Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

Мельничук Максим Петрович

 УДК 616-006-076:615.277

**ЛОКОРЕГІОНАРНА ЕЛЕКТРОГІПЕРТЕРМІЯ В НЕОАД’ЮВАНТНОМУ ЛІКУВАННІ ПЕРВИННООПЕРАБЕЛЬНОГО РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ**

Онкологія - 14.01.07

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Харків – 2008

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми**. Питання лікування раку прямої кишки продовжують привертати увагу онкологів у зв’язку з вираженим абсолютним і відносним зростанням захворюваності на злоякісні пухлини цієї локалізації. Безперечним на сьогодні є факт, що хірургічний метод при даній локалізації злоякісних новоутворень залишається провідним. Проте, незважаючи на те, що за останні 20 років у спеціалізованих онкопроктологічних клініках вдалося значно поліпшити безпосередні результати лікування за рахунок зниження післяопераційних ускладнень і летальності, віддалені результати хірургічного методу лікування практично не змінилися (С.А. Шалімов, 2004). За даними різних авторів, частота локальних рецидивів раку прямої кишки складає від 7,5 до 32,7 % навіть за умови використання неоад’ювантної променевої терапії (О.Н. Черипко, 2002). Це зумовлює необхідність перегляду стандартних підходів до терапії раку прямої кишки, доцільність комбінованого та комплексного методів терапії із застосуванням прогресивних режимів передопераційного лікування. У якості модифікаторів, які вибірково посилюють чутливість пухлинних клітин до медикаментозної та/або променевої терапії, використовуються різні фізико-хімічні впливи, в тому числі локорегіонарна електрогіпертермія. Великий практичний інтерес представляють дані про позитивний вплив різних видів гіпертермії у поєднанні з променевою терапією (С.З. Фрадкін, 2004). Основою для застосування локальної електрогіпертермії при раку прямої кишки є очікувана синергічна дія електрогіпертермії і опромінення на різні ланки канцерогенезу.

Численні дослідження показали, що рак прямої кишки є гетерогенним захворюванням [Е.Н. Имянитов, 2005]. Біологічні особливості пухлини: автономне поводження, темп росту, метастазування, первинна множинність, адгезія і інвазія залежать від вмісту в клітинах і екстрацелюлярному матриксі рецепторів до факторів росту, гормонів, біологічно активних молекул. Рецидиви, регіонарні та віддалені метастази, чутливість пухлини до хіміотерапії, променевої терапії в значній мірі визначаються біологічними особливостями пухлини та організму [A. Todd, 2005]. Одним з перспективних шляхів оцінки здатності до прогресії, локальних рецидивів та віддалених метастазів раку прямої кишки, відповіді на лікування (термопроменеву терапію) є дослідження неоангіогенезу, що базується на визначенні маркеру кількості судин СD34 та експресії рецептору ендотеліального фактору росту 1 типу (VEGFR1) у пухлині імуногістохімічним методом до початку та після закінчення лікування.

 Разом із тим залишається відкритим питання впливу гіпертермії на неоангіогенез, який є одним з найважливіших факторів прогресії, причиною віддалених метастазів та локальних рецидивів злоякісних пухлин різних локалізацій, в тому числі раку прямої кишки (О.Є. Новак, 2002). Потребують подальшого усебічного вивчення критерії ефективності комплексного лікування раку прямої кишки як на патоморфологічному рівні, так і в клініці, що є необхідною умовою широкого впровадження даного методу лікування. Враховуючи незаперечний факт, що неоангіогенез є важливим фактором прогресії солідних пухлин, а також те, що гіперекспресія VEGFR1 пов’язана з гіршим прогнозом при колоректальному раку, можна зробити висновок, що терапевтичний вплив на VEGF та його рецептор є одним з перспективних і мало досліджених напрямків сучасної онкології (Folkman J., 2005). Відомо, що перспективним є вироблення системного комплексного підходу до визначення саме тих біологічних особливостей пухлини, які дозволять більш обгрунтовано призначати комплекс лікувальних заходів індивідуально до кожного окремого пацієнта та прогнозувати біологічну поведінку пухлини і перебіг хвороби у кожному окремо взятому випадку.

 **Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана згідно до тематики наукових досліджень в рамках комплексної науково-дослідної роботи на базі кафедри онкології Запорізької медичної академії післядипломної освіти „Індивідуалізація хірургічного лікування хворих на деякі форми раку з позиції прогнозування здатності пухлин до розмноження” (№ держреєстрації 0107U001329).

**Мета і завдання дослідження.** Підвищення ефективності лікування хворих на первиннорезектабельний рак прямої кишки шляхом зменшення частоти рецидивів з використанням методів неоад’ювантної променевої терапії і локорегіонарної електрогіпертермії.

 Для досягнення поставленої мети сформульовані завдання дослідження:

1. вивчити залежність післяопераційних рецидивів раку прямої кишки від клінічних характеристик пухлини;
2. вивчити залежність післяопераційних рецидивів раку прямої кишки від експресії рецептору ендотеліального фактору росту 1 типу;
3. дослідити залежність післяопераційних рецидивів раку прямої кишки від експресії маркеру ендотелію CD34;
4. вивчити вплив неоад’ювантної променевої терапії на неоангіогенез раку прямої кишки;
5. дослідити вплив модифікованої променевої терапії і гіпертермії на неоангіогенез раку прямої кишки;
6. вивчити результати (частота рецидивів) хірургічного лікування раку прямої кишки в залежності від особливостей неоад’ювантного лікування.

*Об’єкт і предмет дослідження -* первиннооперабельний рак прямої кишки, роль неоангіогенезу у розвитку післяопераційних рецидивів раку прямої кишки, можливість використання неоад’ювантної променевої терапії і локальної електрогіпертермії у комплексному лікуванні хворих на рак прямої кишки.

*Методи дослідження:* загальноклінічні – для оцінки суб’єктивних і об’єктивних проявів та ефективності лікування хворих на первиннорезектабельний рак прямої кишки проводили збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження; лабораторні, патогістологічні – для встановлення діагнозу та оцінки розповсюдження і ступеню диференціювання пухлини; імуногістохімічні – для визначення експресії тканинних маркерів ангіогенезу VEGFR1 та CD34; статистичні – використовувався U-критерій Уілкоксона-Манна-Уїтні, коефіцієнт кореляції (r) Спірмена.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше на підставі аналізу результатів клінічного і додаткових діагностичних методів обстеження хворих, зокрема імуногістохімічних методів, запропоновано прийнятний для медичних установ метод комплексного лікування хворих на рак прямої кишки із застосуванням локорегіонарної електрогіпертермії. Вперше досліджені особливості неоангіогенезу при раку прямої кишки на основі аналізу експресії рецептору ендотеліального фактору росту 1 типу та специфічного маркеру ендотелію CD 34. Вивчена роль молекулярних маркерів ангіогенезу VEGFR1 і CD34 у прогресії раку прямої кишки, встановлена прямопропорційна залежність частоти місцевих рецидивів від рівня експресії VEGFR1 і CD34.

