

*На правах рукописи*

**ЖИНОВ**

**Анатолий Васильевич**

**ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ КОМБИНИРОВАННОГО  
ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ**

**14.00.14 - онкология**

**А в т о р е ф е р а т**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Уфа-2007**

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ульяновский государственный университет»  
Федерального агентства по науке и образованию

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор

ГАТАУЛЛИН Ильгиз Габдулович

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук, профессор

**Латыпов Рннат Закирович**

кандидат медицинских наук

**Аюпов Рустем Талгатович**

**Ведущая организация:** Федеральное государственное учреждение «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Росмедтехнологий»

Защита состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2007г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета К 208.006.01 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет РОСЗДРАВА» по адресу: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственной образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет РОСЗДРАВА»

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2007 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

И.Р. Рахматуллина

Актуальность исследования Последние десятилетия во многих странах мира, в том числе и в России, наблюдается рост заболеваемости рака прямой кишки. Ежегодное возникновение 50 новых случаев колоректального рака на 100000 населения определяют 5% популяционный риск развития заболевания в течение жизни (М.И. Давыдов, Е.М. Аксель, 2004; Ш.Х. Ганцев, 2006; Boyle P., Leon M.E., 2002; Faivre J., Bouvier A.M., Bonithon, 2002). Вероятность возникновения существенно возрастает после 55 лет и становится особенно заметной после 70 -75 лет (Boyle P., Leon M.E., 2002; Ш.Х. Ганцев, 2006).

Хирургический метод остается ведущим в лечении колоректального рака. За последние 20 лет в специализированных онкопроктологических клиниках удалось значительно улучшить непосредственные результаты лечения (Л.А. Вашакмадзе и соавт., 1999). Отдаленные результаты хирургического метода лечения практически не изменились. Основной причиной неудовлетворительных результатов при использовании хирургического лечения рака прямой кишки является возникновение местных рецидивов, частота которых по данным разных авторов составляет от 5-50% (Б.А. Бердов, 1986; А.М. Гарин, 1998; В.И. Чиссов, 1988; Ю.А. Барсуков, А.В. Николаев, Р.И. Тамразов, 2002). Это предопределяет необходимость переосмысления стандартных подходов к выбору показаний к хирургическому методу и целесообразность применения комбинированного и комплексного методов лечения (Л.А. Вашакмадзе и соавт., 1999; Ю.А. Барсуков, В.И. Кныш, 2006).

Дальнейший прогресс в этом направлении следует связывать с мерами, обеспечивающими максимальное подавление агрессивности опухоли до начала оперативного вмешательства, что должно предотвратить лимфогематогенную диссеминацию. Это положение, по сути дела, является научной основой концепции комбинированного метода лечения с неoadьювантным компонентом (Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, Н.Д. Олтаржевская, 2006).

В последнее время возрастает интерес к применению в онкологической практике магнитных полей с лечебной и профилактической целью. Возможность получения хороших результатов лечения, возможно

предположить, учитывая наличие противоопухолевого, противоболевого, радиомодифицирующего эффектов магнитного поля (Гаркави Л.Х. и соавт., 1990; Демецкий А.М. 1990; Смирова В.А., 1994).

Современные концепции в лечении больных с колоректальным раком должны основываться на использовании молекулярно-генетических данных о развитии злокачественных опухолей у человека. В настоящее время проводятся исследования в области прикладной молекулярной онкобиологии направленные на определение структурных и функциональных изменений онкогенов, генов-супрессоров и модуляторов, которые могут служить специфическими тканевыми маркерами опухолевого роста (СВ. Петров, А.П. Киясов, 1998; Н.И. Переводчикова, 2001; СВ. Петров, Н.Т. Райхлин, 2004). Данные маркеры могут быть использованы в качестве диагностических методов для прогнозирования течения заболевания, и выявления изменений в ответ на лечение (Ponz de Leon M., 2002). Современные разработки с привлечением иммуноморфологического анализа тканевых биомаркеров позволяют спрогнозировать эффективность проводимого лечения и своевременно его корректировать, изменяя лечебную тактику.

**Цель работы.** Улучшение непосредственных и отдаленных результатов комбинированного лечения больных раком прямой кишки.

