

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ

ФРИДЕЛЬ РОМАН ІГОРОВИЧ



УДК 616.329–006.6–089–085.28–085.849

**НЕОАД'ЮВАНТНА ХІМІОПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ
З ВНУТРІШНЬОАРТЕРІАЛЬНИМ ВВЕДЕННЯМ ЦИТОСТАТИКІВ
У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК ВНУТРІШНЬОГРУДНОГО
ВІДДІЛУ СТРАВОХОДУ**

14.01.07 – онкологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ 2017

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному інституті раку

Науковий керівник доктор медичних наук, професор
Кіркілевський Станіслав Ігорович,
Національний інститут раку,
завідувач науково-дослідного відділення
пухлин органів грудної порожнини

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Старіков Володимир Іванович
Харківський національний
медичний університет,
завідувач кафедри онкології

доктор медичних наук, професор
Лукач Ервін Венцелович
ДУ «Інститут отоларингології
імені проф. О. С. Коломійченка НАМН України»,
завідувач відділу онкопатології ЛОР-органів

Захист відбудеться 17 січня 2018 р. о 13 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01 в Національному інституті раку (03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного інституту раку (03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

Автореферат розісланий «8» грудня 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



С. О. Родзаєвський

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Рак стравоходу належить до найменш вивчених та найбільш прогностично несприятливих пухлинних захворювань шлунково-кишкового тракту. За даними М. Koshy та співавт. (2011), співвідношення кількості хворих, які померли від раку стравоходу до кількості із вперше встановленим діагнозом (індекс агресивності) склав 0,95. Для порівняння: даний показник у хворих на рак легені складає 0,93, рак прямої кишки – 0,23, рак грудної залози – 0,21, рак простати – 0,16 (М. Koshy, N. Esiashvilli, J. Landry, 2011). Цей показник відображає не лише недоліки в діагностиці раку стравоходу, а й ефективність методик лікування. Виходячи з наведених даних, лікування раку стравоходу виявляється успішним менш ніж у 10 % випадків.

Різноманітність підходів до лікування, а також високий ризик розвитку післяопераційних ускладнень, визначають підвищений інтерес до цієї проблеми. Агресивний перебіг захворювання вимагає застосування комплексного підходу, який включає доопераційну хіміопроменевою терапію і операцію. Можливості передопераційного хіміопроменевого лікування вивчені в численних рандомізованих дослідженнях III фази, а також мета-аналізах. Перших два мета-аналізи (J. D. Urschel et al., 2003; F. Fiorica et al., 2004) показали практично однакові результати за показниками одно- та дворічної виживаності при використанні неoad'ювантної хіміопроменевої терапії порівняно лише з хірургічним методом, а результати трирічної виживаності показали статистично достовірну перевагу комплексного підходу (J. D. Urschel, H. Vasan, 2003; F. Fiorica, D. DiBona, F. Schepis, 2004). Автори мета-аналізу 2003 р. зазначили, що ефект найбільш виражений, якщо хіміотерапію та опромінення проводили одночасно, а не послідовно. Автори одного з останніх мета-аналізів (V. Gebiski et al., 2007) показали зниження ризику смерті в групі доопераційної хіміопроменевої терапії на 19 %, що відповідало 12 % різниці у дворічній виживаності (V. Gebiski, B. Burmeister, B. M. Smithers, 2007). Комплексний підхід визнаний найбільш ефективним у лікуванні раку стравоходу.

У Національному інституті раку внутрішньоартеріальна хіміотерапія раку стравоходу застосовується для паліативного та неoad'ювантного лікування з 2002 року і була започаткована проф. С. І. Кіркільевським. Застосування радіохіміотерапії з внутрішньоартеріальним введенням цитостатиків є ефективною методикою лікування, яка показує задовільні безпосередні результати, покращує якість життя пацієнтів та підвищує виживаність (С. І. Кіркільевський та співавт. 2013). Подальші розробки більш сучасних підходів до комплексного лікування раку стравоходу пов'язані, перш за все, з удосконаленням окремих аспектів хіміопроменевої терапії та способу введення хіміопрепаратів.

У зв'язку із зазначеним, перспективним є вивчення питання підвищення ефективності лікування раку стравоходу шляхом використання комбінованої терапії з передопераційною внутрішньоартеріальною хіміотерапією та променевою терапією. Без сумніву, важливе значення має оцінка впливу зазначених факторів на резектабельність пухлини, характер і частоту післяопераційних ускладнень. Особливо важливим є вивчення впливу неoad'ювантною хіміопроменевою терапії на виживаність хворих на рак стравоходу. Отже, обраний напрям неoad'ювантною хіміопроменевою терапії з внутрішньоартеріальним введенням цитостатиків є актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконане за планом науково-дослідної роботи Національного інституту раку «Розробити нові методики комплексного лікування хворих на злоякісні пухлини органів грудної порожнини» (номер державної реєстрації 0115U000812, 2013–2015р.)

Мета дослідження. Підвищення ефективності комплексного лікування хворих на рак стравоходу шляхом використання передопераційної внутрішньоартеріальною хіміотерапії в поєднанні з променевою терапією.

Об'єкт дослідження: неoad'ювантна хіміопроменева терапія в лікуванні хворих на місцевопоширений рак стравоходу.

Предмет дослідження: ефективність неoad'ювантною хіміопроменевою терапії в лікуванні хворих на місцевопоширений рак стравоходу.

Завдання дослідження:

1. Теоретично обґрунтувати та розробити методика неoad'ювантної хіміопроменевої терапії хворих на рак внутрішньогрудного відділу стравоходу із застосуванням внутрішньоартеріального введення цитостатиків.

2. Вивчити частоту і характер токсичних ускладнень доопераційної хіміопроменевої терапії із застосуванням внутрішньоартеріального введення цитостатиків порівняно із стандартною неoad'ювантною хіміопроменевою терапією.

3. Визначити вплив передопераційної хіміопроменевої терапії на резектабельність пухлини та вивчити лікувальний патоморфоз.

4. Вивчити частоту і характер післяопераційних ускладнень при комплексному лікуванні раку стравоходу.

5. Проаналізувати віддалені результати комплексного лікування раку стравоходу.

