

На правах рукописи

СУЛЕЙМАНОВ НАИЛЬ МАРАТОВИЧ

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ
С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ**

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Уфа – 2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Ганцев Шамиль Ханафиевич

Официальные оппоненты:

Тимербулатов Махмуд Вилевич,
доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсом колопроктологии;

Берзин Сергей Александрович,
доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральская медицинская академия» Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации профессор кафедры онкологии и медицинской радиологии

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Казанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита состоится « ____ » мая 2012 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д.208.006.04 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по адресу: 450000, г. Уфа-центр, ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по адресу: 450000, г. Уфа-центр, ул. Ленина, 3.

Автореферат разослан « ____ » апреля 2012 г.

Учёный секретарь диссертационного совета
д.м.н. профессор

Рахматуллина И.Р.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Лечение больных с диагнозом рак толстой кишки является одной из актуальных проблем современной онкологии (Ганцев Ш.Х., Важенин А.В., Рахматуллина И.Р., 2005). Более чем у 50 тыс. пациентов в России ежегодно устанавливается диагноз рак толстой кишки (Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2007). Примерно 150 тыс. новых случаев выявляются в Европе и столько же в США (Boyle P., Ferlay J., 2005), из которых рак прямой кишки составляет не менее 30-40%. В России, почти у каждого 3-го заболевшего раком прямой кишки на момент постановки диагноза выявляются отдаленные метастазы, в первую очередь в печени. Продолжительность жизни пациентов с метастатическим раком прямой кишки без специфического лечения не превышает 1 года с момента установления диагноза (Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., 2011). Хирургический метод лечения рака прямой кишки, пройдя более полуторовековую историю, является стандартом в терапии данного заболевания и составляет основной компонент любого мультимодального подхода (Барсуков Ю.А., 2011). Методом потенциально радикального лечения метастатического рака прямой кишки является резекция печени в том или ином объеме (Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Поляков А.Н., 2011). Но, потенциально курбельная резекция может быть выполнена лишь у 10-15% больных по причине распространенности процесса, тяжелого общего состояния пациентов, а так же высокого риска возникновения осложнений (Schlag P.M., Benhidjeb T., 2001). Внедрение новых технологий позволяет сохранить целостность печени, снизить риск осложнений. У современных онкологов на вооружении есть методы локального воздействия на опухоль печени, в виде радиочастотной термоабляции, крио – и – лазерной деструкции, электрохимического лизиса и т.п. (Abdalla E.K., Adam R., 2006). Наиболее простой метод абляции – это радиочастотная термальная обработка, которая относительно проста и редко сопровождается осложнениями (Долгушин Б.И., Патютко Ю.И., Шолохов В.Н., 2007). В лечении рака прямой кишки с метастазами в печень так же актуальна и лекарственная терапия. Различные ее варианты успешно применяются в сочетании с хирурги-

ческими процедурами. Помимо традиционно применяемой системной химиотерапии, все шире используется регионарное введение лекарственных препаратов в печеночные сосуды (Kemeny M.M., Adak S., 2002). Исходя из вышесказанного, в настоящее время ведется активный поиск эффективных способов лечения рака прямой кишки с метастазами в печень, а так же их рациональных сочетаний (Вашакмадзе Л.А., Хомяков В.М., 2004).

Цель. Улучшение результатов лечения больных раком прямой кишки с метастазами в печень.

Исходя из поставленной цели, сформулированы следующие **задачи исследования:**

1. Изучить в динамике изменения количественного и качественного состава операций, выполненных у больных раком прямой кишки с метастазами в печень за период с 2006 по 2009 годы.

2. Изучить непосредственные и отдаленные результаты лечения больных, раком прямой кишки с метастазами в печень, перенесших симптоматические и паллиативные операции.

3. Изучить непосредственные и отдаленные результаты лечения больных раком прямой кишки с метастазами в печень перенесших циторедуктивные операции (R0). Провести сравнительный анализ непосредственных результатов и выживаемости у больных раком прямой кишки с метастазами в печень, перенесших симптоматические, паллиативные и циторедуктивные (R 0) операции.

4. Определить показания к проведению мультимодального лечения больных раком прямой кишки с метастазами в печень.

Научная новизна. Впервые на клиническом материале профильного специализированного отделения изучены показатели выживаемости у больных раком прямой кишки с метастазами в печень, перенесших различные варианты хирургического лечения.

Получены новые данные о применении мультимодального подхода к лечению рака прямой кишки с метастазами в печень включающий в себя, оперативное удаление прямой кишки с опухолью, проведение радиочастотной тер-

моабляции метастазов в печень, интраоперационной локорегионарной и послеоперационной системной химиотерапии.

При данном исследовании доказано увеличение продолжительности жизни пациентов раком прямой кишки с метастазами в печень при проведении циторедуктивных операций, в сочетании с химиотерапией и аблацией метастазов в печень.

На основании полученных данных обоснованы показания и противопоказания к проведению мультимодального подхода к лечению больных раком прямой кишки с метастазами в печень.

Разработанный «Способ локальной химиотерапии метастазов в печень», (патент на изобретение № 2411018), позволил улучшить результаты лечения больных раком прямой кишки с метастазами в печень.

Практическая значимость работы. Разработка и внедрение современных высокотехнологичных методик лечения в практику, с целью совершенствования лечения больных раком прямой кишки с метастазами в печень, позволяет увеличить продолжительность и качество жизни данной категории пациентов.

Разработанные показания и противопоказания к мультимодальному подходу лечения пациентов с раком прямой кишки на фоне метастатического поражения печени позволили облегчить выбор метода лечения и минимизировать количество осложнений при выполнении лечебных мероприятий.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. За проанализированный период времени (по материалам Республики Башкортостан) количество циторедуктивных и паллиативных операций, проводимых больным раком прямой кишки с метастазами в печень, увеличилось, число симптоматических хирургических вмешательств снизилось.

2. Непосредственные результаты симптоматических и паллиативных операций существенно не отличаются. Проведение паллиативных операций на прямой кишке улучшает выживаемость больных в сравнении с пациентами, перенесшими симптоматические операции.

3. Проведение циторедуктивных операций, радиочастотной термоабляции метастазов в печень, локорегионарной интраоперационной и адьювантной химиотерапии не ухудшает непосредственные результаты лечения больных раком прямой кишки с метастазами в печень. Мультимодальный подход к лече-

нию данной категории пациентов улучшает показатели выживаемости, в сравнении с больными перенесшими симптоматические и паллиативные операции.