Вперше досліджено вплив гіпертермії при комплексному лікуванні раку прямої кишки на неоангіогенез за допомогою дослідження експресії молекулярних маркерів ендотелію CD34 та рецептору ендотеліального фактору росту VEGFR1. На підставі отриманих результатів обґрунтованa доцільність поєднаного комплексного лікування хворих на рак прямої кишки з використанням локорегіонарної електрогіпертермії та променевої терапії.

Вперше запропоновано застосовувати маркери VEGFR1 і CD34 у якості фактору прогнозу розвитку місцевих рецидивів при раку прямої кишки.

 **Практичне значення одержаних результатів.** Одержані результати сприяють оптимізації діагностики, лікування та прогнозу при раку прямої кишки і можуть бути використані лікарями онкологічних закладів охорони здоров’я України.

Впровадження локорегіонарної електрогіпертермії у схему комплексного лікування хворих на рак прямої кишки дозволить знизити кількість рецидивів, підвищити ефективність лікування.

Дослідження неоангіогенезу у хворих на рак прямої кишки дозволяє розширити та обгрунтувати показання до включення локорегіонарної гіпертермії у схему комплексного лікування раку даної локалізації. Результати аналізу експресії молекулярних маркерів VEGFR1 та CD34 після комплексного лікування з використанням електрогіпертермії є елементом багатофакторного прогнозу перебігу захворювання.

*Впровадження результатів у практику*.Результати досліджень апробовано та впроваджено в практичну діяльність абдомінального відділення Запорізького обласного клінічного онкологічного диспансеру (акт впровадження від 19.05.07), НДІ онкології АМН України (акт впровадження від 17.03.08), НДІ медичної радіології ім. Григор’єва (акт впровадження від 14.03.08), а також в навчальний процес кафедри онкології Запорізької медичної академії післядипломної освіти.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури з обраної теми. На базі аналізу літературних даних і патентного пошуку за темою роботи автором разом із науковим керівником були обґрунтовані мета і задачі дослідження. Збір та обробка фактичного матеріалу, клінічне обстеження хворих, практична участь у лікувальному процесі, в т. ч. в оперативних втручаннях та проведенні локальної електрогіпертермії, участь у патоморфологічній та імуногістохімічній діагностиці проведені автором самостійно. Здійснено статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовку матеріалів до публікації, оформлено дисертаційну роботу, сформульовано висновки та практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення і результати роботи доповедені та обговорені на науково-практичній конференції з міжнародною участю „Сучасні підходи до консервативного лікування злоякісних новоутворень малого таза” (12-13 червня 2008 р., м. Алушта), науково-практичній конференції з міжнародною участю „Перспективи лікування колоректального раку” (22-23 травня 2008 р. м. Київ), на 8 конференції молодих онкологів з міжнародною участю „Сучасні проблеми експериментальної та клінічної онкології”(Київ, 2007), на XI з’їзді онкологів України (Судак, 2006), на 1 Міжвузівській конференції молодих вчених (Запоріжжя, 2003 р.).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 9 наукових праць, 6 статей у наукових журналах, рекомендованих ВАК України, 1 патент України на винахід, 2 тези доповідей.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 148 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, 4 розділів (огляд літератури, матеріали і методи досліджень, 2 розділи власних досліджень) аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків. Робота ілюстрована 27 таблицями та 50 рисунками. Список літератури містить 157 джерел (48 кирилецею, 109 латиницею) на 15 сторінках.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 90 хворих на рак прямої кишки T2-4N0M0 (43 чоловіки (47,8 %) і 47 жінок (52,2 %)), середній вік 62,9±0,96 років, які перебували на лікуванні в абдомінальному відділенні Запорізького обласного клінічного онкологічного диспансеру з лютого 2004 р. до травня 2005 р. Діагноз встановлювався на базі синтезу клініко-інструментальних досліджень, включаючи клінічні, біохімічні дані, дані ректороманоскопії з передопераційною біопсією, іригоскопії, УЗД органів черевної порожнини та за очеревинного простору, трансректального УЗД, рентгеноскопії органів грудної клітки. Діагноз раку прямої кишки був встановлений на підставі даних патогістологічного дослідження згідно до класифікації TNM, 2002. При цьому аденокарцинома з різним ступенем диференціювання виявлена в усіх пацієнтів. У зв’язку з метою і задачами дослідження всі пацієнти розподілені на 2 групи. До основної групи увійшли 50 хворих (27 чоловіків і 23 жінки віком від 38 до 77 років, середній вік (62,8±1,29) року) на рак прямої кишки Т2-4N0M0, яким було проведено комплексне лікування, що включало передопераційний курс дистанційної телегаматерапії на область прямої кишки (фракціями по 5 Гр щоденно до сумарної осередкової дози 20 Гр) з локорегіонарною електрогіпертермією (щоденно через 1 годину після опромінення протягом 60 хвилин за температурного режиму 45°С) та радикальне оперативне втручання наступної доби. Контрольну групу склали 40 пацієнтів (16 чоловіків і 24 жінки віком від 40 до 77 років, середній вік 63,2±1,5 року ) з раком прямої кишки T2-4N0M0, які отримали комплексне лікування за загальноприйнятою методикою - передопераційний курс дистанційної телегаматерапії на область прямої кишки протягом 4 діб (фракціями по 5 Гр щоденно до СОД 20 Гр) та радикальне оперативне втручання наступної доби. Усім хворим проводилося комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг, даних анамнезу, об’єктивних (огляд, пальпація, перкусія, аускультація, пальцеве дослідження прямої кишки) і додаткових (лабораторних та інструментальних) методів дослідження. Оперативні втручання проводилися згідно до принципів тотальної мезоректумектомії.

