-ПРАКТИЧНИ ПРИНОСИ

1. Разширяване и прецизиране на включващите и изключващите критерии за прилагане на предоперативно лъче-химиолечение, чрез оценка на фактори - възраст и коморбидност.

2. Надграждане и внедряване на протокол за контуриране на клинични мишенни обеми според туморния стадий и локализация на процеса, заимстван от Европейски клиники, но не публикуван до сега.

3. Създаване на приложим за практиката фиш за ранни и късни лъчеви реакции при лъчелечение на карцином на ректума чрез прилагане на скалата STCAE v.3.0

4. Изясняване ролята на магнито - резонансната томография и прилагането □ за предоперативно стадиране на карцинома на ректума. Въвеждане на понятието позитивна и негативна (циркумферентна) циркулярна резекционна линия при T3 тумори.

5. Внедряване на лечебен метод предоперативно лъче-химиолечение, поради натрупан от нас най-голям опит в страната.

СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

ПУБЛИКАЦИИ:

1. **Михайлова, И.,** Й. Тодоров, Т. Делийски, В. Цекова, Н. Тоцев, Л. Танкова, Е. Маркова, А. Микински. Съвпадаща предоперативна радиохимиотерапия при операбилен II и III стадий рак на ректума. Онкологос 1, 2000, 1, 3-5.
2. **Михайлова, И.,** Й. Тодоров, Т. Делийски, Т. Любенов, К. Сергиева, Л. Танкова. Отчитане ефекта и поносимостта към предоперативна симулантна радиохимиотерапия при пациенти с ректален карцином II и III стадий по TNM. Онкологос, 2001, 1, 17 – 18.
3. **Михайлова, И.,** В. Първанова, Н. Гешева. Предоперативно самостоятелно и комбинирано с химиотерапия лъчелечение при локално авансирал карцином на ректума. Онкология, 2010, 38, 3, 27-33.
4. **Михайлова, И.,** В. Първанова. Бъдещи терапевтични подходи в мултимодалното лечение на карцинома на ректума. В: Поведение при колоректален и анален карцином, под ред. на Д. Калев. Танграм медия, Варна 2011, 101-105. [www. more-conference.com](http://www.more-conference.com)
5. **Mihaylova, I.,** V. Parvanova, C. Velikova, G. Kurteva, D. Ivanova. Degree of tumor regression after preoperative chemo-radiotherapy in locally advanced rectal cancer - Preliminary results. Reports of Practical Oncology & Radiotherapy 2011, 16, 233-238.

УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ С ПУБЛИКУВАНЕ НА РЕЗЮМЕТА:

1. **Mihaylova, I.,** J. Todorov, V. Tzekova, T. Deliisky. Application of radiotherapy and chemotherapy in the treatment of rectal cancer, 2nd Balkan Congress of Oncology Izmir, Turkey 10-14 Sept. 1998, P 38, 46.
2. **Михайлова, И.,** Й. Тодоров, Т. Делийски, В. Цекова, Н. Тоцев, Л. Танкова. Конкурентна предоперативна радиохимиотерапия при резецируем рак на ректума (II и III стадий). VI Национална конференция по колопроктология, Варна 1999, Стр. 56.
3. Делийски, Т., **И. Михайлова,** Н. Белев, И. Мутафова, П. Трифонов. Тотална мезоректална ексцизия при радикални операции по повод на рак на ректума. VI Национална конференция по колопроктология, Варна 1999, стр. 30.
4. **Михайлова, И.,** Й. Тодоров, Т. Делийски, В. Цекова, Н. Тоцев, Л. Танкова, Е. Маркова, А. Микински. Съвпадаща предоперативна радиохимиотерапия при операбилен (II и III стадий) рак на ректума. VI

Национален Конгрес по Онкология с международно участие, София 19-20 ноември, 1999, ПЛК 23, 38.