**Задачи исследования.**

1. Оценить иммуногистохимические особенности рака прямой кишки.
2. Изучить иммуноморфологический фенотип рака прямой кишки в зависимости от вида неoadьювантной терапии (предоперационная лучевая терапия и предоперационная лучевая терапия в сочетании с вихревыми магнитными полями)
3. Изучить непосредственные результаты лечения больных раком прямой кишки в зависимости от вида лечения - хирургического и комбинированного в двух вариантах (предоперационного курса лучевой терапии и сочетание предоперационной лучевой терапии с

вихревыми магнитными полями как радиомодифицирующего фактора).

4. Изучить отдаленные результаты лечения больных раком прямой кишки в зависимости от вида проведенного лечения - хирургического и комбинированного в двух вариантах (предоперационного курса лучевой терапии и сочетание предоперационной лучевой терапии с вихревыми магнитными полями как радиомодифицирующего фактора).

**Научная новизна.** При исследовании значительного числа тканевых маркеров изучен иммуноморфологический фенотип рака прямой кишки.

Проведено лечение больных раком прямой кишки с использованием вихревых магнитных полей в качестве радиомодифицирующего фактора в сочетании с предоперационным курсом лучевой терапии.

Впервые изучен иммуноморфологический фенотип рака прямой кишки в зависимости от вида неoadьювантной терапии (предоперационной лучевой терапии и в сочетании с вихревыми магнитными полями)

В результате исследования получен анализ отдаленных результатов лечения больных раком прямой кишки в зависимости от вида неoadьювантной терапии (предоперационной лучевой терапии и в сочетании с вихревыми магнитными полями)

**Практическая значимость.** В клиническую практику для комбинированного лечения больных раком прямой кишки внедрен новый метод радиомодификации, заключающийся в воздействии на опухоль вихревыми магнитными полями.

Применение предоперационной лучевой терапии с радиомодификацией вихревыми магнитными полями изменяет иммуноморфологический фенотип рака прямой кишки, проявляющийся в снижении пролиферативной активности опухоли, усиление дифференцировки и повышение внутритканевого иммунитета.

При использовании комбинированного лечения с предоперационной лучевой терапией и радиомодификацией вихревыми магнитными полями на большом клиническом материале получено достоверное улучшение результатов лечения больных за счет уменьшения местных рецидивов.

**Внедрение результатов исследования.** Основные результаты исследования внедрены в практическую деятельность абдоминального и радиологического отделений Ульяновского областного клинического онкологического диспансера, а также используются в учебном процессе на кафедре лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии Ульяновского государственного университета.

#### **Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Иммуноморфологический фенотип колоректального рака характеризуется высоким уровнем экспрессии тканевого РЭА, маркера клеточной пролиферации Ki-67, средним уровнем p21, умеренной и слабой Т-клеточной инфильтрацией опухоли и низким уровнем е-кадгерина.
2. Применение предоперационной лучевой терапии с радиомодификацией вихревыми магнитными полями изменяет иммуноморфологический фенотип рака прямой кишки, проявляющийся в снижение пролиферативной активности опухоли, усиление дифференцировки и повышение внутритканевого иммунитета.
3. Применение предоперационной лучевой терапии с радиомодификацией вихревыми магнитными полями не увеличивает частоту послеоперационных осложнений.
4. Использование предоперационной лучевой терапии с радиомодификацией вихревыми магнитными полями улучшает отдаленные результаты лечения больных раком прямой кишки.

**Апробация работы.** Основные положения диссертации докладывались на 41-й научно-практической межрегиональной конференции врачей «Модернизация здравоохранения и совершенствование охраны здоровья

населения», Ульяновск, 2006 г., на всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Онкология сегодня. Успехи и перспективы», Казань, 2006 г., на заседании кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии медицинского факультета Ульяновского государственного университета (январь, 2007).

**Структура и объем.** Диссертация изложена на 139 страницах машинописи, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, содержит 26 таблиц и 36 рисунков. Библиографический указатель включает 183 работы, в том числе 77 иностранных авторов.

### **Содержание работы**

#### **Материал и метода исследования.**

В основу работы положены данные лечения 123 больных раком прямой кишки в абдоминальном отделении ГУЗ Ульяновского областного клинического онкологического диспансера за период с 2002 по 2003 года. У всех пациентов имелись первично-операбельные формы ампулярного отдела рака прямой кишки I-III стадии заболевания (по отечественной классификации) или T1-4N0M0 и T2-3N1-2M0 (по международной системе TNM). Больные были разделены на две группы: 1 группа - 64 больных, которым была выполнена радикальная операция. Больные второй группы (59 пациента) получали неoadъювантное лечение по двум схемам: 30 пациентов получили предоперационную лучевую терапию средними фракциями, у 29 больных предоперационная лучевая терапия сочеталась с проведением магнитотерапии, как радиомодифицирующего фактора.