4. Разработанные показания к проведению мультимодального лечения больных раком прямой кишки с метастазами в печень, позволяют упростить выбор метода лечения пациентов с метастазами в печень и минимизировать количество осложнений при выполнении лечебных мероприятий.

Внедрение в практику. Материалы диссертации используются в практике Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РБ (ГБУЗ РКОД МЗ РБ), а также в программе преподавания на кафедре хирургии и онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

На основании проведенного исследования разработаны «Способ локальной химиотерапии метастазов в печень», патент на изобретение № 2411018 и «Способ местного пролонгированного химиотерапевтического лечения местнораспространенного нерезектабельного железистого рака органов малого таза», патент на изобретение № 2437660, от 3.12.2010.

Апробация работы. Основные положения диссертации были обсуждены на XIII научной сессии ассоциации онкологов РБ, доложены на проблемной комиссии «Онкология», на учёном совете Башкирского Государственного Медицинского Университета (Уфа, 2009).

Диссертация апробирована на заседании кафедры хирургии и онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ с участием врачей-онкологов ГБУЗ РКОД МЗ РБ (Уфа, 2012).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.12. – «Онкология» (медицинские науки). Результаты проведенного исследования со-

ответствуют области исследования данной специальности 14.01.12. – «Онкология», конкретно пунктам 2 и 4 паспорта научной специальности.

Публикации. Основные положения диссертации изложены в 18 научных публикациях, 3 из которых опубликованы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 121 страниц машинописи и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов и указателя литературы. Содержит 16 таблиц, 25 рисунков. Указатель литературы включает 188 источника, из них 145 иностранных и 43 отечественных авторов.

Личное участие автора в получении результатов. Автором осуществлено планирование научного исследования. Лично выполнены оперативные вмешательства на прямой кишке, выполнение радиочастотной абляции метастазов в печень, а так же введение пролонгированной лекарственной формы химиопрепарата в круглую связку печени.

Материалы и методы исследования.

Общая характеристика пациентов раком прямой кишки с метастазами в печень.

Диссертация выполнена на кафедре хирургии и онкологии с курсом онкологии и патологической анатомии ИПО Башкирского государственного медицинского университета. В основу работы положен анализ результатов лечения 163 больных раком прямой кишки с метастазами в печень, получавших лечение с 2006 по 2009 год, включительно, на базе отделения онкопроктологии РКОД РБ. Пациенты были разделены на 3 группы.

В первую группу вошли 50 пациентов, которым в период с 2006 по 2009 годы проводилось симптоматические операции по поводу рака прямой кишки с МТС в печень. Симптоматическими операциями считались колостомия, пробная лапаротомия – если операция ограничивались ревизией органов брюшной полости. Вторую группу составили 68 больных, которым в период с 2006 по 2009 годы проводились паллиативные операции, на прямой кишке, направленные на удаление первичного очага, но без воздействия на метастазы в печень. Третья группа представлена 45 больными перенесшими циторедуктивные операции с радиочастотной термоаблацией МТС в печени.

Всем пациентам выполнялось предоперационное обследование, как с целью оценки состояния первичной опухоли, так выявления метастатического поражения других органов. Проводился весь спектр современных диагностических исследований. Основная гистологическая форма, у подавляющего большинства пациентов во всех группах, представлена высокодифференцированной аденокарциномой. Больные включались в исследование только при наличии метастатических узлов в печени. Наличие карциноматоза, метастазов в легкие или в другие органы не рассматривались.

По критерию T (tumor) больные распределились двумя вариантами: T3 – 104 пациента, T4 – 59 больных, т. е., с прорастанием в смежные органы и ткани (органы второго порядка). Критерий N (nodulis) был представлен различными вариантами, т.е. NX, N0, N1, N2. Всем больным в 100 % случаев, после операции проводилась химиотерапия в режимах MAYO, FOLFOX, XELOX.

Больные во всех трех группах находились на постоянном диспансерном наблюдении в течение трех лет, им проводились контрольные исследования. Группы были сопоставимы по возрасту, стадии онкологического процесса, числу и размерам метастазов.

Технические особенности выполнения хирургических вмешательств у больных раком прямой кишки с метастазами в печень.

При выполнении лапаротомии и ревизии органов брюшной полости определялись с резектабельностью первичной опухоли. Проводилась тотальная ревизия органов брюшной полости, с целью выявления канцероматоза, первично-множественного поражения раком других органов брюшной полости. Тщательным образом ревизовалась печень, для оптимизации оценки числа, размеров и локализации метастатических очагов использовали интраоперационное УЗИ.

Первым этапом проводили радиочастотную термоабляцию метастаза, аппаратом радиочастотного генератора RITA Medical Systems модель 1500X.

В опухоль вводилась специальная радиочастотная игла (зонд) с раскрывающимся массивом элементов-антенн, создавалась сферическая область некроза (абляции). Опухоль разрушалась нагреванием до температуры 105°C., время воздействия составляло от 5 до 14 минут. Критерием радикальности манипуляции считалось превышение зоны абляции размеров метастаза на 1,0–

1,5 см к периферии от края метастаза. Все режимы и параметры работы аппарата соответствовали рекомендациям фирмы-производителя. Использовался лапаротомный доступ.

Процедура выполнена 45 пациентам, обработано 106 метастатических узлов. После завершения обработки метастатического узла радиочастотной термоаблацией, зону образовавшегося некроза ткани обкалывали средством, которое содержит пролонгированную форму 5-фторурацила. Так же применяли методику введения пролонгированной лекарственной формы с 5-фторурацилом в круглую связку печени. Данный путь введения химиопрепарата обеспечивало превращение 5-Фторурацила в активную субстанцию в печени, минуя значительную часть системного кровотока, что обеспечивало длительное локальное противоопухолевое действие. Имеется патент на изобретение, № 2411018, от 10.02.11. «Способ локальной, пролонгированной химиотерапии метастазов в печень».

Третьим этапом выполнялась операция на прямой кишке. Объем выполненных операции на прямой кишке зависел от локализации опухоли и степень ее распространенности на смежные органы и ткани. Выполнялись стандартные хирургические операции, а так же мультиорганные, т. е. с удалением органов второго и третьего порядка.