Патогістологічне дослідження проводилося двічі – до початку лікування (після біопсії) та після лікування (дослідження післяопераційного матеріалу). Гістологічний матеріал підлягав патогістологічному дослідженню. Біопсійний матеріал фіксувався у 10 %-ному розчині нейтрального формаліну, проводився через серію спиртів зі зростаючою концентрацією, заливався в парафін. Зрізи фарбувалися гематоксилін-еозином. Морфологічні дослідження проводилися на мікроскопі ERMA BINOCULAR MICROSCOPE MODEL YM-1 (Японія). Ступінь неоангіогенезу вивчали, досліджуючи маркер ендотелію судин CD34 та рецептор ендотеліального фактору росту 1 типу (VEGFR1) імуногістохімічним методом на базі діагностичного центру Дніпропетровської медичної академії. Як первинні антитіла використовувалися моноклональні антитіла до VEGFR (клон KLT9, Novocastra), CD34 (клон QBEnd, DakoCytomation). У якості розчинника антитіл ми використовували фірмовий розчин ANTІBODY DІLUENT (DakoCytomation). Подальшу обробку проводили з використанням системи візуалізації LSAB2 (DakoCytomation) впродовж 10 хвилин з кожним реагентом з проміжним промиванням у ТРИС-буферному розчині. Після цього проводили реакцію з хромогеном (DAB (DakoCytomation)), оцінюючи якість взаємодії під контролем мікроскопу впродовж від 20 секунд до 3 хвилин. Результат оцінювали як позитивний при випаданні солей хромогену саме в клітинах ендотелію пухлин, при чому у вигляді специфічної реакції. Оцінка імуногістохімічної реакції ґрунтувалася на інтенсивності фарбування і розподілі імунопозитивних клітин. При оцінці імуногістохімічного забарвлення використовувався напівкількісний метод вивчення вираженості експресії маркерів VEGFR1 та CD34 у пухлині з 4 категоріями, привласнюючи відповідній реакції значення від „+” до „++++” або від 1 до 4 балів. Оцінка „+” привласнювалася невираженій реакції, „++” – слабке забарвлення (позитивно забарвлені окремі судини пухлинної строми або розповсюджена на всі стромальні судини, але слабка реакція), „+++” – помірно виражене забарвлення (більша кількість позитивно забарвлених судин) і „++++” – інтенсивне забарвлення (практично всі судини строми були позитивними). Локорегіонарна електрогіпертермія проводилася за допомогою апарату EHY 2000 13M Electrohyperthermia device, який отримав сертифікат CE/MDD (європейський сертифікат на медичну апаратуру). Прилад призначений для неінвазивного лікування злоякісних пухлин. Селективність дії забезпечувалася різницею у величині комплексної діелектричної постійної (комплексному імпедансі) здорових і злоякісних тканин. До складу апарату входили аплікатори спеціальної конструкції (пацієнт був діелектриком у конденсаторі). EHY2000 13M автоматично виконував персоналізоване налаштування та керував процесом лікування, вимірюючи електричні параметри. Для спостереження за температурою у тканині використовували величини енергії, що поглинається та імпеданс. Встановлення аплікаторів базується на електродинамічних розрахунках. Параметри потужності апарату встановлювалися автоматично за допомогою блоку автоналаштування. Під час локорегіонарної електрогіпертермії використовували стандартний асиметричний електрод з водяним болюсом, який охолоджувався та водяну кушетку зі змонтованим у ній тримачем електроду і охолоджуючим блоком. Основним компонентом приладу був радіохвильовий модуль, який мав частоту на виході 13,56 МГц. Локальна температура у пухлині є розрахунковою величиною, що визначається з урахуванням вихідної потужності, частоти (13,56 МГц). Параметр температури виводився на дисплей і позначався як „еквівалентна температура” – це еквівалентна статична температура, яка викликає процеси, що на поточний момент відбуваються у тканині, та визначає активність локальних змін у тканині.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили методом варіаційної статистики з використанням ліцензійного пакету програм “Statistica” (version 6.0, Stat Soft Inc, США). Розраховувались середнє значення (М), дисперсія, стандартне відхилення, медіана (m), вірогідність та рівень значущості (Р). Вірогідність відмінностей між вибірками підтверджувалася використанням U-критерію Уілкоксона-Манна-Уїтні. Для оцінки ступеню взаємозв’язку використовувався коефіцієнт кореляції (r) Спірмена.

**Результати дослідження та їх обговорення.** До однієї із складових частин дослідження входило вивчення особливостей патоморфологічних параметрів новоутворень пацієнтів основної та контрольної груп до та після комплексного лікування за відповідною схемою. Патогістологічне дослідження встановило відсутність вірогідних відмінностей у групах дослідження за такими показниками як категорії T, N, G, локалізацією первинної пухлини у відповідному відділі прямої кишки. За нашими даними під час аналізу розташування пухлини відносно відділів прямої кишки серед усіх пацієнтів, які брали участь у дослідженні, встановлено, що найчастіше пухлина була виявлена у середньоампулярному відділі – 42 (47 %) випадків. Нижньоампулярний відділ прямої кишки вражався у 32 (36 %) пацієнтів. Розташування первинної пухлини у верхньоампулярному відділі було у 16 (18 %) хворих. Під час аналізу ступеню місцевого розповсюдження Т серед усіх пацієнтів, які брали участь у дослідженні, встановлено, що найчастіше була визначена категорія Т3 – у 55 (61 %) випадків, категорія Т4 виявлена у 29 (32 %) випадків, категорія Т2 – у 6 (7 %) хворих. Серед усіх пацієнтів, які брали участь у дослідженні, найчастіше спостерігалася низькодиференційована аденокарцинома G3 – у 60 (66,7 %) хворих. Середньодиференційована аденокарцинома G2 виявлена у 24 (26,7 %) осіб, високодиференційована аденокарцинома G1 встановлена у 6 (6,7 %) пацієнтів.

Під час вивчення закономірностей частоти експресії маркерів VEGFR1 і CD34 в основній і контрольній групі, досліджувалися дані до початку комплексного лікування. Згідно до результатів дослідження не виявлено статистично значущої різниці за вище вказаними показниками до початку терапії. Так, показник експресії рецептору ендотеліального фактору росту 1 типу VEGFR1 у пацієнтів, які отримували локорегіонарну електрогіпертермію (основна група) становив 2,6, в той час коли у осіб контрольної групи він склав 2,5. Показник рівня експресії специфічного маркеру ендотелію CD34 серед хворих основної групи дослідження відповідав 2,8, а серед пацієнтів контрольної групи – 2,6. Встановлено, що частота та ступінь експресії VEGFR1 і CD34 не залежали від таких патоморфологічних параметрів, як категорія Т, G, локалізація первинної пухлини у пацієнтів обох груп дослідження.