Мужчин в 1 группе было 35 (54.7%), во 2-ой - 33 (55.9). Женщин - 29(45.3%) и 26 (44.1%), соответственно. Во второй группе, мужчин получивших предоперационную лучевую терапию было 18 (60%), в группе больных получивших предоперационную лучевую терапию с радиомодификацией 15 (51.7%). Женщин - 12(40.0%) и 14 (48.3%), соответственно. Наибольшее число больных в обеих группах находились в возрастной группе от 61 до 70 лет

(соответственно - 40.6% и 39.0%). У больных с хирургическим лечением чаще опухоль локализовалась в среднеампулярном отделе прямой кишки (54.7%), а у больных с неoadьювантным лечением чаще опухоль локализовалась в нижнеампулярном отделе (66.1%). Стадирование было произведено после получения результатов морфологического исследования удаленного препарата. При гистологическом исследовании удаленных опухолей в подавляющем большинстве случаев (99.2%) выявлена аденокарцинома той или иной степени дифференцировки.

Основное количество больных было с опухолью Т3, соответственно, 40.6%, 43.3% и 37.9%, в группах больных с хирургическим лечением, предоперационной лучевой терапией и в группе больных с включением магнитотерапии. После проведенного лечения у 25.0% больных первой группы и у 30.5% больных второй группы были выявлены метастазы в регионарных лимфатических узлах.

При раке прямой кишки выполняли два типа радикальных операций: сфинктерсохраняющие (внутрибрюшная резекция и брюшно-анальная резекция с низведением сигмовидной кишки) и операции, связанные с удалением замыкательного аппарата и наложением противоестественного заднего прохода (брюшно-промежностная экстирпация кишки). Кроме этого выполнялись обструктивные резекции прямой кишки.

Лечение проводили у больных однородных групп по возрасту, полу, распространенности опухолевого процесса.

Всем больным с колоректальным раком госпитализированных в абдоминальное отделение ГУЗ УОКОД была выполнена диагностическая программа, которая включала в себя следующие процедуры: анализ жалоб больного и анамнестических данных, клиническое обследование больного, клиническое и биохимическое исследование крови и мочи, ЭКГ, пальцевое исследование прямой кишки, RRS, фиброколоноскопию с биопсией опухолевой ткани, ирригоскопию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости

и малого таза, рентгенография органов грудной клетки, консультации гинеколога и терапевта.

Дистанционная лучевая терапия проводилась на гамма терапевтических установках «Агат РМ», «Луч-1» методом секторного качания, угол 240°, со стороны крестца, глубиной 7-10 см, РИО 75 см, размеры полей на оси вращения от 6-8 см по ширине до 12-15 см по высоте. Облучение производилось средними фракциями 4-5 Гр ежедневно до СД 20-25 Гр. В объем облучения включалась вся прямая кишка и клетчатка малого таза. Верхняя и нижняя граница полей облучения отстояли от границ опухоли не менее 5 см. Верхняя граница располагалась, как правило, на уровне мыса. Границы полей облучения соответствовали границам зон регионарного метастазирования. Таким образом, в объем облучения входила зона клинического и субклинического опухолевого распространения с целью получения максимального локального эффекта. При данном виде проведения облучения 80% изодоза совпадала с внутренними стенками малого таза.

Мы провели 29 пациентам предоперационную лучевую терапию методом укрупненного фракционирования с курсом вихревого магнитного поля в качестве радиомодификатора.

Лечение вихревым магнитным полем проводили на магнитотерапевтическом низкочастотном автоматизированном аппарате «АЛМА». Курс магнитотерапии проводился одновременно с курсом лучевой терапии по предоперационной программе. Лечение осуществлялось в режиме радиомодификации - частота вращения поля - ЮОГр, индукция поля 2,3 мТл, форма импульса - синусоидальная, длительность цикла изменения индукции - 120 секунд, длительность сеанса 20 минут. Количество сеансов от 4 до 6.

