

На правах рукописи

Власов Олег Александрович

**ОПТИМИЗАЦИЯ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ**

14.01.12 - онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2017 г.

Работа выполнена в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, профессор В.А. Солодкий), в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, профессор М.И. Давыдов).

Научный консультант:

- доктор медицинских наук, профессор **Чхиквадзе Владимир Давидович**

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук **Рыбаков Евгений Геннадиевич**, ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, отдел онкопроктологии, руководитель отдела;

- доктор медицинских наук **Поляков Павел Юрьевич**, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», радиологическое отделение, ведущий научный сотрудник;

- доктор медицинских наук, профессор **Борисов Василий Иванович**, ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», заместитель главного врача по химиотерапии опухолей.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Защита состоится « 29 » января 2018 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.081.01 на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ РНЦРР Минздрава России (117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86) и на сайте www.rncrr.ru

Автореферат разослан «__» декабря 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Цаллагова З.С.

АКТУАЛЬНОСТЬ РАБОТЫ

В последние десятилетия во всем мире отмечается неуклонный рост заболеваемости колоректальным раком, который выходит на ведущие позиции в структуре заболеваемости и смертности [Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2010; Каприн А.Д. с соавт., 2016]. В США за 2016 г выявлено 39,220 новых случаев рака прямой кишки. От 50 до 80% больных раком прямой кишки, поступает в клиники в поздних стадиях заболевания, что существенно ухудшает прогноз и делает сомнительным успех лечения [Ferlay J. et al., 2013].

Несмотря на успехи в области лучевой и лекарственной терапии, а также достижения последних лет в области молекулярной биологии рака, ведущим в лечении данной патологии по-прежнему остается хирургический метод. Однако несмотря на обилие современных методик операций, множество принципиально новых конструкций сшивающих аппаратов и современного высокотехнологичного оснащения операционных, совершенствование хирургического метода с онкологических позиций в известной мере достигло своего предела, о чем свидетельствует отсутствие существенных улучшений отдаленных результатов хирургического лечения в последние десятилетия [Pahlman L. et al., 2007; Peeters K.C. et al., 2007; Visser O. et al., 2007; Hansen M.H. et al., 2009; Elferink M.A. et al., 2010;]. В то же время стали получать свое развитие методики комбинированного лечения РПК, включающие как предоперационную крупнофракционную лучевую терапию СОД 25 Гр [Барсуков Ю.А., 1991; Кныш В.И., 1997; Правосудов И.В. с соавт., 2012; Folkessen J. et al., 2005; Kapiteijn E. Et al., 2001; Suwinski R. et al., 2007; Watanabe T. Et al., 2002], так и послеоперационную лучевую терапию по радикальной программе (СОД 60 Гр) [Brizel H., Tepperman B., 1984; Hoskins R.B. et al., 1985; Glimelius B. et al., 2003], а также сочетание предоперационной и послеоперационной лучевой терапии, особенно при метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов [Барсуков Ю.А. и соавт., 2004; Babini L. et al., 1984; Hoskins R.B et al., 1985; Mohiuddin J. et al., 1982].

Осложненное течение рака часто не позволяет провести предоперационную ЛТ, выдвигая на первый план необходимость срочного выполнения хирургического вмешательства. В этом случае при обнаружении метастазов в регионарных л/у приходится ограничиваться только послеоперационной лучевой терапией. Для усиления эффективности предоперационной ЛТ в качестве радиомодификатора стали применять локальную СВЧ-гипертермию [Дудниченко А.С. с соавт., 2000; Кныш В.И. и соавт., 1997; Невольских А.А., 2000; Тамразов Р.И. с соавт., 2011; van der Zee J. et al. 2000;]. Однако, несмотря на снижение частоты рецидивов, это не способствовало улучшению показателей выживаемости. Данное обстоятельство послужило поводом к дальнейшему поиску путей усиления эффективности предоперационной ЛТ, что особенно актуально для рака нижеампулярной локализации, и привело к созданию методик с использованием сочетания нескольких модификаторов лучевой терапии с различными механизмами действия и точками приложения [Ichikawa D. et al., 1996; Ohno S. et al., 1997; Rau V. et al., 1998; Kang M.K. et al., 2011]. Начиная с 2004 г., в РОНЦ им. Н.Н. Блохина был разработан ряд методик с применением полирадиомодификации (ПРМ), включающих использование локальной СВЧ-гипертермии, Метронидазола (МЗ), подводимого к опухоли эндоректально, и препарата фторпиримидинового ряда Капецитабин в радиосенсибилизирующих и лечебных дозах.

Однако для разработки индивидуализированного подхода необходима выработка рациональной стратегии, способствующей оптимальному выбору метода комбинированного лечения и объема оперативного вмешательства для достижения наилучших онкологических результатов. Онкологическая и функциональная адекватность лечения вытекает из предпочтительности того или иного объема оперативного вмешательства по сравнению с другими операциями в зависимости от применяемой методики комбинированного лечения и заключается в достижении при минимальном функциональном

ущербе уменьшения не только частоты локорегионарных рецидивов рака, но и, по возможности, отдаленных метастазов. Современные методы диагностики (трансректальное УЗИ, МРТ органов малого таза) позволяют получить информацию о степени местного распространения опухоли и состоянии регионарных л/у еще до начала лечения, что позволяет заранее планировать последнее [Гришков С.М. с соавт., 2013; Котляров П.М. с соавт., 2012; Торопов В.Ю., 2004; Усова А.В. с соавт., 2012; Brown G., 2010; Russo S., Blackstock W., 2013].

В последние годы был выполнен ряд работ, посвященных оптимизации выбора методики комбинированного лечения в зависимости от локализации рака [Малихов А.Г., 2015], расширению показаний к сфинктеросохраняющей хирургии в условиях комбинированного лечения с использованием полирадиомодификации [Тамразов Р.И., 2016]. Однако нам не удалось найти работ, определяющих стратегию лечения резектабельного рака прямой кишки с учетом вида лечения (методики лучевой терапии), объема оперативного вмешательства, стадии и локализации опухолевого процесса, а также особенностей течения заболевания для достижения наилучших отдаленных результатов с точки зрения минимизации не только локорегионарных рецидивов, но и отдаленных метастазов, особенно в условиях полирадиомодификации.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработка стратегии лечения больных резектабельным раком прямой кишки на основе оптимизации выбора методики комбинированного лечения и объема оперативного вмешательства с учетом основных факторов прогноза для достижения наилучших онкологических результатов.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Изучить отдаленные результаты хирургического лечения больных резектабельным раком прямой кишки в зависимости от локализации и степени местного распространения опухоли.

2. Провести сравнительный анализ результатов комбинированного лечения больных раком прямой кишки с использованием различных вариантов лучевой терапии в монорежиме в радикальных дозах:

- предоперационной лучевой терапии РОД 5 Гр СОД 25 Гр (стадии рака T2-3N0M0 и T2-3N1-2M0);
- послеоперационной лучевой терапии РОД 2 Гр до СОД 60 Гр у больных с регионарными метастазами (стадия рака T2-3N1-2M0);
- сочетания предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр и послеоперационного облучения РОД 2 Гр СОД 30 Гр у больных с регионарными метастазами (стадия рака T2-3N1-2M0).

3. Сравнить отдаленные результаты чисто хирургического лечения и комбинированного лечения с применением предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр в монорежиме и в сочетании с локальной СВЧ-гипертермией.

4. Оценить эффективность комбинированного лечения больных раком прямой кишки с использованием предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр на фоне применения различных схем полирадиомодификации.

5. Изучить эффективность комбинированного лечения больных резектабельным раком прямой кишки нижеампулярной локализации при использовании пролонгированного курса лучевой терапии СОД 40 Гр на фоне 4-компонентной полирадиомодификации.

6. Изучить эффективность различных режимов комбинированного и хирургического лечения при выполнении различных объемов стандартных оперативных вмешательств по поводу рака прямой кишки в зависимости от локализации и степени местного распространения опухоли.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые в онкопроктологической практике созданы высокоэффективные многокомпонентные программы на основе эндоректального применения полимерной композиции с содержанием электрон-акцепторного соединения

Метронидазол, обеспечивающие эффект полирадиомодификации в сочетании с локальной СВЧ-гипертермией (патент РФ № 2234318) и хемосенсебилизации в сочетании с Капецитабином (патент РФ № 2311909). На основе разработанных программ предложен оригинальный алгоритм выбора стратегии лечения для различных уровней локализации резектабельного рака прямой кишки, который позволил бы при отсутствии локорегионарных рецидивов обеспечить минимальную частоту возникновения отдаленных метастазов.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ исследования состоит в разработке стратегии лечения резектабельных форм рака прямой кишки, обеспечивающей кардинальное улучшение отдаленных результатов вплоть до достижения полной клинической ремиссии заболевания, за исключением рака n/a отдела стадии T2-3N1-2M0. В последнем случае при полном отсутствии локорегионарных рецидивов отмечается сохранение возникновения отдаленных метастазов.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Лечение больных резектабельным раком прямой кишки должно планироваться в условиях использования многокомпонентных программ с применением предоперационной лучевой терапии, что в сочетании с разработанной стратегией лечения в большинстве случаев позволяет рассчитывать на наилучшие отдаленные результаты вплоть до достижения полной клинической ремиссии. Исключение составляет рак в/a отдела прямой кишки в стадии T2N0M0, при котором на отсутствие возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов можно рассчитывать и в условиях хирургического метода лечения.
2. При лечении больных запущенным раком в/a отдела прямой кишки (T3N0M0 и T2-N1-2M0) показано использование только 2-компонентной (без СВЧ-гипертермии) программы ПРМ на фоне 14-дневного приема Капецитабина в лечебных дозах.