Методи дослідження: загальноклінічні, патоморфологічні, лабораторні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнені наукові дані про застосування неoad'ювантної внутрішньоартеріальної хіміотерапії в поєднанні з променевою терапією у хворих з місцево поширеними формами раку внутрішньогрудного відділу стравоходу. Оцінена ефективність використання неoad'ювантної хіміопроменевої терапії з внутрішньоартеріальним введенням цитостатиків порівняно із стандартною хіміопроменевою терапією у рандомізованому дослідженні. Вивчено лікувальний патоморфоз у пухлині стравоходу після проведення неoad'ювантної внутрішньоартеріальної хіміотерапії в поєднанні з променевою терапією. Проведено аналіз віддалених результатів комплексного лікування раку внутрішньогрудного відділу стравоходу із застосуванням селективного внутрішньоартеріального введення цитостатиків.

Практична значимість. Дане дослідження обґрунтовує можливість використання неoad'ювантної хіміопроменевої терапії з внутрішньоартеріальним введенням цитостатиків у хворих на рак внутрішньогрудного відділу стравоходу в комплексному лікуванні. Застосування доопераційної хіміопроменевої терапії з внутрішньоартеріальним введенням цитостатиків не відрізняється за частотою та

характером післяопераційних та токсичних ускладнень від стандартного хіміопроменевого лікування. Використання неоад'ювантної внутрішньо-артеріальної хіміотерапії в поєднанні з променевою терапією у хворих на рак стравоходу сприяє до підвищення резектабельності на 8,49 %. Статистичний аналіз віддалених результатів використання доопераційної, селективної внутрішньоартеріальної хіміопроменевої терапії у поєднанні з променевою терапією у хворих на рак внутрішнього відділу стравоходу свідчить про достовірне покращення однорічної виживаності з 55,8 до 81,0 %, дворічної виживаності – з 33,1 до 58,8 %.

Особистий внесок здобувача. Автор брав участь в обстеженні та лікуванні усіх хворих. Разом з науковим керівником розробив та визначив тему дисертаційної роботи. Самостійно провів патентно-інформаційний пошук та проаналізував наукову літературу, сформулював мету та завдання дослідження. Розробив алгоритм дослідження, створив інформаційну базу даних хворих та її статистичну обробку на основі центру рандомізації Національного інституту раку. Остаточне узагальнення результатів проведеної роботи, формування наукових положень, висновків та рекомендацій проведені спільно з науковим керівником.

Апробація результатів дослідження. Матеріали дисертації широко обговорювались на: XII з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (Київ, 2013), Міжнародному медичному форумі (Київ, 2014), науково-практичних конференціях: «Сучасні методи діагностики і лікування злоякісних новоутворень» (Київ, 2013), «Сучасні підходи до профілактики, діагностики та лікування злоякісних пухлин», науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Інновації діагностики та лікування хворих на злоякісні пухлини» (Київ, 2014), «Сучасні технології в хірургії шлунково-кишкового тракту» (Київ, 2015), науково-практичних конференціях для молодих вчених «Сучасна онкологія: діагностика та лікування» (Київ, 2015), «Перспективи діагностики та лікування онкологічної патології» (Київ, 2016), IX з'їзді онкологів і радіологів країн СНД та Євразії (Мінськ, 2016).

Публікації. За матеріалами дослідження опубліковано 9 статей: 4 у наукових фахових виданнях України, (1 – в зареєстрованому у міжнародних

наукометричних базах); 8 – тези доповідей з'їздів та конференцій, отримано патент України на корисну модель.

Впровадження результатів роботи. Розроблений спосіб неoad'ювантної хіміопроменевої терапії раку стравоходу з внутрішньоартеріальним введенням цитостатиків впроваджено у відділенні пухлин стравоходу та шлунка і реконструктивної хірургії Національного інституту раку.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 150 сторінках машинопису, складається з вступу, огляду літератури, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення, висновків, списку використаних джерел, що включає 31 роботу кирилицею і 121 латиницею. Роботу проілюстровано 22 таблицями, 19 малюнками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

З метою підвищення ефективності лікування хворих на рак стравоходу у науково-дослідному відділі пухлин органів грудної порожнини Національного інституту раку було розроблено і впроваджено методику внутрішньоартеріальної селективної хіміотерапії. Для оцінки її ефективності проведено рандомізоване дослідження, у якому порівняна ефективність неoad'ювантної хіміопроменевої терапії з внутрішньоартеріальним або внутрішньовенним введенням цитостатиків. У дослідження залучено 69 хворих на рак стравоходу: 35 – в основну групу, 34 – в контрольну, які лікувались з 2013 до 2015 року. Групи були статистично однорідними за віком, статтю, стадією онкологічного процесу. Усі пацієнти були з плоскоклітинним раком, найчастіше зустрічалась пухлина в середній третині стравоходу. В основній групі спостереження проводили курс променевої терапії 30 Гр, який одночасно доповнювали циклом внутрішньоартеріальної хіміотерапії, у контрольній – стандартну доопераційну хіміопроменеву терапію з внутрішньовенним введенням цитостатиків. В обох групах використовували стандартну схему 5-фторурацил + цисплатин. В основній групі цисплатин вводили внутрішньоартеріально, 5-фторурацил – внутрішньовенно. Катетеризацію артерій здійснювали трансаксиллярним доступом під контролем ангиографа для того, щоб пацієнт одночасно міг отримувати хіміо- і променеву терапію. Розчин цисплатину вводили за

допомогою інфузомата, після закінчення процедури катетер видаляли. У хворих на рак верхньої третини стравоходу катетеризували лівий щитошийний стовбур або ліву нижню щитоподібну артерію, у хворих на рак середньої третини – ліву нижню діафрагмальну артерію, у хворих на рак нижньої третини – ліву шлункову або ліву нижню діафрагмальну артерію в залежності від ангіоархітекtonіки. Через два – три тижні після завершення неoad’ювантної терапії пацієнтам проводили хірургічне лікування.

У табл. 1 представлено розподіл пацієнтів залежно від виду операції. Найчастіше в обох групах застосовувалась операція типу Льюїса; на другому місці – типу Гарлока. Субтотальна езофагектомія використовувалась набагато рідше, оскільки локалізація пухлини у верхній третині стравоходу зустрічається не так часто, як у середній та нижній третинах. Резектабельність в основній групі склала 97,06 %, в контрольній 88,57 % ($p > 0,05$). Пацієнтам виконували радикальну операцію з одномоментною пластикою шлунком або тонкою кишкою. В усіх випадках проводилось патогістологічне дослідження препарату, після чого остаточно визначалась стадія процесу та вивчався лікувальний патоморфоз.