Методы статистической обработки.

Статистическая обработка результатов проводилась параметрическими и непараметрическими методами с применением современных программных пакетов математико-статистического анализа на персональном компьютере «Pentium IV» с использованием пакета прикладных программ Statsoft Statistica 7.0. Для анализа выживаемости использовали пакет программ BIOSTAT. Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. При сравнении количественных признаков применялся критерий Стьюдента (t), сравнения качественных признаков – двусторонний вариант точного критерия Фишера для четырехпольных таблиц и критерий χ^2 . Для оценки доли (степени) влияния фактора (метода лечения, времени) проводился непараметрический частотный двухфакторный дисперсионный анализ номинальных переменных. В основе анализа – оценка влияния фактора по разнообразию действия его градаций.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика выполненных операций при раке прямой кишки с метастазами в печень.

За период с 2006 по 2009 годы, в условиях отделения колопроктологии РКОД РБ хирургическое лечение получили 163 пациента с раком прямой кишки и метастазами в печень. В таблице 1, представлены данные о количестве и вариантах проведенных операций.

Таблица 1

Количество выполненных операций больным с РПК
с МТС в печень за 2006–2009 годы

Годы	Операции						Всего
	симптоматические		паллиативные		циторедуктивные		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
2006	23	50	13	28	10	22	46
2007	15	33	18	40	12	27	45
2008	8	15	28	54	16	31	52
2009	4	20	9	45	7	35	20
Итого	50	31	68	42	45	27	163

На графике более наглядно демонстрируется динамика вариантов проведенных операций, больным раком прямой кишки (рис. 1).

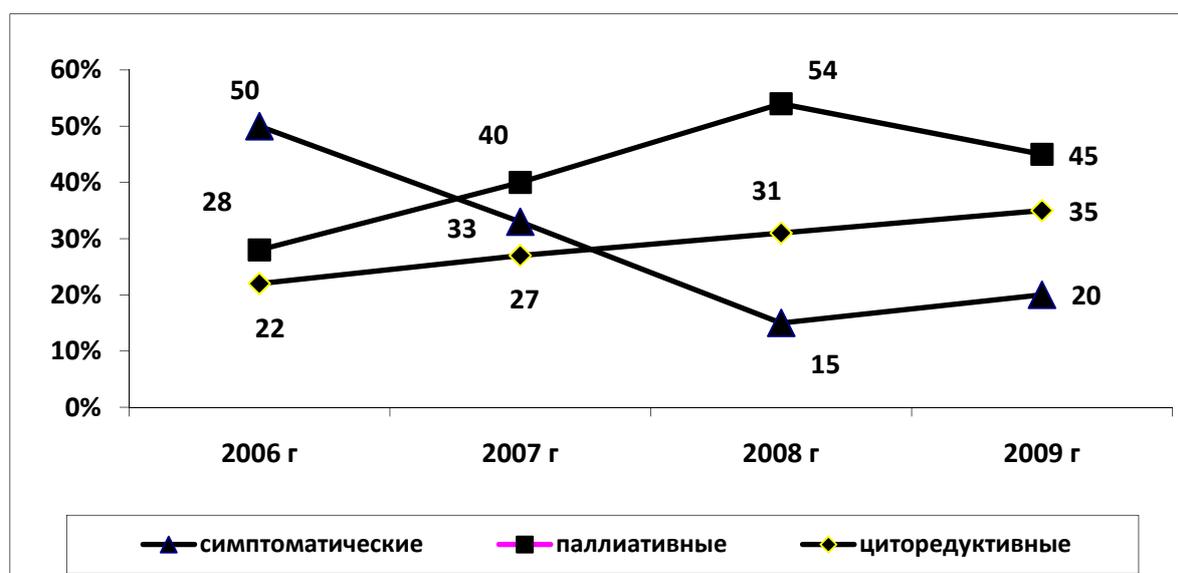


Рис. 1. Динамика объемов выполненных операций больным РПК
с МТС в печень за 2006–2009 годы

Как видно из таблицы и графика, в динамике по годам увеличилось количество выполненных паллиативных операции, с 28 до 45%, а так же циторедуктивных с воздействием на метастатические очаги в печени, с 22 до 35%, число симптоматических операции снизилось с 50 до 20%.

Характеристика метастазов в печени у больных раком прямой кишки.

Количество, размеры и локализация метастатических узлов в печени по группам распределилась следующим образом. В таблицах 2, 3 представлены данные о метастазах в печень.

Таблица 2

Количество больных в зависимости от размеров МТС очагов печени

Группы	Размеры МТС печени		
	до 1 см	от 1 до 3 см	от 3 до 7 см
I группа (n=50)	4 (8 %)	21 (42%)	25 (50%)
II группа (n=68)	7 (10%)	29 (43%)	32 (47%)
III группа (n=45)	6 (13 %)	23 (51%)	16 (36%)

Размеры метастазов в печени, у больных, во всех трех группах не имели статистически значимых различий ($\chi^2=2,444$; $df = 4$; $p>0,655$).

Таблица 3

Количество МТС очагов печени

Группы	Количество МТС печени		
	1	2–3	4 и более
I группа (n=50)	7 (14%)	28 (56%)	15 (30%)
II группа(n=68)	4 (6%)	42 (62%)	22 (32 %)
III группа(n=45)	6 (14 %)	29 (64%)	10 (22 %)

Количество метастазов в печени у пациентов всех трех групп достоверно не различалось ($\chi^2=2,619$; $df = 4$; $p>0,460$).

В I группе пациентов, в 50% случаев, (25 пациентов), при операции выявлялись крупные (более 3 см) метастазы в печень. У 21 больного от 1 до 3 см, что составило 42%, и до 1 см в диаметре, у 4 пациентов (8%). По количеству метастазов больные распределились следующим образом – от 2 до 3 метастатических очагов у 28 человек (56%). Множественное метастатическое поражение у 15 больных (30%). Солитарные метастазы были у 7 пациентов, что составило 14%.

В 73% случаев метастазы локализовались в правой доле. Наиболее часто поражались VI (20%), VII (24%), VIII (26%) сегменты.