Під час вивчення рівня експресії рецепторів ендотеліального фактору росту 1 типу (VEGFR1) до початку лікування серед усіх пацієнтів, які брали участь у дослідженні, встановлені наступні дані: найчастіше зустрічалася експресія VEGFR1 „+++” – у 38 хворих, що становить 42 %. Експресія VEGFR1 „++” спостерігалася у 26 (29 %) пацієнтів, „+” – у 13 (14 %) осіб, „++++” – у 13 (14 %) хворих. Під час аналізу експресії VEGFR1 після неоад’ювантної терапії серед усіх хворих, що брали участь у дослідженні, встановлено, що найчастіше зустрічалася експресія VEGFR1 на рівні „++”, яка була виявлена у 37 пацієнтів, що становить 41 %. Експресія VEGFR1 „+” спостерігалася у 32 (35,6 %) хворих, „+++” – у 18 (20 %) випадках, „++++” – у 3 (3 %) пацієнтів.

Під час дослідження вираженості експресії рецепторів ендотеліального фактору росту 1 типу (VEGFR1) до комплексного лікування окремо по групах дослідження встановлено, що серед пацієнтів основної групи (до схеми лікування включено локорегіонарну електрогіпертермію) рівень експресії VEGFR1 „+” спостерігався у 5 хворих (10 % від пацієнтів основної групи дослідження), „++” – у 15 (30 %) хворих, „+++” – у 23 (46 %) пацієнтів, „++++” – у 7 (14 %) хворих. Після аналізу частоти експресії VEGFR1, яка досліджувалася після проведення комплексної терапії , у пацієнтів основної групи встановлено, що рівень експресії VEGFR1 „+” спостерігався у 25 хворих (50 % від пацієнтів основної групи дослідження), „++” – у 18 (36 %) хворих, „+++” – у 6 (12 %) пацієнтів, „++++” – у 1 (2 %) випадку. При порівнянні рівня експресії рецептору ендотеліального фактору росту 1 типу у пацієнтів основної групи дослідження до та після комплексної терапії встановлено, що частка хворих з експресією VEGFR1 на рівні „+” збільшилася з 10 % до 50 % (з 5 до 25 хворих), а частка хворих з експресією VEGFR1 на рівні „+++” зменшилася з 46 % до 12 % (з 23 до 6 хворих). Також зменшилася частота експресії VEGFR1 „++++” з 14 % до 2 % (з 7 до 1 випадку). Частка пацієнтів з експресією VEGFR1 „++” істотно не змінилася.

Під час дослідження вираженості експресії рецепторів ендотеліального фактору росту 1 типу VEGFR1 до комбінованого лікування серед пацієнтів контрольної групи встановлено, що рівень експресії VEGFR1 „+” спостерігався у 8 хворих (20 % від пацієнтів контрольної групи дослідження), „++” – у 11 (27,5 %) хворих, „+++” – у 15 (37,5 %) пацієнтів, „++++” – у 6 (15 %) випадках. Після аналізу частоти експресії VEGFR1, яка досліджувалася після проведення комбінованої терапії, у пацієнтів контрольної групи встановлено, що рівень експресії VEGFR1 „+” спостерігався у 7 хворих (17,5 % від кількості пацієнтів контрольної групи), „++” – у 19 (47,5 %) хворих, „+++” – у 12 (30 %) пацієнтів, „++++” – у 2 (5 %) випадках.

Однією із задач нашого дослідження було встановлення та інтерпретація динаміки експресії маркерів неоангіогенезу при раку прямої кишки в залежності від отриманого передопераційного лікування, променевої терапії і променевої терапії з локорегіонарною електрогіпертермією. При порівнянні частоти розподілу хворих з відповідною експресією VEGFR1 в контрольній групі дослідження до та після проведеного лікування встановлено, що частота експресії VEGFR1 „++” збільшилася з 28 % до 47 % (з 11 до 19 випадків). Частота експресії VEGFR1 „+++” зменшилася з 37,5 % до 30 % (з 15 до 12 випадків). Також зменшилася частота експресії VEGFR1 „++++” з 15 % до 5 % (з 6 до 2 випадків). Частота експресії VEGFR1 „+” істотно не змінилася. При цьому у пацієнтів контрольної групи не встановлено статистично вірогідної різниці у показниках експресії VEGFR1 до та після лікування. При порівнянні рівня експресії рецептору ендотеліального фактору росту 1 типу у пацієнтів основної групи дослідження до та після комплексної терапії встановлено, що частка хворих з експресією VEGFR1 на рівні „+” збільшилася з 10 до 50 % (з 5 до 25 хворих), а частка хворих з експресією VEGFR1 на рівні „+++” зменшилася з 46 до 12 % (з 23 до 6 хворих). Також зменшилася частота експресії VEGFR1 „++++” з 14 % до 2 % (з 7 до 1 випадку). Частка пацієнтів з експресією VEGFR1 „++” істотно не змінилася. В той же час у хворих, які отримували передопераційну променеву терапію і локальну електрогіпертермію, відбулося зниження рівня експресії VEGFR1 після отриманого лікування з 2,6 до 1,7 балів (р<0,05) або на 34,6 %. Імуногістохімічна картина експресії VEGFR1 у пацієнта основної групи дослідження до та після проведеного лікування представлена на рис. 1, 2.

Рис. 1. Експресія VEGFR1 до комбінованої терапії з електрогіпертермією „++++”. Збільшення у 20 разів

Як видно з рис. 1, у препараті аденокарциноми прямої кишки спостерігається інтенсивне забарвлення (практично всі судини строми є позитивними).

Рис. 2. Експресія VEGFR1 після комбінованої терапії з електрогіпертермією „+”. Збільшення у 20 разів

Як видно з рис. 2, у препараті аденокарциноми прямої кишки спостерігається невиражена реакція, яка встановлена на рівні „+”.

Під час вивчення рівня експресії маркеру ендотелію CD34 до початку лікування серед усіх пацієнтів, які брали участь у дослідженні, встановлені наступні дані: найчастіше зустрічалася експресія CD34 на рівні „+++”, яка була виявлена у 38 хворих, що становить 42 %. Експресія CD34 на рівні „++” спостерігалася у 27 (30 %) пацієнтів, „++++” – у 17 (19 %) випадках, „+” – у 8 (9 %) хворих. Під час аналізу експресії CD34 після неоад’ювантної терапії серед усіх хворих, що брали участь у дослідженні, встановлено, що найчастіше зустрічалася експресія CD34 на рівні „++” – у 34 хворих, що становить 38 %. Експресія CD34 „+” спостерігалася у 27 (30 %) хворих, „+++” – у 23 (25,6 %) випадках, „++++” – у 6 (6,7 %) пацієнтів.