Таблиця 1

Види оперативних втручань

Показник	Основна група n (%)	Контрольна група n (%)	p
Операція типу Гарлока	5 (14,71 ± 6,07)	4 (11,43 ± 5,38)	0,4
Операція типу Льюїса	26 (76,47 ± 7,27)	25 (71,43 ± 7,64)	0,3
Субтотальна езофагектомія	2 (5,88 ± 4,04)	2 (5,71 ± 3,92)	0,3
Пробна торакотомія	1 (2,94 ± 2,90)	4 (11,43 ± 5,38)	0,2
Разом	34 (100,00)	35 (100,00)	

Результати дослідження та їх обговорення. Після проведеного доопераційного хіміопроменевого лікування в основній та контрольній групах спостерігалось зменшення розмірів пухлини, а також лімфовузлів, які виявлялись перед неоад'ювантною терапією, результати подано в табл. 2.

Після проведеної терапії протяжність патологічного процесу у хворих основної групи коливалась від 0 до 62 мм, у середньому (41,1±3,8) мм; отже, середня протяжність пухлини зменшилась на 38,01 %. У хворих контрольної групи протяжність пухлини після проведеного лікування коливалась від 0 до 39 мм; середня довжина пухлини становила (36,2±4,1) мм; середня протяжність пухлини зменшилась на 33,91%.

Таблиця 2

Регресія пухлини після хіміопроменевого лікування

Показник	Основна		Контрольна		P
	n	%	n	%	
Повна регресія	5	14,71±6,07	3	8,57±4,73	0,8
Часткова регресія	26	76,47±7,27	20	57,14±8,36	0,1
Стабілізація	3	8,82±4,86	12	34,29±8,02	0,03
Прогресування	0		0		0
Разом:	34	100,00	35	100,00	-
Зменшення стадії	8 (23,53±7,27)		9 (25,71±7,39)		0,21

Разом із зменшенням розмірів пухлини після проведеного доопераційного лікування зменшились прояви дисфагії, що дозволяло покращити нутритивний статус пацієнта перед хірургічним втручанням (рис. 1; 2).

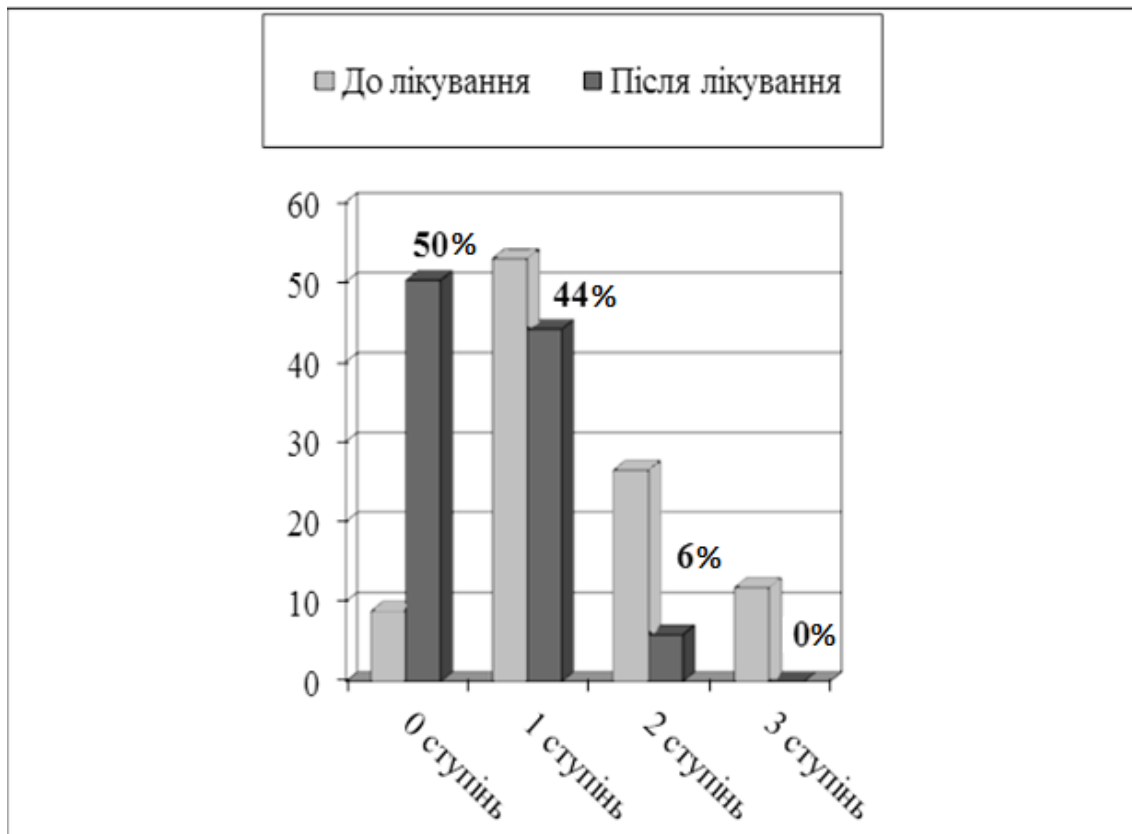


Рис. 1. Регресія дисфагії після хіміопроменевого лікування (основна група, %)