Во II группе больных, которым была проведена циторедуктивная операция, в основном выявлялись метастазы от 2 до 3, – 62% случаев. Солитарные выявлены у 4 больных, что составило 6%. Множественные метастазы составили 32%. Размеры от 3 до 7 см составили основное количество метастатических узлов – 47%. Средний размер метастазов от 1 до 3 см – 29 больных (43%). Очаги размером до 1 см в 7 случаях, 10% соответственно. Метастазы локализовались преимущественно в правой доле печени, наиболее часто поражались VII (21%), VIII (25%) сегменты.

В III группе у пациентов при выполнении радиочастотной термоабляции солитарный метастаз выявлен в 6 случаях – 14%, до 3 узлов – у 29 больных – 64%, множественные – в 10 случаях, 22%. Размеры метастазов в основной группе пациентов распределились следующим образом: 23 пациента (51%), имели метастазы от 1 до 3 см в диаметре, у 16 человек обнаружены крупные метастатические очаги более 3 см, что составило 36%. Локализация метастазов была преимущественно (в 91%) случаев, в правой доле, что соответствует литературным данным и связано с анатомо-физиологическими особенностями: гораздо большим размером и лучшим кровоснабжением правой доли. Наиболее часто поражались VI (18%), VII (17%), VIII (18%) сегменты.

Таким образом метастазы в печень выявлялись как единичные, так и множественные. Чаще поражалась правая доля печени VI, VII, VIII сегменты, что доступно для хирургической санации.

Непосредственные результаты лечения больных раком прямой кишки с метастазами в печень.

При выполнении РЧА таких осложнений, как кровотечение, желчеистечение ни в одном случае не отмечено. Течение послеоперационного периода после выполнения РЧА у всех пациентов протекало без особенностей.

Осложнения со стороны вмешательства на прямой кишке, с одновременной радиочастотной аблацией метастазов в печени, существенно не отличались, от I и II групп больных. Всего послеоперационный период осложнился в 8 (12%) случаях при выполнении паллиативных операций, без воздействия на метастазы в печени. 5 (11%), осложнений получены при циторедуктивных

операциях на прямой кишке с радиочастотной термоабляцией метастазов в печени, т. е. в III группе больных. В I группе осложнения зафиксированы в 5 случаях (10%). Данные представлены на рисунке 2.

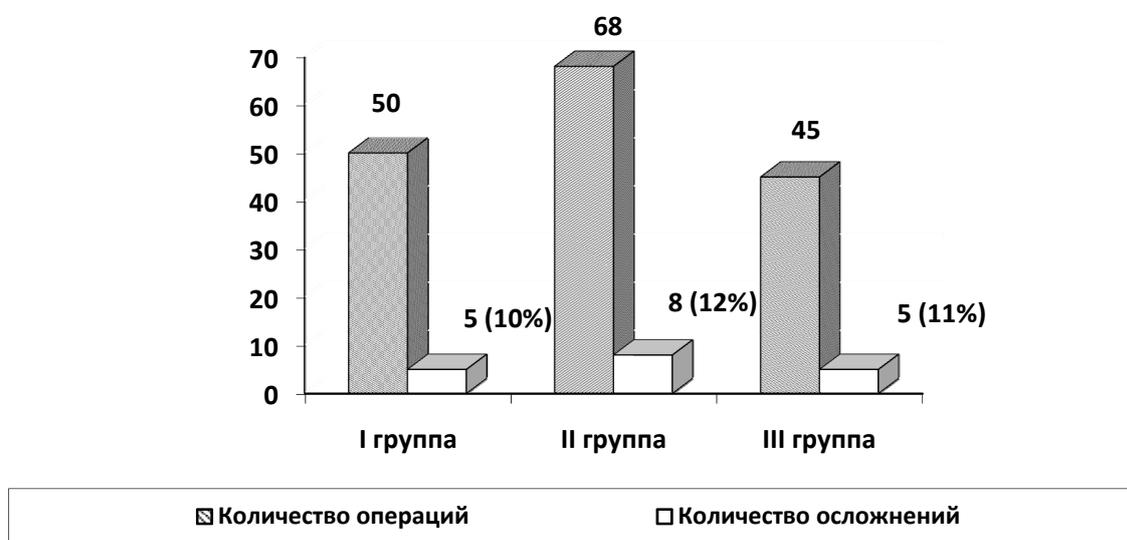


Рис. 2. Количество выполненных операций и послеоперационных осложнений

В структуре послеоперационных осложнений на первом месте стоит несостоятельность колоректального анастомоза, после передних резекций, в обеих группах больных. Некроз низведенной кишки по одному случаю. Послеоперационные кровотечения наблюдались во II группе больных, после брюшно-анальных резекций. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы по одному в обеих группах (табл. 4).

Таблица 4

Структура послеоперационных осложнений

Осложнения	Группы			Всего
	I	II	III	
Несостоятельность анастомоза	–	4	3	7
Некроз низведенной кишки	–	1	1	2
Кровотечение внутрибрюшинное	2	2	0	4
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	1	0	1	2
ТЭЛА	2	1	0	3
ИТОГО	5	8	5	18

Из данной таблицы видно, что существенных различий в количестве и структуре послеоперационных осложнений не наблюдалось. Проведение ра-

диочастотной термоабляции метастазов в печени никак не повлияло на течение послеоперационного периода.

Сравнительный анализ результатов выживаемости больных раком прямой кишки с метастазами в печень.

За время наблюдения в сроки от 6 до 36 месяцев роста обработанных очагов не выявлено, прогрессирование других очагов в печени отмечено у 6 пациентов, 2 из них умерли от прогрессирования опухоли.

Выживаемость пациентов в исследованных группах отражена на рисунках 3, 4, 5).