Під час аналізу одержаних результатів вираженості експресії специфічного маркеру ендотелію CD34 серед пацієнтів основної групи встановлено, що до лікування рівень експресії CD34 „+” спостерігався у 4 хворих (8 % від пацієнтів основної групи), „++” – у 14 (28 %) хворих, „+++” – у 21 (42 %) пацієнтів, „++++” – у 11 (22 %) випадках. Після аналізу отриманих даних щодо експресії CD34 після проведення комплексного лікування серед пацієнтів основної групи дослідження встановлено, що експресія CD34 на рівні „+” зустрічалася у 21 хворого (42 % від пацієнтів основної групи), „++” – у 20 (40 %) хворих, „+++” – у 7 (14 %) пацієнтів, „++++” – у 2 (4 %) випадках. При порівнянні рівня експресії CD34 у пацієнтів основної групи хворих до та після проведеного лікування встановлено,що частота експресії CD34 „+” збільшилася з 8 % до 42 % (з 4 до 21 випадку). Також збільшилася частота експресії CD34 „++” з 28 % до 40 % (з 14 до 20 випадків). Частота експресії CD34 „++++” зменшилася з 22 % до 4 % (з 11 до 2 випадків). Також зменшилася частота експресії CD34 „+++” з 42 % до 14 % (з 21 до 7 випадків).

Під час аналізу одержаних результатів рівня експресії маркеру ендотелію CD34 серед пацієнтів контрольної групи до комбінованого лікування встановлено, що рівень експресії CD34 „+” спостерігався у 4 хворих (10 % від пацієнтів контрольної групи), „++” – у 13 (32,5 %) хворих, „+++” – у 17 (42,5 %) пацієнтів, „++++” – у 6 (15 %) випадках. Після опрацювання отриманих результатів експресії CD34 після комбінованого лікування виявлено, що рівень експресії CD34 „+” спостерігався у 6 хворих (15 % від пацієнтів контрольної групи), „++” – у 14 (35 %) хворих, „+++” – у 16 (40 %) пацієнтів, „++++” – у 4 (10 %) випадках. Після порівняння рівня експресії CD34 у пацієнтів контрольної групи дослідження до та після проведеного лікування встановлено, що статистично вірогідної різниці у показниках експресії CD34 не спостерігалося. При цьому у пацієнтів контрольної групи не встановлено статистично вірогідної різниці у показниках експресії CD34 до та після лікування. В той же час у хворих основної групи дослідження відбулося зниження рівня експресії CD34 після отриманого лікування з 2,8 до 1,8 балів (р<0,05) або на 35,7 %.

Імуногістохімічна картина експресії CD34 у пацієнта основної групи дослідження до та після проведеного лікування представлена на рис. 3, 4.

Рис. 3. Експресія CD34 до комбінованої терапії з електрогіпертермією „++++”. Збільшення у 20 разів

Рис. 4. Експресія CD34 після комбінованої терапії з електрогіпертермією „+”. Збільшення у 20 разів

Як видно з вищенаведених рисунків, у пацієнта основної групи дослідження спостерігається виражена динаміка зниження рівня експресії маркеру CD34 з „++++” до „+”.

Таким чином у результаті проведених досліджень встановлено, що неоад’ювантна променева терапія не впливає на рівень експресії маркерів неоангіогенезу VEGFR1 і CD34. Неоад’ювантна променева терапія у поєднанні з локальною електрогіпертермією вірогідно впливає на неоангіогенез при РПК, зменшуючи рівень експресії VEGFR1 і CD34. Окрім встановлення кореляції між експресією тканинних маркерів неоангіогенезу і проведеною неоад’ювантною терапією важливим завданням було визначення взаємної залежності між експресією VEGFR1 і CD34 як показників, що характеризують різні параметри неоангіогенезу.

Під час визначення кореляційного зв’язку між CD34 та VEGFR1 серед усіх пацієнтів, які брали участь у дослідженні, встановлено коефіцієнт Спірмена 0,3 (р<0,05), що продемонструвало наявність морфологічних паралелей у вираженості різних параметрів васкуляризації.

Окрім встановлення кореляції між експресією тканинних маркерів неоангіогенезу і проведенною неоад’ювантною терапією важливим завданням було визначення залежності рівня експресії VEGFR1 від CD34. Встановлено, що серед усіх пацієнтів, які брали участь у дослідженні, з рівнем експресії CD34 „+” експресія VEGFR1 на рівні „+” зустрічалася у 1 хворого (12,5 % від усіх пацієнтів з експресією CD34 „+”), експресія VEGFR1 на рівні „++” мала місце у 3 (37,5 %) хворих, „+++” – у 4 (50 %) пацієнтів. Експресія VEGFR1 „++++” не виявлена у жодного хворого з CD34 „+”. Серед усіх пацієнтів з рівнем експресії CD34 „++” експресія VEGFR1 на рівні „+” зустрічалася у 5 хворих (18,5 % від усіх пацієнтів з експресією CD34 „++”), експресія VEGFR1 на рівні „++” встановлена у 11 (41 %) хворих, „+++” - у 11 (41 %) хворих. Експресія VEGFR1 „++++” не виявлена у жодного хворого з CD34 „++”. Серед усіх пацієнтів з рівнем експресії CD34 „+++” експресія VEGFR1 на рівні „+” зустрічалася у 5 хворих (13 % від усіх пацієнтів з експресією CD34 „+++”), експресія VEGFR1 на рівні „++” – у 10 (25,6 %) випадках, „+++” – у 16 (41 %) пацієнтів, „++++” – у 7 (18,4 %) хворих. Серед усіх пацієнтів з рівнем експресії CD34 „++++” експресія VEGFR1 на рівні „+” спостерігалася у 2 хворих (12 % від усіх пацієнтів з експресією CD34 „++++”), експресія VEGFR1 на рівні „++” – у 2 (12 %) хворих, „+++” – у 7 (41 %) пацієнтів, „++++” – у 6 (35 %) хворих. Узагальнені дані про частоту експресії маркеру ендотелію CD34 в залежності від рецептору ендотеліального фактору росту 1 типу наведені у табл. 1.

*Таблиця 1*

**Експресія CD34 в залежності від VEGFR1**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Експресія CD34 | VEGFR1 “+” | VEGFR1 “++” | VEGFR1 “+++” | VEGFR1 “++++” |
| “+” | 1 | 3 | 4 | - |
|  “++” | 5 | 11 | 11 | - |
| “+++” | 5 | 10 | 16 | 7 |
| “++++” | 2 | 2 | 7 | 6 |

Під час визначення кореляційного зв’язку між CD34 та VEGFR1 серед усіх пацієнтів, які брали участь у дослідженні, встановлено коефіцієнт Спірмена 0,3 (Р<0,05). Встановлено, що експресія CD34 прямопропорційно залежить від експресії VEGFR1, що свідчить про взаємний зв’язок та спільність патоморфологічних механізмів ангіогенезу в аденокарциномах прямої кишки. Таким чином, можна зробити висновок про спільність патоморфологічних механізмів, які визначають експресію як CD34, так і VEGFR1, характеризуючи відповідний рівень васкуляризації злоякісних новоутворень.