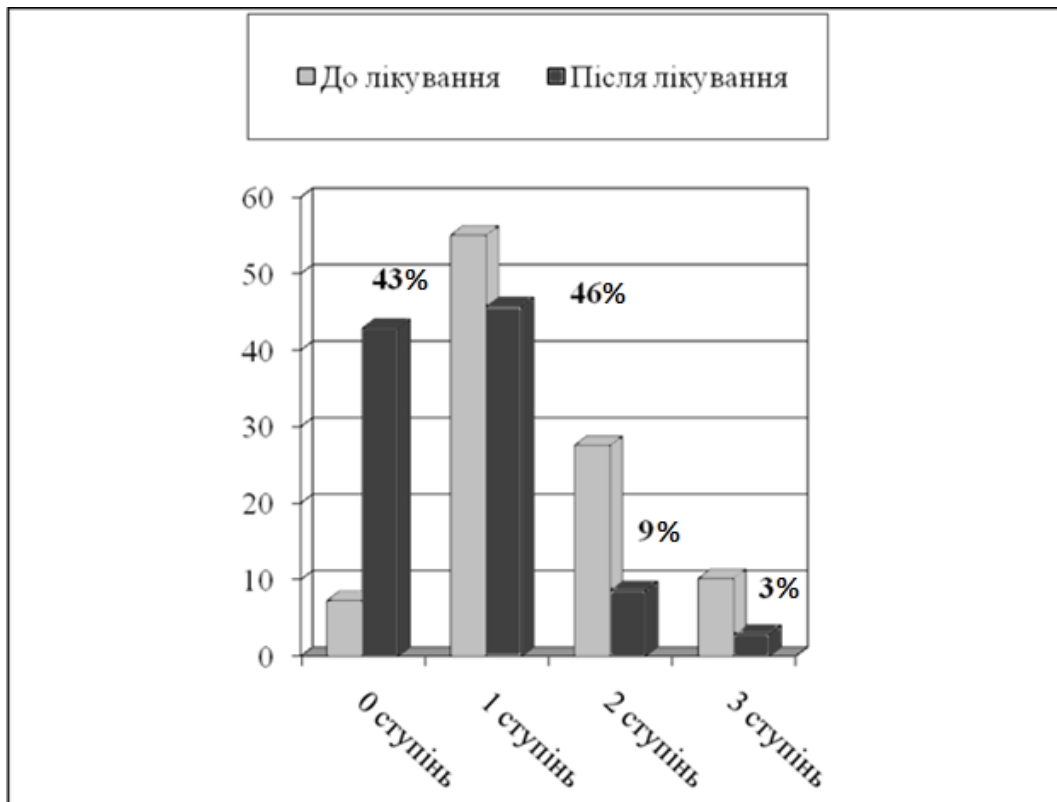


Рис. 2. Регресія дисфагії після хіміопроменевого лікування (контрольна група, %)

Прояви гематологічної токсичності II–III ступеня і вище спостерігали у 14 хворих основної групи та у 13 – контрольної групи. За весь період лікування у 39,1 % хворих, які отримали доопераційну хіміопроменеву терапію, відзначалось мінімум по одному епізоду гематологічної токсичності II ступеня і вище. У 8 пацієнтів основної групи та в 7 – контрольної спостерігалась нудота, блювота на фоні стандартної антиеметичної терапії. Негематологічна токсичність включала езофагіт (44,1 % – основна група, 42,8 % – контрольна).

Тривалість операції, післяопераційного періоду, перебування в стаціонарі та у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії (табл. 3) в основній та контрольній групі були практично однакові, різниця між ними статистично не достовірна ($p > 0,05$). Тривалість перебування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії, а також загального післяопераційного періоду, зменшилась за рахунок використання елементів програми «fast track surgery».

Таблиця 3

Показники стаціонарного лікування

Показник	Основна група, <i>n</i>	Контрольна група, <i>n</i>
Тривалість перебування у стаціонарі (діб)	15,4±1,3	19,6±1,8
Тривалість доопераційного періоду (діб)	4,3±0,7	5,4±0,8
Тривалість операції (хв)	320±12,4	350±16,5
Тривалість перебування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії (діб)	1,5±0,3	2,3±0,5
Тривалість післяопераційного періоду (діб)	11,1±1,2	14,3±1,5

Післяопераційні ускладнення зареєстровані у 28 хворих із 69, яким проведено хірургічне лікування. У контрольній групі двоє пацієнтів померли унаслідок післяопераційних ускладнень через 8 і 17 діб після операції від – тромбоемболії легеневої артерії. Ускладнення в післяопераційному періоді в пацієнтів груп були різні (табл. 4), але найчастіше пов'язані з дихальною системою: гідроторакс, парез гортані, пневмонії. В обох групах це пояснюється наявністю супутньої хронічної патології дихальної системи (хронічного бронхіту курця і хронічного обструктивного захворювання легень), тривалим періодом штучної вентиляції легень, обсягом і особливостями оперативного втручання. Гідроторакс найчастіше був пов'язаний з медіастинальною лімфодисекцією.

Таблиця 4

Післяопераційні ускладнення n (%)

Ускладнення	Основна група (n = 34)	Контрольна група (n = 35)	p
Серцево-судинна система:			
– тромбоемболія гілок легеневої артерії	–	2 (5,71±3,92)	0,3
– порушення ритму	1 (2,94±2,9)	2 (5,71±3,92)	
Дихальна система:			
– пневмонія	4 (11,76±5,53)	5 (14,29±5,92)	0,31
– бронхіт	1 (2,94±2,9)	2 (5,71±3,92)	0,57
– дихальна недостатність	1 (2,94±2,9)	2 (5,71±3,92)	0,57
Нервова система:			
– парез гортані	2 (5,88±4,04)	2 (5,71±3,92)	0,3
Травна система:			
– панкреатит	1 (2,94±2,9)	2 (5,71±3,92)	0,57
Кровотворна система:			
– анемія	2 (5,88±4,04)	3 (8,57±4,73)	0,43

Гідроторакс	4 (11,76±5,53)	5 (14,29±5,91)	0,31
Неспроможність анастомозу і некроз трансплантата	2 (5,88±4,04)	1 (2,86±2,82)	0,61
Емпієма плеври	2 (5,88±4,04)	1 (2,86±2,82)	0,61
Перитоніт	1 (2,94±2,9)	–	–
Нагноєння післяопера- ційної рани	1 (2,94±2,9)	1 (2,86±2,82)	0,2
Евентерація	1 (2,94±2,9)	–	–
Інші	–	1 (2,86±2,82)	–

Неспроможність внутрішньоплеврального стравохідно-шлункового анастомозу виникла у 2 (5,88±4,04) % пацієнтів основної групи і в одного (2,86±2,82) % хворого контрольної групи. Ускладнення, які вимагали повторного хірургічного втручання, були у 1 (2,94±2,9) % пацієнта основної групи та в 1 (2,86±2,82) % контрольної.

Таким чином, частота і характер післяопераційних ускладнень в основній та контрольній групах були статистично однорідними ($p > 0,05$). Різниця в частоті тяжких післяопераційних ускладнень в основній та контрольній групах була статистично не достовірною ($p > 0,05$). Післяопераційна летальність у контрольній групі склала (5,71±3,92) %, в основній – 0 %.