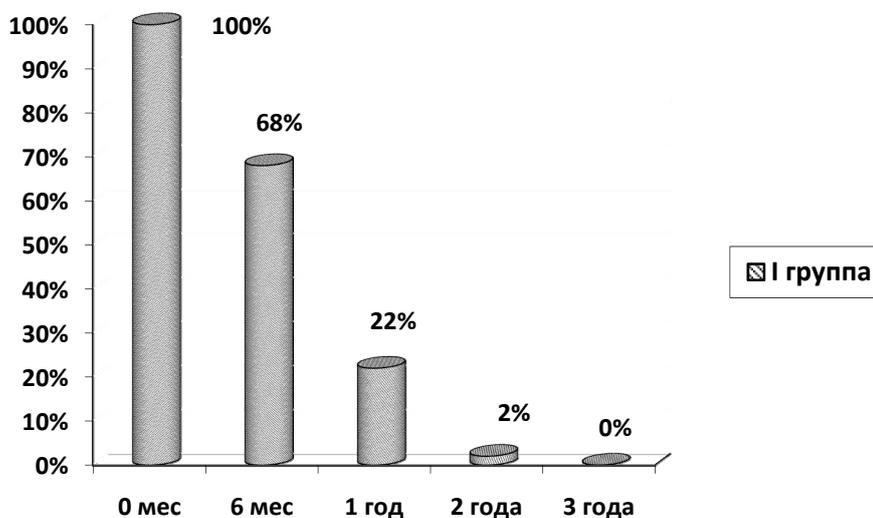


Рис. 3. Выживаемость пациентов в I группе исследуемых

Из рисунка 3 видно, что из 50 пациентов после симптоматических операций до 3 лет не дожило ни одного пациента. Годичная выживаемость составила 22%.

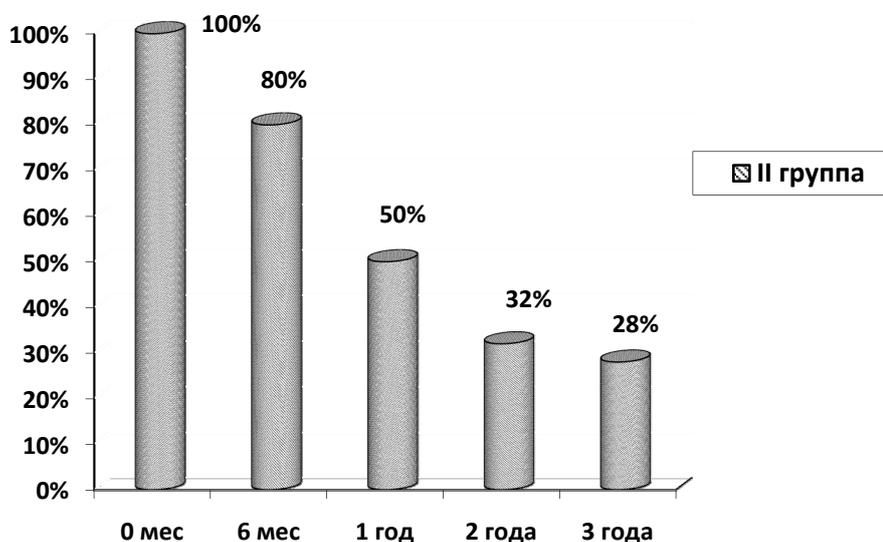


Рис. 4. Выживаемость пациентов во II группе исследуемых

Из рисунка 4 видно, что во II группе исследуемых трехлетняя выживаемость достигла 28%, годовичная 50%. Эти показатели превышают аналогичные в I группе больных.

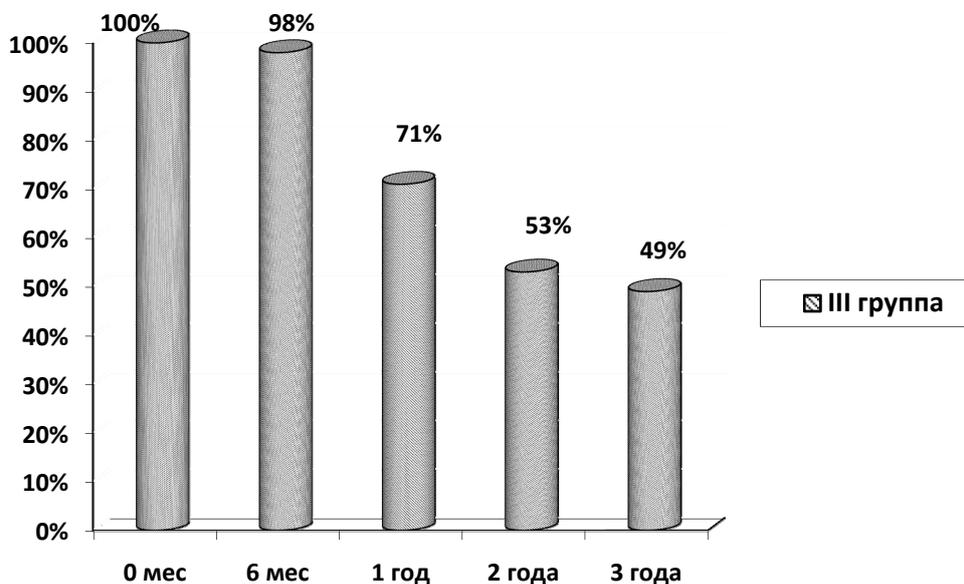


Рис. 5. Выживаемость пациентов в III группе исследуемых

Из рисунка 5 видно, что наибольший показатель 3-х летней выживаемости – 49% достигнут у пациентов с максимальной степенью циторедукции. Также выполнение циторедуктивных операций и РЧА обеспечивает самую высокую годовичную выживаемость среди исследованных групп пациентов – 71%.

