

Винахід належить до медицини, а саме до онкології.

Лікування хворих з не резектабельними рецидивами раку прямої кишки є паліативним і полягає у або самостійному застосуванні хіміотерапії або в поєднанні з променевою терапією.

Контроль за ефективністю лікування звичайно здійснюється за допомогою складного комплексу методів: дослідження *per rectum*, *per vaginam*, фіброколоноскопії, ультразвукового дослідження (УЗД) тазу, комп'ютерної томографії (КТ). За результатами динамічних спостережень визначається характер відповіді пухлини на проведене лікування - прогресія, стабілізація, часткова або повна регресія. Точність цього комплексного методу складає 85%, а специфічність, тобто можливість відрізнити пухлинну тканину від сполученої тканини та змін, які виникли під впливом попереднього лікування - всього 53,5%. Гіпердіагностика у визначенні специфічності відзначається в 10,7%, гіподіагностика - в 35,7% випадків [2]. Крім того, застосування КТ додає свій внесок до променевого навантаження на організм хворого. Цей комплекс методів лише констатує стан хворого на момент обстеження і не дає змоги прогнозувати термін появи рецидиву захворювання.

Тому більш простим та адекватним методом контролю за ефективністю лікування з одночасним прогнозуванням швидкості рецидивування вважається визначення вмісту в біологічних рідинах організму різноманітних пухлинних маркерів [3]. Оскільки практично не існує таких антигенних детермінант пухлинних клітин, яких не було б й у нормальних клітин організму, при дослідженні вмісту пухлинних маркерів мова йде про пухлино-асоційовані антигени, зокрема при новоутвореннях шлунково-кишкового тракту найчастіше про а-фетопротеїн, раково-ембріональний антиген (РЕА), СА 19-9, СА 72.4, СА 242.

Дослідження вмісту гуморальних пухлинних маркерів дає змогу:

- з великим ступенем вірогідності судити про наявність пухлинного процесу;
- судити про стадію захворювання;
- контролювати ефективність лікування (хіміопроменевої терапії);
- прогнозувати можливість рецидивування та метастазування;
- визначити наявність або відсутності ремісії.

За прототип прийнято спосіб визначення в сироватці крові вмісту раково-ембріонального антигену в процесі лікування хворих з не резектабельними первинними пухлинами та рецидивами раку прямої кишки (Horwich A., Ross G. Circulating tumor markers //Principles of molecular oncology. Eds. Brouchud M.H. et al.-Totowa, N.-Jersey: Humana Press, 2000.-P.111-124).

Перевагою прототипу є можливість стандартизації способу за допомогою радіо-імунологічних або імуноферментних наборів для визначення вмісту РЕА та прогнозування реакції пухлини після першого курсу лікування у хворих зі зменшенням вмісту РЕА на 50%.

Недоліками прототипу є:

1. Недостатня чутливість. Підвищення вмісту РЕА спостерігається тільки у 50-65% хворих на колоректальний рак [5];
2. Недостатня специфічність. Помірне підвищення вмісту цього пухлинного маркеру може відбуватися у 10-50% хворих і з не пухлинними захворюваннями (хвороби печінки та жовчного міхура, панкреатити, виразкові коліти, хвороба Крона, муковісцидоз, запальні процеси легень та ін) [6];
3. Неможливість кількісно спрогнозувати тривалість ремісії.

Тому для способу, що заявляється, як високоспецифічний пухлинний маркер був обраний один з факторів ангіогенезу. Для забезпечення росту судин в пухлині та утворення капілярної сітки навколо неї, клітини новоутворення виробляють медіатори ангіогенезу - білкові субстанції, під впливом яких відбувається цей складний процес. Серед них найбільший вплив на процес ангіогенезу має фактор росту ендотелія судин (ФРЕС), який синтезується стромою пухлини і має здатність накопичуватись у сироватці крові [7]. Під впливом хіміо- або променевої терапії інтенсивність неоваскуляризації може знижуватися, зменшуватися розмір пухлини, й, відповідно, вміст ФРЕС.