Віддалені результати лікування хворих основної та контрольної групи. У всіх хворих обох груп, яким було виконано радикальну операцію, вдалось досягти R0-резекції. Пацієнти основної та контрольної групи після завершення лікування перебували під динамічним спостереження в Національному інституті раку – кожних три місяці після операції в перший рік спостереження. Один рік після операції пережили 28 (80,98±6,71) % пацієнтів основної групи та 19 (55,82±8,36) % контрольної. Дворічна

виживаність в основній групі ($58,8 \pm 12,1$) %, у контрольній – ($33,1 \pm 11,8$) %. При цьому виявлена тенденція до підвищення виживаності в групі внутрішньоартеріальної хіміотерапії з променевою терапією і хірургічним лікуванням ($p=0,7713$) (рис. 3)

Згідно з показниками кривих виживаності, ми спостерігаємо достовірну різницю між основною та контрольною групами в інтервалі з 12 до 24 міс. включно ($p < 0,05$) (рис. 4)

В основній групі віддалені результати вдалось простежити у 34 (100,0 %) випадках. Включення пацієнтів відбувалось з липня 2013 року до серпня 2015 року. На момент спостереження 14 ($41,18 \pm 8,44$) % пацієнтів основної групи загинули. Із десяти пацієнтів, які загинули через прогресування хвороби, у 3 ($30,00 \pm 15,28$) % – локальний рецидив у стравохідно-шлунковому анастомозі та метастазування, у 7 ($70,00 \pm 15,28$) % – віддалене метастазування.