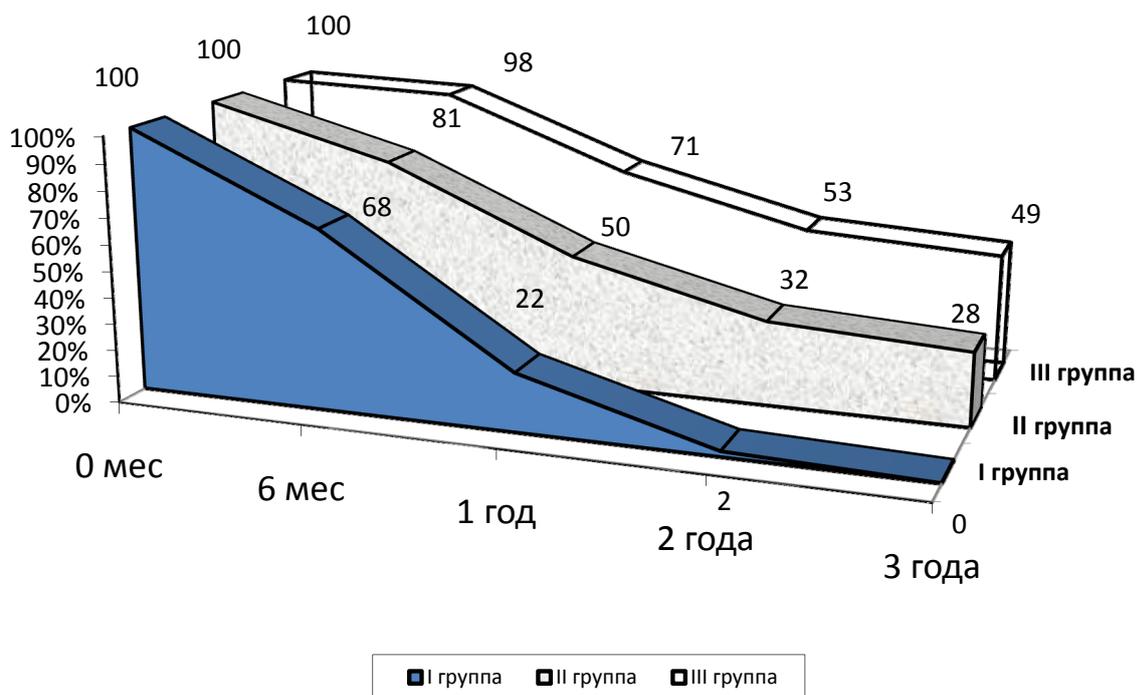


Рис. 6. Сводный график выживаемости пациентов

На рисунке 6, показано, что самая низкая 3 – летняя выживаемость наблюдалась у пациентов после симптоматических операций, наилучшая – 49,0% у пациентов после выполнения циторедуктивных операций, радиочастотной термоабляции метастазов, интра- и послеоперационной химиотерапии.

Сравнительный анализ показал, что 3-х летняя выживаемость в третьей группе оказалась достоверно выше (49%), чем в первой группе больных ($p < 0,001$) (рис. 7), и выше, чем во второй группе больных ($p < 0,034$) (рис. 8).

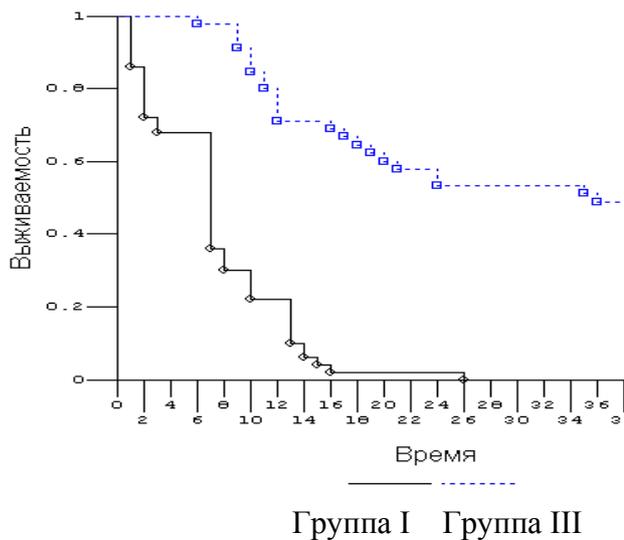


Рис. 7. Выживаемость среди больных I и III группы

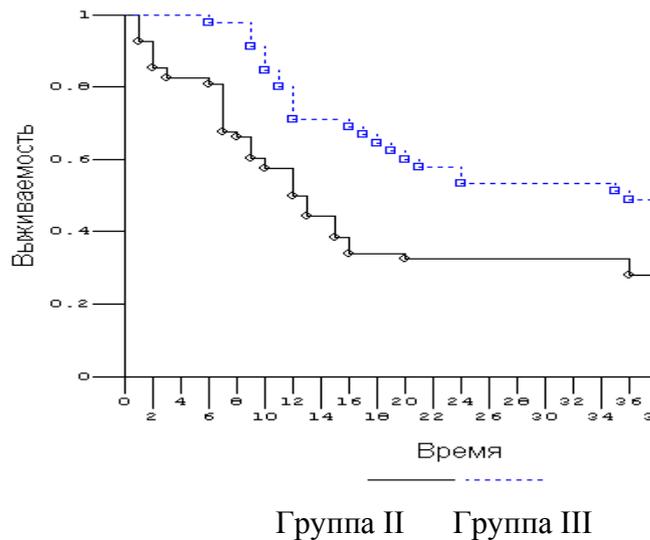


Рис. 8. Выживаемость среди больных II и III группы

Выживаемость пациентов во второй группе оказалась достоверно выше, чем в первой ($p < 0,042$) (рис. 9).

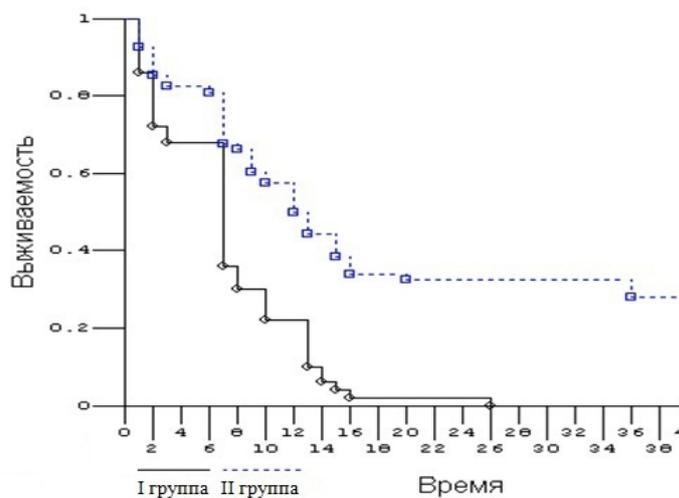


Рис. 9. Выживаемость среди больных I и II группы

Нами проведена оценка силы влияния фактора времени на выживаемость в каждой из групп больных отдельно для чего применили однофакторный дис-

персионный частотный непараметрический анализ, с последующем анализом силы связи между методом лечения и временем наблюдения.