3. При лечении больных раком с/а отдела прямой кишки предпочтительным является выполнение БАР, поскольку в этом случае выполняется удаление параректальной клетчатки в объеме ТМЭ, а операция в объеме ЧР с частичным удалением мезоректума допустима лишь при стадии T2N0M0.

4. При лечении больных раком н/а локализации с наличием регионарных метастазов (стадия T2-3N1-2M0) или опухолевой инвазии сфинктера предпочтительным является применение «пролонгированной» ЛТ СОД 40 Гр на фоне 4-компонентной ПРМ, поскольку позволяет достигнуть более высоких показателей частоты регрессии первичной опухоли и регионарных метастазов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ВНЕДРЕНИЕ

Результатом работы является разработка стратегии лечения резектабельного рака прямой кишки, позволяющей достигнуть наилучших непосредственных и отдаленных результатов, включающих минимизацию частоты возникновения как локорегионарных рецидивов, так и отдаленных метастазов рака. Результаты работы внедрены в клиническую деятельность отделения проктологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и могут быть внедрены в повседневную практическую деятельность специализированных онкопроктологических клиник.

АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ

Материалы работы доложены на пленуме Российской ассоциации радиологов "Лучевая диагностика и лучевая терапия заболеваний бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта" (8-10 сентября 1998 г.) г. Москва 1998 г., IV Всероссийской конференции с международным участием "Актуальные вопросы колопроктологии" г. Иркутск 1999 г., II съезде онкологов стран СНГ г. Киев 2000 г., V Всероссийской конференции "Актуальные проблемы колопроктологии" с международным участием г. Ростов-на-Дону 2001 г., I съезде колопроктологов России с международным участием г. Самара 2003 г., научной конференции «Физико-технические

проблемы гарантии качества лучевой терапии» г. Обнинск 2006 г., Международном конгрессе «Диагностика и лечение онкологических заболеваний пищеварительной системы», Казань, 24-26 июня 2010 г.

Апробация диссертации состоялась 25 мая 2017 на совместном заседании Ученого совета и научно-практической конференции ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России.

ПУБЛИКАЦИИ

По материалам диссертации опубликовано 47 работ: из них 15 статей, в том числе 13 – в журналах, рекомендованных ВАК, 9 из которых включены в международные базы SCOPUS и Web of Science. Также получено 2 патента на изобретение (патенты 2234318 РФ от 09.10. 2002 , 2311909 РФ от 15.12 2005).

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация состоит из введения, пяти глав (обзор литературы, описание материала и методов, трех глав результатов собственных исследований), обсуждения результатов и заключения, а также выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст диссертации изложен на 376 страницах машинописного текста, иллюстрирован 126 таблицами, 53 диаграммами, 28 рисунками. Библиографический указатель включает 348 источников, из них 72 русскоязычных, 276 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы

В исследование включено 1227 больных, получавших лечение в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» с 1984 по 2013 гг. Возраст пациентов составлял от 28 до 80 лет. Наибольшее количество больных представлено в возрастном интервале от 51 до 70 лет. Больным резетабельным раком прямой кишки стадии T2N0M0, T3N0M0 и T2-3N1-2M0 выполнялись стандартные оперативные вмешательства, объем которых определялся локализацией и размером опухоли:

БПЭ или сфинктеросохраняющие операции в объеме ЧР или БАР. При в/а локализации опухоли приоритет отдавался ЧР, а при опухолях дистальных (н/а или с/а) локализаций – БАР. БПЭ выполнялась, главным образом, из соображений соблюдения принципов онкологического радикализма: при н/а локализации рака – в случае опухолевой инвазии наружного сфинктера или мышц тазового дна, а при выше расположенных раках – при опухолях больших размеров. Гистологически опухоль у всех пациентов была представлена аденокарциномой различной степени дифференцировки (преимущественно умереннодифференцированной). Пациенты в возрасте старше 80 лет, а также имеющие гистологическое строение перстневидноклеточного рака или с инвазией в соседние структуры (Т4) из исследования исключались.

Часть пациентов подвергалась интенсивному 5-дневному курсу крупнофракционной ЛТ РОД 5 Гр СОД 25 Гр при использовании линейных ускорителей «ЛУЭ-15М» и «Клинок-2001» в статическом или ротационном режиме с энергией фотонов 6-18 МэВ. Облучению подвергалась область всего малого таза, включая первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования. Подводимая доза облучения была эквивалентна по изодозному эффекту дозе 40 Грей, подведенной в режиме классического мелкого фракционирования. С 2010 года в РОНЦ им. Н.Н. Блохина была внедрена современная технология ЛТ в режиме конформной 3D CRT. Планирование объема облучения осуществляется по данным КТ- или МРТ-исследований. При интенсивном коротком курсе облучение производилось фотонами с энергией 6-18 МэВ, РОД 5 Гр, СОД 25 Гр (40 изоГр) за 5 фракций.

Ряду пациентов хирургической группы и группы комбинированного лечения с использованием предоперационной ЛТ СОД 25 Гр при выявлении регионарных метастазов с профилактической целью дополнительно проводилась послеоперационная ЛТ. После чисто хирургического этапа проводилась ЛТ по радикальной программе РОД 2 Гр до СОД 60 Гр в 2 этапа с 2-недельным перерывом. При выборе дозы ПОО после проведения

предоперационной крупнофракционной ЛТ исходили из того, что доза 25 Гр по биологическому изозффекту соответствует дозе 40 Гр в режиме мелкого фракционирования. Поэтому доза ПОО у этих пациентов не должна была превышать 30 Гр в режиме обычного фракционирования.

Часть пациентов, с локализацией рака в дистальных (с/а и н/а) отделах прямой кишки, получала курс предоперационной ЛТ на фоне локальной внутриволостной СВЧ-гипертермии, проводимой начиная с 3-го сеанса ЛТ ежедневно в режиме радиоволн с частотой колебаний 915 и 460 МГц на аппаратах «Ялик», «Яхта-3», «Яхта-4» в течение 60 мин. Данную методику применяли у больных с шириной опухолевого канала не менее 10 мм. При выраженном опухолевом стенозе, больших размерах опухоли (>10см) с локализацией опухоли в с/а и в/а отделах прямой кишки применялось наружное прогревание через крестец в течение 60 минут на аппаратах «Экран-2», «Ягель», «Яхта-5» в УВЧ-режиме радиоволн с частотой 40 МГц. С 2009 по 2013 гг. для проведения наружной ГТ использовалась аппарат для радиочастотной гипертермии SYNCHROTHERM RF итальянской компании Due.R S.r.l.

Оперативное вмешательство в группах КЛ осуществлялось на 2-3 сутки после завершения курса предоперационной ЛТ.

С 2004 года в РОНЦ им. Н.Н. Блохина начали применять комплексную терапию, в основе которой лежит неоадьювантная ЛТ на фоне полирадиомодификации с последующим оперативным вмешательством. В качестве радиомодификаторов использовались локальная СВЧ-гипертермия, электронакцепторное соединение Метронидазол (МЗ) и противоопухолевый препарат фторпиримидинового ряда Капецитабин. При этом использовался короткий курс предоперационной ЛТ РОД 5 Гр СОД 25 Гр. СВЧ-гипертермия проводилась в течение 60 минут на 3-й, 4-й и 5 день курса лучевой терапии. МЗ вводился внутриволостно в дозе 10 г/м^2 за 5 часов до начала 3-го и 5-го сеансов лучевой терапии в виде гидрогеля альгината натрия на фоне сопроводительной терапии с экспозицией препарата 5 часов. Каждому

пациенту планировалось два введения МЗ за курс. В случае выраженной токсичности второе введение МЗ отменялось. Капецитабин на фоне ЛТ назначался в течение 5 последовательных дней в дозе 750 мг/м² два раза в день (1500 мг/м² в сутки) с перерывом между приемами 12 часов. В дальнейшем методика была усовершенствована и Капецитабин стали применять в дозе 1000 мг/м² два раза в день (2000 мг/м² в сутки) с перерывом между приемами 12 часов в течение 14 последовательных дней. При использовании в 5-дневном режиме препарат применялся только на фоне ЛТ, а при 14-дневном – с 1 по 5 дни совместно с ЛТ, а затем – с 6 по 14 дни – в монорежиме.

Таким образом, в зависимости от длительности приема Капецитабина и наличия или отсутствия в процессе лечения локальной СВЧ-гипертермии, больные, получавших короткий курс интенсивной лучевой терапии на фоне полирадиомодификации (ПРМ) по составу компонентов последней подразделялись на 4 подгруппы:

- 1) 5-дневный курс Капецитабина + МЗ
- 2) 14-дневный курс Капецитабина + МЗ
- 3) Локальная СВЧ-гипертермия + 5-дневный курс Капецитабина + МЗ
- 4) Локальная СВЧ-гипертермия + 14-дневный курс Капецитабина + МЗ

Первые две группы относились к двухкомпонентной ПРМ, которая применялась, главным образом, при в/а локализации рака и в случае значительного опухолевого стеноза, когда проведение локальной СВЧ-гипертермии затруднительно или технически невозможно. Вторые две группы представляли собой варианты трехкомпонентной ПРМ, в основном применявшейся при раках дистальной (с/а и н/а) локализации. Поскольку по показателям безрецидивной выживаемости эти группы не имели достоверных отличий, они были объединены в единую группу ПРМ на фоне короткого интенсивного курса предоперационной ЛТ СОД 25 Гр с последующим анализом количества компонентов ПРМ и длительности применения Капецитабина как отдельных прогностических факторов. Оперативное

вмешательство пациентам этих групп выполнялось через 2-3 недели после завершения курса лучевой терапии (или через 1 неделю после завершения приема Капецитабина).