В основу винаходу поставлена задача створення способу прогнозування тривалості ремісії при лікуванні хворих з нерезектабельними рецидивами раку прямої кишки шляхом створення рівняння регресії, в якому кількісно зв'язуються зміни вмісту пухлинного маркеру ФРЕС в сироватці крові та строк ремісії, що дозволить спрогнозувати тривалість ремісії у місяцях для кожного окремого хворого.

Поставлена задача вирішується таким чином:

У хворих з нерезектабельними рецидивами раку прямої кишки проводиться декілька курсів хіміопроменевої терапії. Курси хіміопроменевої терапії повторюють при позитивному характері відповіді пухлини на лікування (за шкалою ВООЗ - стабілізація або регресія) через 1,5-2 місяці.

У хворих до початку та по закінченні кожного курсу лікування проводиться визначення вмісту ФРЕС в сироватці крові за описаною методикою [8] і підраховується різниця величини вмісту ФРЕС у сироватці крові до початку та по закінченні курсів лікування, потім обчислюється тривалість ремісії за рівнянням регресії.

Рівняння регресії із визначенням її коефіцієнтів створене на основі математичного моделювання даних за змінами вмісту ФРЕС, отриманими в динаміці лікування, і встановленої тривалості ремісії у 42 хворих.

$$Y = 12,5 + 6,65 \left[\left(\frac{A - 450}{450} \right) \cdot \left(\frac{B - 100}{100} \right) \right]^2$$

де:

Y - тривалість ремісії (у місяцях);

A - величина вмісту ФРЕС до початку лікування (нг/мл);

B - різниця між величинами вмісту ФРЕС до початку та по закінченні курсів лікування (нг/мл);

12,5; 6,65 - розрахункові постійні коефіцієнти рівняння регресії.

450;100 - похибка у визначенні тривалості ремісії за запропонованим розрахунковим методом складає $\pm 1,8$ міс.

Перевагами даного способу визначення тривалості ремісії при лікуванні хворих з рецидивами раку прямої кишки є висока специфічність (значне вірогідне збільшення вмісту ФРЕС відзначається у 100% хворих),

можливість кількісного прогнозування тривалості ремісії захворювання в місяцях та достатньо висока точність - збіг реально визначених та спрогнозованих строків ремісії спостерігається у 89,6% хворих.

Приклади конкретного використання заявленого винаходу:

1. Хворий Ш., 57 років, № історії хвороби 4532.

Хворого було прооперовано 30.01.1995 року з приводу раку прямої кишки (T₄N₀M₀). Повторно поступив у відділення абдомінальної онкології 18.06.2000р. При огляді rectum в області заднього напівкола анастомозу спостерігається пухлинний інфільтрат з розповсюдженням на крижову кістку, без чітких меж. За результатами фіброколоноскопії на 8-9см від ануса ректосигмоанастомоз звужено, для апарата він непрохідний, слизова оболонка інфільтрована, місцями з виразками, кровоточить при біопсії. При ірігоскопії анастомоз звужений, ригідний, непрохідний для барію. Цитологічний висновок дослідження пунктату інфільтрату: №2857 від 20.06.2000р. - елементи аденокарциноми з дистрофічними змінами. При УЗД - печінка без особливостей, здухвинні лімфовузли не збільшені, сечовий міхур і простата не змінені. При КТ - легені і печінка без вогнищевих утворень. Сечовий міхур без особливостей, стінка прямої кишки потовщена до 1,4-1,7см, більше по задній стінці є уступок 5,4x4,2см, інфільтрація малого тазу зліва, м'язів малого тазу по задньо-лівій стінці, сім'яних везикул зліва. Лімфовузел праворуч до 2,2см, ліворуч - 1,0см.