Таблица 5

Исходы лечения среди пациентов в группах сравнения

Группы больных		Сроки наблюдения					Оценка влияния фактора времени
		0	6 мес.	1 год	2 года	3 года	
I группа (n=50)	умерли	0	16	23	10	1	$\eta^2_1=59,0\%$; $F_1=90,6$; $p<0,0001$
	живы	50 (100%)	34 (68%)	11 (22%)	1 (2%)	0 (0%)	
II группа (n=68)	умерли	0	13	21	12	3	$\eta^2_2=32,0\%$; $F_2=39,7$; $p<0,0001$
	живы	68 (100%)	55 (81%)	34 (50%)	22 (32%)	19 (28%)	
III группа (n=45)	умерли	0	1	12	8	2	$\eta^2_3=24\%$; $F_3=17,5$; $p<0,0001$
	живы	45 (100%)	44 (98%)	32 (71%)	24 (53%)	22 (49%)	

Примечание. – η^2 - сила влияния фактора (в %), F – критерий Фишера.

Рассчитанный коэффициент канонической корреляции для первой группы составил $r_1^* = \sqrt{\eta^2_1} = \sqrt{0,59} = 0,77$ ($p<0,001$), – взаимосвязь сильная. Для второй группы: $r_2^* = \sqrt{\eta^2_2} = \sqrt{0,32} = 0,57$ ($p<0,001$), связь средней силы. Для третьей группы: $r_3^* = \sqrt{\eta^2_3} = \sqrt{0,24} = 0,49$ ($p<0,0001$), связь средней силы.

Полученные результаты проведенного однофакторного дисперсионного анализа свидетельствуют о сильном влиянии фактора времени по данным трехлетнего наблюдения на частоту выживаемости в первой группе ($\eta^2_1=59,0\%$; $F_1=90,6$; $p<0,0001$) и во второй группе больных ($\eta^2_2=32,0\%$; $F_2=39,7$; $p<0,0001$), значительно ниже оказалось влияние данного фактора в третьей группе ($\eta^2_3=24\%$; $F_3=17,5$; $p<0,0001$).

Важно отметить, что вышеуказанная зависимость подтверждается влиянием варианта лечения больного на показатели трехлетней выживаемости больных. При анализе результатов исследования видно, что показатель трехлетней выживаемости в III группе пациентов был наибольшим и составил 49%.

Хуже показатель оказался во II группе больных, где трехлетняя выживаемость сократилась до 28%. Различия в показателях оказались статистически значимыми ($p < 0,034$). Наихудшим показателем трехлетней выживаемости оказался в I группе (0%) больных. На основании выше изложенного можно с уверенностью утверждать об эффективности мультимодального подхода к лечению, с высокой выживаемостью и меньшей зависимости от времени.

Таким образом, результаты лечения пациентов с метастазами рака прямой кишки в печень напрямую зависят от степени циторедукции и адъювантного лечения: выполнение паллиативных операций даже без РЧА обеспечивает 28% 3-летней выживаемости, а проведение РЧА повышает этот показатель до 49%.

ВЫВОДЫ

1. За период с 2006 по 2009 годы хирургическое лечение по поводу рака прямой кишки с метастазами в печень получили 163 пациента. В 2006 году у 50% больных, выполнены симптоматические операции. Паллиативные и циторедуктивные операции составили 28 и 22%, соответственно. В последующие годы количество паллиативных и циторедуктивных операций возросло и к 2009 году составило 45 и 35% соответственно, а количество симптоматических операций снизилось до 20%.

2. У больных раком прямой кишки с метастазами в печень, перенесших симптоматические и паллиативные операции, непосредственные результаты лечения существенно не отличаются. Отдаленные показатели циторедуктивных операций значительно превосходят результаты лечения у пациентов, перенесших паллиативные операции. Существенно отличается годовая выживаемость, достигающая 22% при проведении симптоматических операций и 50% при выполнении паллиативных хирургических вмешательств. У больных перенесших паллиативные операции 3-х летняя выживаемость достигла 28%, в то время как проведение симптоматических операций не позволяет достичь данного результата ни у одного пациента.

3. Мультимодальный подход к лечению больных раком прямой кишки с метастазами в печень, не ухудшая непосредственные результаты лечения,

увеличивает годовую и трехлетнюю выживаемости на 49 и 21% в сравнении с симптоматическими и паллиативными операциями соответственно.

4. Мультиmodalный подход показан пациентам с резектабельными опухолями прямой кишки и метастазами в печени, при возможности выполнения их радиочастотной термоабляции.

Практические рекомендации:

1. Стандартом лечения больных с генерализованным раком прямой кишки нужно считать циторедуктивные операции с последующей адьювантной химиотерапией.

2. У всех пациентов с метастазами в печень, при возможности выполнения радиочастотной термоабляции, необходимо выполнять данную процедуру с последующей локорегионарной и системной химиотерапией.

3. С целью улучшения эффективности выполнения радиочастотной термоабляции нами предложен «Способ локальной, пролонгированной химиотерапии метастазов в печень».

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Совершенствование диагностики и хирургической реабилитации больных колоректальным раком / Ш.Х. Ганцев, С.Н. Афанасьев, М.А. Мустафин, Р.Т. Аюпов, Ю.М. Акмалов, Н.М. Сулейманов // Материалы 5-ой Всероссийской конференции «Новые технологии в хирургии» и симпозиума «Реабилитации стомированных больных». – Уфа, 2001. – С. 186-188

2. Брюшно-анальная резекция в хирургическом лечении рака прямой кишки/ Ш.Х. Ганцев, Ю.М. Акмалов, Р.Т. Аюпов, Н.М. Сулейманов, М.А. Мустафин, А.П. Каланова // Актуальные вопросы колопроктологии: материалы I съезда колопроктологов России. – Самара, 2003. – С. 211.

3. Паллиативные операции при раке прямой кишки / Ш.Х. Ганцев, Ю.М. Акмалов, Н.М. Сулейманов, А.П. Каланова, Р.Т. Аюпов // Актуальные вопросы колопроктологии: материалы I съезда колопроктологов России. – Самара, 2003. – С. 212.

4. Комбинированные операции при местно-распространенных формах колоректального рака. I съезд колопроктологов России / Ш.Х. Ганцев, М.А. Мус-

тафин, Ю.М. Акмалов, Р.Т. Аюпов, Н.М. Сулейманов, А.П. Каланова // Актуальные вопросы колопроктологии: материалы I съезда колопроктологов России. – Самара, 2003. – С. 213.