5. **Михайлова, И.**, Й. Тодоров, Т. Делийски, В. Цекова, Н. Тоцев, Л. Танкова, Е. Маркова, А. Микински. Съвпадаща предоперативна радиохимиотерапия при операбилен (II и III стадий) рак на ректума. Юбилейна научна сесия на Медицински университет – Плевен, 9-11 декември 1999, 67.
6. **Михайлова, И.**, Й. Тодоров, Т. Делийски. Предоперативна симултанна радиохимиотерапия при пациенти с ректален карцином II и III стадий по TNM. X X^{ТМ} конгрес на БАР, Хисар, 5-8 Октомври 2000, стр. 73-74.
7. **Mihaylova, I.**, J. Todorov, T. Deliisky. Estimation of the effect and tolerability of the preoperative concurrent radiochemotherapy in patients with rectal stage II and III. 1st Multidisciplinary ColoRectal Cancer Congress, The Netherlands, 17-20 April 2001. P 29.
8. **Михайлова, И.**, Т. Делийски, Й. Тодоров, К. Сергиева, Л. Танкова. Предоперативна химио-лъчетерапия в лечението на локално авансирал рак на ректума II и III стадий. Българска колопроктология, Варна 2001, стр.16-17.
9. **Михайлова, И.**, Т. Делийски, Й. Тодоров, К. Сергиева, Л. Танкова. Предоперативна лъче-химиотерапия или самостоятелна лъчетерапия в лечението на локално авансирал рак на ректума II и III стадий. Научна сесия на ВМИ – Плевен, 16-18 май, 2002, Резюмета 82 стр.
10. Делийски, Т., **И. Михайлова**, Й. Тодоров, М. Бойков. Оперативно-технически аспекти на хирургията на рака на ректума след предоперативна лъчетерапия. 12-та Национална Конференция “Проблеми и съвременни подходи за диагностика и лечение на неоплазмите на гастроинтестиналния тракт”, София 13-15 юни, 2002, Резюмета стр. 28.
11. **Михайлова, И.**, Т. Делийски, Й. Тодоров, Е. Маркова, Н. Веселинова. Влияние на предоперативната лъчетерапия върху патологоанатомичната характеристика на карцинома на ректума. Национална конференция по колопроктология, Варна 2003, III, (1), 8.
12. Делийски, Т., **И. Михайлова**, Г. Байчев, М. Бойков, Д. Дарданов, Оперативно-технически аспекти на хирургията на рака на ректума след предоперативна лъчетерапия, Национална конференция по Колопроктология, Варна, 25-27 септември, 2003, (III), 1, 9.
13. Бетова, Т., С. Поповска, Е. Маркова, Р. Начев, Т. Делийски, **И. Михайлова**. Предоперативна лъчетерапия на ректален карцином в

клиничен и морфологичен аспект. Национална конференция в рамките на националната програма за проучване на колоректалния карцином. Шумен, 4- 6 юни, 2004, 18.