Воздействие вихревым магнитным полем проводили ежедневно, 1 раз в сутки, за 15-45 минут до облучения. Операционный материал отправляли на морфологическое исследование, включавшее стандартное гистологическое исследование и иммуногистохимический тест на тканевые биомаркеры.

В соответствии с целью и задачами исследования было проведено иммуногистохимическое изучение 36 случаев рака прямой кишки, полученного до начала лечения и после оперативного вмешательства, с использованием различных вариантов неоадьювантного лечения.

Иммуногистохимические исследования проведены с помощью набора моноклональных (МКАТ) антител к белку Ki-67, белку bcl-2, к раково-эмбриональному антигену (РЭА), к Е-кадгерину, к CD68 (маркеру гистиоцитов/макрофагов), к белку p21, к антигену CD45RO, к CD95/Fas.

Иммуногистохимические реакции на парафиновых срезах проводили с помощью систем стрептавидин-биотин (LSAB 2, DakoCytomation) и авидинбиотин (Novostain, Novocastra).

Оценивались иммуногистохимические изменения в зависимости от проведенного лечения, отдаленные результаты лечения.

Иммуноморфологические препараты консультированы профессором, д.м.н. С.В. Петровым (Казанский государственный медицинский университет, кафедра патологии анатомии, заведующий иммуногистохимической лабораторией КОД МЗ РТ).

Оценка различий между сопоставляемыми группами по избранным критериям осуществлялась статистическими методами - критерий t Стьюдента и  $\chi^2$ . Статистическая обработка результатов, проводилась на персональном компьютере «Pentium IV» с использованием пакета прикладных программ Statsoft Statistica 6.0.

### **Результаты исследования и обсуждения**

При анализе результатов лечения одной из поставленных задач исследования являлось изучение иммуногистохимических характеристик опухолевой ткани рака прямой кишки. Нами использован широкий набор моноклональных антител, которые позволили провести подробный анализ основных процессов характерных для клеток колоректального рака и их изменения на проведенное лечение. Было проведено иммуногистохимическое

изучение 36 случаев рака прямой кишки. Больные получили лечение по двум схемам: предоперационная лучевая терапия средними фракциями и предоперационная лучевая терапия в сочетании с магнитотерапией, как радиомодифицирующего фактора.

Положительная экспрессия раково-эмбрионального антигена (РЭА) выявлена у всех больных в 100% случаев, маркера клеточной пролиферации Ki-67 в 100%. Т-лимфоциты инфильтрируют строму аденокарциномы, при реакции на CD45RO в группе больных с лучевой терапией, проявляя экспрессию слабой и умеренной активности, соответственно, в 55.6% и 44.4%. В группе больных с магнитотерапией слабая и умеренная экспрессия проявляется, соответственно, в 66.7% и 33.3%. Уровень экспрессии в двух группах статистически не различался ( $p > 0.05$ ). Слабая и умеренная экспрессия маркера гистиоцитов CD68 выявлена, соответственно, в 55.6% и 44.4%. В группе больных с магнитотерапией, соответственно, в 66.7% и 33.3%. При анализе не выявлено статистических различий между группами ( $p > 0.05$ ). Положительная экспрессия гена p21 в группе больных с предоперационной лучевой терапией, без магнитотерапии выявлена в 44.4%. Отрицательная реакция в 55.6%. В группе больных с магнитотерапией положительная экспрессия p21 зарегистрирована в 55.6%. Соответственно, отрицательная реакция в 44.6%. Отрицательная реакция на е-кадгерин распределилась равномерно в обеих группах больных, составив 66.7%. Отрицательная реакция на моноклональные антитела наблюдалась к гену Bcl-2 и реакцию на АПО-1 (CD95) во всех случаях.

При использовании лучевой терапии экспрессия раково-эмбрионального антигена (РЭА) остается на том же уровне, что и до лечения. Установлено выраженное изменение уровня экспрессии маркера клеточной пролиферации Ki-67 после терапии. Отмечается лишь слабая экспрессия от 5 до 20%, в каждом из анализируемых случаев. Инфильтрация Т-лимфоцитами остается практически без изменений после проведенного лечения. Слабая и умеренная экспрессия маркера гистиоцитов CD68 не изменяется в процессе лечения.

Отрицательная реакция после лечения сменила слабый уровень экспрессии, определяемый до начала лечения, гена p21 во всех случаях. Без изменений отмечается уровень экспрессии к гену bcl-2, CD95 и e-кадгерину. Таким образом, после предоперационной лучевой терапии изменяется два тканевых маркера. Отмечается подавления пролиферативной активности и уменьшение экспрессии p21, до негативной реакции во всех случаях.