5. Паллиативная хирургия при раке прямой кишки / Ш.Х. Ганцев, Р.Г. Каланов, Ю.М. Акмалов, Н.М. Сулейманов, А.П. Каланова, Р.Т. Аюпов // Материалы VI Всесоюзного съезда онкологов. – Ростов н/Д, 2005. – Т. 1. – С. 248–249.

6. Сторожевые лимфоузлы в определении стадии рака ободочной кишки / Ш.Х. Ганцев, Р.Т. Аюпов, Ю.М. Акмалов, Н.М. Сулейманов, А.П. Каланова // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ, 14–16 мая 2008 г., Ташкент. – Ташкент, 2008. – С. 284.

7. Возможности доплерография в планировании сфинктеросохраняющих операций / Ю.М. Акмалов, Р.Т. Аюпов, Н.М. Сулейманов, А.П. Каланова, А.Ю. Парфенов, Г.А. Усманова // Актуальные вопросы колопроктологии: материалы II съезда колопроктологов России с международным участием. – Уфа, 2007. – С. 200.

8. Акмалов, Ю.М. Определение свободных опухолевых клеток в брюшной полости у больных колоректальным раком / Ю.М. Акмалов, Н.М. Сулейманов // Актуальные вопросы колопроктологии: материалы II съезда колопроктологов России с международным участием. – Уфа, 2007. – С. 199.

9. Клинический опыт применения Авастина у больных распространенным колоректальным раком / Ю.М. Акмалов, Р.Т. Аюпов, Н.М. Сулейманов, А.П. Каланова, А.Ю. Парфенов // Актуальные вопросы колопроктологии: материалы II съезда колопроктологов России с международным участием. – Уфа, 2007. – С. 200.

10. Сфинктеросохраняющие операции при нижеампулярном раке прямой кишки / Ю.М. Акмалов, Р.Т. Аюпов, Н.М. Сулейманов, А.П. Каланова, А.Ю. Парфенов // Актуальные вопросы колопроктологии: материалы II съезда колопроктологов России с международным участием. – Уфа, 2007. – С. 214.

11. Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных с ниже-ампулярным раком прямой кишки / Р.Т. Аюпов, Ю.М. Акмалов, Н.М. Сулейманов, А.П. Каланова // Материалы 2 Международной Российской Школы колопроктологов. – М., 2009. – С. 76.

12. Сулейманов Н.М., Результаты лечения больных раком прямой кишки с метастазами в печень / Н.М. Сулейманов, Р.Т. Аюпов, Р.Д. Атнабаев // Креативная хирургия и онкология. – 2009. – № 2. – С. 52–54.

13. Кишечная инвагинация у взрослых как осложнение опухолевой патологии / Ш.Х. Ганцев, Ю.М. Акмалов, Р.Т. Аюпов, Н.М. Сулейманов, А.П. Каланова // Российский онкологический журнал. – 2009. – № 4. – С. 46–48.

14. История отделения колопроктологии республиканского клинического онкологического диспансера / Ю.М. Акмалов, А.К. Талипов, Р.Т. Аюпов, Н.М. Сулейманов, А.П. Каланова // Креативная хирургия и онкология. – 2010. – № 3. – С. 53–55.

15. Оценка противоопухолевой активности пролонгированной лекарственной формы с 5-фторурацилом на перевивных опухолях / Г.В. Хамитова, Н.М. Сулейманов, Ф.Ш. Зайнуллин, Ш.М. Хуснутдинов, Р.Т. Аюпов // Уральский медицинский журнал. – 2010. – № 3 (68). – С. 84–86.

16. Сулейманов Н.М., Совершенствование организационных и лечебных мероприятий при лечении больных раком прямой кишки с метастазами в печень / Н.М. Сулейманов, Р.Т. Аюпов, Р.Р. Уразин // Тюменский медицинский журнал. – 2010. – № 3–4. – С. 78–79.

17. Результаты радиочастотной термоабляции метастазов в печень и циторедуктивных резекций при метастатическом раке прямой кишки / Н.М. Сулейманов, Ю.М. Акмалов, Р.Т. Аюпов, , Р.Р. Аглиуллин // Материалы XVII Международного съезда хирургов-гепатологов. – Уфа, 2010. – С. 273.

18. Результаты лечения больных раком прямой кишки / Н.М. Сулейманов, Р.Т. Аюпов, Ю.М. Акмалов, А.П. Каланова, Р.Р. Аглиуллин // Материалы 3 Международной Российской Школы колопроктологов. – М., 2010. – С. 64–65.

ПАТЕНТЫ

1. Способ хирургического лечения после обструктивных резекций и экстирпации прямой кишки при колоректальном раке: пат. № 2217078 РФ / Ганцев Ш.Х., Сулейманов Н.М., Афанасьев С.Н., Кулжабаева Ж.Т., Акмалов Ю.М., Аюпов Р.Т., Каланова А.П., Дмитриенко В.М. – Бюллетень № 33; 27.11.2003.

2. Способ оценки кровотока в нижней брыжеечной артерии методом триплескского сканирования у больных колоректальным раком: пат. № 2400144 РФ / Верзакова И.В., Сулейманов Н.М., Усманова Г.А., Аюпов Р.Т.

3. Способ локальной химиотерапии метастазов в печень: пат. № 2411018 РФ / Ганцев Ш.Х., Ишмуратова Р.Ш., Ганцев К.Ш., Сулейманов Н.М., Лиходед В.А., Зайнуллин Ф.Ш., Аюпов Р.Т., Браженко М.А., Атнабаев Р.Д.

4. Способ местного пролонгированного химиотерапевтического лечения местнораспространенного нерезектабельного железистого рака органов малого таза: пат. № 2437660 РФ / Ганцев Ш.Х., Хамитова Г.В., Аюпов Р.Т., Сулейманов Н.М., Ишмуратова Р.Ш., Шишкова Ю.В., Лиходед В.А., Шиков Н.А.

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ
С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ**

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Издательская лицензия № 06788 от 01.11.2001 г.
ООО «Издательство «Здравоохранение Башкортостана»
450000, РБ, г. Уфа, а/я 1293, тел.: (347) 250-81-20; тел./факс: (347) 250-13-82.
Подписано в печать 13.04.2012 г.
Формат 60x84/16. Гарнитура. Times New Roman.
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе.
Усл. печ. л. 1,4. Уч.-изд. л. 1,0.
Тираж 100. Заказ № 702.