 За даними дослідження, рецидиви раку прямої кишки після комплексного лікування серед усіх пацієнтів, які брали участь у дослідженні, спостерігалися у 7 хворих, що становить 7,8 %. Проведено аналіз залежності частоти місцевого рецидивування від віку, статі, локалізації пухлини, категорій місцевого розповсюдження первинної пухлини Т. Після аналізу отриманих результатів стосовно залежності частоти локальних рецидивів раку прямої кишки від категорії місцевого поширення первинної пухлини Т встановлено, що при Т4 спостерігалося 5 рецидивів, при Т3 виявлено 2 рецидиви і при Т2 жодного рецидиву не виявлено. Після статистичного опрацювання даних встановлено вірогідний кореляційний зв’язок між кількістю місцевих рецидивів і категорією Т (коефіцієнт Спірмена 0,24, р<0,05).

Дані дослідження показали відсутність кореляційної залежності між локалізацією первинної пухлини у відповідному відділі прямої кишки і частотою місцевих рецидивів. При розташуванні пухлини у середньоампулярному відділі спостерігалося 4 випадки рецидивів раку прямої кишки (57,1 %), при локалізації у нижньоампулярному відділі виявився 1 рецидив (14,3 %), при локалізації первинної пухлини у верхньоампулярному відділі встановлено 2 випадки локальних рецидивів (28,6 %).

Дані дослідження показали відсутність кореляційної залежності між видом оперативного втручання і частотою місцевих рецидивів. Серед 7 випадків рецидивів у 2 (28,6 %) пацієнтів була проведена операція Кеню-Майлса, у 3 (42,3 %) хворих - черевноанальна резекція прямої кишки, у 2 (28,6 %) пацієнтів виконана передня резекція прямої кишки.

В той же час отримані результати дозволили встановити наявність кореляційного зв’язку між ступенем диференціації G та місцевими рецидивами раку прямої кишки, r=0,20 (p<0,05). Так, усі пацієнти з наявністю рецидиву мали низькодиференційовану аденокарциному G3. Натомість серед хворих з високо та помірнодиференційованими аденокарциномами при подальшому спостереженні не було встановлено рецидиву раку прямої кишки. Згідно з одержаними результатами можна зробити висновок про те, що категорія G, яка значною мірою визначає ступінь злоякісності новоутворень, впливає на вірогідність місцевих рецидивів раку прямої кишки. Отримані нами результати підтверджуються даними інших дослідників [20].

Згідно до результатів проведеного дослідження встановлене вірогідне збільшення показника 3-річного безрецидивного виживання на 13 % за рахунок зменшення кількості місцевих рецидивів у пацієнтів, які отримували сеанси локальної електрогіпертермії порівняно з хворими контрольної групи. Так, за даними дослідження, рецидиви раку прямої кишки після комплексного лікування серед усіх пацієнтів, які брали участь у дослідженні, спостерігалися у 7 хворих, що становить 7,8 %. Під час аналізу частоти рецидивів відносно груп дослідження встановлено, що серед пацієнтів основної групи місцевий рецидив спостерігався у 1 хворого (2 %), у той час коли частота місцевих рецидивів серед пацієнтів контрольної групи склала 6 випадків (15 %), тобто додавання локорегіонарної електрогіпертермії до неоад’ювантного лікування первинноперабельного раку прямої кишки зменшило частоту місцевих рецидивів на 13 %. Після статистичної обробки даних різниця визнана вірогідною (р<0,05). Також встановлено прямий кореляційний зв’язок між методом лікування та частотою місцевих рецидивів первиннооперабельного раку прямої кишки (r=0,22, p<0,05). Після аналізу середньої тривалості безрецидивного періоду встановлено, що у пацієнта основної групи локальний рецидив раку прямої кишки виник через 17 місяців після закінчення курсу лікування, а у хворих контрольної групи дослідження в середньому через 9,5 місяця. Серед усіх пацієнтів, які брали участь у дослідженні безрецидивне 3-річне виживання, яке визначали за методом Каплан-Маєра, становило 92,2 %. Серед пацієнтів основної групи дослідження безрецидивне 3-річне виживання склало 98 %, а у хворих контрольної групи цей показник становив 85 %. Після статистичної обробки одержаних даниих за допомогою log-rank тесту різниця визнана вірогідною (р<0,05). Отже, згідно з одержаними нами результатами, у пацієнтів основної групи дослідження, які отримували неоад’ювантну променеву терапію з локальною електрогіпертермією, встановлено довший на 13 % період безрецидивного 3-річного виживання порівняно з хворими контрольної групи, які не отримували гіпертермію. Загальне виживання у пацієнтів, які не отримували гіпертермію, склало 92,5 %. У хворих основної групи 3-річне виживання становило 98 %. За результатами дослідження була встановлена пряма кореляційна залежність середньої сили між вірогідністю появи місцевого рецидиву та рівнем експресії VEGFR1 (коефіцієнт кореляції Спірмена 0,24, p<0,05). Так, серед 7 пацієнтів, у яких при подальшому спостереженні виявлено рецидив РПК, у 4 хворих (57,1 %) експресія VEGFR1 до комбінованої терапії визначена на рівні „++++”, у 2 хворих (28,6 %) на рівні „+++” і у 1 пацієнта (14,3 %) на рівні „+”. Серед пацієнтів з рівнем експресії VEGFR1 „++” не було виявлено локальних рецидивів.

Після статистичного опрацювання отриманих результатів встановлений прямий кореляційний зв’язок появи рецидивів та експресії CD34 (коефіцієнт кореляції Спірмена 0,24, р<0,05). Найчастіше у процесі спостереження рецидив виявлявся у пацієнтів з експресією CD34 у первинній пухлині на рівні „++++” – 4 випадки (57,1 %), при експресії CD34 „+++” – 2 (28,6 %) випадки. У пацієнтів з рівнем маркеру CD34 „++” виявлено 1 (14,3 %) випадок рецидивів. Не було зафіксованого жодного рецидиву у хворих з експресією CD 34 „+”. Одержані дані дозволяють зробити висновок про наявність прямого зв’язку між кількістю рецепторів ендотеліального фактору росту у первинній пухлині, експресією маркеру CD34 та вірогідністю появи локальних рецидивів, що свідчить про можливість застосування VEGFR1 та CD34 у якості маркерів прогнозу розвитку місцевих рецидивів раку прямої кишки.

