**Сорокін Богдан Вікторович. Лікування хворих з місцевими рецидивами раку прямої кишки : дис... д-ра мед. наук: 14.01.07 / АМН України; Інститут онкології. — К., 2006. — 279арк. : рис., табл. — Бібліогр.: арк. 250-279**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | Сорокін Б.В. Лікування хворих з місцевими рецидивами раку прямої кишки. – Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.07 – онкологія. – Інститут онкології АМН України, Київ, 2006.  Дисертація присвячена питанням підвищення ефективності лікування хворих з місцевими рецидивами раку прямої кишки шляхом удосконалення та оптимізації застосування променевої терапії, внутрішньоартеріальної хіміотерапії, кріогенної деструкції. З метою підвищення ефективності лікування хворих з резектабельними місцевими рецидивами раку прямої кишки, удосконалено методику неоад’ювантної променевої терапії, за рахунок зменшення сумарної вогнищевої дози з 30 до 20 Гр, що у порівнянні із застосуванням суто хірургічного лікування зменшило кількість повторних рецидивів раку прямої кишки, збільшило 3-х та 5-ти річну виживаність і залишило сталим кількість післяопераційних ускладнень. Для підвищення ефективності лікування хворих з нерезектабельними місцевими рецидивами раку прямої кишки розроблені методики хіміопроменевої терапії – послідовне застосування 2-х курсів внутрішньоартеріальної та дистанційної променевої терапії, як самостійно так і у супроводі індометацину, що у порівнянні із застосуванням тільки дистанційної променевої терапії дозволило суттєво збільшити кількість випадків знеболення, запобігти явищам констипації, збільшити кількість випадків регресії та стабілізації хвороби, збільшити медіану виживаності та час до прогресування хвороби, покращити якість життя хворих. На додаток до симптоматичного лікування розроблено метод кріогенної деструкції у хворих з промежинними місцевими рецидивами раку прямої кишки в стадії прогресування, після променевої чи хіміопроменевої терапії. Завдяки його застосуванню досягнуто збільшення медіани виживаності, покращена якість життя хворих. Вивчено вміст фактора росту ендотелія судин, як основного медіатора ангіогенезу, в сироватці крові хворих в процесі хіміопроменевої терапії. Визначено кореляцію між зменшенням рівня цього фактора та часом до прогресуванням хвороби. Створено метод контроля за ефективністю захворювання – прогнозування часу до прогресування хвороби. Вивчені морфологічні аспекти впливу різних методів лікування на неоваскуляризацію, обґрунтоване поєднання внутрішньоартеріальної хіміотерапії та променевої терапії. Розроблено алгоритм лікування хворих з місцевими рецидивами раку прямої кишки. | |
| |  | | --- | | 1. Комбіноване лікування хворих з резектабельними місцевими рецидивами раку прямої кишки із використанням неоад’ювантної променевої терапії сумарною вогнищевою дозою 20 Гр, збільшує 3-х та 5-ти річну виживаність на 35 % (р<0,01) і 23,5 % (р<0,05) відповідно, не збільшує кількість післяопераційних ускладнень (р>0,1), а кількість повторних рецидивів раку прямої кишки зменшує в 2,2 рази (р<0,05) у порівнянні з використанням лише хірургічного лікування. 2. Локальне висічення місцевих рецидивів раку прямої кишки із застосуванням післяопераційної дистанційної променевої терапії сумарною вогнищевою дозою 45-60 Гр є методом лікування з низьким радикалізмом, через велику кількість повторних місцевих рецидивів - до 60 %. 3. Застосування розроблених методів хіміопроменевої терапії, які включають внутрішньоартеріальну хіміотерапію та дистанційну променеву терапію самостійно та у супроводі терапії індометацином, у хворих з нерезектабельними місцевими рецидивами раку прямої кишки, збільшує кількість випадків знеболення на 29,8 % та 32,4 % у порівнянні із застосуванням лише променевої терапії (р<0,05 та р<0,01). 4. Застосування хіміопроменевої терапії у супроводі індометацину у хворих з нерезектабельними місцевими рецидивами раку прямої кишки зменшило кількість колостомій на 20 % у порівнянні з використанням лише променевої терапії (р< 0,01). 5. Внаслідок проведення хіміопроменевої терапії у хворих з нерезектабельними місцевими рецидивами раку прямої кишки задовільний характер якості життя (0-2 бали) за шкалою ECOG через 12 місяців після початку лікування мали у 3,6 та 4,8 разів більше хворих, ніж після застосування тільки променевої терапії (р<0,05). 6. Проведення хіміопроменевої терапії шляхом послідовного застосування внутрішньоартеріальної хіміотерапії та дистанційної променевої терапії самостійно або у супроводі індометацину у хворих на нерезектабельні місцеві рецидиви раку прямої кишки збільшує кількість випадків регресій пухлин в порівнянні з використанням лише променевої терапії у 2,2 та 2,6 разів (р<0,05). 