14. **Михайлова**, И, Т. Делийски, В. Първанова, Р. Лазаров, И. Георгиев. Влияние на предоперативното лъчелечение върху анатомотопографската характеристика на карцинома на ректума. Национална Конференция по Онкология “Национални стандарти за лечение на рака-приемане на Консенсус за химиотерапия”, 19-21 ноември 2004 София, рез. 51, стр. 50.
15. **Mihaylova I.**, Т. Deliisky, V. Parvanova, Preoperative radiotherapy of the rectal cancer, local tumor control according to the grade of malignancy, Scripta Scientifica Medica, IX National Conference of coloproctology, Varna, October 6-8, 2005. vol. 37, 2005 suppl.1, стр. 15.
16. **Mihaylova I.**, V. Parvanova, Т. Deliisky, К. Timcheva: Preoperative radiotherapy of rectal cancer, local tumor control according to grade of malignancy, Annals of Oncology, suppl 2, ESMO, Budapest Hungary 2-5 June, 2005, 66, pp. 288.
17. Гърбев Г, К. Василев, П. Иванов, Д. Дамянов, **И. Михайлова**, В. Първанова. Усложнения след трансанална ендоскопска микрохирургия. XVI Национална конференция по хирургия – Следоперативни усложнения в хирургията, Пловдив 16 – 19 октомври 2008, Сборник доклади под ред. на Д. Дамянов, Изд. Медарт, София, 2008г. стр. 472-480.
18. Кленова, А., **И. Михайлова**, В. Първанова, Г. Куртева, Ст. Георгиева. Предоперативно симултанно химио-лъчелечение при локално авансирани карциноми на ректума. XIII конгрес на Б А Р, Банско 1-3 октомври 2009, Рент. и Радиол 2009, Прил. 09, В-1-2-5, 47.
19. **Mihaylova I**, V. Parvanova, G. Kurteva. Preoperative concomitant radiochemotherapy on local advanced rectal cancer. 8th BUON Congress 2010 (Sibiu, 8-11 September), Vol 15, suppl 1. p 24.
20. **Михайлова И.**, В. Първанова, Р. Лазаров. Предоперативно самостоятелно и комбинирано лъчехимиолечение при локално авансирал рак на ректума. Първи Международен медицински конгрес, Зл.пясъци, 22-25 септ. 2010., Резюмега стр.30-31.
21. **Mihaylova I.**, V. Parvanova, N. Dimitrova, G. Kurteva. Preoperative radiochemotherapy with capecitabine versus radiotherapy alone in patients with locally advanced rectal cancer. ESTRO Anniversary Congress, London 8th – 12th of May 2011. Programme & Exhibition guide. P 1069: 226.

22. Влока, М., Г. Кирова, А. Чавушан, **И. Михайлова**. Ректален тумор – МР оценка. XV-ти конгрес на БАР, Златни пясъци 28.09-2.10.11г. Рентгенология & Радиология. Том. XLX. Програма стр. 11 - Д. (книжката с резюмета е под печат).
23. **Михайлова, И.**, В. Първанова, Ч. Великова, Г. Куртева. Степен на туморна регресия след предоперативно химио-лъчелечение на локално авансирал карцином на ректума - начални резултати. Осми национален конгрес по онкология с межд. участие. 10-13.11.2011г., София. Резюмета стр. 87 – Д 02.4.

2 цитирания по статия:

Mihaylova, I., V. Parvanova, C. Velikova, G. Kurteva, D. Ivanova. Degree of tumor regression after preoperative chemo-radiotherapy in locally advanced rectal cancer - Preliminary results. Reports of Practical Oncology & Radiotherapy 2011, 16, 233-238.

№ 1 от Velenik V. Cetuximab in preoperative treatment of rectal cancer – term outcome of the XERT trial, Radiol Oncol 2012, 46, 3, 252-257. cited ref. 86 at page 253

№ 2 от Jung E. Is rectal MRI beneficial for determining the location of rectal cancer with respect to the peritoneal reflection? Radiol Oncol. 2012, cited ref. 4 at page 2

VII. БЛАГОДАРНОСТИ

Благодаря на моите учители и всички, които ме подкрепяха през годините на моята работа:

На първо място отправям благодарност към научния си ръководител доц. д-р В. Първанова и колегите от Клиниката по Лъчелечение, без чиято безрезервна подкрепа и съдействие тази дисертация нямаше да е възможна. Благодаря на ръководството на СБАЛ по Онкология в лицето на доц. Здр. Валерианова, на колегите от Клиниките по Химиотерапия, Коремна хирургия, Образна диагностика, Патоморфология, Раков Регистър и Библиотеката за съдействието и тясната професионална колаборация.

Благодаря на моя съпруг и на моята дъщеря за непрекъснатата подкрепа и безкрайно търпение за периода на оформянето на този дисертационен труд.