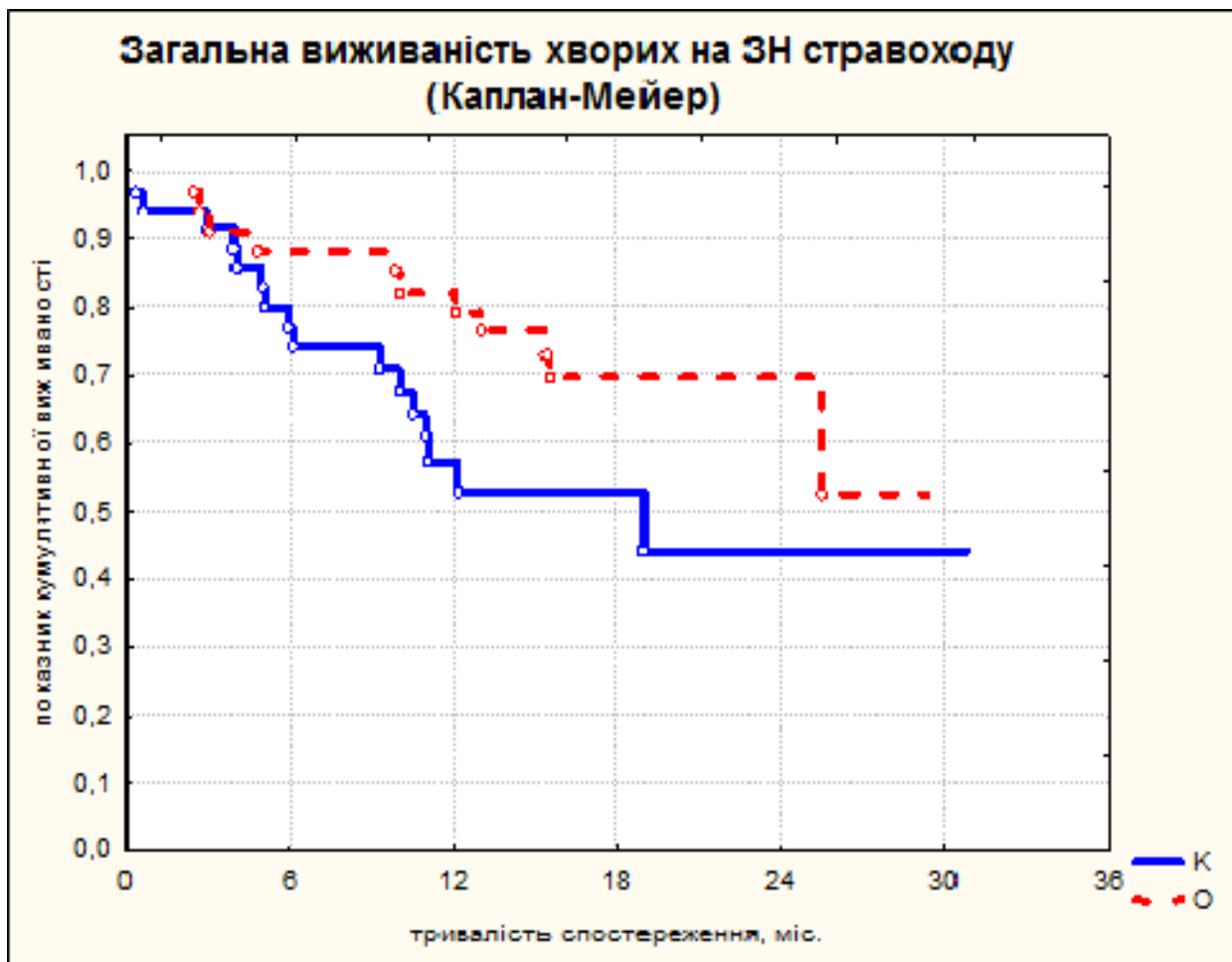


Рис. 3. Загальна виживаність в основній та контрольній групі

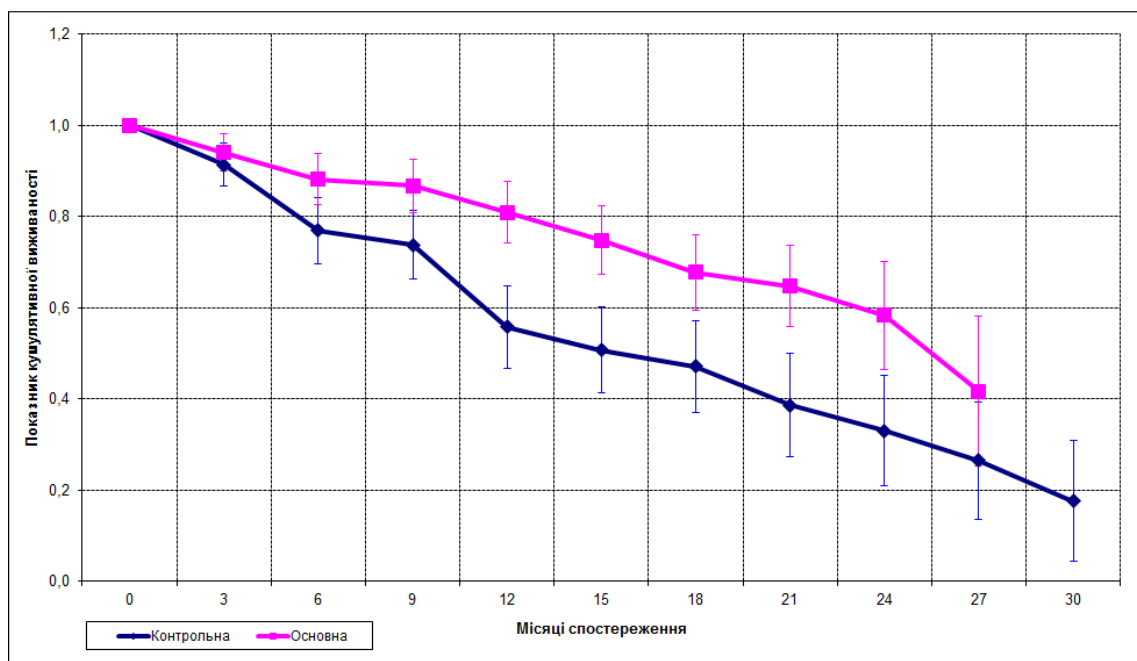


Рис. 4. Криві дожиття в основній та контрольній групах

З 14 хворих основної групи, які загинули протягом періоду спостереження, 4 ($28,57 \pm 12,53$) % пацієнтів мали II стадією захворювання, 10 ($71,43 \pm 12,53$) % – III стадію. Усі пацієнти, які загинули, були чоловічої статі, віком від 39 до 61 року, з них рак верхньої третини стравоходу – 1 ($7,14 \pm 7,14$) % пацієнт, середньої третини – 9 ($64,29 \pm 13,29$) %, нижньої третини – 4 ($28,57 \pm 12,53$) %.

У контрольній групі віддалені результати відстежено у 35 (100 %) хворих. Пацієнтів включали в дослідження з січня 2013 до вересня 2015 року. На даний момент 23 ($65,71 \pm 8,02$) % пацієнти контрольної групи померли. З 19 пацієнтів, які загинули унаслідок прогресування хвороби, у 5 ($26,32 \pm 10,38$) % виявлено локальний рецидив та метастазування, у 14 – ($73,68 \pm 10,38$) %, віддаленні метастази. З 23 пацієнтів контрольної групи, які померли на момент спостереження, у 13 ($56,52 \pm 10,57$) % була III стадія, у 10 ($43,48 \pm 10,57$) % – II стадія процесу. Серед пацієнтів, які загинули, було 2 жінки та 21 чоловік віком від 39 до 69 років. З них хворих на рак верхньої третини стравоходу – 1 ($4,35 \pm 4,35$) % пацієнт, середньої третини – 16 ($69,57 \pm 9,81$) %, нижньої третини – 6 ($26,09 \pm 9,36$) %.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування та нове практичне вирішення наукового завдання, що полягає в підвищенні ефективності комплексного лікування хворих на рак внутрішньогрудного відділу стравоходу шляхом застосування внутрішньоартеріального введення цитостатиків.

1. Для проведення внутрішньоартеріальної хіміотерапії у хворих на рак верхньої третини стравоходу доцільно катетеризувати щитошийний стовбур або нижню щитоподібну артерію; середньої – нижню діафрагмальну артерію; нижньої – ліву шлункову або нижню діафрагмальну артерію, з урахуванням ангіоархітекtonіки пухлини. Катетеризацію власних стравохідних артерій застосовувати технічно складно.

2. Неoad'ювантна хіміопроменева терапія з внутрішньоартеріальним введенням цитостатиків порівняно із стандартною хіміопроменевою терапією раку стравоходу не відрізняється за частотою та характером токсичних ускладнень ($p > 0,05$). Найчастішим ускладненням доопераційної хіміопроменевої терапії в основній та контрольній групах були: післяпроменевий езофагіт – $(44,12 \pm 8,52) \%$; $(42,86 \pm 8,36) \%$ та гематологічна токсичність II ступеня – $(23,53 \pm 7,27) \%$; $(25,71 \pm 7,39) \%$ відповідно.

3. При застосуванні доопераційної хіміопроменевої терапії із внутрішньоартеріальним введенням цитостатиків спостерігається тенденція до збільшення частоти повних регресій на 5,5 %, часткових регресій – на 20,23 % та підвищення резектабельності раку стравоходу на 8,5 % – порівняно із стандартною хіміопроменевою терапією.

4. Застосування хіміопроменевої терапії з внутрішньоартеріальним введенням цитостатиків порівняно із стандартною хіміопроменевою терапією раку стравоходу не відрізняється за частотою та характером післяопераційних ускладнень та післяопераційної летальності у контрольній групі $(5,71 \pm 3,92) \%$, в основній – 0 % ($p > 0,05$).

5. Застосування внутрішньоартеріального введення цитостатиків в комплексному лікуванні хворих на рак внутрішньогрудного відділу страво-

ходу достовірно підвищує однорічну виживаність з 55,8 до 81,0 %; дворічну з 33,1 до 58,8 % ($p < 0,05$) порівняно із стандартною хіміопроменевою терапією.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

У хворих на рак внутрішньогрудного відділу стравоходу внутрішньо-артеріальну хіміотерапію раціонально поєднувати з променевою терапією, за наявності відповідного обладнання і підготовленого персоналу.

Для катетеризацій артерій, які кровопостачають пухлину стравоходу, доцільно використовувати трансаксиллярний доступ, щоб пацієнти могли вільно рухатись і себе обслуговувати, та одночасно отримувати внутрішньо-артеріальну хіміотерапію і променеву терапію, чого не можливо досягти за трансфеморального доступу.