7. Морфологічні дослідження змін, що виникли в рецидивних пухлинах прямої кишки під дією променевої терапії та внутрішньоартеріальної хіміотерапії, продемонстрували переважний вплив променевої терапії на паренхіму пухлини, а внутрішньоартеріальної хіміотерапії - на строму, зокрема на новоутворені мікросудини, що обґрунтовує доцільність поєднання цих методів в комплексному лікуванні хворих на місцеві рецидиви раку прямої кишки. 8. Медіани виживаності після застосування хіміопроменевої терапії з послідовним застосуванням внутрішньоартеріальної хіміотерапії та дистанційної променевої терапії самостійно або у супроводі індометацину є більшими ніж медіана виживаності після застосування лише променевої терапії на 8,5 та 12,5 місяців, медіани часу до прогресування - на 7,5 та 10 місяців, медіани виживаності від моменту встановлення діагнозу на 12 та 20 місяців (р<0,05). 9. Базовий середній рівень фактора росту ендотелія судин в сироватці крові хворих на нерезектабельні місцеві рецидиви раку прямої кишки є підвищеним в середньому у 8,2 рази у порівнянні із таким у практично здорових людей. В процесі проведення хіміопроменевої терапії відбувається зниження рівня цього показника в середньому в 1,8 рази (із вираженим зниженням на протязі перших 3 курсів та поступовим - потягом наступних 3 курсів лікування). Ступінь зниження цього показника тісно корелює з ефективністю лікування – часом до прогресування хвороби і дозволяє прогнозувати тривалість ремісії. 10. Після 2-3 курсів хіміопроменевої терапії, після досягнутого зниження фактора росту ендотелія судин, у 23,5 % хворих відбувається його стрімке підвищення, що свідчить про активізацію пухлинного процесу до клінічних симптом і є показанням для проведення ще 2-4 курсів внутрішньоартеріальної хіміотерапії. 11. Застосування кріогенної деструкції у хворих з промежинними нерезектабельними місцевими рецидивами раку прямої кишки, у яких спостерігається прогресування хвороби після променевої чи хіміопроменевої терапії, не викликає ускладнень і є простим та економічним методом лікування, який забезпечує медіану виживаності 12 місяців з медіаною часу до прогресування 6 місяців, позитивно впливає на якість життя хворих.   **Практичні рекомендації.**   1. Лікування хворих з резектабельними МР РПК повинно бути комбінованим з використанням неоад’ювантної променевої терапії сумарною вогнищевою дозою 20 Гр у вигляді інтенсивного курсу опромінення з разовою дозою 5 Гр та наступним оперативним втручанням через 24-72 години, що дозволяє мінімізувати кількість післяопераційних ускладнень, зменшує кількість повторних рецидивів та покращує показники 3-х та 5-річної виживаності хворих. 2. У хворих з невеликими розмірами місцевих рецидивів раку прямої кишки (до 2 см, екзофітного росту) необхідно використовувати в якості хірургічної операції черевно-анальну резекцію або екстирпацію прямої кишки. Не слід виконувати трансанальне висічення пухлини навіть з ад’ювантною променевою терапією, через високий відсоток повторних місцевих рецидивів раку прямої кишки. 3. У хворих з нерезектабельными місцевими рецидивами раку прямої кишки у віці до 70 років без виражених супутніх захворювань, що супроводжуються серцево-судинною, нирковою, печінковою та дихальною недостатністю 2-3 ступеня, а також при відсутності генералізованого атеросклерозу та судинних захворювань нижніх кінцівок показане проведення двох курсів хіміопроменевої терапії: внутрішньоартеріальної хіміотерапії за схемою FAP протягом 4-5 діб у внутрішні здухвинні артерії та дистанційної променевої терапії СВД 60 Гр з наступним проведенням ще 2-4 курсів внутрішньоартеріальної хіміотерапії. 4. Дистанційну променеву терапію по подрібненій методиці (СВД 60 Гр) слід застосовувати хворим на місцеві рецидиви раку прямої кишки старше 69 років та з вираженими супутніми захворюванням, як то цукровий діабет, бронхіальна астма, генералізований атеросклероз, захворюваннями, які супроводжуються серцево-судинною, нирковою, печінковою та дихальною недостатністю 2-3 ступеня. 5. Для зменшення проявів токсичності хіміопроменевої терапії необхідно проводити терапію супроводу, що включає прийом антиеметиків, лопераміду, прегідратацію та церулоплазмін, який вводиться в дозі 0,1-0,2 г, внутрішньовенно, крапельно, щодобово, будучи попередньо розчинений в 200 мл фізіологічного розчину із швидкістю 20-30 крапель на хвилину 5 діб. 6. Для прогнозування тривалості ремісії (часу до прогресування хвороби) у хворих з місцевими рецидивами раку прямої кишки, що отримали хіміопроменеву терапію, рекомендується визначення фактора росту ендотелія судин в сироватці крові. 7. У хворих з вичерпаними можливостями променевої та хіміопроменевої терапії при наявності таких ознак місцевого прогресування хвороби, як кровотеча, розпад пухлини, показане проведення кріогенної деструкції пухлини за допомогою універсальної кріохірургічної установки „Кріо-Пульс” з відповідним набором кріоаплікаторів. | |