Отже, за результатами проведеного дослідження, у хворих на первиннооперабельний рак прямої кишки застосування променевої терапії з локальною електрогіпертермією у неоад’ювантному режимі сприяє зменшенню частоти місцевих рецидивів та збільшенню безрецидивного періоду шляхом впливу на неоангіогенез, зниження рівня експресії рецептору ендотеліального фактору росту 1 типу та маркеру ендотелію CD34.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі представлене наукове вирішення актуальної проблеми сучасної онкології, яке полягає в підвищенні ефективності хірургічного лікування хворих на первиннооперабельний рак прямої кишки за рахунок проведення неоад’ювантної променевої терапії з локальною електрогіпертермією.

1. Частота післяопераційних рецидивів раку прямої кишки прямопропорційно залежить від місцевого поширення і ступеню диференціювання первинної пухлини. У пацієнтів з місцевими рецидивами спостерігалася категорія Т4 у 71,4 % випадків, категорія Т3 – у 28,6 % випадків. У хворих з локальними рецидивами відзначений низький ступінь диференціювання первинної пухлини (G3).

2. Частота рецидивів раку прямої кишки прямопропорційно залежить від експресії рецептору ендотеліального фактору росту 1 типу (коефіцієнт кореляції Спірмена 0,24, р<0,05). Серед пацієнтів з місцевими рецидивами спостерігалася інтенсивна експресія VEGFR1 у 57,1 % хворих, помірна експресія - у 28,6 % пацієнтів, невиражена експресія – у 14,3 % хворих. Збільшення експресії VEGFR1 сприяє виникненню місцевих рецидивів.

3. Існує прямопропорційна залежність між частотою рецидивів раку прямої кишки та експресією специфічного маркеру ендотелію CD34 (коефіцієнт кореляції Спірмена 0,24, р<0,05). Серед пацієнтів з місцевими рецидивами спостерігалася інтенсивна експресія CD34 у 57,1 % хворих, помірна експресія - у 28,6 % пацієнтів, слабка експресія – у 14,3 % хворих. Вірогідність розвитку місцевих рецидивів раку прямої кишки збільшується із збільшенням експресії CD34.

4. Неоад’ювантна променева терапія не впливає на неоангіогенез при раку прямої кишки. Рівень експресії рецептору ендотеліального фактору росту 1 типу та специфічного маркеру ендотелію CD34 у первинній пухлині вірогідно не змінювався після проведення передопераційної променевої терапії.

5. Проведення неоад’ювантної променевої терапії і локальної електрогіпертермії впливає на неоангіогенез при раку прямої кишки. Експресія маркеру VEGFR1 зменшилася на 34,6 %, а маркеру CD34 - на 35,7 % після лікування у хворих, які отримували передопераційну променеву терапію і локальну електогіпертермію (р<0,05).

6. Комплексне лікування з використанням локальної електрогіпертермії та променевої терапії зменшує кількість післяопераційних місцевих рецидивів у хворих на первиннооперабельний рак прямої кишки на 13 % у порівнянні з пацієнтами, які отримували лише передопераційну променеву терапію Серед хворих, які одержали передопераційну променеву терапію виявлено місцеві рецидиви у 15 % випадків. Місцеві рецидиви раку прямої кишки у групі хворих, які отримували передопераційну променеву терапію з локальною електрогіпертермією виявлені у 2 % пацієнтів.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

 1. Ковальов О. О. Тканинні маркери як прогностичні фактори новоутворень та об’єкт таргетної терапії / О. О. Ковальов, М. П. Мельничук // Запорожский медицинский журнал. - 2006. - № 1. - С. 92-96. Автором дана оцінка ролі тканинних маркерів у сучасній онкології.

 2. Динамика заболеваемости населения Запорожья злокачественными опухолями в период с 1979 по 2005 гг. / О. М. Сидоренко, О. П. Колесник, М. П. Мельничук [и др.] // Запорожский медицинский журнал. - 2006. - № 6. - С. 62-66. Автором проаналізована динаміка захворюваності на рак прямої кишки у Запорізькій області.

 3. Ковалев А. А. Гипертермия в онкологии: современное состояние и тенденции развития. Опыт применения при лечении злокачественных новообразований различных локализаций / А. А. Ковалёв, М. П. Мельничук // Актуальні питання медичної науки і практики : [зб. наук. праць]. – Запоріжжя, 2006. - С. 125-128. Автором показана роль гіпертермії у лікуванні раку прямої кишки.

 4. Ковальов О. О. Локорегіонарна електрогіпертермія в комбінованому лікуванні раку прямої кишки з позиції дослідження неоангіогенезу / О. О. Ковальов, М. П. Мельничук // Актуальні питання медичної науки і практики : [зб. наук. праць]. – Запоріжжя, 2007. - С. 119-127. Автором проаналізована динаміка експресії маркерів ангіогенезу після лікування із застосуванням гіпертермії.

 5. Ковальов О. О. Неоад’ювантна електрогіпертермія модифікатор променевої терапії в аспекті впливу на неоангіогенез / О. О. Ковальов, М. П. Мельничук // Онкологія. - 2008. - № 1. - С. 149-151. Автором проведений аналіз індивідуалізації лікування хворих відносно експресії маркерів неоангіогенезу.

 6. Ковальов О. О. Локорегіонарна електрогіпертермія у комплексному лікуванні первиннооперабельного раку прямої кишки / О. О. Ковальов, М. П. Мель­ничук // Променева діагностика, променева терапія. – 2008. - № 2. – С. 45-48. Автором доведена ефективність неоад’ювантного лікування при первинно операбельному раку прямої кишки.

 7. Пат. 24742 Україна, МПК А61N1/00. Спосіб лікування раку прямої кишки / Ковальов О. О., Мельничук М. П. ; заявник та патентовласник Ковальов О. О., Мельничук М. П. - № u 2007 02900; заявл. 19.03.2007 ; опубл. 10.07.2007, Бюл. №10. Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, клінічне обстеження, оцінку даних клінічних та лабораторних досліджень хворих.

 8. Мельничук М. П. Локорегионарная электрогипертермия в комбинированном лечении рака прямой кишки с позиции исследования патоморфоза и неоангиогенеза в опухоли / М. П. Мельничук // Современные проблемы экспериментальной и клинической онкологии : VII конф. молодих онкологів з міжнародною участю : тезисы докл. – К., 2007. – С. 52.

 9. Мельничук М. П. Комбинированное лечение больных с метастазами колоректального рака в печень / М. П. Мельничук // Межвузовская конференция молодых учених, 4 ноября 2003 г. : тезисы докл. – Запорожье, 2003. – С. 26-27.