У хворих на рак верхньої третини стравоходу слід здійснювати катетеризацію лівої нижньої щитоподібної артерії або лівого щитошийного стовбура. У хворих на рак середньої третини стравоходу внутрішньо-артеріальну хіміотерапію слід проводити шляхом катетеризації лівої нижньої діафрагмальної артерії. У хворих на рак нижньої третини стравоходу для внутрішньоартеріальної хіміотерапії потрібно катетеризувати ліву шлункову артерію або ліву нижню діафрагмальну артерію з урахуванням ангіоархітектоніки пухлини. Катетеризацію власних стравохідних артерій, які відходять від аорти, недоцільно проводити через малий діаметр та невелику довжину судини, навіть за успішної постановки внутрішньо-артеріального катетера, адже він може зміститись під час рухів пацієнта або під час введення цитостатика. Під час проведення ангіографії рентген-хірург повинен катетеризувати тангентну артерію, яка найбільш добре кровопостачає пухлину стравоходу, і тому є найбільш раціональною для введення препарату. Хіміопрепарати потрібно вводити за допомогою інфузомата. Після проведення інфузії хіміопрепарату катетер потрібно видаляти. Не слід застосовувати внутрішньоартеріальне введення препаратів у пацієнтів з генералізованим атеросклерозом та вираженою серцево-судинною патологією.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Результати застосування неoad'ювантної хіміопроменевої терапії із внутрішньоартеріальним введенням цитостатиків хворим на рак стравоходу / С. І. Кіркільєвський, Р. І. Фридель, Ю. М. Кондрацький, П. С. Крахмальов // Вісник наукових досліджень. – 2016. – № 4. – С. 41–44. *Особистий внесок здобувача: вивчив виживаність хворих на рак стравоходу, провів статистичний аналіз.*

2. Предоперационная химиолучевая терапия с внутриартериальным введением цитостатиков у больных раком внутригрудного отдела пищевода / С. И. Киркилевский, П. С. Крахмалев, Р. И. Фридель, Ю. Н. Кондрацкий // Евразийский онкол. журн. – 2016. – № 1(4). – С. 33–41. *Особистий внесок здобувача: вивчив токсичність доопераційної хіміопроменевої терапії та її ускладнення.*

3. Методика проведення внутрішньоартеріальної хіміотерапії раку стравоходу / С. І. Кіркільєвський, Р. І. Фридель, О. А. Супруненко, П. С. Крахмальов, Ю. М. Кондрацький // ScienceRise: Medical Science. – 2016. – № 5 (1). – С. 55–64. *Особистий внесок здобувача: вивчив літературні дані та описав методику катетеризації судин стравоходу.*

4. Сучасні підходи до неoad'ювантної терапії хворих на рак стравоходу / С.І. Кіркільєвський, Р. І. Фридель, П. С. Крахмальов, Ю. М. Кондрацький // Клин. онкология. – 2015. – № 3 (19). – С. 18–22. *Особистий внесок здобувача: вивчив та систематизував літературні дані, узагальнив підходи до лікування раку стравоходу.*

5. Безпосередні результати застосування доопераційної хіміопроменевої терапії з внутрішньоартеріальним введенням цитостатиків / Р. І. Фридель, С. І. Кіркільєвський, О. А. Супруненко, П. С. Крахмальов, Ю. М. Кондрацький // Клин. онкология. – 2015. – № 2 (18). – С. 3–6. *Особистий внесок здобувача: вивчив та узагальнив безпосередні результати застосування внутрішньоартеріальної хіміотерапії в поєднанні з променевою терапією.*

6. Современные подходы к лечению больных раком пищевода / В. Л. Ганул, С. И. Киркилевский, С. Н. Крахмалев, П. С. Крахмалев, Ю. Н. Кондрацкий, С. Л. Зайцев, Р. И. Фридель // Архів кліні та експерим.

медицини. – 2013 – Т. 22, № 1. – С. 6–10. *Особистий внесок здобувача: проаналізував літературні дані та результати лікування хворих на рак верхньої третини стравоходу.*

7. Необходимость и выбор неоадьювантной терапии у больных раком пищевода / В. Л. Ганул, С. И. Киркилевский, С. Н. Крахмалев, П. С. Крахмалев, Ю. Н. Кондрацкий, С. Л. Зайцев, Р. И. Фридель // Клиническая онкология. – 2012. – № 6 (2). – С. 16–19. *Особистий внесок здобувача: провів ретроспективний аналіз результатів лікування хворих на рак стравоходу.*

8. Лікування хворих на рак верхньої третини стравоходу / Ю.М. Кондрацький, В. Л. Ганул, С. І. Кіркільєвський, С. Л. Зайцев, Р. І. Фридель, О.А. Супруненко, П. С. Крахмальов // Клиническая онкология. – 2011. – № 4 (4). – С. 1–3. *Особистий внесок здобувача: описав методику проведення внутрішньоартеріальної хіміотерапії.*

9. Современные подходы к лечению рака пищевода / Ю. Н. Кондрацкий, С. И. Киркилевский, С. Л. Зайцев, П. С. Крахмалев, С. Н. Крахмалев, Р. И. Фридель, И. В. Розумейко, А. А. Супруненко // Клиническая онкология. – 2014. – № 3 (15). – С. 18–21. *Особистий внесок здобувача: оцінив ефективність хіміопроменевої терапії.*

10. Комбинированное лечение рака верхней части внутригрудного отдела пищевода / В. Л. Ганул, С. И. Киркилевский, С. Н. Крахмалев, П. С. Крахмалев, Ю. Н. Кондрацкий, С. Л. Зайцев, Р. И. Фридель // XII з'їзд онкологів України: (матеріали з'їзду), 20–22 вересня 2011 р., Судак, АР Крим. – Клиническая онкология. – 2011. – Спец. вып. 2. – С. 48.

11. Влияние неоадьювантной терапии на выживаемость больных раком пищевода / В. Л. Ганул, С. И. Киркилевский, С. Н. Крахмалёв, П. С. Крахмалёв, Ю. Н. Кондрацкий, С. Л. Зайцев, Р. И. Фридель // XII з'їзд онкологів України : (матеріали з'їзду), 20–22 вересня 2011 р., Судак, АР Крим. – Клиническая онкология. – 2011. – Спец. вып. 2. – С. 46.

12. Фридель Р. І. Передопераційна хіміопроменева терапія в лікуванні хворих на рак стравоходу / Р. І. Фридель // Іновації діагностики та лікування хворих на злоякісні пухлини : тези наук-практ. конф. з міжнар. участю (для молодих вчених), 27 березня 2014 р., Київ. – Клиническая онкология. – 2014. – № 2 (14). – С. 98.

13. Фридель Р. І. Доопераційна хіміопроменева терапія з внутрішньо-артеріальним введенням цитостатиків у хворих на рак внутрішньогрудного відділу стравоходу / Р. І. Фридель // Сучасна онкологія: діагностика та лікування : тези наук.-практ. конф. з міжнар. участю (для молодих вчених), 17 квітня 2015 р., Київ. – Клин. онкологія. – 2015. – № 2 (18). – С. 82–83.