При проведении предоперационной лучевой терапии с магнитотерапией, как радиомодифицирующего фактора экспрессия раково-эмбрионального антигена (РЭА), CD68, bcl-2 и CD95 остается без изменений. Выявлено выраженное изменение уровня экспрессии маркера клеточной пролиферации Ki-67 после проведенного лечения. Отмечается лишь слабая экспрессия, от 0.1 до 5% клеток, в каждом из анализируемых случаев. Инфильтрация Т-лимфоцитами становится более выраженной. Преобладает высокий уровень экспрессии, достигая 55.6% исследуемых случаев, по сравнению с состоянием до лечения, где преобладала слабая инфильтрация Т-лимфоцитами и высокого уровня инфильтрации не отмечалось. После проведенной лучевой терапии с магнитотерапией, как радиомодифицирующего фактора в 100% случаев зафиксирована отрицательная реакция на ген p21. Наблюдается изменение уровня экспрессии e-кадгерина. После проведенного лечения возникает положительная реакция до 88.9%, в отличие от предоперационного показателя - отрицательной реакции в 66.7% случаев. Таким образом, после лучевой терапии с магнитотерапией наравне с изменениями уровня экспрессии Ki-67 и p21, отмечается усиление инфильтрации опухоли Т-лимфоцитами и повышение уровня e-кадгерина, маркера межклеточных контактов.

При сопоставлении полученных результатов, между группой больных с предоперационной лучевой терапией и группой больных с предоперационной лучевой терапией с радиомодифицирующим действием вихревых магнитных полей при анализе маркера клеточной пролиферации Ki-67, отмечено резкое снижение уровня экспрессии в обеих группах больных. Проведен количественный анализ данных изменений. Так в группах до лечения уровень

Кл-67 составлял  $58.9 \pm 11.9\%$  и  $63.3 \pm 11.1\%$ , соответственно, в группе больных без использования магнитотерапии и сочетания лучевой терапии с магнитотерапией. После проведенного лечения в группе больных с предоперационным курсом лучевой терапии экспрессия Ki-67 снижается до  $8.9 \pm 3.2\%$ , а в группе больных с применением магнитотерапии наблюдается еще большее уменьшение до  $1.7 \pm 1.2\%$  ( $p < 0.05$ ).

Таким образом, при анализе широкого спектра биомаркеров рака прямой кишки отмечен высокий уровень экспрессии раково-эмбрионального антигена (РЭА), маркера клеточной пролиферации Ki-67. Слабо и умеренно положительная экспрессия CD68 и инфильтрация Т-лимфоцитами во всех случаях. Слабоположительная экспрессия p21 в половине случаев. Слабо положительная экспрессия e-кадгерина в 33.3%. Отрицательная реакция на bcl-2 и CD95 во всех наблюдениях.

При проведении предоперационной лучевой терапии отмечается подавления пролиферативной активности и уменьшение экспрессии p21, до негативной реакции во всех случаях. Статистически значимых изменений других тканевых маркеров в ответ на лечение не выявлено. При предоперационной лучевой терапии с радиомодифицирующим действием вихревых магнитных полей отмечается так же уменьшение экспрессии p21, как и в группе больных без радиомодифициции, подавление экспрессии Ki-67, но в большей степени, проявляя выраженный эффект подавления пролиферативной активности. Кроме изменений экспрессии данных тканевых маркеров, отмечается повышение Т-клеточной инфильтрации, увеличение экспрессии e-кадгерина, маркера межклеточных контактов. Это говорит о повышении степени межклеточных взаимодействий в опухоли и может свидетельствовать об усилении дифференцировки клеток опухоли. Не выявлено изменений уровня экспрессии раково-эмбрионального антигена, bcl-2, CD68 и CD95.

Исходя из поставленных задач, нами проанализированы послеоперационные осложнения. В группе больных с хирургическим лечением осложнения возникли у 15 (23.4%) человек. В группе больных прошедших

комбинированное лечение, с предоперационной лучевой терапией осложнения возникли у 8 (26.7%) пациентов. В группе больных с использованием с радиомодифицирующего действия вихревых магнитных полей осложнения возникали у 5 (17.2%). При анализе не выявлено статистических различий между сравниваемыми группами ( $p>0.05$ ). Данные послеоперационных осложнений приведены в таблице 1.