Учитывая высокую агрессивность и резистентность к лечению рака н/а локализации также была предпринята попытка усиления воздействия на данный вид опухолей использованием пролонгированного курса ЛТ, проводимого в течение 19-24 дней на фоне применения 4-компонентной ПРМ. ЛТ при этом проводили в статическом или ротационном режиме с энергией фотонов 6-18 МэВ на область малого таза, включая зону регионарного метастазирования (РОД 4 Гр, СОД 32 Гр, облучение 3 раза в неделю) и собственно первичную опухоль (РОД 4 Гр до СОД 36-40 Гр, т.е. 56 изоГр). На фоне пролонгированного курса предоперационной ЛТ СОД 40 Гр использовались Капецитабин и Оксалиплатин или его аналоги. Капецитабин принимался внутрь в дозе 850 мг/м^2 2 раза в сутки (1700 мг/м^2 в сутки) ежедневно в течение всего курса лучевой терапии. Оксалиплатин в 500 мл 5% раствора декстрозы или глюкозы из расчета 50 мг/м^2 вводился внутривенно капельно в течение 2-4 часов после сеанса лучевой терапии в 3, 10, 17 дни цикла на фоне водной нагрузки и терапии антиэметиками. Локальную СВЧ-гипертермию проводили согласно описанным выше методикам на 8-й, 10-й, 15-й и 17-й дни курса лечения, а композитную смесь с МЗ на протяжении курса лечения вводили внутривенно дважды – на 8-й и 15-й дни курса с экспозицией в течение 5 часов на фоне сопроводительной терапии. С учетом возможной редукции опухоли оперативное вмешательство осуществлялось не ранее 6 недель после завершения курса.

Таким образом, были сформированы следующие группы пациентов:

1. Группа хирургического лечения (ХЛ) – 393 пациента
2. Группа комбинированного лечения с использованием ЛТ в монорежиме:
 - а) пациенты, получившие предоперационную ЛТ СОД 25 Грей в монорежиме (ЛТ) – 271 пациент.

- б) пациенты с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов (стадия T2-3N1-2M0), которым после выполнения радикальной операции проведена послеоперационная ЛТ РОД 2 Гр до СОД 60 Гр. (ПОО) – 34 больных.
- в) пациенты, получившие предоперационную ЛТ СОД 25 Гр, с метастазами в регионарных лимфатических узлах (T2-3N1-2M0), которым дополнительно проведена послеоперационная ЛТ СОД 30 Гр (ЛТ+ПОО) – 44 больных.
3. Группа комбинированного лечения с применением предоперационной ЛТ СОД 25 Гр на фоне внутрисполостной СВЧ-гипертермии (СВЧ) – 215 пациентов.
4. Группа комбинированного лечения с применением предоперационной ЛТ СОД 25 Гр на фоне ПРМ (СВЧ-гипертермия, Метронидазол, Капецитабин) (ПРМ) – 241 пациент.
5. Группа больных резектабельным раком прямой кишки н/а локализации, получивших пролонгированный курс предоперационной ЛТ СОД 40 Гр на фоне 4-компонентной ПРМ (СВЧ-гипертермия, Метронидазол, Капецитабин, Оксалиплатин) – 29 пациентов.

Таким образом, в исследование включено 1227 больных.

Из указанного количества больных 667 пациентов составили мужчины (54,4%) и 560 (45,6%) - женщины. В нашем исследовании соотношение мужчин и женщин составило 1:1,2.

В табл. 1 представлено распределение пациентов в зависимости от вида (методики) лечения.

Таблица 1

Распределение больных РПК в зависимости от вида (методики) лечения

Вид лечения	Абс. ч.	%
Хирургическое лечение	393	32,0%
Комбинированное лечение с использованием ЛТ в монорежиме:		
• ЛТ СОД 25 Гр (монорежим) + операция	271	22,1%
• Операция + ПОО до 60 Гр	34	2,8%
• ЛТ 5x5 Гр + операция + ПОО 30 Гр	44	3,6%
ЛТ 25 Гр + СВЧ (термордиотерапия) + операция	215	17,5%
ЛТ 25 Гр + ПРМ, <i>в том числе:</i>	241	19,6%
• <i>Kan5 + M3</i>	86	7,0%
• <i>Kan14+M3</i>	30	2,4%
• <i>Kan5+M3+ГТ</i>	73	6,0%
• <i>Kan14+M3+ГТ</i>	52	4,2%
ЛТ 40 Гр+M3+ГТ+КапОкс	29	2,4%
Всего:	1227	100%

Распределение больных согласно возрастным интервалам представлено в табл. 2.

Таблица 2

Распределение пациентов в зависимости от возраста

Возраст	Абс. число (%)
28-30	16 (1,3%)
31-40	114 (9,3%)
41-50	189 (15,4%)
51-60	425 (34,65%)
61-70	414 (33,75%)
71-80	69 (5,6%)
Всего	1227 (100%)

Из представленных данных видно, что в наблюдаемых группах отмечено значительное преобладание больных в возрастном интервале от 51 до 70 лет

(68,4%). Пациенты в возрастном интервале от 31 до 50 лет составили 24,7%. Только 5,6% больных находились в возрасте старше 70 лет и лишь 1,3% – в молодом возрасте (28-30 лет). Средний возраст больных – 54,4 года.

При определении уровня локализации опухоли в отделении проктологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина за исходную точку отсчета принимается анокутанная линия и используется следующая классификация отделов прямой кишки:

от 0 до 3 см – анальный канал

от 3,1 до 6 см – нижеампулярный отдел

от 6,1 до 10,0 см – среднеампулярный отдел

от 10,1 до 15 см включительно – вышеампулярный отдел

В наше исследование включены пациенты с локализацией опухоли в ампуле прямой кишки, начиная от уровня верхней границы анального канала до уровня 15 см включительно.

Распределение пациентов в зависимости от локализации опухоли в прямой кишке представлено в табл. 3.

Таблица 3

Распределение больных в зависимости от локализации опухоли

Локализация	Абс. число	%
в/а отдел	281	22,9
с/а отдел	317	25,8
н/а отдел	629	51,3
Всего	1227	100%

Таким образом, более чем у половины пациентов опухоль локализовалась в нижеампулярном отделе – 629 (51,3%). В то же время количество больных с локализацией опухоли в с/а и в/а отделах распределялось примерно одинаково: соответственно 317 (25,8%) и 281 (22,9%) пациентов.

В последние годы развитие современных диагностических технологий позволило осуществлять предоперационное стадирование заболевания до

начала лечения и с учетом полученных данных более дифференцировано подходить к формированию программы лечения. Однако окончательно стадия заболевания выставляется при морфологическом исследовании удаленного препарата. Поскольку все пациенты в исследуемой группе оперированы, то стадирование проводилось по заключениям морфолога. При этом использовалась классификация TNM 6-го издания, предложенная в 2002 г. международным противораковым союзом (UICC). На дооперационном этапе стадия устанавливалась на основании клинических данных и отображалась в предварительном диагнозе с индексом клинической стадии – cTNM. В группах исторического контроля клиническая стадия не отличалась от патоморфологической ввиду отсутствия или слабой степени выраженности лечебного патоморфоза.

Распределение изучаемых пациентов по стадиям согласно классификации TNM представлено в табл. 4.

Таблица 4

Распределение пациентов в зависимости от клинической стадии TNM

cTNM	Кол-во	%
cT2N0M0 (I стадия)	237	19,3%
cT3N0M0 (II стадия)	512	41,7%
cT2-3N1-2M0 (III стадия)	478	40,0%
Всего:	1227	100%

Таким образом, на этапе планирования лечения у большинства пациентов клинически выставлены опухоли с запущенными стадиями: стадия T3N0M0 – 41,7%, стадия T2-3N1-2M0 – 40,0%, и только у 19,3% пациентов выявлены опухоли начальной стадии (T2N0M0).

У всех пациентов опухоли морфологически представлены аденокарциномой различной степени дифференцировки. Степени

дифференцировки определены критериями Международной гистологической и цитологической классификации опухолей кишечника (ВОЗ, 2002 г.).

Распределение удаленных опухолей по морфологическому строению представлено в табл. 5.

Таблица 5

Морфологические характеристики опухолей

Морфология опухоли	Абс. число	%
Высокодифференцированная аденокарцинома	147	13,0
Умеренно дифференцированная аденокарцинома	957	78,0
Низкодифференцированная аденокарцинома	28	2,3
Слизеобразующая аденокарцинома	95	7,7
Всего	1227	100

Таким образом, отмечалось преобладание опухолей, имеющих строение умеренно дифференцированной аденокарциномы – у 957 больных (78,0%); высокодифференцированные аденокарциномы выявлены у 147 больных (13,0%), низкодифференцированные – у 28 (2,3%), слизеобразующие – у 95 (7,7%).

Статистическая обработка информации проводилась при помощи программы Statistica Software (Statsoft, Tulsa, OK), версии 8.0. Для оценки эффективности лечения было использовано сравнение показателей частоты возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов, а также значений показателей и динамики безрецидивной выживаемости. Для выявления статистической достоверности сравниваемых частотных показателей использовался критерий χ^2 -тест, а для малых групп сравнения (менее 30) – критерий χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2x2 или точный критерий Фишера при малых выборках. Во всех случаях применялся 95% доверительный интервал и двусторонний P. Разница показателей считалась статистически достоверной при $p < 0,05$. Для оценки показателей выживаемости был использовать моментный метод построения таблиц дожития [Kaplan E.L., Meier P., 1958], характеризующийся высокой

точностью, особенно при малом числе наблюдений. Разница показателей безрецидивной выживаемости (БРВ) оценивалась по критерию Log-rank test. Достоверными считались различия с вероятностью не менее 95% ($p < 0,05$).