14. Неоад'ювантна хіміопроменева терапія з внутрішньоартеріальним введенням хіміопрепаратів у лікуванні хворих на рак стравоходу / Р. І. Фридель, Ю. М. Кондрацький, О. І. Лебедева, С. Л. Зайцев, О. А. Супруненко, І. В. Разумейко // Сучасні підходи в лікуванні онкологічних хворих : тези всеукр. наук. – практ. конф. з міжнар. участю, (Вінниця, 21–22 травня 2015 р.). – Вінниця, 2015. – С. 197–198.

15. Фридель Р. І. Неоад'ювантна хіміопроменева терапія з внутрішньо-артеріальним введенням цитостатиків у хворих на рак внутрішньогрудного відділу стравоходу / Р. І. Фридель // Перспективи діагностики та лікування онкологічної патології : матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених, 18 березня 2016 р., Київ – Клин. онкологія. – 2016. – № 2 (22). – С. 78–79.

16. Фридель Р. І. Неоад'ювантна хіміопроменева терапія з внутрішньо-артеріальним введенням цитостатиків у хворих на рак стравоходу / Р. І. Фридель // Діагностика та лікування злоякісних пухлин органів черевної порожнини : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 11–12 червня 2015 р., Київ. – Клин. онкологія. – 2015. – № 3 (19). – С. 95.

17. Неоад'ювантна хіміопроменева терапія з внутрішньоартеріальним введенням цитостатиків у хворих на рак стравоходу / С. І. Кіркільевський, Р. І. Фридель, Ю. М. Кондрацький, П. С. Крахмальов // XIII з'їзд онкологів та радіологів України : (матеріали з'їзду), 26–28 травня 2016 р., м. Київ. – Укр. радіол. журн. – 2016. – Додаток 1. – С. 38.

АНОТАЦІЯ

Фридель Р. І. Неоад'ювантна хіміопроменева терапія з внутрішньо-артеріальним введенням цитостатиків у лікуванні хворих на рак внутрішньогрудного відділу стравоходу. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 «Онкологія». – Національний інститут раку МОЗ України, Київ, 2017.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню показників виживаності хворих на рак стравоходу шляхом застосування внутрішньоартеріального введення цитостатиків в поєднанні з променевою терапією в неоад'ювантному лікуванні.

З метою підвищення ефективності лікування хворих на рак стравоходу у науково-дослідному відділі пухлин органів грудної порожнини Національного інституту раку було розроблено і впроваджено методику внутрішньоартеріальної селективної хіміотерапії. Для оцінки методу проведено рандомізоване дослідження, в якому порівняна ефективність неоад'ювантної хіміопроменевої терапії з внутрішньоартеріальним або внутрішньовенним введенням цитостатиків.

Неоад'ювантна хіміопроменева терапія з внутрішньоартеріальним введенням цитостатиків порівняно із стандартною хіміопроменевою терапією раку стравоходу не відрізняється за частотою та характером токсичних ускладнень ($p > 0,05$). При застосуванні доопераційної хіміопроменевої терапії із внутрішньоартеріальним введенням цитостатиків спостерігається тенденція до збільшення частоти повних регресій на 5,5 %, часткових регресій – на 20,23 % та підвищення резектабельності раку стравоходу на 8,5 % – порівняно із стандартною хіміопроменевою терапією. Використання хіміопроменевої терапії з внутрішньоартеріальним введенням цитостатиків порівняно із стандартною хіміопроменевою терапією раку стравоходу не відрізняється за частотою та характером післяопераційних ускладнень та післяопераційної летальності ($p > 0,05$).

Застосування внутрішньоартеріального введення цитостатиків в комплексному лікуванні хворих на рак внутрішньогрудного відділу стравоходу достовірно підвищує однорічну виживаність з 55,8 до 81,0 %; дворічну з 33,1 до 58,8 % ($p < 0,05$) порівняно із стандартною хіміопроменевою терапією.

Ключові слова: рак стравоходу, неоад'ювантна хіміопроменева терапія, внутрішньоартеріальна хіміотерапія, променева терапія, ангиографія.

ABSTRACT

Frydel R. I. Neoadjuvant chemoradiotherapy with intraarterial administration of cytostatics in the treatment of patients with intrathoracic esophagus cancer. – Manuscript.

Dissertation for the degree of a Candidate of Medical Sciences in the specialty 14.01.07 "Oncology". – National Cancer Institute, Ukraine Health Ministry, Kyiv, 2017.

The dissertation is devoted to increase survival indices of patients with esophageal cancer by the use of intraarterial administration of cytostatics in combination with radiotherapy in neoadjuvant treatment.

In order to increase the effectiveness treatment patients with esophageal cancer in the Department tumors of research the thoracic cavity in the National Cancer Institute, the method of intraarterial selective chemotherapy was developed and implemented. To evaluate the method, a randomized trial was conducted comparing the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy with intraarterial or intravenous administration cytostatics.

Neoadjuvant chemoradiotherapy with intraarterial administration of cytostatics, compared with standard chemo-rays of esophageal cancer, does not differ in frequency and nature of toxic complications ($p>0.05$). When applying preoperative chemo-radiation therapy with intraarterial administration of cytostatics, a tendency towards an increase in the frequency of complete regressions of 5.5 %, partial regressions of 20.23 %, and an increase in the resectability of esophageal cancer by 8.5 %, as compared with standard chemo-radiation therapy, is observed. The use chemo-radiation therapy with intraarterial administration of cytostatics in comparison with standard chemo-rays therapy for esophageal cancer does not differ in frequency and type of postoperative complications and postoperative lethality ($p>0.05$).

The use of intraarterial administration of cytostatics in the complex treatment of cancer patients in the intrathoracic area of the esophagus significantly increases one-year survival from 55.8 to 81.0 %; two years from 33.1 to 58.8 % ($p<0.05$) compared to standard chemoradiation therapy.

Key words: esophageal cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, intraarterial chemotherapy, radiotherapy, angiography.

Підп. до друку 06.12.2017. Формат 60×84/16. Папір офс.
Офс. друк. Ум. друк. арк. 1,16. Обл. вид. арк. 1,25.
Тираж 100 прим. Замовлення № 175 -1.

Видавець і виготівник
Національний авіаційний університет
03680, Київ–58, пр-т Космонавта Комарова, 1.

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру серія ДК № 977 від 05.07.2002