Таблица 1

## Послеоперационные осложнения

Лечение	Число больных	Осложнения		Умерли		
		Абс.	%	Абс.	%	
Хирургическое	64	15	23.4	2	3.1	
Комбинированное	ЛТ+Операция	30	8	26.7	1	3.3
	ЛТ+МТ+Операция	29	5	17.2	0	0
Всего	123	26	21.1	3	2.4	

Послеоперационная летальность в группе больных получивших хирургическое лечение и комбинированное лечение составила, соответственно, 3.1% и 3.3%. ( $p>0,1$ ). Летальных исходов у пациентов с использованием магнитотерапии, как радиомодифицирующего фактора не наблюдали.

Анализ частоты осложнений показывает, что наиболее частыми были нагноение послеоперационной раны и некроз низведенной кишки.

Таким образом, анализ непосредственных результатов показал, что предоперационная лучевая терапия не сопровождается увеличением осложнений и летальности. Применение магнитных полей как радиомодифицирующего фактора не приводит к увеличению осложнений.

С целью изучения отдаленных результатов лечения проанализированы больные двух групп: 1 группа - 64 больных, которым была выполнена радикальная операция. Больные второй группы (59 пациента) получили

неоадьювантную терапию по двум схемам: 30 пациентов получили предоперационную лучевую терапию средними фракциями, у 29 больных предоперационная лучевая терапия сочеталась с проведением магнитотерапии, как радиомодифицирующего фактора.

Анализируя результаты лечения больных, мы придавали особое значение выживаемости больных после различных методов лечения, так как на основе последнего можно выработать показания к оптимальному методу терапии у больных различной распространенностью опухолевого процесса.

Общая трехлетняя общая выживаемость при различных методах лечения была выше в группе больных с использованием предоперационной лучевой терапии в двух режимах. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

## Общая выживаемость при различных методах лечения

Метод лечения	Общая выживаемость, %					
	6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца	30 месяцев	36 месяцев
Хирургический	98.4±1.1	90.3±2.7	88.7±2.8	83.8±3.3	79.1±3.7	72.6±4.0
ЛТ+операция	100	100	93.1±3.3	86.2±4.5	82.8±4.9	75.9±5.2
ЛТ+МТ+операция	100	100	93.Ш.3	93.1±3.3	89.6±3.9	82.8±4.8*

\*- различия достоверны по отношению к хирургическому методу лечения

Для сравнения методов лечения использовали показатель безрецидивной выживаемости.

При анализе трехлетней безрецидивной выживаемости отмечаются статистически значимые различия по отношению к хирургическому лечению (62.9±4.3%), как в группе больных получивших предоперационную лучевую терапию (72.4±4.2%), так и в группе с магнитотерапией (79.3±5.3%) ( $p<0.05$ ). Данные представлены в таблице 3

Таблица 3

## Безрецидивная выживаемость при различных методах лечения

Метод лечения	Безрецидивная выживаемость, %					
	6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца	30 месяцев	36 месяцев
Хирургический	91.9±2.4	83.9±3.3	74.2±3.9	74.2±3.9	67.7±4.2	62.9±4.3
ЛТ+операция	96.6±2.2	89.7±3.9	79.3±3.8	75.7±4.1	72.4±4.2	72.4±4.2*
ЛТ+МТ+операция	96.5±2.4	93.1±3.3	82.7±4.9	82.7±4.9	79.3±5.3	79.3±5.3*

\*- различия достоверны по отношению к хирургическому методу лечения

В группе больных с хирургическим лечением частота местных рецидивов составила 19.4±3,6%. У больных с предоперационной лучевой терапией 6.9±3.3%, У пациентов с предоперационной лучевой терапией и магнитотерапией рецидивы возникли в 3.4±2.4%. ( $p<0.05$ ).

При опухолях в стадии T1-2N0M0 не выявлено достоверных различий в трехлетней безрецидивной выживаемости больных во всех группах ( $p>0.05$ ). Безрецидивная трехлетняя выживаемость составила 83.3±6.2%, 85.7±9.3%, 88.9±7.3%, соответственно, при хирургическом лечении и в двух группах с неoadьювантным лечением.