Результаты собственных исследований

Для выработки индивидуализированного подхода к лечению РПК необходима разработка стратегии, позволяющей обеспечить максимально высокие онкологические результаты с учетом метода лечения, объема оперативного вмешательства, а также основных факторов прогноза – стадии и локализации опухолевого процесса.

Установлено, что в условиях ХЛ РПК без учета стадии и локализации опухолевого процесса 5-летняя БРВ составила 60,1%, а частота возникновения рецидивов и метастазов – 13,7% и 14,5% соответственно. При этом у пациентов со стадией T2-3N1-2M0 эти показатели достигали 23,3% и 25,9% соответственно. Также установлено, что достаточным с онкологической точки зрения ХЛ можно признать только у пациентов со стадией T2N0M0 при в/а локализации рака: в нашем исследовании ни у одного из 14 таких пациентов рецидивов и метастазов не возникло. В то же время при н/а локализации рака стадии T2N0M0 отмечено 14,9% рецидивов и 7,5% отдаленных метастазов.

Сравнительное изучение результатов КЛ с включением ЛТ как в предоперационном, так и в послеоперационном периоде с результатами ХЛ показало, что основные перспективы лежат на пути использования предоперационного крупнофракционного облучения и усиления его действия использованием радиомодифицирующих агентов, позволяющих усилить степень лучевых повреждений опухолевых клеток без повышения дозы облучения, что позволяет при минимальном лучевой повреждении здоровых тканей выполнить оперативное вмешательство в более абластичных условиях, уменьшить степень лимфогематогенной диссеминации опухолевых клеток в процессе мобилизации опухоли и, как следствие, добиться лучших отдаленных

результатов в виде снижения частоты возникновения локорегионарных рецидивов.

Проведение крупнофракционной предоперационной ЛТ привело к достоверному ($p=0,0377$) снижению частоты возникновения рецидивов до 8,5% по сравнению с 13,7% при хирургическом лечении. При этом улучшение результатов достигается:

- при опухолях со стадией T2N0M0 за счет уменьшения частоты рецидивов до 3,4% по сравнению с 10,9% в хирургической группе с тенденцией к достоверности ($p=0,0973$) и достоверного ($p=0,02176$) увеличения показателя 5-летней БРВ с 71,9% в хирургической группе до 87,8% в группе комбинированного лечения;
- при наличии регионарных метастазов (T2-3N1-2M0) – за счет достоверного ($p=0,022$) снижения частоты рецидивов до 11,0% по сравнению с 23,3% в хирургической группе;
- при с/а локализации рака (без учета стадии) – за счет снижения частоты рецидивов до 9,7% по сравнению с 17,9% в хирургической группе ($p=0,136$) с достижением достоверного увеличения показателя 5-летней БРВ 60,2% по сравнению с 51,2% в хирургической группе ($p=0,0209$).

Однако при н/а локализации рака, хотя проведение предоперационной лучевой терапии и способствовало уменьшению частоты возникновения рецидивов до 8,3% по сравнению с 15,0% в хирургической группе с тенденцией к достоверности ($p=0,081$), достоверного увеличения показателей БРВ относительно хирургической группы не достигалось.

Применение у пациентов с дистальными локализациями рака в процессе предоперационной ЛТ локальной СВЧ-гипертермии позволило достоверно ($p=0,0002$) снизить частоту возникновения рецидивов до 5,1% по сравнению с 16,0% в условиях ХЛ. При лечении рака с/а локализации проведение предоперационной ТРТ позволило достоверно ($p=0,02945$) повысить 5-летнюю БРВ до 72,2% по сравнению с 51,2% при ХЛ, в то время как проведение

предоперационной ЛТ в монорежиме достоверно ($p=0,0209$) повышало данный показатель лишь до 60,2%. Это достигнуто не только за счет уменьшения частоты рецидивов до 8,3% против 17,9% ($p>0,05$) в условиях ХЛ и 9,7% при использовании предоперационной ЛТ, но и за счет достоверного ($p=0,0464$) по сравнению с группой предоперационной ЛТ уменьшения частоты возникновения метастазов до 4,2% против 19,4%. При н/а локализации использование предоперационной ТРТ, в отличие от предоперационной ЛТ, привело к достоверному ($p=0,0008$) снижению частоты рецидивов до 4,7% по сравнению с 15,0% в группе ХЛ. Однако показатели БРВ при этом не имели достоверных отличий.

При использовании предоперационной ТРТ у больных с дистальной локализацией рака при стадии T2N0M0 отмечено достоверное ($p=0,0355$) снижение частоты возникновения рецидивов до 2,0% по сравнению с 12,8% в группе ХЛ, что было также ниже 3,6% в группе предоперационной ЛТ, однако не привело к достоверному увеличению показателей БРВ.

При стадии T2-3N1-2M0 после применения предоперационной ТРТ отмечено уменьшение частоты возникновения рецидивов до 5,3% по сравнению с 25,6% в группе ХЛ ($p=0,0005$) и 12,5% в группе предоперационной ЛТ ($p=0,1337$), что привело к достоверному ($p=0,02338$) увеличению показателя 5-летней БРВ до 47,6% по сравнению с 37,3% в группе ХЛ, в то время как при использовании предоперационной ЛТ данный показатель составлял 43,5% и не имел достоверных отличий от показателя в хирургической группе ($p=0,09248$).

Проведение дополнительно к предоперационной ЛТ курса ПОО не привело к достоверному улучшению отдаленных результатов по сравнению с пациентами, которые ПОО не получали. Тем не менее ПОО в самостоятельном варианте после выполнения операции по степени снижения частоты возникновения рецидивов сопоставима с предоперационной крупнофракционной ЛТ. Однако это достигается только при подведении дозы не менее 50-60 Гр, что в нашем исследовании удалось выполнить только у

61,8% пациентов, т.к. у 38,2% пациентов лечение было прервано вследствие раннего наступления лучевых реакций. Результаты лечения пациентов с прерванным ПОО не превосходили результатов ХЛ. Кроме того, в ряде случаев ПОО не удавалось начать в оптимальные сроки 4-5 недель после операции из-за наличия п/о осложнений. Все это определяет «нишевое» значение ПОО. В самостоятельном варианте данная методика может быть применена для улучшения отдаленных результатов лечения только у пациентов с осложненным течением РПК, когда на первое место выступает необходимость выполнения срочного оперативного вмешательства.

С целью дальнейшего усиления эффективности неoadьювантного лечения были разработаны и применены методики с использованием нескольких радиомодулирующих агентов с различными механизмами действия (ПРМ). Использование предоперационной ЛТ СОД 25 Гр в условиях ПРМ позволило снизить частоту возникновения локорегионарных рецидивов до 0,4%, а отдаленных метастазов – до 16,2%, и достигнуть величины показателя 5-летней ОВ 87,8% и 5-летней БРВ – 79,8%. При этом применение в программе ПРМ 14-дневного приема Капецитабина в лечебных дозах позволило достоверно ($p=0,0495$) по сравнению с 5-дневным его приемом снизить частоту возникновения отдаленных метастазов в 2 раза с 19,5% до 9,8%.

При анализе результатов лечения в зависимости от локализации рака установлено, что при в/а локализации к наилучшим результатам приводит использование 2-компонентной ПРМ при 14-дневном приеме Капецитабина, в то время как применение в программе ПРМ локальной СВЧ-гипертермии при раке в/а локализации рака приводило к достоверному ($p=0,05$) увеличению частоты возникновения отдаленных метастазов в 3,4 раза.

При с/а локализации использование 2-компонентной ПРМ в сочетании с 5-дневным приемом Капецитабина с онкологической точки зрения недостаточно, особенно при выполнении ЧР, за исключением стадии T2N0M0, при которой эффективна любая схема ПРМ. При стадии T3N0M0 такая схема

ПРМ допустима исключительно в сочетании с выполнением БАР, а при стадии T2-3N1-2M0 к наилучшим результатам приводит только выполнение БАР, причем либо в условиях 3-компонентной ПРМ независимо от продолжительности приема Капецитабина, либо в условиях ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина независимо от количества компонентов. Поэтому при выполнении данной операции у больных со с/а локализацией рака можно было бы рекомендовать любую схему ПРМ, кроме малоэффективной 2-компонентной с 5-дневным приемом Капецитабина. Однако, учитывая наиболее высокую эффективность и хорошую переносимость 3-компонентной ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина, для достижения наилучших онкологических результатов следовало бы применять именно эту схему лечения в сочетании с выполнением БАР.

При н/а локализации наиболее адекватным с онкологической точки зрения являлось лишь применение 3-компонентной ПРМ в сочетании с 14-дневным приемом Капецитабина, позволившее полностью избежать возникновения локорегионарных рецидивов, а отдаленные метастазы реализовались лишь у 2 (10,5%) из 19 пациентов (при стадии заболевания T3N1M0 и после выполнения БАР). Исходя из этого, у больных с н/а локализацией рака при наличии регионарных метастазов следует учитывать повышенный риск возникновения отдаленных метастазов и необходимо дополнительное усиление противоопухолевого воздействия.