АНОТАЦІЯ

Мельничук М.П. – Локорегіонарна електрогіпертермія у неоад’ювантному лікуванні первиннооперабельного раку прямої кишки. Рукопис.

 Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 - онкологія. Харківська медична академія післядипломної освіти. Харків, 2008.

 Дисертація присвячена оптимізації лікування хворих на первиннооперабельний рак прямої кишки шляхом зменшення частоти рецидивів з використанням методів неоад’ювантної променевої терапії і локальної електрогіпертермії. У роботі представлені результати лікування хворих на рак прямої кишки Т2-4N0M0. Основна група пацієнтів отримувала лікування за схемою: передопераційна променева терапія і локальна електрогіпертермія, оперативне лікування. Хворі контрольної групи отримували неоад’ювантну променеву терапію і оперативне лікування. Результати оцінювали клінічно після періоду спостереження 36 місяців і за допомогою імуногістохімічного дослідження маркерів ангіогенезу – рецептору ендотеліального фактору росту 1 типу (VEGFR1) і специфічного маркеру ендотелію CD34. Вперше встановлені зміни рецепторного статусу аденокарциноми прямої кишки, які стосуються васкуляризації первинної пухлини, що виникають під впливом неоад’ювантного лікування. Вперше доведено, що використання локальної електрогіпертермії з дистанційною променевою терапією у неоад’ювантному режимі зменшує ступінь неоангіогенезу шляхом зниження експресії специфічних маркерів: рецептору ендотеліального фактору росту 1 типу та CD34. Виявлено, що комплексне лікування з передопераційною локальною електрогіпертермією і променевою терапією зменшує частоту місцевих рецидивів раку прямої кишки на 13 %, є безпечним, покращує клінічний перебіг захворювання.

 *Ключові слова*: первиннооперабельний рак прямої кишки, неоангіогенез, локальна електрогіпертермія, місцеві рецидиви.

**АННОТАЦИЯ**

 Мельничук М.П. Локорегионарная электрогипертермия в неоадъювантном лечении первичнооперабельного рака прямой кишки. – Рукопись.

 Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 – онкология. Харьковская медицинская академия последипломного образования. Харьков, 2008.

 Диссертация посвящена решению актуальной научной задачи онкологии – установлению особенностей изменений патоморфогических характеристик аденокарциномы прямой кишки, экспрессии маркеров неоангиогенеза рецептора эндотелиального фактора роста 1 типа (VEGFR1) и CD34 у больных первичнооперабельным раком прямой кишки, обоснованию необходимости оптимизации неоадъювантного лечения с помощью лучевой терапии и локальной электрогипертермии.

 В работе представлены результаты лечения больных первичнооперабельным раком прямой кишки Т2-4N0M0. Основная группа пациентов получала лечение по схеме: предоперационная лучевая терапия и локальная электрогипертермия, оперативное лечение. Больные контрольной группы получали неоадъювантную лучевую терапию и оперативное лечение. Результаты оценивались клинически после периода наблюдения 36 месяцев и с помощью иммуногистохимического исследования молекулярных маркеров ангиогенеза – рецептора эндотелиального фактора роста 1 типа (VEGFR1) и специфического маркера эндотелия CD34.

 У больных, получавших предоперационную лучевую терапию с локальной электрогипертермией, произошло снижение уровня экспрессии VEGFR1 после лечения с 2,6 до 1,7 баллов или на 34,6 %. У пациентов, получавших лучевую терапію, не отмечено статистически достоверных изменений в экспрессии VEGFR1 до и после лечения.

 У больных, получавших предоперационную лучевую терапию с локальной электрогипертермией, произошло снижение уровня экспрессии CD34 после лечения с 2,8 до 1,8 баллов или на 35,7 %. У пациентов, получавших лучевую терапию, не отмечено статистически достоверных изменений в экспрессии CD34 до и после лечения.

 Установлено, что между экспрессией VEGFR1 и CD34 существует корреляционная связь (r=0,3 (р<0,05)). Экспрессия маркеров неоангиогенеза не зависела от местного распространения опухоли (T), локализации в прямой кишке и степени дифференцировки (G).

 У больных первичнооперабельным раком прямой кишки, получавших лучевую терапию и локальную электрогипертермию в предоперационном периоде, наблюдалось достоверное снижение частоты местных рецидивов и увеличение 3-летней безрецидивной выживаемости на 13 % (p<0,05) . Выявлено, что частота местных рецидивов прямопропорционально зависит от местного распространения опухоли (Т), степени дифференцировки (G).

 Установлена прямая корреляционная зависимость между частотой местных рецидивов и уровнем экспрессии маркеров неоангиогенеза VEGFR1 (r=0,29) и CD34 (r=0,23). Виявлено, что комплексное лечение с использованием локальной электрогипертермии является безопасным, улучшает клиническое течение заболевания, благоприятствует уменьшению частоты местных рецидивов первично резектабельного рака прямой кишки и удлинению безрецидивного периода.

 *Ключевые слова*:первичнооперабельный рак прямой кишки, местные рецидивы, неоангиогенез, локальная электрогипертермия.

SUMMARY

Melnichuk M.P. Lokoregional electrohyperthermia in neoadjuvant treatment of primary resectable rectal cancer.– Manuscript.

 Dissertation for scientific degree of candidate of medical sciences by speciality 14.01.07 – oncology. Kharkiv medical academy for postgraduate education. Kharkiv, 2008.

 The dissertation is devoted to the optimization of treatment in patients with primary resectable rectal cancer by decrease of relapse frequency with the help of neoadjuvant radial therapy and local electrohyperthermia. The treatment results of patients with primary resectable rectal cancer (T2-4N0M0) are presented in the work. The main group got treatment by the scheme: preoperative radial therapy and local electrohyperthermia, operation. The control group passed preoperative radial therapy and operation. The results were assessed clinically after 36 monthes observation period and with the help of immunohystochemical investigation of neoangiogenesis molecular markers – vascular endothelial growth factor type 1 and specific endothelial marker CD34. The changes in receptor status in rectal adenocarcinoma connected with the tumour vascularisation which happen with the influence of neoadjuvant treatment are established in the work for the first time. It is proved that the use of neoadjuvant local hyperthermia with distant radial therapy decreases the neoangiogenesis degree reducing the expression of specific markers: vascular endothelial growth factor 1 and CD34. It is discovered that complex treatment with local electrohyperthermia is safe, improves clinical disease status, promotes the decrease of local relapse frequency of primary resectable rectal cancer and increase of relapse free period in 13 %.

 *Key words*:primary resectable rectal cancer, neoangiogenesis, local electrohyperthermia, local relapses.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

VEGF vascular endothelial growth factor

VEGFR vascular endothelial growth factor receptor

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>