Наиболее многочисленна в нашем исследовании была группа пациентов, имевших стадию опухолевого процесса T3N0M0. Установлено улучшение отдаленных результатов лечения при использовании двух режимов предоперационной лучевой терапии. Так трехлетняя безрецидивная выживаемость больных при использовании в лечении лучевой терапии в самостоятельном варианте и с магнитотерапией составила, соответственно, 76.9±3.8% и 83.3±5.8%, а при хирургическом методе лечения 65.4±4.3% ( $p<0.05$ ).

При анализе причин улучшения результатов выживаемости выявлено снижение частоты местного рецидива, у больных получивших предоперационный курс лучевой терапии по сравнению с хирургическим лечением с 19.2±3.9% до 7.7±4.1% ( $p<0.05$ ). В группе больных с предоперационным курсом лучевой терапии и магнитотерапией локальных рецидивов не выявлено. Частота метастатического поражения статистически не отличается во всех группах больных.

При проведении оценки отдаленных результатов лечения у группы больных с распространением опухолевого процесса T2-3N1-2M0, установлено достоверное увеличение безрецидивной выживаемости при предоперационной лучевой терапии в сочетании с магнитотерапией (62.5±9.3%), по сравнению с хирургическим лечением (33.3±8.1%) ( $p<0.05$ ).

Также как и в других группах больных, повышение выживаемости связано с уменьшением числа местных рецидивов. Так в группе с хирургическим лечением наблюдается высокая частота местного рецидива заболевания, составляющая 40.0±7.7%. Данный показатель выше частоты местных рецидивов заболевания в группах с комбинированным лечением. В группе с использованием магнитотерапии наблюдается достоверное снижение локального рецидива (12,5%) ( $p<0.05$ ). А в группе с предоперационной лучевой терапией (22,2%) уровень достоверности находится на границе статистически значимых различий ( $p=0.057$ ).

На основании проведенного исследования установлено, что при локализации опухоли в верхнеампулярном отделе предоперационная лучевая терапия не имеет преимуществ перед хирургическим методом лечения. Трехлетняя безрецидивная выживаемость при хирургическом лечении и неoadьювантным лечением составила, соответственно, 77.8±5.7% и 85.7±7.4% ( $p<0.05$ ). Безрецидивная выживаемость при локализации опухоли в среднеампулярном отделе при хирургическом лечении, предоперационной лучевой терапии и неoadьювантного лечения с включением магнитотерапии составили, соответственно, 64.7±4.4%, 80.0±8.3% и 81.8±7.1% ( $p<0.05$ ). Частота

рецидивов снижается при использовании лучевой терапии с  $20.6 \pm 4.8\%$  до  $8.3 \pm 5.1\%$  ( $p < 0.05$ ). При использовании лучевой терапии в сочетании с вихревыми магнитными полями локальных рецидивов не выявлено.

Наиболее многочисленной группой больных с неoadьювантным лечением были пациенты с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки. При предоперационной лучевой терапии в группах больных с неoadьювантным лечением в двух режимах показатели безрецидивной выживаемости составили  $71.4 \pm 4.3\%$  и  $77.8 \pm 4.2\%$ , что достоверно выше, чем при хирургическом лечении ( $57.9 \pm 4.9\%$ ) ( $p < 0.05$ ).

Частота рецидивов в группах больных с двумя вариантами предоперационной лучевой терапии ( $9.5 \pm 3.6\%$  и  $5.6 \pm 2.3\%$ ) достоверно ниже по сравнению с группой больных с хирургическим лечением ( $21.1 \pm 5.2\%$ ) ( $p < 0.05$ ). В данной группе отмечается высокая частота метастатического поражения, но статистически значимых различий в группах не выявлено ( $p > 0.05$ ).

Таким образом, применение предоперационного курса лучевой терапии приводит к улучшению результатов лечения в группах больных с локализацией опухоли в среднеампулярном и нижеампулярном отделах прямой кишки и при прорастании опухоли всех слоев стенки кишки. Комбинированное лечение не имеет преимуществ перед хирургическим методом при локализации опухоли в верхнеампулярном отделе прямой кишки и при стадиях опухолевого процесса T1-2N0M0. Предоперационная лучевая терапия с включением вихревых магнитных полей как радиомодифицирующего фактора приводит к более выраженному эффекту, улучшая отдаленные результаты лечения у пациентов с поражением регионарных лимфатических узлов. Улучшение отдаленных результатов лечения отмечено как при прорастании опухоли всех слоев стенки кишки, так и при поражении регионарных лимфатических узлов, что достигается за счет уменьшения частоты местных рецидивов.