С этой целью в РОНЦ им. Н.Н. Блохина была создана и применена программа 4-компонентной ПРМ с использованием «продолженного» курса ЛТ СОД 40 Гр. Установлено, что предоперационной ЛТ СОД 40 Гр с 4-компонентной ПРМ при раке н/а локализации по сравнению с ЛТ 25 Гр на фоне 3-компонентной ПРМ способствует выраженной регрессии как первичной опухоли (55,2% и 16,0% соответственно), так и регионарных метастазов (соответственно 81,8% и 14,3%), и – как следствие – достоверному ($p=0,00001$) снижению прогностически неблагоприятной стадии T2-3N1-2M0 в 4,4 раза – с

75,9% до 17,2%. При этом количество пациентов со стадией T3N0M0 до и после лечения составило 24,1% и 27,6 % соответственно и не имело достоверных отличий ($p=0,5$). Вместе с тем отмечено появление 38,0% пациентов с прогностически благоприятной стадией T2N0M0 ($p=0,0002$), тогда как до лечения больных с этой стадией не отмечалось, а также достижение полной регрессии опухоли у 17,2% больных ($p=0,0259$).

В условиях ЛТ СОД 40 Гр с 4-компонентной ПРМ отмечено достижение III-IV степени лечебного патоморфоза у 69,0%, что достоверно ($p=0,00001$) больше, чем 20,0% при использовании ЛТ 25 Гр с 3-компонентной ПРМ. После выполнения операций это, при отсутствии локорегионарных рецидивов, привело к снижению частоты возникновения метастазов с 33,3% до 20,0%, однако без достоверных различий ($p=0,2718$).

В связи с этим данный метод следует предпочесть при резектабельном раке н/а отдела прямой кишки с глубиной инвазии T3d по классификации S.Merkel (2001), а также при невозможности первичного выполнения ССО. При наличии у больных раком н/а отдела прямой кишки метастазов в регионарных л/у (N+) эта методика также может быть методом выбора в связи с влиянием на степень регрессии регионарных метастазов при достижении III-IV степени лечебного патоморфоза, которые при «продолжительном» курсе ЛТ отмечаются у 69% пациентов, в то время как при «коротком» – лишь у 20%. После проведения лечения по данной программе через 6 недель необходимо произвести оценку эффекта для установления степени регрессии первичной опухоли и регионарных метастазов и окончательного определения объема предстоящего оперативного вмешательства. Объем оперативного вмешательства должен определяться возможностью выполнения R0-резекции. Предпочтение выполнению БПЭ следует отдавать лишь при подозрении на сохранение опухолевой инвазии наружного сфинктера и мышц тазового дна. При подозрении на наличие резидуальных регионарных метастазов в параректальной клетчатке БПЭ может быть операцией выбора.

Таким образом, при лечении рака прямой кишки в/а локализации стадии T2N0M0 онкологически обоснованным может быть стандартное хирургическое лечение с выполнением операции в объеме ЧР. Учитывая то обстоятельство, что при использовании 3-компонентной ПРМ в лечении рака в/а локализации отмечается достоверное ($p=0,05$) увеличение частоты возникновения отдаленных метастазов в 3,4 раза – до 36,4% по сравнению с 10,6% при использовании 2-компонентной ПРМ, при лечении больных раком данной локализации стадии T3N0M0 и T2-3N1-2M0 следует применять 2-компонентную ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина и последующим выполнением БАР или ЧР.

При локализации опухолевого процесса в с/а отделе и стадии T2N0M0 допустимо выполнение любого объема сфинктеросохраняющих операций после применения предоперационной ЛТ 25 Гр с обязательным использованием радиомодификаторов (в любых сочетаниях), однако учитывая наиболее высокую эффективность и хорошую переносимость, следует рекомендовать применением 3-компонентной ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина. Допустимым с онкологической точки зрения и предпочтительной с точки зрения функциональных результатов при этом является выполнение ЧР. При раке стадии T3N0M0 с/а локализации наилучшие результаты получены после выполнения операции в объеме БАР в условиях ПРМ, после чего не было отмечено появления отдаленных метастазов не только ни у одного из 10 пациентов, получавших лечение в условиях 3-компонентной программы, но и ни у одного из 12 больных при использовании 5-дневного приема Капецитабина в условиях 2-компонентной программы ПРМ. В то же время отмечено появление метастазов у 1 (14,3%) из 7 пациентов после выполнения ЧР в условиях 2-компонентной ПРМ с 5-дневным приемом Капецитабина, причиной чего может являться онкологическая неадекватность такой программы в сочетании с данным объемом оперативного вмешательства, а также у 1 (3,7%) из 27 пациентов после выполнения БАР. В последнем случае

метастазы появились после проведения ЛТ в условиях 3-компонентной ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина и объясняются неточностью дооперационной диагностики и неверным дооперационным стадированием заболевания (наличие невыявленных отдаленных метастазов на момент операции). Наилучшие результаты у больных раком с/а отдела прямой кишки стадии T2-3N1-2M0 получены только после выполнения БАР, причем как в условиях 3-компонентной ПРМ, так и независимо от количества компонентов ПРМ, при 14-дневном приеме Капецитабина.

При раке н/а локализации стадии T2N0M0 возможно выполнение операций как в объеме БАР, так и БПЭ. При изначальной возможности выполнения БАР в объеме R0-резекции (при локализации опухоли выше 2 см от зубчатой линии) целесообразно проведение предоперационной лучевой терапии СОД 25 Гр с использованием 3-компонентной программы ПРМ и 14-дневным приемом Капецитабина. При более низкой локализации опухоли возможно использование как «продолженного» курса ЛТ с 4-компонентной ПРМ, так и «короткого» курса ЛТ с 3-компонентной ПРМ (предпочтительнее на фоне 14-дневного приема Капецитабина). После реализации эффекта и его оценки через 4-6 недель принимают окончательное решение об объеме оперативного вмешательства исходя из возможности выполнения R0-резекции.

О предпочтительности выбора 3-компонентной ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина при лечении рака н/а локализации стадии T2N0M0 косвенно свидетельствует высокая эффективность данного режима при стадии T3N0M0, при которой прогрессирования заболевания не отмечалось, а вопрос выбора объема оперативного вмешательства решался, исходя из возможности выполнения R0-резекции. Однако, принимая во внимание особенности воздействия на опухоль «продолженной» программы ЛТ СОД 40 Гр с использованием 4-компонентной ПРМ, способствующей более выраженной регрессии опухоли по показателю глубины инвазии, данную программу следует рекомендовать при низких опухолях, при выходе опухоли в межсфинктерное

пространство или инфильтрации зоны наружного сфинктера и мышц тазового дна, а также при опухолях со значительной глубиной инвазии (T3d). Во всех остальных случаях можно ограничиться проведением «короткого» курса ЛТ в сочетании с 3-компонентной ПРМ на фоне 14-дневного приема Капецитабина.

При лечении рака н/а локализации стадии T2-3N1-2M0 наилучшие результаты при использовании «короткого» курса ЛТ достигались в случае использования 3-компонентной ПРМ независимо от продолжительности приема Капецитабина. При этом сохраняются достаточно высокие показатели частоты возникновения отдаленных метастазов (33,3%), на которые не оказывает существенного влияния даже длительность приема Капецитабина в программе полирадиомодификации. В то же время при использовании «продолженного» курса ЛТ с 4-компонентной ПРМ в лечении запущенного рака н/а локализации после выполнения оперативных вмешательств при отсутствии локорегионарных рецидивов достигается снижение частоты возникновения отдаленных метастазов до 20,0% (4 из 20), без достоверных различий как с 28,6% (2 из 7) при «коротком» курсе 3-компонентной ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина ($p=0,5024$), так и с 33,3% (7 из 21) при «коротком» курсе ЛТ с 3-компонентной ПРМ без учета длительности приема Капецитабина ($p=0,2718$). Учитывая неблагоприятный прогноз при данном сочетании локализации и стадии заболевания, следовало бы придерживаться принципа наибольшей противоопухолевой эффективности лечения и соответственно применять либо «короткий» курс ЛТ на фоне 3-компонентной ПРМ в сочетании с 14-дневным приемом Капецитабина либо «продолженный» курс ЛТ в сочетании с 4-компонентной ПРМ. Однако поскольку проведение «продолженного» курса ЛТ в сочетании с 4-компонентной ПРМ приводит к более выраженной редукции первичной опухоли и регионарных метастазов, при данной стадии и локализации опухолевого процесса следует предпочесть именно этот метод, особенно при наличии значительной степени местного распространения (T3d). Выбор в

пользу «продолжительной» ЛТ с 4-компонентной ПРМ при данной стадии заболевания связан также с влиянием на регрессию регионарных метастазов достижения III-IV степени лечебного патоморфоза, частота которого при «продолжительном» курсе ЛТ составляет 69%, в то время как при «коротком» – 20% ($p=0,00001$). Решение об объеме операции принимается через 6 недель после контрольного обследования, исходя из возможности выполнения R0-резекции. При подозрении на сохранение опухолевой инвазии наружного сфинктера и мышц тазового дна следует делать выбор в пользу выполнения БПЭ. К этому же можно склоняться при подозрении на наличие резидуальных регионарных метастазов в параректальной клетчатке, однако достоверного снижения частоты метастазов после выполнения БПЭ по сравнению с БАР не отмечено.

ВЫВОДЫ

1. При хирургическом лечении резектабельного рака прямой кишки без учета стадии и локализации опухолевого процесса частота локорегионарных рецидивов составила 13,7%, отдаленных метастазов – 14,5%, общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость – соответственно 69,9% и 60,1%. В условиях хирургического лечения не было отмечено возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов у больных раком прямой кишки в/а локализации стадии T2N0M0.