З 2.06.2000р. по 1.09.2001р. проведено шість курсів хіміопроменевої терапії. За даними УЗД, КТ та фіброколоноскопії у хворого зареєстрована стабілізація пухлинного процесу із зменшенням обсягу пухлини. Рівень ФРЕС перед початком лікування складав 651нг/мл, після закінчення - 261нг/мл.

З моменту закінчення курсів лікування (1.09.2001р.) по 15.03.2003р. хворий живе без наявності симптомів рецидиву раку прямої кишки. Визначена за запропонованим методом тривалість ремісії складає 17,95міс. Реальна тривалість ремісії складає 18міс.

2. Хвора К., 46 років, № історії хвороби 1167.

Хворій 24.06.1998р. виконана передня резекція прямої кишки з приводу раку (T₄N₀M₀). У лютому 1999р. з приводу рецидиву раку прямої кишки виконано операцію Кеню-Майлса. В 1999-2000р.р. хворій проведено 4 курси хіміопроменевої терапії (сумарна доза опромінення 60Гр).

В липні 2000р. повторно поступила для хіміотерапевтичного лікування. За даними КТ в порожнині малого тазу є утворення на місці видаленої прямої кишки, яке не відокремлюється від шийки матки, з нечіткими контурами. Цитологічне - комплекси ракових клітин. З 03.07.2000р. 25.01.2002р. проведено п'ять курсів внутрішньо-артеріальної хіміотерапії. За даними комплексного дослідження, включаючи КТ, УЗД, мануальні методи, зареєстрована стабілізація пухлинного процесу.

Рівень ФРЕС до початку та по закінченні лікування складав відповідно 543нг/мл і 271нг/мл. З моменту закінчення курсів хіміотерапії (25.01.2002р.) по 15.03.2003р. хвора живе без наявності ознак рецидиву захворювання. Визначена за запропонованим методом тривалість ремісії складає 14,86міс. Реальна тривалість ремісії складає практично 14 місяців.

Таким чином, спосіб прогнозування тривалості ремісії при лікуванні хворих з не резектабельними рецидивами раку прямої кишки дає змогу кількісно визначити цей показник відразу після закінчення курсів лікування з достатньо високим ступенем точності та 100% специфічністю.

Джерела інформації:

1. Владимиров В.А., Хирургическое и комбинированное лечение местных рецидивов рака прямой кишки: Автореф. ... канд.мед.наук.- К., 1983. - 25с.

2. Farouk R., Nelson H., Radice E. et al. Accuracy of computed tomography in determining tumor resectability for locally advanced primary or recurrent colorectal cancers //Am. J. Surg.-1998.- Vol.175, Issue 4.-P.283-287.

3. Berglund A., Molin D., Larsson A. et al. Tumour markers as early predictors of response to chemotherapy in advanced colorectal carcinoma //Ann. of Oncol.-2002.-V.13.-P.1430-1437.

4. Horwich A., Ross G. Circulating tumor markers //Principles of molecular oncology. Eds. Bouchud M.H. et al.- Totowa, N.-Jersey: Humana Press, 2000.-P. 1211-1244 (прототип).

5. Белохвостов А.С., Румянцев А.Г. Онкомаркеры. Молекулярно-генетические, иммунохимические, биохимические анализы.-М.: Макс-Пресс, 2002.-81С.

6. Colleoni M., Rocca A., Sandri M.T. et al. Low-dose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastasis breast cancer: antitumor activity and correlation with vascular endothelial growth factor //Ann.ofOncol.-2002.-V. 13. -P.73-80.

7. Новак О.Є., Лисняк І.О., Чехун В.Ф. Ангіогенез у розвитку злоякісних пухлин: теоретичні і практичні аспекти //Онкологія.-2002.-Т.4, №4.-С.244-251.

8. Алистратов А.В., Лисняк И.А., Яценко С.М., Винницкий В.Б. Зависимость уровня фактора роста эндотелиальных клеток в сыворотке крови от характера роста карциномы 3 LL у мышей линии C57B16 //Эксперим. онкол.-2002.-Т.24, №1.-С.64-68.