## **Выводы.**

1. Для колоректального рака характерен широкий спектр биомаркеров опухолевого роста - высокий уровень экспрессии тканевого РЭА (100%), пролиферативной активности - Ki-67 (100%), отсутствие выраженной Т-клеточной инфильтрации опухоли, отрицательная реакция на Vcl-2 (100%), p21 (44.4%) и e-кадгерин (66.7%).

2. Применение предоперационной лучевой терапии с радиомодификацией вихревыми магнитными полями изменяет иммуноморфологический фенотип рака прямой кишки, проявляющийся в снижении пролиферации опухоли (Ki-67 слабая активность в 100%), уменьшение экспрессии p21 (отрицательная реакция в 100%), усиление дифференцировки опухоли (e-кадгерин - экспрессия в 88.9%), и повышение внутритканевого иммунитета (Т-клеточная инфильтрация в 88.9%).

3. Применение предоперационной лучевой терапии с радиомодификацией вихревыми магнитными полями не увеличивает частоту послеоперационных осложнений (хирургическое лечение в 23.4%, предоперационная лучевая терапия в 26.7%, предоперационная лучевая терапия с радиомодификацией вихревыми магнитными полями в 17.2%).

4. Комбинированное лечение больных раком прямой кишки достоверно улучшает трехлетнюю выживаемость пациентов (хирургическое - 62.9%, предоперационная лучевая терапия - 72.4%,  $p < 0.05$ , предоперационная лучевая терапия с радио модификацией вихревыми магнитными полями - 79.3%,  $p < 0.05$ ). Использование предоперационной лучевой терапии с радиомодификацией вихревыми магнитными полями достоверно улучшает трехлетнюю выживаемость у пациентов с локорегионарным распространением рака прямой кишки (хирургическое лечение - 33.3%, предоперационная лучевая терапия с радиомодификацией вихревыми магнитными полями - 62.5% ( $p < 0.05$ )).

**Практические рекомендации.**

1. С целью оценки влияния комбинированного лечения с радиомодификацией вихревыми магнитными полями на иммуноморфологический фенотип рака прямой кишки необходимо изучение комплекса тканевых маркеров - РЭА, Ki-67, p21, Т-клеточной инфильтрации опухоли, e-кадгерина, bcl-2.

2. Установленные преимущества комбинированного лечения с предоперационной лучевой терапией и радиомодификацией вихревыми магнитными полями по сравнению с хирургическим лечением, позволяют рекомендовать его для практического применения у больных раком прямой кишки.

3. Наиболее эффективно применение комбинированного лечения с предоперационной лучевой терапией и радиомодификацией вихревыми магнитными полями у больных раком прямой кишки нижнеампулярной локализации и локорегионарным распространением.

**Список работ, опубликованных по теме диссертация.**

1. Городнов СВ., Жинов А.В. Результаты хирургического лечения больных раком прямой кишки. // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Онкологическая служба в условиях реформирования здравоохранения Российской Федерации».-Казань.-2005.- С. 55-58.

2. Городнов СВ., Жинов А.В. Анализ результатов лечения больных раком прямой кишки в Ульяновской области. // Колопроктология. - 2005.-№ 2(12). С. 32-36.

3. Жинов А.В., Городнов СВ. Результаты лечения рака прямой кишки. // Материалы 41-й научно-практической межрегиональной конференции

врачей «Модернизация здравоохранения и совершенствование охраны здоровья населения». - Ульяновск- 2006- С. 252-255.

4. Городнов СВ., Жинов А.В. Изменение гемокоагуляции и оксигенации при применении озонотерапии в лечении больных колоректальным раком // Российский биотерапевтический журнал. 2007. -Т.6. - № 1.-С 91-92.

5. Городнов СВ., Жинов А.В., Гатауллин И.Г. Непосредственные и отдаленные результаты лечения больных раком прямой кишки. // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Онкология сегодня. Успехи и перспективы». - Казань. - 2006.- С. 86-87.

6. Жинов А.В., Городнов СВ. Иммуногистохимические изменения при предоперационной лучевой терапии рака прямой кишки с использованием вихревых магнитных полей. // Российский биотерапевтический журнал. 2007. - Т.6. -№ 1.-С 83.