2. Проведение предоперационного крупнофракционного облучения способствовало достоверному ($p=0,0377$) снижению частоты возникновения рецидивов до 8,5% по сравнению с 13,7% при хирургическом лечении и увеличению 5-летней БРВ до 64,9% по сравнению с 60,1% при хирургическом лечении ($p=0,02081$). Это достигается за счет уменьшения частоты рецидивов:

а) при опухолях со стадией T2N0M0 до 3,4% по сравнению с 10,9% в хирургической группе с тенденцией к достоверности ($p=0,0973$) и достоверного ($p=0,02176$) увеличения показателя 5-летней БРВ с 71,9% в хирургической группе до 87,8% в группе комбинированного лечения;

б) при наличии регионарных метастазов (стадия T2-3N1-2M0) – до 11,0% по сравнению с 23,3% в хирургической группе ($p=0,022$);

в) при с/а локализации рака (без учета стадии) – до 9,7% по сравнению с 17,9% в хирургической группе ($p=0,136$) с достижением достоверного увеличения показателя 5-летней БРВ 60,2% по сравнению с 51,2% в хирургической группе ($p=0,0209$).

3. Послеоперационная лучевая терапия у пациентов с регионарными метастазами (T2-3N1-2M0) приводит к снижению рецидивов до 14,3% и по эффективности не превосходит предоперационную крупнофракционную ЛТ (11,0% рецидивов). Снижение у 38,2% пациентов дозы послеоперационной ЛТ вследствие наступления ранних лучевых реакций не привело к улучшению результатов лечения по сравнению с хирургической группой. Проведение послеоперационной ЛТ дополнительно к предоперационному облучению больным с регионарными метастазами (T2-3N1-2M0) также не привело к уменьшению частоты рецидивов по сравнению с предоперационной лучевой терапией (соответственно 15,9% и 11,0%).

4. При использовании предоперационной терморрадиотерапии достоверно ($p=0,0002$) снижена частота рецидивов до 5,1% по сравнению с 16,0% в условиях хирургического лечения за счет достоверного ($p=0,0008$) снижения частоты рецидивов при н/а локализации до 4,7% по сравнению с 15,0% в хирургической группе, в то время как использование предоперационной лучевой терапии в монорежиме не приводило к достоверному снижению частоты рецидивов (8,3%). Терморрадиотерапия достоверно ($p=0,02338$) увеличила показатели 5-летней БРВ до 47,6% по сравнению с 37,3% в хирургической группе, в то время как при использовании лучевой терапии в монорежиме данный показатель (43,5%) не имел достоверных отличий от результатов в хирургической группе ($p=0,09248$).

5. Предоперационная ЛТ СОД 25 Гр в условиях ПРМ снизила частоту рецидивов до 0,4%, а отдаленных метастазов – до 16,2%, увеличив показатели

общей 5-летней выживаемости до 87,8%, а безрецидивной 5-летней выживаемости – до 79,8%. Однако использование локальной СВЧ-гипертермии при ПРМ у больных с в/а локализацией рака приводило к достоверному ($p=0,05$) увеличению частоты возникновения отдаленных метастазов в 3,4 раза (с 10,6% до 36,4%) по сравнению с группой без СВЧ-гипертермии.

6. При использовании предоперационной ЛТ СОД 40 Гр с 4-компонентной ПРМ достижение III-IV степени лечебного патоморфоза отмечено у 69,0% пациентов, что достоверно ($p=0,00001$) больше, чем у 20,0% при использовании ЛТ 25 Гр с 3-компонентной ПРМ и 14-дневным приемом Капецитабина. При раке н/а локализации после выполнения оперативных вмешательств это приводило при отсутствии локорегионарных рецидивов к снижению частоты отдаленных метастазов с 33,3% до 20,0%, однако без достоверных различий ($p=0,2718$).

7. При в/а локализации рака и стадии T2N0M0 отсутствие локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов достигнуто после выполнения ЧР в условиях хирургического лечения. При других стадиях заболевания отсутствие рецидивов и метастазов отмечено при использовании 2-компонентной ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина и выполнении любых ССО.

8. При с/а локализации рака стадии T2N0M0 отсутствие локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов достигается при выполнении любых ССО после предоперационной термордиотерапии или любого варианта ПРМ в сочетании с «коротким» курсом ЛТ. При других стадиях заболевания наилучшие отдаленные результаты отмечены только в случае выполнения БАР, причем при стадии T3N0M0 – после «короткого» курса ЛТ с использованием любого варианта ПРМ, а при стадии T2-3N1-2M0 – при использовании либо 3-компонентной ПРМ, либо любого варианта ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина.

9. При н/а локализации и выполнения БАР в объеме R0-резекции у пациентов со стадией T2-3N0M0 после проведения «короткого» курса ЛТ в условиях 3-

компонентной ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина возникновения рецидивов и метастазов не отмечено (n=12), а у пациентов со стадией T2-3N1-2M0 – при отсутствии локорегионарных рецидивов отмечено возникновение 28,6% отдаленных метастазов. В условиях «продолжительной» ЛТ с 4-компонентной ПРМ после выполнения операций локорегионарных рецидивов не отмечено, а отдаленные метастазы отсутствовали при стадии T2-3N0M0 (n=7), однако возникли у 20,0% больных при стадии T2-3N1-2M0.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При осложненном течении резектабельного РПК на первом этапе выполняется срочное оперативное вмешательство, объем которого определяется исходя из локализации и степени местного распространения опухоли, а вопрос формирования анастомоза решается интраоперационно в зависимости от характера осложнений. При патоморфологическом выявлении метастазов в регионарных лимфатических узлах пациентам следует планировать проведение адъювантной лучевой терапии по радикальной программе РОД 2 Гр до СОД 60 Гр, выполняемой в два этапа с 2-недельным перерывом. Такое лечение необходимо начать в сроки не позднее 30-40 дней после операции.
2. При неосложненном течении рака прямой кишки всем пациентам изначально следует планировать комбинированное лечение с применением многокомпонентных программ в программе предоперационной лучевой терапии. Исключение составляют лишь больные раком в/а локализации стадии T2N0M0, у которых на отсутствие возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов можно рассчитывать даже при выполнении операции в объеме чрезбрюшной резекции прямой кишки в условиях обычного хирургического лечения. Лечение остальных больных зависит от стадии и локализации опухоли и должно выполняться с применением многокомпонентных программ в процессе проведения предоперационной лучевой терапии.

3. При выборе методики облучения следует учитывать тот факт, что при проведении «короткого» курса ЛТ СОД 25 Гр наилучшие отдаленные результаты достигаются при использовании ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина. Однако при раке в/а локализации показано проведение «короткого» курса ЛТ только на фоне 2-компонентной ПРМ (без локальной СВЧ-гипертермии) с последующим выполнением операции в объеме ЧР или БАР. Применение внутрисполостной локальной СВЧ-гипертермии при в/а локализации рака нецелесообразно, поскольку приводит к достоверному ($p=0,05$) увеличению в 3,4 раза отдаленного метастазирования. Выполнение БАР предпочтительнее при опухолях больших размеров (более 5-6 см), особенно в случае локализации вблизи дистальных границ в/а отдела прямой кишки, а также при наличии регионарных метастазов (T2-3N1-2M0) для обеспечения выполнения ТМЭ.

4. Несмотря на то, что при с/а локализации эффективными оказались большинство вариантов ПРМ, особенно при выполнении БАР, предпочтение, как наиболее эффективной, следует отдавать 3-компонентной ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина. При запущенных стадиях опухолевого процесса (T3N0M0 и T2-3N1-2M0) следует предпочесть проведение «короткого» курса неoadьювантной ЛТ СОД 25 Гр на фоне 3-компонентной ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина и последующим выполнением операции в объеме БАР. Выполнение ЧР с парциальной резекцией мезоректума при этом нецелесообразно, поскольку сопряжено с более высоким риском отдаленного метастазирования. При опухолях стадии T2N0M0 3-компонентной ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина и последующим выполнением как БАР, так и ЧР.

5. При н/а локализации и изначальной возможности выполнения БАР в объеме R0-резекции у пациентов со стадией T2-3N0M0 показано проведение предоперационной ЛТ СОД 25 Гр в условиях 3-компонентной ПРМ с 14-дневным приемом Капецитабина. Однако при инвазии опухоли в межсфинктерную борозду, поражении наружного сфинктера, мышц тазового дна следует проводить предоперационную ЛТ СОД 40 Гр в сочетании с 4-

компонентной ПРМ, ожиданием реализации эффекта в течение 6-8 недель и последующим выполнением БАР или БПЭ в зависимости от степени регрессии опухоли. При наличии регионарных метастазов (T2-3N1-2M0) данная методика может являться методом выбора. При этом в случае наличия после проведенного лечения резидуальных регионарных лимфатических узлов методом выбора может быть выполнение БПЭ.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:

- 1. Власов, О.А. Оценка эффективности предоперационной лучевой и терморрадиотерапии в лечении рака прямой кишки / Ю.А. Барсуков, О.А. Власов, С.И. Ткачев, Г.В. Амбарцумова // Вопросы онкологии. – 1992. – Т. 38. – № 7. – С. 1109–1113.**
2. Власов, О.А. Неoadьювантная термолучевая терапия в комбинированном лечении больных раком прямой кишки. / Ю.А. Барсуков, А.В. Николаев, Власов О.А.// Актуальные проблемы колопроктологии. II часть. – Волгоград, 1997. – С. 60-63.
- 3. Власов, О.А. Адьювантная лучевая терапия в комбинированном лечении больных раком прямой кишки / Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, В.Х. Башеев, О.А. Власов, А.В. Николаев, Р.И. Тамразов // Вопросы онкологии. – 1998. – Т. 44. – № 5. – С. 515–517.**
4. Власов, О.А. Эффективность предоперационного облучения с СВЧ-гипертермией при лечении больных раком прямой кишки / Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, А.В. Николаев, О.А. Власов, Р.И. Тамразов // Сб. науч. трудов, посвященный 60-летию онкологической службы Челябинской области. – Челябинск, 1998. – С. 234–235.
5. Власов, О.А. Сочетанная пред- и послеоперационная лучевая терапия в комбинированном лечении рака прямой кишки / Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, О.А. Власов, А.В. Николаев // Тез. докл. пленума Российской

- ассоциации радиологов "Лучевая диагностика и лучевая терапия заболеваний бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта" (8-10 сентября 1998 г.). – М., 1998. – С. 122–123.
6. Власов, О.А. Комбинированное и комплексное лечение рака прямой кишки / Ю.А. Барсуков, А.В. Николаев, О.А. Власов, // Сб. трудов Клинического онкологического центра МЗ Республики Татарстан. – Казань, 1998. – Т. 3. – С. 106-108.
 7. **Власов, О.А. Пред- и послеоперационная лучевая терапия в комбинированном лечении рака прямой кишки / Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, В.Х. Башеев, О.А. Власов, А.В. Николаев Р.И. Тамразов // Российский онкологический журнал. – 1999. – № 6. – С. 13–16.**
 8. **Власов, О.А. Предоперационная термолучевая терапия в комбинированном лечении рака нижнеампулярного отдела прямой кишки / Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, А.В. Николаев, Р.И. Тамразов, О.А. Власов // Вопросы онкологии. – 1999. – Т. 45. – № 6. – С. 665–669.**
 9. Власов, О.А. Неoadьювантная крупнофракционная лучевая терапия в комбинированном лечении рака прямой кишки / Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, О.А. Власов, А.В. Николаев // Вестник ОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина. – 1999. – Т. 10. – № 2. – С.41–48.
 10. Власов, О.А. Влияние основных факторов прогноза на частоту возникновения рецидивов при комбинированном лечении рака прямой кишки / О.А. Власов, Ю.А. Барсуков, Е.Е. Ковалевский, А.А. Махарашвили // Тез. докл. IV Всероссийской конференции с международным участием "Актуальные вопросы колопроктологии". – Иркутск, 1999. – С. 189–190.
 11. Власов, О.А. Использование послеоперационной лучевой терапии в комбинированном лечении рака прямой кишки / В.И. Кныш, Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, О.А. Власов // «Высокие технологии в онкологии». Материалы 5-го Всероссийского съезда онкологов. Казань, 4-7 ноября 2000 г. – Казань, 2000. – С. 229–230.

12. Власов, О.А. Комбинированное лечение рака нижнеампулярного отдела прямой кишки с использованием предоперационной лучевой и термолучевой терапии / Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, А.В. Николаев, В.Ф. Царюк, В.Л. Черкес, Т.А. Кутателадзе, Р.И. Тамразов, О.А. Власов // Тезисы II съезда онкологов стран СНГ. Киев, 23-26 мая 2000 г. – Киев, 2000. – С. 704.
13. Власов, О.А. Варианты прогрессирования опухолевого процесса после радикальных операций при комбинированном и хирургическом лечении больных раком прямой кишки / Ю.А. Барсуков, А.В. Николаев, О.А. Власов, Р.И. Тамразов // Тезисы докладов V Всероссийской конференции “Актуальные проблемы колопроктологии” с международным участием. Ростов-на-Дону, 10-12 октября 2001 г. – Ростов-на-Дону, 2001. – С. 102–103.
14. Власов, О.А. Современная стратегия лечения больных раком прямой кишки / Ю.А. Барсуков, В.И. Кныш, Г.В. Голдобенко, С.И. Ткачев, А.В. Николаев, Р.И. Тамразов, О.А. Власов // Материалы II конгресса онкологов закавказских государств. 17-19 мая 2001, г. Баку. – Баку, 2001. – С. 33.
15. Патент 2234318 РФ, МПК⁷, А⁶¹ Способ лечения рака прямой кишки. / Ю.А. Барсуков, Н.Д. Олтаржевская, С.И. Ткачев, В.И. Кныш, А.В. Николаев, О.А. Власов, А.В. Иванов, А.Т. Градюшко, В.П. Лаптев, Г.Е. Кричевский, Н.В. Левшова, Н.Г. Панферова, Д.А. Оскирко.- № 2002126916/14; заявлено 09.10.2002; опубл. 20.08.2004
16. Власов, О.А. Запущенный рак прямой кишки: выбор оптимального алгоритма лечения / Ю.А. Барсуков, А.В. Николаев, А.А. Хожаев, О.А. Власов, Д.А. Оскирко, А.В. Архипов // Материалы научной конференции «Современные возможности хирургического, комбинированного и комплексного лечения колоректального рака» 24-25 сентября 2003 г., г. Пермь. – Пермь, 2003. – С. 10-12.
17. Власов, О.А. Предоперационная термолучевая терапия в комбинированном лечении рака нижнеампулярного отдела прямой кишки / Ю.А. Барсуков,

- С.И. Ткачев, В.И. Кныш, А.В. Николаев, Р.И. Тамразов, О.А. Власов, А.А. Хожаев, В.В. Бегунов, Д.А. Оскирко // Материалы научной конференции, посвященной 85-летию со дня основания ЦНИРРИ МЗ РФ «Современные технологии в клинической медицине», 8-10 октября 2003 г. – М., 2003. – С. 183–184.
18. Власов О.А. Результаты комбинированного лечения больных раком прямой кишки с применением предоперационной крупнофракционной лучевой терапии при наличии регионарного метастатического поражения / Ю.А. Барсуков, О.А. Власов, А.В. Николаев, А.А. Хожаев, Д.А. Оскирко, В.В. Бегунов // Актуальные вопросы колопроктологии. Тез. докл. I съезда колопроктологов России с международным участием. – Самара 2003 г. – С. 174-175.
19. Власов, О.А. Роль неоадьювантной лучевой и термолучевой терапии в улучшении результатов сфинктерсохраняющих операций при лечении больных раком прямой кишки / Ю.А.Барсуков, Ткачев С.И., Николаев А.В., А.Е. Тулеуов, О.А. Власов, Р.И. Тамразов, В.В. Бегунов, Д.А. Оскирко, А.В. Архипов// Материалы научно-практической конференции «Роль лучевой терапии в развитии органосохраняющих методов лечения злокачественных новообразований», Москва, РНЦРР МЗ РФ, 2003, 22-23 октября. – СПб., 2003. – С. 12.
20. Власов, О.А. Выбор метода лечения больных раком прямой кишки / Ю.А. Барсуков, В.И. Кныш, С.И. Ткачев, А.В. Николаев, М.Ш. Ахметов, Р.И. Тамразов, А.А. Хожаев, Д.А. Оскирко, А.Г. Малихов, О.А. Власов // Вестн. Моск. онкол. общества. – 2003. – № 2. – С. 183-184.
21. Власов, О.А. Идеология и результаты неоадьювантной лучевой и термолучевой терапии при комбинированном лечении рака прямой кишки / Ю.А. Барсуков, В.И. Кныш, С.И. Ткачев, А.В.Николаев, Р.И. Тамразов, О.А. Власов, А.В. Архипов, Д.А. Оскирко, В.В. Бегунов, М.Н. Решетников //

- Материалы VII Российского онкологического конгресса, Москва, 25-27 ноября 2003 г. – М., 2003. – С. 58–62.
22. Власов, О.А. Применение сочетанного пред- и послеоперационного облучения у больных запущенными формами рака прямой кишки с метастазами в регионарных лимфатических узлах / Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, О.А. Власов и др. // Всероссийская конференция хирургов. – Красногорск, 2004. – С. 26-27.
23. Власов, О.А. Профилактика локорегионарных рецидивов рака прямой кишки у больных с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов в условиях предоперационной лучевой и термолучевой терапии Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, О.А. Власов и др.// Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. – Минск, 2004. – С. 306.
24. Патент 2311909 РФ, МПК⁵¹ А⁶¹ Способ лечения рака прямой кишки» (неoadьювантная лучевая терапия + метронидазол + капецитабин, эффект хемосенсибилизации) / Ю.А. Барсуков, Н.Д. Олтаржевская, С.И. Ткачев, А.В. Николаев, О.А. Власов, Г.Е. Кричевский, Д.В. Кузьмичев, А.Г. Малихов, Н.Н. Семенов, Н.В. Левшова, А.Г. Перевошиков, В.В. Глебовская .- № 2005139045/14 заявлено 15.12.2005; опубл. 10.12.2007 , Бюл. № 34
25. Власов, О.А. Предварительные результаты комбинированного лечения больных раком прямой кишки III стадии (по TNM) с применением пред- и послеоперационной лучевой терапии / Ю.А. Барсуков, О.А. Власов, С.И. Ткачев и др.// «Актуальные проблемы онкологии». // Матер. I Конгресса онкологов Узбекистана. – Ташкент, 2005. – С. 324.
26. Власов, О.А. Комбинированное лечение рака прямой кишки с поражением метастазами регионарных лимфатических узлов / Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, О.А. Власов, А.В. Николаев, Р.И. Тамразов, С.Х. Исхаги // Вопросы онкологии. – 2006. – Том 52. – № 5. – С. 521–524.

27. Власов, О.А. Неоадьювантная и адьювантная лучевая терапия у больных раком прямой кишки III стадии (T2-3N1M0) / Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, О.А. Власов, А.В. Николаев, Исхаги С.Х. // Материалы IV Съезда онкологов и радиологов СНГ, 28 сентября-01 октября 2006 г. – Баку, 2006. – С. 315.
28. Власов, О.А. Выбор вариантов комбинированного лечения рака прямой кишки при наличии регионарных метастазов / Ю.А. Барсуков, О.А. Власов, С.И. Ткачев, А.В. Николаев, А.Г. Малихов, С.Х. Исхаги, В.М. Кулушев // Онкология сегодня. Успехи и перспективы. – Казань, 2006. – С. 58-59.
29. Власов, О.А. Современные тенденции в комбинированном лечении рака прямой кишки / Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, Н.Д. Олтаржевская, М.А. Коровина С.П., Ярмоненко, А.А. Вайнсон, А.В. Николаев, О.А. Власов, В.М. Кулушев, А.Г. Малихов, А.Т. Градюшко, В.В. Глебовская, Д.В. Кузьмичев, В.И. Кныш // Современные методы лечения онкологических больных: достижения и неудачи. Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием. – Барнаул, 2006. – С.107.
30. Власов, О.А. Неоадьювантная и адьювантная лучевая терапия в плане комбинированного лечения больных раком прямой кишки с наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах / Ю.А. Барсуков, О.А. Власов, С.И. Ткачев, А.В. Николаев, А.Г. Малихов, Е.Е. Ковалевский, С.Х. Исхаги, А.С. Ягубов, Д.В. Кузьмичев, В.М. Кулушев // Современные методы лечения онкологических больных: достижения и неудачи. Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием. – Барнаул, 2006. – С.107-108.
31. Власов, О.А. Обоснование программы полирадиомодификации в комбинированном лечении рака прямой кишки / Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, Н.Д. Олтаржевская, М.А. Коровина, С.П. Ярмоненко, А.А. Вайнсон, А.В. Николаев, О.А. Власов, А.Г. Малихов, Д.В. Кузьмичев, Р.И. Тамразов, В.М. Кулушев, В.А. Алиев // Материалы научной конференции «Физико-

- технические проблемы гарантии качества лучевой терапии». – Обнинск, 2006. – С. 21-22.
32. Власов, О.А. Современное хирургическое и комбинированное лечение рака прямой кишки / Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, Н.Д. Олтаржевская, М.А. Коровина, С.П. Ярмоненко, А.В. Николаев, О.А. Власов, А.Г. Малихов, Д.В. Кузьмичев, В.В. Глебовская // Дни РОНЦ им. Н.Н.Блохина в Самарской области (материалы 2-й конференции). – Самара, 2006. – С. 8–12.
33. Власов, О.А. Выбор метода комбинированного лечения больных раком прямой кишки с регионарными метастазами / Ю.А. Барсуков, О.А. Власов, С.И. Ткачев, А.В. Николаев, В.М. Кулушев // Актуальные вопросы колопроктологии. Материалы II съезда колопроктологов России с международным участием. – Уфа, 2007. – С.217–219.
34. Власов, О.А. Лечение рака прямой кишки с использованием нескольких радиомодификаторов при предоперационной лучевой терапии / Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, В.И. Кныш, Н.Д. Олтаржевская, М.А. Коровина, С.П. Ярмоненко, А.А. Вайнсон, А.В. Николаев, А.Т. Градюшко, О.А. Власов, А.Г. Перевощиков, А.Г. Малихов, Д.В. Кузьмичев, В.М. Кулушев, Д.А. Оскирко, В.А. Алиев // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2008. – Том 53. – № 2. – С. 25–30.
35. Власов, О.А. Комбинированное лечение рака прямой кишки с использованием полирадиомодификации / Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, В.И. Кныш, Н.Д. Олтаржевская, М.А. Коровина, С.П. Ярмоненко, А.А. Вайнсон, А.Г. Перевощиков, А.В. Николаев, А.Т. Градюшко, Т.А. Кутателадзе, О.А. Власов, А.Г. Малихов, Р.И. Тамразов, Д.В. Кузьмичев, В.А. Алиев, З.З. Мамедли // Вопросы онкологии. – 2008. – Том 54. – № 3. – С. 350–353.
36. Власов, О.А. Комбинированное лечение больных тазовой и промежностной локализацией рака прямой кишки / Ю.А. Барсуков, А.В. Николаев,

- С.И.Ткачев, О.А. Власов, А.Г. Малихов, Д.В. Кузьмичев, В.А. Алиев, З.З. Мамедли // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ. Ташкент, 14-16 мая 2008 г. – Ташкент, 2008. – С.276.
37. Власов, О.А. Послеоперационная лучевая терапия: аргументы за и против / Ю.А. Барсуков, О.А. Власов, С.И. Ткачев, А.В. Николаев, Р.И. Тамразов // 1-я международная конференция по торакоабдоминальной онкологии. – 2008. – С. 8.
38. Власов, О.А. Выбор оптимального объема операции при сфинктеросохраняющем лечении рака прямой кишки среднеампулярной локализации / Ю.А. Барсуков, О.А. Власов // Материалы Международного конгресса «Диагностика и лечение онкологических заболеваний пищеварительной системы», Казань, 24-26 июня 2010 г. // Труды РКОД МЗ РТ. – Том 12. – С. 66–67.
39. Власов, О.А. Результаты комбинированного лечения нижнеампулярного рака прямой кишки после выполнения брюшно-промежностной экстирпации / Ю.А. Барсуков, О.А. Власов // Материалы Международного конгресса «Диагностика и лечение онкологических заболеваний пищеварительной системы», Казань, 24-26 июня 2010 г. // Труды РКОД МЗ РТ. – Том 12. – С. 65–66.
40. Власов, О.А. Оптимизация выбора дистальной границы резекции при выполнении сфинктеросохраняющих операций по поводу рака прямой кишки в условиях хирургического и комбинированного лечения / Ю.А. Барсуков, О.А. Власов // Материалы Международного конгресса «Диагностика и лечение онкологических заболеваний пищеварительной системы», Казань, 24-26 июня 2010 г. // Труды РКОД МЗ РТ. – Том 12. – С. 64–65.
41. Власов, О.А. Наш опыт создания высокотехнологичных медицинских программ в онкопроктологии / Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, А.В. Николаев, О.А. Власов, В.А. Алиев, Д.В. Кузьмичев, З.З. Мамедли, В.М. Кулушев //

- Материалы Международного конгресса «Диагностика и лечение онкологических заболеваний пищеварительной системы», Казань, 24-26 июня 2010 г.// Труды РКОД МЗ РТ. – Том 12. – С. 58–59.
42. Власов, О.А. Комбинированное лечение больных раком прямой кишки с регионарными метастазами (T2–3N1–2M0) / О.А. Власов, Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, М.Ю. Федянин, А.В. Николаев, Р.И. Тамразов, Д.В. Кузьмичев, А.М. Павлова // Онкологическая колопроктология. – 2011. – № 3. – С. 41–45.
43. Власов, О.А. Стратегия лечения колоректального рака / В.В. Пророков, О.А. Власов // Хирургия. – 2013. – № 6. – С. 92–95.
44. Власов, О.А. Комплексное лечение больных раком прямой кишки с использованием неoadьювантной термохимиолучевой терапии / Ю.А. Барсуков, Д.В. Кузьмичев, С.И. Ткачев, В.А. Алиев, Р.И. Тамразов, А.Г. Малихов, З.З. Мамедли, И.Ш. Татаев, О.А. Власов, С.С. Гордеев // Онкологическая колопроктология. – 2014. – № 3. – С. 23–28.
45. Власов, О.А. Современное состояние проблемы лечения и прогноза колоректального рака / В.В. Пророков, О.А. Власов, Н.Н. Тупицын // Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 60. – № 2. – С. 28–33.
46. Власов, О.А. Колоректальный рак и особенности его метастазирования / О.В. Власов, С.И. Ткачев, В.В. Пророков // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63. – № 3. – С. 450–455.
47. Власов, О.А. Хирургическая тактика при раке прямой кишки / О.А. Власов // Хирургия. – 2017. – № 4. – С. 73–76.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

РПК – рак прямой кишки
ЛТ – лучевая терапия
ХЛ – хирургическое лечение
ПОО – послеоперационное облучение
РОД – разовая очаговая доза
СОД – суммарная очаговая доза
ТРТ – терморрадиотерапия
ПРМ – полирадиомодификация
Гр – грей
ГТ – гипертермия
УВЧ – ультравысокочастотная
СВЧ – сверхвысокочастотная
5-ФУ – 5-фторурацил
Кап – Капецитабин
Кап5 – 5-дневный прием Капецитабина
Кап14 – 14-дневный прием Капецитабина
МЗ – Метронидазол
ЭАС – электронакцепторное соединение
ТМЭ – тотальная мезоректумэктомия
КТ – компьютерная томография
УЗИ – ультразвуковое исследование
ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование
МРТ – магнитно-резонансная томография
ДВ-МРТ – диффузно-взвешенная магнитно-резонансная томография
БПЭ – брюшно-промежностная экстирпация
БАР – брюшно-анальная резекция
ЧР – чрезбрюшная резекция
ССО – сфинктеросохраняющие операции
в/а – верхнеампулярный
с/а – среднеампулярный
н/а – нижнеампулярный
п/о – послеоперационный
л/у – лимфатические узлы
ОВ – общая выживаемость
БРВ – безрецидивная выживаемость
РОНЦ – Российский Онкологический Научный Центр им. Н.Н. Блохина
R0 – residual tumor 0 – полное удаление опухолевой ткани
опер. – операция

Власов Олег Александрович

**Оптимизация стратегии лечения больных
резектабельным раком прямой кишки**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Подписано в печать 24.10.2017 г.
Формат 60x94/16. Бумага офсетная.
Тираж 100 экз.

Типография «11-й формат»
115230, г. Москва,
Варшавское ш., д. 36, стр. 7